



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Александра Г. Минић

**3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они  
као прекурсори у синтези нових  
хетероцикличних деривата фероцена**

Докторска дисертација

*Ментор: др Драгана Стевановић, научни сарадник*

Крагујевац, 2019. године

## Идентификациона страница докторске дисертације

### I. Аутор

Име и презиме: **Александра Г. Минић**

Датум и место рођења: **26.06.1989. год., Крагујевац**

Садашње запослење: **асистент (ужа научна област: Органска хемија и биохемија),  
Факултет техничких наука у Косовској Митровици, Универзитет у Приштини**

### II. Докторска дисертација

Наслов: **3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они као прекурсори у синтези нових хетероцикличних деривата фероцена**

Број страница: **192**

Број слика: **41**

Број схема: **71**

Број табела: **18**

Број библиографских јединица: **352**

Установа и место где је рад израђен: **Природно-математички факултет, Крагујевац**

Научна област (УКД): **Хемија (54), Органска хемија (547)**

Ментор: **др Драгана Д. Стевановић**

### III. Оцена и одбрана

Датум пријаве теме: **13.09.2017. год.**

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

1. **Др Драгана Д. Стевановић, научни сарадник (ментор)  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Научна област: Хемија**
2. **Др Милан Јоксовић, редовни професор  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Ужа научна област: Органска хемија**
3. **Др Нико Радуловић, редовни професор  
Природно-математички факултет, Ниш  
Ужа научна област: Органска хемија и биохемија**

Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

1. **Др Милан Јоксовић, редовни професор (председник комисије)  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Ужа научна област: Органска хемија**
2. **Др Иван Дамљановић, научни сарадник  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Научна област: Хемија**
3. **Др Данијела Илић Коматина, доцент  
Факултет техничких наука, Косовска Митровица  
Ужа научна област: Органска хемија и биохемија**

Датум одбране докторске дисертације:

## Комисија

---

Др Милан Јоксовић, редовни професор

*(председник комисије)*

Природно-математички факултет,

Универзитет у Крагујевцу

*Ужа научна област: Органска хемија*

---

Др Иван Дамљановић, научни сарадник

Природно-математички факултет,

Универзитет у Крагујевцу

*Научна област: Хемија*

---

Др Данијела Илић Коматина, доцент

Факултета техничких наука у Косовској Митровици,

Универзитет у Приштини

*Ужа научна област: Органска хемија и биохемија*

*“You have to try the impossible  
to achieve the possible”*

**Hermann Hesse**



## Захвалница

Ова докторска дисертација је рађена у Институту за хемију Природно-математичког факултета, Универзитет у Крагујевцу, под менторством др Растка Вукићевића, редовног професора Природно-математичког факултета у периоду од 2014 године до 2017 године. Након одласка професора др Растка Д. Вукићевића у пензију, руководство над израдом ове докторске дисертације преузела је др Драгана Д. Стевановић, научни сарадник Природно-математичког факултета. Овом приликом желим да мојим менторима изразим неизмерну захвалност за указану помоћ и подршку коју су ми пружили у свим фазама израде ове дисертације.

Захваљујем се др Милану Јоксовићу, редовном професору Природно-математичког факултета у Крагујевцу, др Ивану Дамљановићу, научном сараднику Природно-математичког факултета у Крагујевцу и др Данијели Илић Коматини, доценту Факултета техничких наука у Косовској Митровици за корисне савете и сугестије током израде и писања ове дисертације.

Посебно се захваљујем својим колегама из лабораторије Анки, Јовани и Марку на феноменалној атмосфери у лабораторији, на великом разумевању, на изванредној сарадњи и свесрдној помоћи коју су ми указивали током израде ове дисертације.

Захваљујем се свим колегама из Института за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу који су на било који начин допринели изради ове дисертације.

Захваљујем се др Горану А. Богдановићу, научном саветнику Института за нуклеарне науке „Винча“ на урађеним кристалографским анализама и тумачењу тих резултата описаних у овом раду.

Желим да изразим посебну захвалност др Матијасу Дохе, професору Факултета биотехничких наука, Универзитет у Генту, Белгија (Matthias D'hooghe, Faculty of Bioscience Engineering, Gent University, Belgium) као и целој SynBioC групи на изванредној сарадњи и пријатељству.

Истраживања урађена током израде ове докторске дисертације део су пројекта „Нове електрохемијске и хемијске методе у синтези органских једињења од интереса за медицину и хемију материјала“ бр. ОИ 172034, 2011-, руководилац проф. др Растко Д. Вукићевић (2011-2016), па др Иван Дамљановић (2017-), који се финансира средствима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Владе Републике Србије, на чему се срдечно захваљујем Министарству.

Посебну захвалност дугујем мојим родитељима, мом брату, мојој породици и мојим пријатељима за неизмерну подршку, љубав и разумевање коју су ми пружили током студија.

## Садржај

<b>1</b>	<b>Увод</b>	<b>1</b>
	<i>Општи део</i>	
<b>2</b>	<b>Фероцен и његови деривати</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Функционализација фероцена</b>	<b>4</b>
2.1.1	Електрофилне супституције	5
2.1.2	Директна металација	9
<b>2.2</b>	<b>Деривати фероцена као прекурсори у органској синтези</b>	<b>11</b>
2.2.1	Синтеза хетероцикличних деривата фероцена	12
2.2.2	Реакције купловања деривата фероцена	14
2.2.3	Нуклеофилне супституције на $\alpha$ -фероценил-угљенику	17
2.2.4	Реакције кондензације и циклизације деривата фероцена	18
<b>2.3</b>	<b>Примена фероценских деривата</b>	<b>23</b>
2.3.1	Примена деривата фероцена у области „паметних“ материјала	24
2.3.2	Фероценски деривати као катализатори у органској синтези	27
2.3.3	Примена деривата фероцена у индустрији	31
2.3.4	Примена фероценил-деривата у медицини	34
	<i>Наши радови</i>	
<b>3</b>	<b>3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они као прекурсори у синтези нових хетероцикличних деривата фероцена</b>	<b>51</b>
<b>3.1</b>	<b>3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они</b>	<b>52</b>
3.1.1	Синтеза полазних супстрата	53
<b>3.2</b>	<b>1-Арил-3-фенил-1-(3-фероценил-3-оксопропил)урее</b>	<b>54</b>
3.2.1	Синтеза 1-арил-3-фенил-1-(3-фероценил-3-оксопропил)урее	56
3.2.2	Механизам реакције	57
3.2.3	Структурна карактеризација	60
3.2.4	Редокс особине	61
<b>3.3</b>	<b>1-Арил-3-фенил-4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1H)-они</b>	<b>66</b>
3.3.1	Фероценил-1,3-кетоурее као прекурсори у синтези деривата пиримидин-2(1H)-она	66
3.3.2	3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они као прекурсори у синтези деривата пиримидин-2(1H)-она	67
3.3.2.1	Механизам реакције	73
3.3.2.2	Структурна карактеризација	73
<b>3.4</b>	<b>4-Фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини и 4-фероценилхинолини</b>	<b>77</b>

3.4.1	4-Фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини	78
3.4.1.1	Синтеза деривата 1,2,3,4-тетрахидрохинолина	78
3.4.1.2	Механизам реакције	80
3.4.1.3	Синтеза деривата 1,2,3,4-тетрахидрохинолина <i>one-pot</i> методом	83
3.4.1.4	Структурна карактеризација	84
3.4.2	4-Фероценилхинолини	86
3.4.2.1	Синтеза фероценил-деривата хинолина	87
3.4.2.2	Механизам реакције	89
3.4.2.3	Структурна карактеризација	93
<b>3.5</b>	<b>3-Арил-<i>N</i>-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имини</b>	96
3.5.1	Синтеза фероценил-деривата 1,3-тиазинан-2-имина	97
3.5.2	Механизам реакције	102
3.5.3	Структурна карактеризација	102
	<i>Експериментални део</i>	
<b>4.1</b>	<b>Опште напомене</b>	105
<b>4.2.</b>	<b>3-(Фениламино)-1-фероценилпропан-1-они</b>	106
4.2.1	Генерална процедура	106
4.2.2	Спектрална карактеризација	106
<b>4.3.</b>	<b>1-Арил-3-фенил-1-(3-фероценил-3-оксопропил)урее</b>	110
4.3.1	Генерална процедура	110
4.3.2	Спектрална карактеризација	110
<b>4.4</b>	<b>1-Арил-4-фероценил-3-фенилтетрахидропиримидин-2(1<i>H</i>)-они</b>	117
4.4.1	Генерална процедура	117
4.4.2	Спектрална карактеризација	118
<b>4.5.</b>	<b>4-Фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини</b>	128
4.5.1	Генералне процедуре	128
4.5.1.1	Општи поступак	128
4.5.1.2	<i>One-pot</i> поступак	129
4.5.2	Спектрална карактеризација	129
<b>4.6.</b>	<b>4-Фероценилхинолини</b>	140
4.6.1	Генерална процедура	140
4.6.2	Спектрална карактеризација	140
<b>4.7</b>	<b>3-Арил-<i>N</i>-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имини</b>	150
4.7.1	Генералне процедуре	150
4.7.1.1	Општи поступак	150

4.7.1.2	<i>One-pot</i> поступак	150
4.7.2	Спектрална карактеризација	151
	<i>Извод</i>	157
	<i>Summary</i>	163
	<i>Литература</i>	169
	<i>Биографија</i>	187
	<i>Списак радова</i>	189
	<i>Прилог</i>	

## Скраћенице

Ac	Ацетил
Ar	Арил
vs.	Наспрам (лат. <i>Versus</i> )
Bn	Бензил
CAN	Церијум-амонијумнитрат
CDCl <sub>2</sub>	Деутерисани хлороформ
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	Деутерисани бензен
C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N	Деутерисани пиридин
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Дихлорметан
CH <sub>3</sub> CN	Ацетонитрил
CHCl <sub>3</sub>	Хлороформ
CO	Угљен-диоксид
Cr	Циклопентадиенил
Cu(TMHD) <sub>2</sub>	Бакар-бис(2,2,6,6-тетраметил-3,5-хептадионат)
DFT	Теорија функционала густине
dppf	1,1'-Фероцендиил-бис(дифенилфосфин)
DDQ	2,3-Дихлоро-5,6-дицијано-1,4-бензохинон
DNK	Дезоксирибонуклеинска киселина
DMF	Диметилформаид
DMSO	Диметилсулфоксид
DCE	1,2-Дихлороетан
EtONa	Натријум-етоксид
Et	Етил
ER $\alpha$ (+)	Хормон зависни рецептори
ER $\alpha$ (-)	Хормон независни рецептори
Hex	Хексил
IPA	Изопропанол
HIV	Вирус хумане имунодефицијенције
<i>i</i> Pr	Изопропил
IR	Инфрацрвена спектроскопија
MW	Микроталасно зрачење

Me	Метил
MeO	Метокси
NMR	Нуклеарна магнетна резонанција
NfF	Нонафлуорбутансулфонил-флорид
NaHMDS	Натријум-бис(триметилсилил)амид
NH-Het	NH-хетероциклични фрагмент
PTSA	<i>p</i> -Толуенсулфонска киселина
PMDETA	<i>N,N,N',N''</i> -Пентаметилдиетилентриамин
Ph	Фенил
Rf	Ретенциони фактор (eng. <i>Retention factor</i> )
SCE	Засићена Каломелова електрода
с.т.	Собна температура
<i>t</i> -Bu	<i>Терц</i> -бутил
HSQC	Хетеронуклеарна моноквантна кохерентна анализа
HMBC	Хетеронуклеарна корелациона анализа преко више веза
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Тетраметилетилендиамин
TLC	Танкослојна хроматографија
TMSOTf	Триметилсилил-трифлуорометансулфонат
TFA	Трифлуорсирћетна киселина
THF	Тетрахидрофуран
TfO	Трифлат
Fc	Фероценил

# 1 Увод

Савремени приступ у дизајнирању и добијању нових лекова заснива се на развоју синтетичких методологија које би обезбедиле повезивање различитих фармакофора у један молекул са циљем да се побољша активност биоактивних делова. Већина хетероцикличних једињења су саставни део многих природних производа или су пак синтетисана у потрази за биолошки активним супстанцама. Узимајући у обзир чињеницу да су хетероцикли уобичајени структурни фрагменти већине комерцијалних лекова, јасно је зашто ови деривати имају важну улогу у модерном дизајну лекова. Увођење хетероцикличног фрагмента у молекул може значајно утицати на липофилност, поларност и способност грађења водоничних веза што може резултирати бољим фармаколошким, фармакокинетичким, токсиколошким и физичко-хемијским особинама потенцијалних лекова. Стога, синтеза хетероцикличних деривата је од посебног значаја за откриће и развој нових лекова [1]. Са друге стране, електронске и структурне особине фeroценске јединице обезбеђују специфичне физичко-хемијске карактеристике због чега једињења која садрже фeroценско језгро постају веома атрактивна са аспекта медицинске хемије. Ова једињења су нашла широку примену у различитим областима, али након открића да фeroценски фрагмент испољава антиканцерогену активност [2], деривати фeroцена су препознати као потенцијални фармаколошки активни агенси. Данас је познато да се увођењем фeroценил-групе у биоактиван молекул могу значајно побољшати његове биолошке особине [3-5]. Стога, у одељку *Општи део* ове докторске дисертације направљен је осврт на синтетичке могућности фeroцена и његових деривата као и на значај ових једињења.

Развој метода за синтезу нових биолошки активних фeroценских деривата је усмерен ка проналажењу нових експерименталних поступака за добијање молекулских хибрида који у својој структури обједињавају фeroценску јединицу са неком другом фармакофором попут хетероцикличног прстена. Циљ ове докторске дисертације био је управо развој методологија за синтезу хетероцикличних деривата који садрже фeroценску јединицу полазећи од одговарајућих Манихових (Mannich) база – 3-(ариламино)-1-фeroценилпропан-1-она. Полазне Манихове базе су синтетисане употребом ефикасних протокола који су развијени у оквиру наше истраживачке групе [6, 7]. Како су ова бифункционална једињења препозната као погодни супстрати за

конструкцију хетероцикличних прстенова, у оквиру ове докторске дисертације је испитан њихов синтетички потенцијал и постигнути резултати су представљени у одељку *Наши радови*. Захваљујући могућностима хемијских манипулација на карбонилној и амино-групи полазних супстрата, припремљене су четири серије хетероцикличних једињења које садрже фероценско језгро:

- 1-Арил-3-фенил-4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1*H*)-они;
- 4-Фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини;
- 4-Фероценилхинолини;
- 3-Арил-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имини.

Поред тога, приказане су могућности и ограничења развијених синтетичких метода са акцентом на реакционе механизме хемијских трансформација, а добијени производи су окарактерисани стандардним спектроскопским методама.

У одељку *Експериментални део* дати су експериментални подаци, укључујући опште процедуре за добијање горе наведених хетероцикличних деривата који садрже фероценско језгро, њихове спектралне податке и физичке особине.

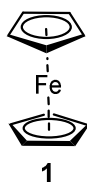
Резултати добијени током израде ове докторске дисертације публиковани су у оквиру четири научна рада у водећим међународним часописима. Сепарати радова дати су у *Прилогу*.



## **Општи део**

## 2 Фероцен и његови деривати

Откриће фероцена средином XX века подстакло је револуцију органометалне хемије. Фероцен (**1**) је први пут синтетисан 1951. године у лабораторијским условима, док је његова „сендвич“ структура потврђена 1952. године рендгенском структурном анализом (Слика 2.1) [8]. Јединствен цилиндричан молекул фероцена формирају два циклопентадиенска прстена координована за Fe(II)-јон. Врло брзо након открића, фероцен је привукао пажњу научне заједнице и заузео значајно место у свим областима хемије. Нови принципи грађења веза који су описани код молекула фероцена омогућили су развој координационе хемије и поставили темељ модерне органометалне хемије. Фероцен је постао симбол органометалне хемије и одржао је кључну улогу у овој области до данас.



Слика 2.1. Структура фероцена

Фероцен је ковалентно, неполярно једињење, нерастворно у води, а растворно у већини органских растварача (етар, алкохол, бензен итд.) и са високом тачком топљења (172,5 °C). Фероцен и његови деривати се одликују изразитом стабилношћу у аеробним и воденим срединама, а у већини случаја и при загревању до 400 °C [9].

Органометалне везе у фероценској јединици су веома стабилне у неоксидативним срединама што фероцен чини одличном градивном јединицом погодном за различите синтетичке трансформације коришћењем класичних метода органске синтезе. Једноставне и флексибилне хемијске модификације довеле су до брзог развоја хемије фероцена.

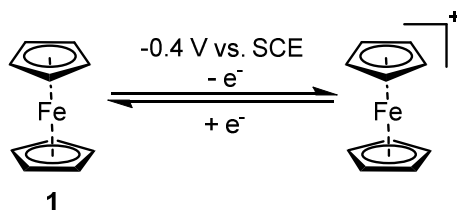


Схема 2.1. Оксидација фероцена

Фероцен лако подлеже оксидацији до ферицинијум-јона (Схема 2.1), реакцијама електрофилне супституције и реакцијама грађења везе угљеник-метал на којима се заснива синтеза великог броја деривата фероцена.

Захваљујући својим специфичним физичко-хемијским особинама, фероцен и деривати фероцена заузимају битно место у хемији материјала [10-12], припреми лиганата за асиметричну синтезу [13-15] и дизајну лекова [16, 17]. Заправо, увођење фероценске јединице у неки молекул може значајно утицати на особине новосинтетисаног молекула као што су растворљивост, хидрофобност и липофилност [18, 19].

Разноврсни деривати фероцена су припремљени и биолошки тестирани након открића цитотоксичних особина ферицинијум-јона [20, 21]. При том је утврђено да до оксидације фероценске јединице долази унутар неких живих ћелија или пак дејством ензима пероксидаза [22], чиме је фероценска јединица постала важна фармакофора у медицинској хемији [23, 24].

Поред наведеног, разноврсност фероценских деривата као и лакоћа оксидације фероценске јединице допринели су да ови молекули заузму значајан положај и у другим областима хемије међу којима су биохемија [24], електрохемија [25, 26], органска хемија [27], координациона хемија [28, 29], хемија полимера [30-32] и друге.

## 2.1 Функционализација фероцена

Функционализација фероцена заснива се на добро познатим чињеницама о хемијским особинама овог молекула. Као што је већ назначено, фероцен се лако оксидује до ферицинијум-јона при оксидационим потенцијалима од  $-0,225$  до  $-0,367$  V (зависно од растварача; Схема 2.2) [11, 12]. Међутим, за синтезу деривата фероцена су важне чињенице да фероцен има ароматичан карактер и да подлеже реакцијама директне металације. Ароматичан карактер се огледа у његовој високој реактивности у реакцијама електрофилне супституције [11, 12], а нарочито је интересантан податак да је фероцен у реакцијама Фридел-Крафтсовог (Friedel-Crafts) ациловања  $\sim 3 \times 10^6$  пута реактивнији него бензен [33]. Фридел-Крафтсово ациловање је стога најчешће коришћени иницијални корак у синтези фероценских деривата.

Употреба фероцена и његових деривата у органској синтези омогућена је захваљујући неочекивано великој стабилности фероценске јединице, тако да се могу

применити стандардне реакције органске хемије, како у бочном низу тако и на самом фероценском језгру, а да при том његова основна структура остане непромењена.

### 2.1.1 Електрофилне супституције

Након открића да фероцен подлеже Фридел-Крафтсовом ациловању [34], многе студије су показале да се овај молекул понаша као типичан ароматични систем подложен електрофилној супституцији. Међутим, реакције електрофилне супституције у случају фероцена су ограничене услед његове лаке оксидације до ферицинијум-јона, пре свега у реакцијама халогеновања и нитровања. Ипак, ове реакције су најчешће коришћене реакције за припрему фероценских деривата. Често су једињења добијена овим реакцијама прекурсори у синтези сложенијих молекула који садрже фероценско језгро.

Фридел-Крафтсово ациловање фероцена (**1**) је најчешће коришћена реакција електрофилне супституције. Различити ацил-халогениди реагују са фероценом у присуству алуминијум-хлорида као Луисове (Lewis) киселине дајући одговарајуће кетоне **2** (Схема 2.2) [35]. Ова реакција се може изводити и у присуству других Луисових катализатора [36, 37]. Непрекидно усавршавање метода за синтезу разноврсних ацил-фероцена је потврда важности ове реакције [38, 39].

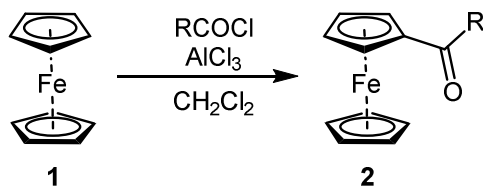


Схема 2.2. Фридел-Крафтсово ациловање фероцена

На примеру ациловања фероцена ацетил-хлоридом може се показати разлика у реактивности између два циклопентадиенска прстена у молекулу фероцена (**1**) [40]. Према томе, са првим ациловањем долази до потпуног деактивирања ацилованог прстена, али такође и до делимичног деактивирања несупституисаног прстена чиме се успорава његово даље ациловање. Уколико се пажљиво контролишу услови, моноациловање се може вршити селективно. Ациловање оба прстена фероцена којим се добија 1,1'-диацетилфероцен (**3**), такође је лако изводљиво уколико се фероцен полако додаје у дихлорметански раствор ацетил-хлорида и AlCl<sub>3</sub> (2 еквивалента ацетил-хлорида) (Схема 2.3). Ацилфероцени лако подлежу даљим хемијским

трансформацијама, тако да се ова једињења користе као прекурсори у синтези знатно комплекснијих деривата фероцена са потенцијалном применом у другим областима.

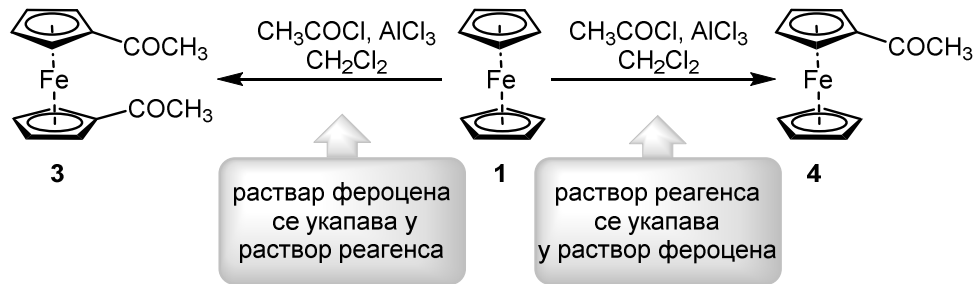


Схема 2.3. Фридел-Крафтсово моно- и диацетиловање фероцена

На схеми 2.4 дате су могућности трансформација ацетилфероцена (4). Редукцијом ацетилфероцена (4) добија се секундарни алкохол  $\text{FcCH}(\text{OH})\text{CH}_3$  (5) [41] који лако подлеже дехидратацији дајући винилфероцен (6) [42, 43]. Третирањем алкохола (добијених редукцијом ацилфероцена) са  $[\text{Ph}_3\text{C}]^+[\text{PF}_6]^-$  или хидролизом ацетата  $\text{FcCH}(\text{OAc})\text{R}$  (добијених из алкохола  $\text{FcCH}(\text{OH})\text{R}$ ) добијају се одговарајући фероценилкарбокатијони  $[\text{FcCHR}]^+$  типа I који су изоловани као  $\text{BF}_4^-$  и  $\text{PF}_6^-$  соли [44]. Једноелектродном оксидацијом винилфероцена (6) такође се генеришу ови карбокатијони [45]. Они могу да се посматрају као „искривљени“ катјонски комплекси  $\eta^6$ -фулвена типа I будући да се стабилизација врши делокализацијом позитивне шарже због чега долази до благог померања егзоцикличног карбокатијона према атому гвожђа (Схема 2.4) [46].

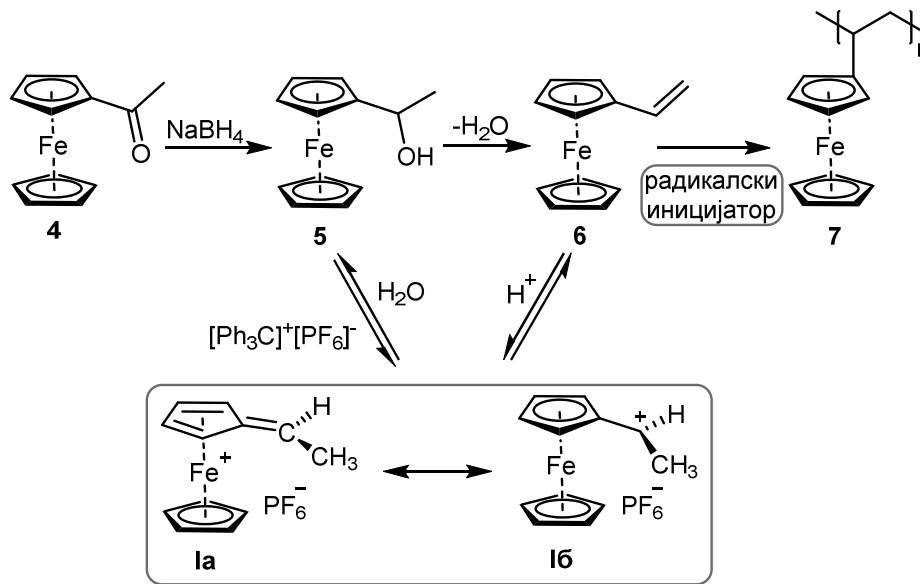


Схема 2.4. Синтетичке трансформације ацетилфероцена (4)

Депротоновањем  $\alpha$ -фероценилкарбонијум-соли типа **8** могу настати  $\alpha$ -фероценилкарбени **II**. Међутим ове врсте су веома нестабилне јер фероценил-група не може да стабилизује карбене [47]. Присуство интермеђерног карбена **II** је доказано реакцијом са  $S_8$  при чему се добија одговарајући тиокетон **9** (Схема 2.5). Реакција са сумпором је праћена NMR спектроскопијом, а доказ генерисања  $\alpha$ -фероценилкарбена **II** је уочен сигнал на хемијском померању  $\delta = 315$  ppm у  $^{13}C$  NMR спектру [48].

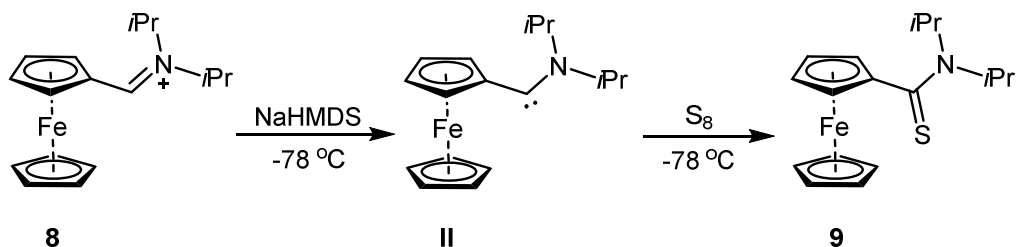


Схема 2.5. Спектроскопска карактеризација  $\alpha$ -фероценилкарбена **II**

Третирањем ацетилфероцена (**4**) са фосфорокси-хлоридом у диметилформамиду настаје (2-формил-1-хлорвинил)фероцен (**10**; Схема 2.6). У следећем кораку се врши дехидрохлоровање коришћењем воденог раствора натријум-хидроксида у диоксану при чему настаје фероценилацетилен (**11**; Схема 2.6) [49].

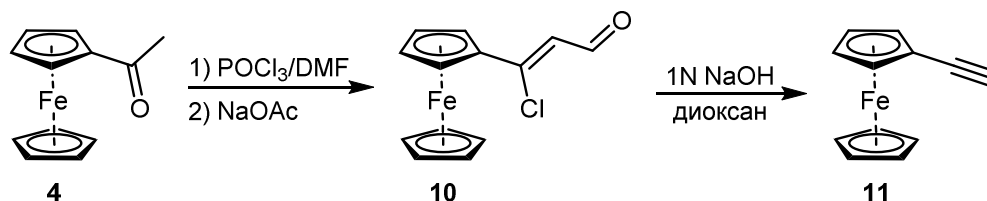


Схема 2.6. Хемијска трансформација ацетилфероцена (**4**) до фероценилацетилена (**11**)

Фероцен (**1**) реагује са угљен-диоксидом у присуству  $AlCl_3$  (Схема 2.7) [50, 51], и као производ процеса карбоксиловања добија се фероценилкарбоксилна киселина (**12**).

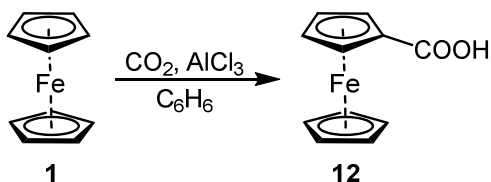


Схема 2.7. Карбоксиловање фероцена (**1**)

Синтеза  $N,N$ -диметиламинометилфероцена (**13**) је постигнута реакцијом фероцена са бис(диметиламино)метаном у глацијалној сирћетној киселини и у присуству фосфорне киселине (Схема 2.8) [52, 53]. Добијени  $N,N$ -

диметиламинометилфероцен (**13**) преводи се квантитативно у со **14** дејством метил-јодида у метанолу (Схема 2.8).

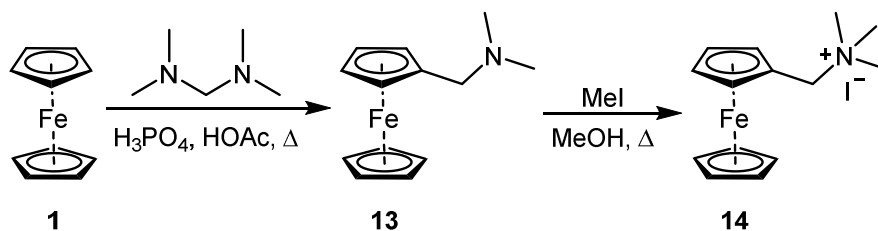


Схема 2.8. Синтеза фероценил-соли **14**

Кватернерна амонијумова со **14** је веома реактивна и погодна за синтетичке трансформације до високофункционалних фероценских деривата (Схема 2.9). Тако, диметил-малонат реагује са **14** у присуству натријум-етоксида при чему се добијају одговарајући естри **15** који хидролизом и декарбоксилацијом дају фероценилпропионску киселину (**16**), док цијаниди реагују са **14** дајући фероценилацетонитрил (**17**) који се може превести у одговарајућу киселину **18** реакцијом хидролизе (Схема 2.9).

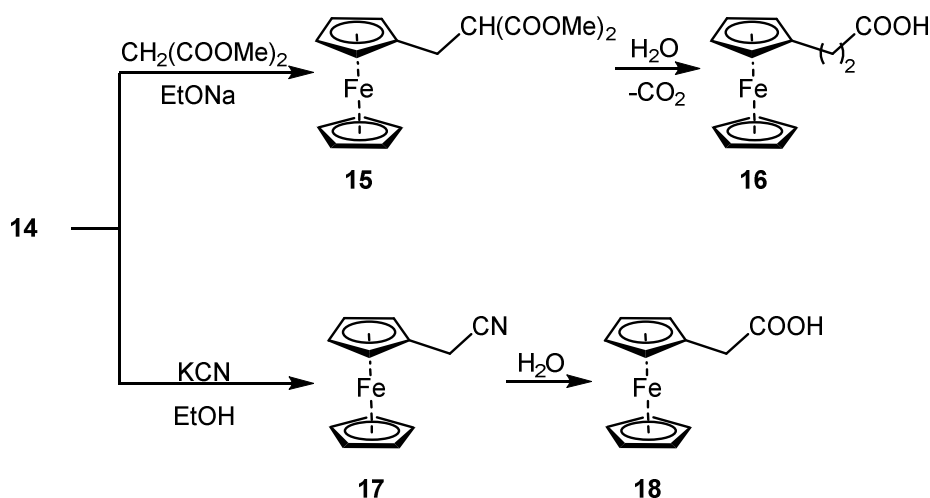


Схема 2.9. Синтеза неких фероценилкарбоксилних киселина из соли **14**

Вилсмајеровом (Vilsmeier) реакцијом успешно се добија фероценилкарбалдехид (**19**) [54]. У овој реакције Вилсмајеров реагенс, који се генерише из диметилформамида и фосфорокси-хлорида, врши електрофилни напад на фероцен (**1**) градећи иминијум-јон **III** који хидролизом даје фероценилкарбалдехид (**19**; Схема 2.10).

Фероценилкарбалдехид (**19**) учествује у различитим кондензационим реакцијама због чега је овај алдехид важан супстрат за синтезу фероценских деривата.

Кондензацијом фероценилкарбалдехида са аминима настају имини [55, 56] који су корисна једињења у синтези сложенијих молекула [57-61]. Фероценилкарбалдехид (**19**) подлеже базно-катализованим алдолним кондензацијама при чему се добијају деривати који садрже двоструку везу конјуговану са фероценским језгром [62-66].

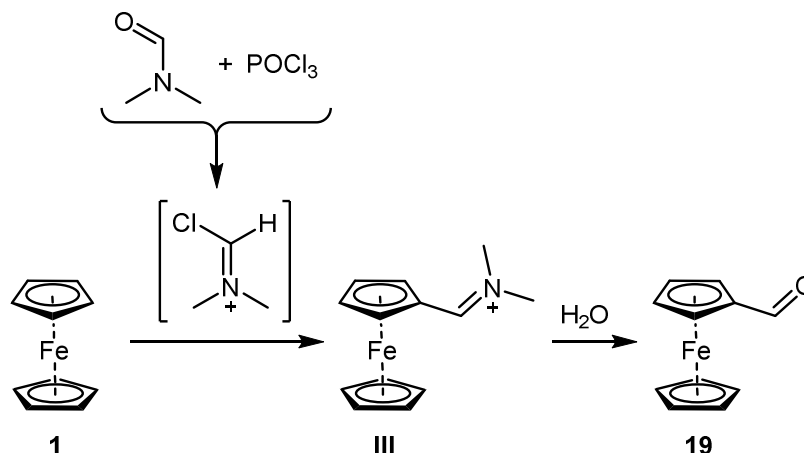


Схема 2.10. Вилсмајерова синтеза фероценилкарбалдехид (**19**)

Фероцен (**1**) реагује са фенол-изоцијанатом (**20**) у присуству  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (Схема 2.11). Производ овог процеса је одговарајући фероцениламид **21**. Ова трансформација је најефикаснија када се употреби 10 мол-еквивалента киселине [67].

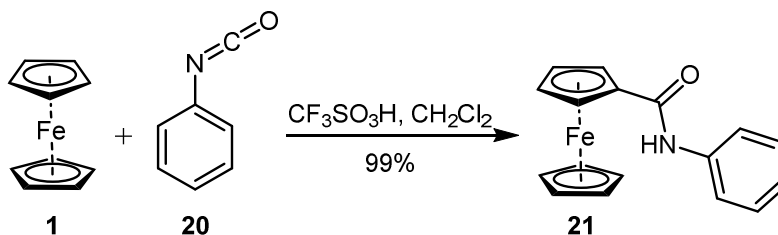


Схема 2.11. Синтеза фероцениламида **21**

### 2.1.2 Директна металација

Реакције директног увођења метала у молекул фероцена представљају општи синтетички поступак за грађење органометалних једињења фероцена који су важни реагенси за добијање многих монофункционалних и дифункционалних фероценских деривата. У случају фероцена, директна металација подразумева пре свега добијање органолитијумових једињења фероцена. Увођење литијума у молекул фероцена (**1**) врши се најчешће помоћу *n*-бутиллитијума. Како фероцен има два еквивалентна



циклопентадиенска прстена, производ је 1,1'-фероценилдилитијум (**22**; Схема 2.12) [68]. 1,1'-Фероценилдилитијум (**22**) се ретко изолује, већ се добија у раствору и одмах користи у жељеној реакцији. На пример, органолитијумов реагенс **22** реагује са угљендиоксидом и даје одговарајућу 1,1'-фероценилдикарбоксилну киселину (**23**; Схема 2.13) [68].

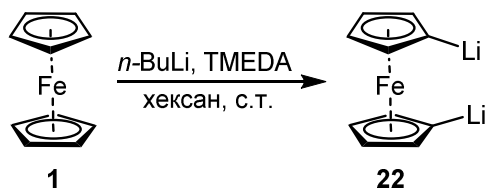


Схема 2.12. Припрема 1,1'-фероценилдилитијум (**22**)

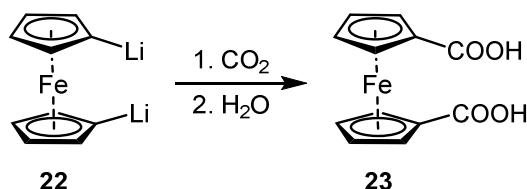


Схема 2.13. Синтеза 1,1'-фероценилдикиселине (**23**)

Синтеза 1,1'-фероценил(дифенилфосфина) (**24**) постиже се тако што се раствору фероцена (**1**) у *n*-хексану дода *n*-BuLi (2,2 мол-еквивалента) и TMEDA (2,4 мол-еквивалента) (Схема 2.14). Након мешања на собној температури преко ноћи при чему се формира 1,1'-фероценилдилитијум (**22**), у реакциону смешу се дода електрофил – дифенилфосфин-хлорид (Схема 2.14) [69]. Применом ове процедуре могу се добити и други дисупституисани деривати фероцена сукцесивним купловањем 1,1'-фероценилдилитијума (**22**) са угљениковим, фосфорним, сумпорним и халогенским електрофилима [69]. Како су органолитијумови реагенси осетљиви на ваздух и влагу, реакција се изводи у инертној атмосфери и анхидрованим условима.

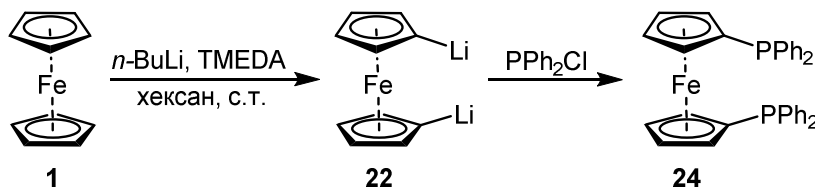
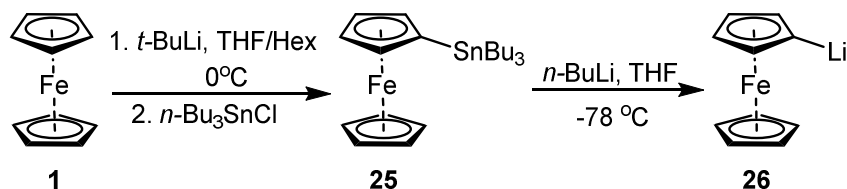


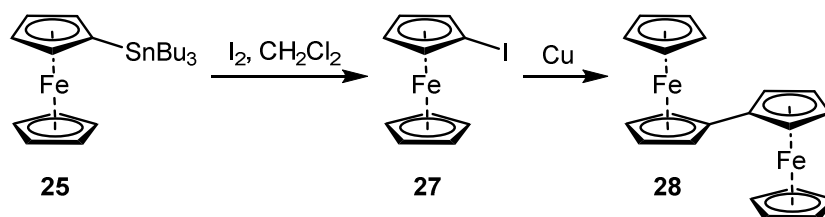
Схема 2.14. Синтеза 1,1'-фероценил(дифенилфосфина) (**24**)

Контролисањем реакционих услова успешно се може синтетисати интермедијерни реагенс фероцениллитијум (**26**) који купловањем са разноврсним

електрофилима даје моносупституисане деривате фероцена [69-71]. Погодна метода за добијање фероцениллитијума представљена је на схеми 2.15. Фероцен (**1**) реагује са *t*-бутиллитијумом у смеси растварача THF/хексан на 0°C [71]. Током реакције додаје се *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl као веома реактиван електрофил који формира стабилан (три-*n*-бутилстанил)фероцен (**25**) у приносу од 60% (пречишћен дестилацијом). Овај молекул је важан прекурсор чистог фероцениллитијума (**26**; Схема 2.15), али и других монофункционалних деривата фероцена (Схема 2.16) [70, 71].



**Схема 2.15.** Синтеза фероцениллитијумовог реагенса **26**



**Схема 2.16.** (Три-*n*-бутилстанил)фероцен (**25**) као прекурсор у синтези неких деривата фероцена

Монофункционални деривати фероцена могу се добити из фероцена (**1**) *one-pot* реакцијом преко интермедијерног фероцениллитијума (**26**) [69]. У табели 2.1 дате су могућности ове функционализације фероцена. Метода обухвата третирање фероцена Шлосеровом (Schlosser) базом (*t*-BuLi/KO*t*Bu) у THF-у на -78°C при чему се формира фероцениллитијумов реагенс који сукцесивно реагује са додатим електрофилом [69].

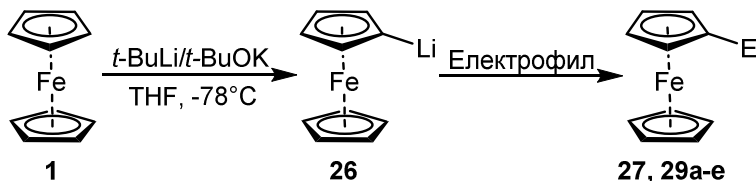
## 2.2 Деривати фероцена као прекурсорни у органској синтези

Електронске и структурне особине фероценске јединице обезбеђују њеним дериватима специфичне физичко-хемијске особине због чега су једињења која садрже фероценско језгро веома значајне структуре. Као што је већ назначено, ова једињења нашла су широку примену у различитим областима хемије (Одељак 2).

Познато је да увођење фероценил-групе у неки биоактивни молекул може знатно побољшати његове биолошке карактеристике [3-5]. Стога, модерна синтетичка

органска хемија заснива се на развоју метода које обезбеђују добијање молекула са неком изражајнијом и селективнијом активношћу. Развијен је велики број метода за синтезу молекула који садрже фероцен, а добијени деривати су испитивани као биолошки активни агенси, катализатори, лиганди или индустријски материјали. У оквиру овог дела биће представљени најновији протоколи за синтезу поменутих деривата фероцена.

**Табела 2.1.** Синтеза монофункционалних деривата фероцена **27** и **29**



Редни број	Електрофил	Време (h)	Е-	Производ	Принос (%)
1	ClCO <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	2	-CO <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	<b>29a</b>	80
2	ClCOPh	4	-COPh	<b>29б</b>	86
3	ClPPh <sub>2</sub>	3	-PPh <sub>2</sub>	<b>29в</b>	75
4	ClPO(OEt) <sub>2</sub>	4	-PO(OEt) <sub>2</sub>	<b>29г</b>	89
5	PhSSPh	2	-SPh	<b>29д</b>	76
6	TsCl	2	-Cl	<b>29ђ</b>	72
7	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	1	-Br	<b>29е</b>	77
8	I <sub>2</sub>	2,5	-I	<b>27</b>	71

### 2.2.1 Синтеза хетероцикличних деривата фероцена

Синтеза деривата 4-фероценил-2-фенилхинолина постигнута је трокомпонентном реакцијом између фероценилацетилена (**11**), анилина (**30a**) и супституисаних бензалдехида **31** у присуству 10 mol% Ce(OTf)<sub>3</sub> (Схема 2.17) [72]. Реакција се изводи на собној температури, при аеробним условима, а деривати хинолина **32** се добијају у добрим приносима из лако доступног полазног материјала. Испитивана је ефикасност различитих катализатора попут Y(OTf)<sub>3</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub> и Yb(OTf)<sub>3</sub>. Међутим, најбољи приноси хинолина **32** (75%) су остварени у присуству Ce(OTf)<sub>3</sub>. Употребом осталих катализатора прозводи су добијени у знатно нижим приносима [72].

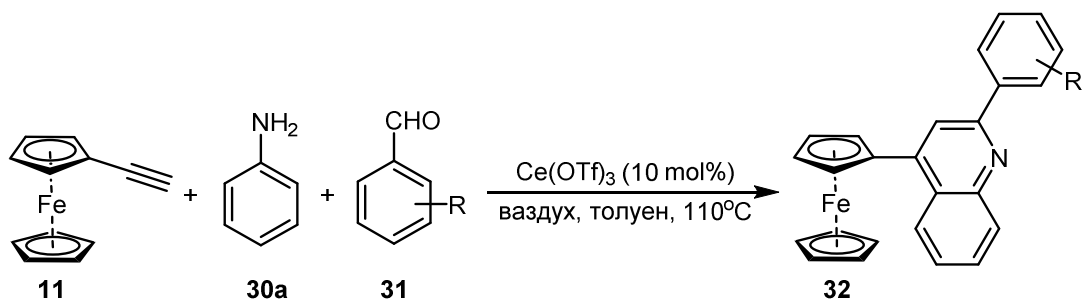


Схема 2.17. Синтеза деривата 4-фероценил-2-фенилхинолина **32**

Деривати 2-фероценилпиридина са тиофенском јединицом успешно су синтетисани реакцијом Стиловог (Stille) купловања у присуству  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  као катализатора [73]. Полазећи од амида фероценилкарбоксилне киселине **33** добијен је фероценилпиридин **34** који у реакцији са 2-(трибутилстанил)тиофеном и 2,5-бис(трибутилстанил)тиофеном даје одговарајуће производе купловања **35** и **36** (Схема 2.18). Једињење **36** је важан катализатор и лиганд у органометалним реакцијама [73].

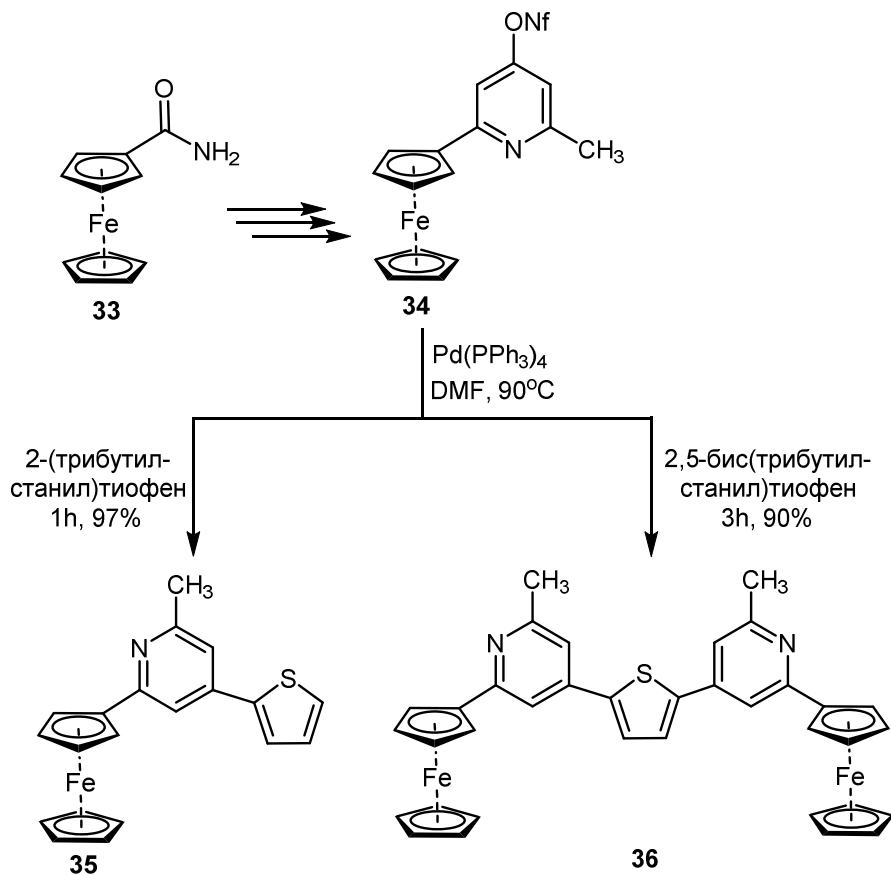


Схема 2.18. Синтеза деривата 2-фероценилпиридина са тиофенском јединицом

Тиофенски деривати који садрже фероцен типа **38** могу се добити 1,3-диполарном циклоадицијом између азида **37** и фероценилацетилена (**11**; Схема 2.19) [74]. Реакција се изводи на собној температури и у атмосфери аргона у присуству Cu(I)-бромида као катализатора. Добијени триазол **38** може се користити као сензор фосфатних јона и органских молекула који садрже фосфатни супституент као што су фосфолипиди. Интересантно је да се након реакције грађења триазола **38**, вишак фероценилацетилена уклања помоћу Мерифилдове (Merrifield) смоле. Мерифилдова смола је функционализована са азидном групом и лако подлеже реакцији са фероценилацетиленом под датим условима [74].

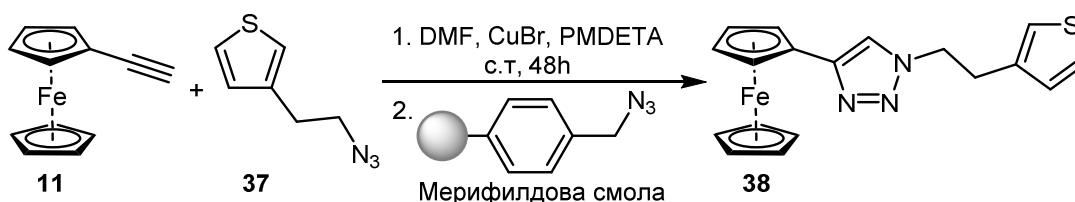


Схема 2.19. Синтеза тиофенских деривата који садрже фероценско језгро **38**

## 2.2.2 Реакције купловања деривата фероцена

Реакције купловања заузимају важно место у органској синтези. Ове реакције омогућавају формирање нове угљеник-угљеник или угљеник-хетероатом везе. Тако реакцијом Соногашириног (Sonogashira) купловања добија се 4-(2-фероценил-етинил)бензалдехид у приносу од 73% (**40**; Схема 2.20) [75]. Ова реакција купловања се одвија између фероценилацетилена (**11**) и 4-бромбензалдехида (**39**) помоћу каталитичког система Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CuI/PPh<sub>3</sub>. Добијени алдехид **40** подлеже Кневенагеловој (Knoevenagel) кондензацији са одговарајућим акцепторима под базним условима при чему се граде деривати **41** и **42** (Схема 2.21). Једињења **41** и **42** добијена су кондензацијом једињења **40** са малонитрилом, односно 1,3-индандионом у дихлорметану као растварачу (Схема 2.21). За припрему ових деривата коришћене су две различите методе: класични поступак Кневенагелове кондензације (**А**) и поступак који се одиграва под дејством микроталасног зрачења (**Б**). Класичан приступ дао је лошије резултате у односу на реакцију која се одиграла у микроталасном реактору. Виши приноси у краћем реакционом времену постигнути су методом **Б**. Тако је једињење **41** добијено у приносу од 79% после 3 сата методом **Б**, док је класичан поступак обезбедио принос од 62% након 24 сата [75].

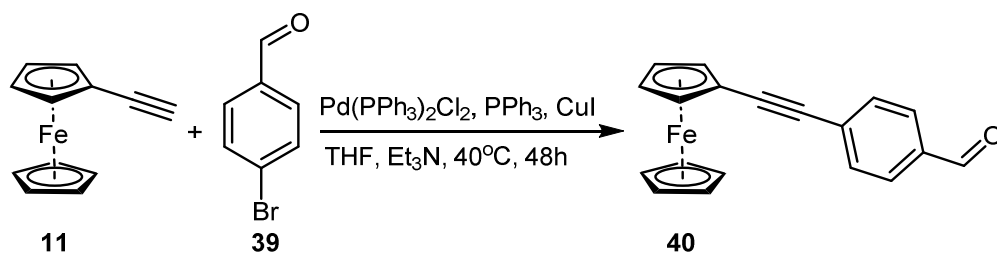


Схема 2.20. Синтеза 4-(2-фероценилетирил)бензалдехида (**40**)

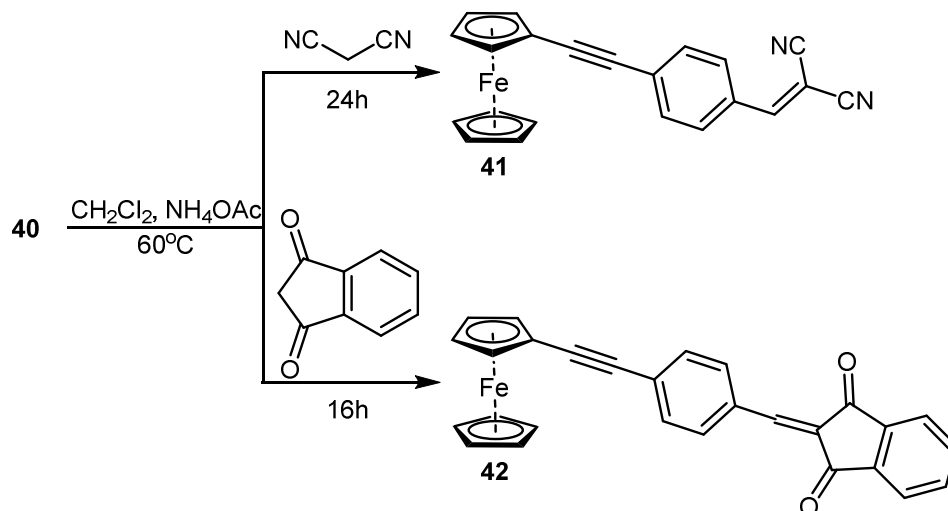


Схема 2.21. Кновенагелова кондензација алдехида **40**

Соногаширина реакција купловања примењена је и за синтезу 3-супституисаних 1-фероценил-2-пропин-1-она **44** [76]. Купловањем фероценил-јодида (**27**) са терминалним ацетиленима **43** уз карбониловање у присуству угљен-моноксида и каталитичког система  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$  настају једињења **44** у приносу од 65–91% (Схема 2.22). Фероценски алкинони **44** подлежу секвенци адиција/циклокондензација са хидразинима и гуанидијум-солима формирајући одговарајуће фероценске деривате пиразола **45** и пиримидина **46** (Схема 2.23) [76].

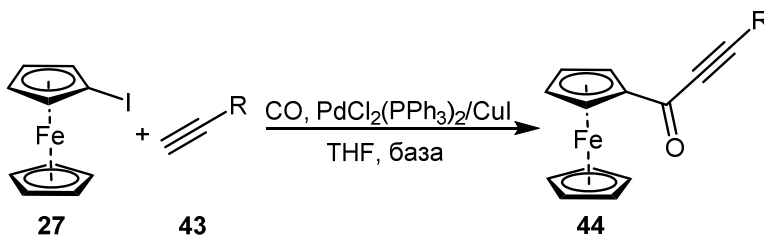
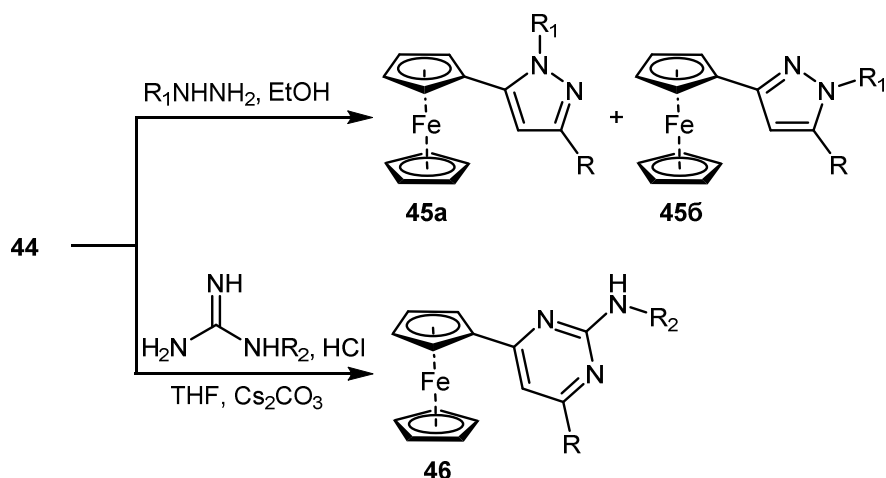
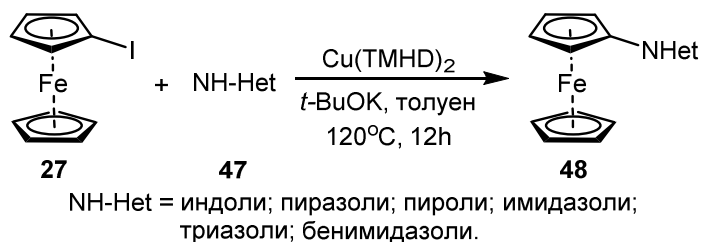


Схема 2.22. Синтеза 1-фероценил-2-пропин-1-она **44**



**Схема 2.23.** 1-Фероценил-2-пропин-1-они **44** као прекурсори у синтези хетероциклических система

Развијен је ефикасан поступак за синтезу *N*-супституисаних деривата фероцена **48** [77]. Овај приступ обухвата Улманов (Ullmann) тип купловања фероценил-јодида (**27**) са хетероциклическим аминима **47** у присуству 10 mol% [Cu(TMHD)<sub>2</sub>] (Схема 2.24). Овом методом се добијају бројни биолошки активни *N*-супституисани фероценски деривати типа **48**. Метода се показала као ефикасна за различите хетероциклическе аminer и жељени производи **48** су синтетисани у високом приносу (до 96%). Такође, испитане су могућности употребе различитих комплекса гвожђа и никла у овој реакцији. Добијени резултати овог испитивања су показали да је комплекс бакра најефикаснији катализатор у синтези *N*-супституисаних деривата фероцена **48** [77]. Предности овог катализатора огледају се и у једноставном начину припреме, доброј растворљивости у органским растварачима, постојаности, стабилности на ваздуху и домену примене. Све ове погодности чине поменут систем идеалним катализатором за реакције купловања фероценил-јодида (**27**) са разноврсним хетероциклическим аминима **47** (Схема 2.24) [77].



**Схема 2.24.** Синтеза *N*-супституисаних фероценских деривата **48**

Хековом (Неск) реакцијом купловања винилфероцена (**6**) са 6-бромхромонима **49**, која је катализована паладијум-ацетатом у присуству калијум-карбоната (или натријум-карбоната) и тетрабутиламонијум-бромида, настају фероценски деривати флавона **50** (Схема 2.25) [78]. Фероценил-флавонови **50** добијају се у добрим приносима (50-80%), док је даљим испитивањима утврђено да ова једињења показују добру цитотоксичну и антибактеријску активност [78].

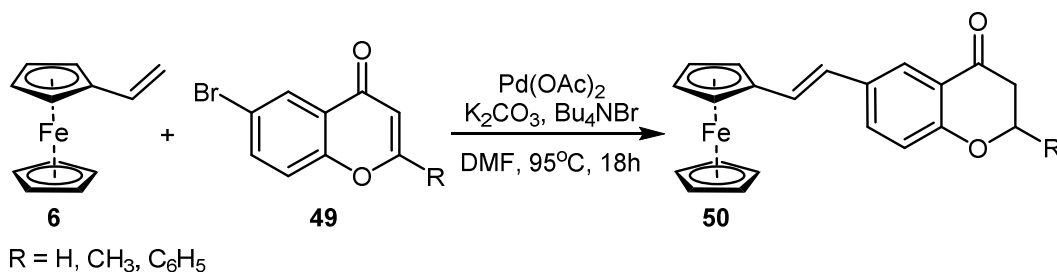


Схема 2.25. Синтеза фероценских флавона **50**

### 2.2.3 Нуклеофилне супституције на $\alpha$ -фероценил-угљенику

Реакцијама нуклеофилне супституције подлежу  $\alpha$ -фероценил-алканоли и  $\alpha$ -фероценилалкил-амини са разноврсним нуклеофилима [79-82]. Тако *N*-фероценил-алкилтиобензимидазоли **54** настају реакцијом између различитих  $\alpha$ -хидроксифероцена **51** и тиобензимидазола (**52**) као нуклеофила у ацетону у присуству трифлуорсирћетне киселине на собној температури (Схема 2.26) [83]. За потребе ове трансформације користи се каталитичка количина трифлуорсирћетне киселине у чијем присуству настају стабилни  $\alpha$ -фероценилкарбенијум јони. Нуклеофилним нападом супстрата **52** добијају се производи типа **54** у умереним приносима (55–74%). Уколико се као нуклеофил употреби 2-меркаптобензотиазол (**53**) који је мање базан од **52**, реакција се изводи у присуству еквивалентне количине флуорборне киселине. Одговарајући производи **55** добијени су у нешто нижим приносима (41–58%) (Схема 2.26) [83]. Нуклеофилна супституција између ових супстрата под датим реакционим условима је региоселективна и процес алкиловања се одвија искључиво преко нуклеофилног атома азота [83].



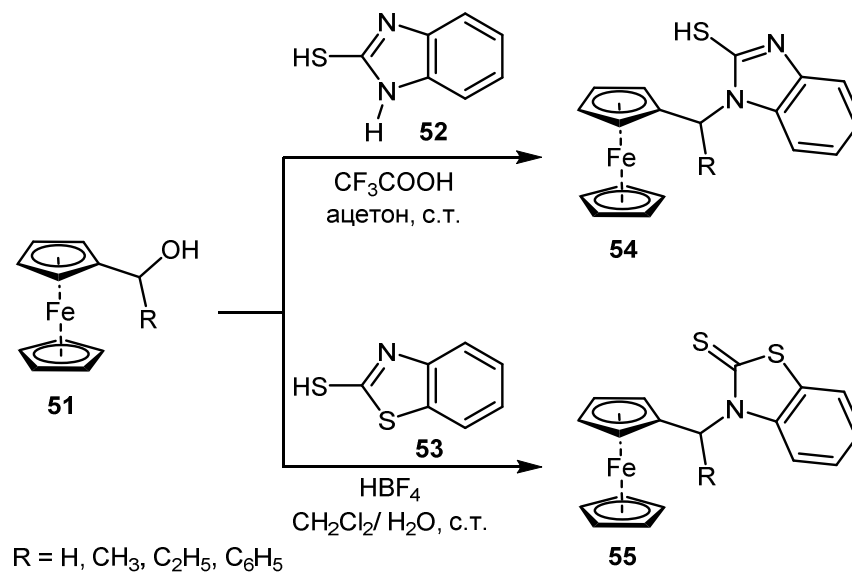


Схема 2.26. Нуклеофилна супституција  $\alpha$ -фероценил-алканола **51**

## 2.2.4 Реакције кондензације и циклизације деривата фероцена

Деривати 1,3,4-тиадиазола који садрже фероценско језгро **57** синтетисани су са циљем да се добију нови антитуберкулозни агенси. Синтеза је постигнута реакцијом кондензације и накнадне циклизације између еквимоларних количина фероценилнитрила (**17**) и одговарајућих 4-супституисаних тиосемикарбазида **56** у трифлуорсирћетној киселини (Схема 2.27) [84]. Недостаци методе за синтезу фероценил-1,3,4-тиадиазола **57** се огледају у нижим приносима (15–48%) и слабој растворљивости производа **57** у већини органских растварача [84].

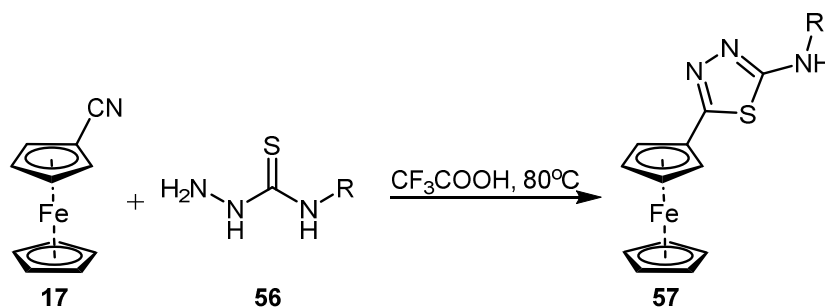


Схема 2.27. Синтеза фероценил-1,3,4-тиадиазола **57**

Синтеза фероценских сензора на бази хиноксалина постигнута је реакцијом кондензације ароматичних 1,2-диаминa **59** са 1,2-дикарбонилним дериватом фероцена **58**

уз загревање у етанолу (Схема 2.28) [85]. 2,3-Дифероценилхиноксалин (**60**) је добијен у одличном приносу од 98% и као сензор је показао селективаност према  $\text{Hg}^{2+}$  јонима.

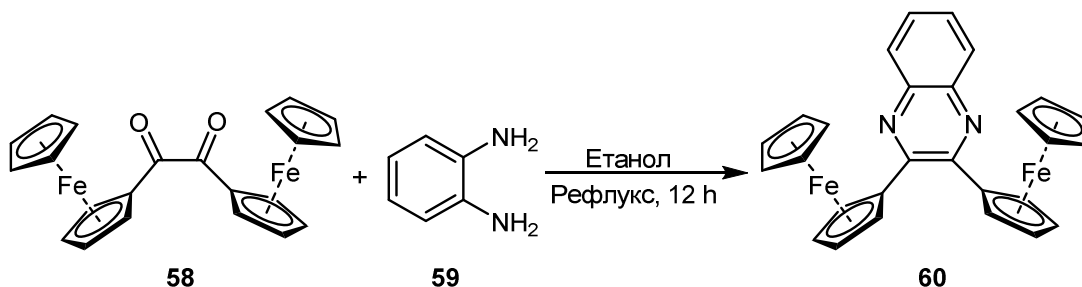


Схема 2.28. Синтеза 2,3-дифероценилхиноксалина (**60**)

Једноставном *one-pot* методом синтетисан је терпиридински лиганд **62** полазећи од фероценилкарбалдехида (**19**) и 2-ацетилпиридина (**61**; 2 мол-еквивалента) (Схема 2.29). Реакцијом алдолне кондензације између **61** и **19** најпре настаје производ који затим учествује у Мајкловој (Michael) адицији са вишком **61** и гради 1,5-дикето-дериват. Настали 1,5-дикето-дериват у присуству амонијака подлеже реакцији затварања прстена формирајући централни пиридински прстен лиганда **62** [86]. Применом описане методе, стерно заштићени терпиридини се могу релативно лако синтетисати.

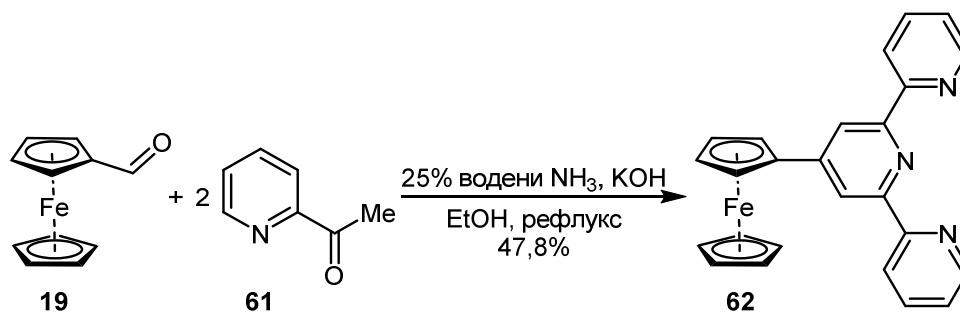
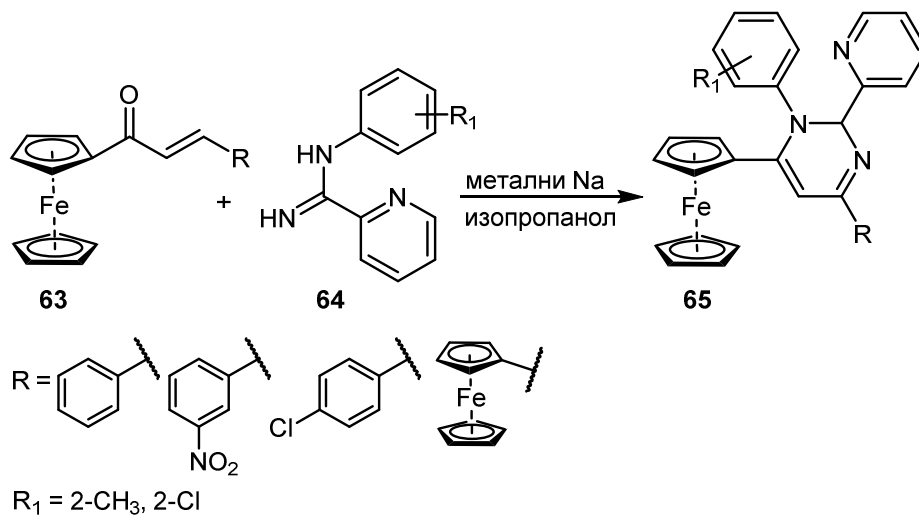


Схема 2.29. Синтеза фероценилтерпиридинског лиганда **62**

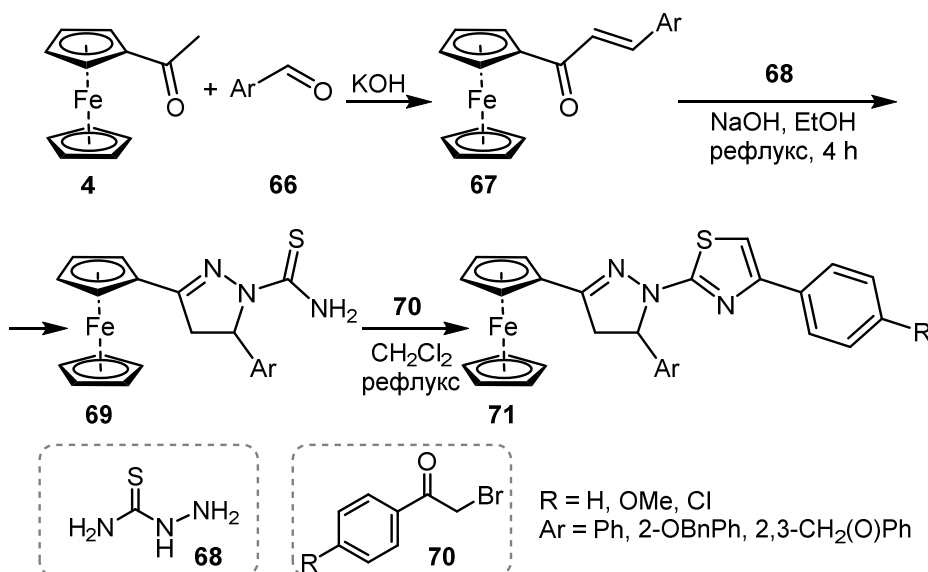
Серија фероценских мултифункционалних 1,4-дихидропиримидина **65** припремљена је циклокондензационом реакцијом фероценилхалкона **63** са амидинима **64** у присуству каталитичког система  $\text{Na/IPA}$  (метални натријум у изопропанолу) (Схема 2.30). Ова хемијска трансформација даје одговарајуће производе **65** у добрим приносима [87]. Предност каталитичког система  $\text{Na/IPA}$  је применљивост на разноврсним супстратима чиме се обезбеђује добијање производа погодних за даље синтетичке трансформације попут реакција унакрсног купловања. У оквиру исте студије, спроведена су испитивања у *in vitro* условима на хуманој ћелијској линији

канцера дојке, а добијени резултати су указали на потенцијалну примену једињења **65** као активних цитотоксичних агенса [87].



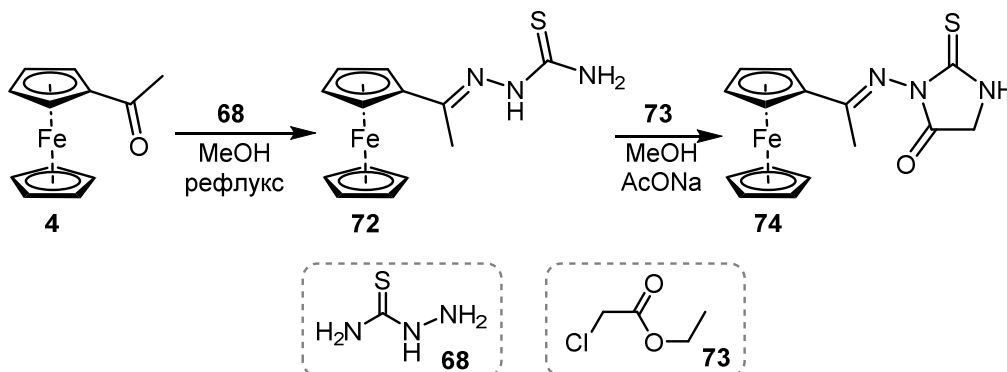
**Схема 2.30.** Синтеза 1,4-дихидропиримидина **65**

Базно-катализованом алдолном кондензацијом ацетилфероцена (**4**) и супституисаних ароматичних алдехида **66** настају халкони типа **67** (Схема 2.31) [88]. Добијени халкони **67** третирањем са тиосемикарбазидом (**68**) формирају 5-арил-3-фероценил-4,5-дихидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамиде **69**. У наредној фази, реакцијом кондензације једињења **69** са бромидом **70** добијају се 5-арил-1-арилтиазолил-3-фероценилпиразолини **71** (Схема 2.31) [88].



**Схема 2.31.** Синтеза деривата 5-арил-1-арилтиазолил-3-фероценилпиразолина **70**

Кондесацијом ацетилфероцена (**4**) и тиосемикарбазида (**68**) уз загревање у етанолу настаје одговарајући тиосемикарбазон **72** (Схема 2.32). Награђени тиосемикарбазон **72** реагује са етил-хлорацетатом (**73**) и циклизује у присуству каталитичких количина натријум-ацетата у метанолу градећи тиохидантоин типа **74** (Схема 2.32) [89]. Хидантоин је структурна компонента присутна у великом броју природних производа [90-92] и хемотерапеутским важним једињењима [93-96]. Стога, развој методологија за његову конструкцију је од посебног значаја.



**Схема 2.32.** Синтеза тиохидантоина који садржи фероценско језгро **74**

Фероценски деривати флаваноида **78** и **79** показали су бољу цитотоксичност од аналогних једињења из ове класе [97]. Синтетички пут до ових деривата дат је на схеми 2.33. Фероценилаурони **77** синтетисани су применом реакције оксидативне 1,5-циклизације 2-хидроксиалккона **76** у присуству  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  у пиридину. 2-Хидроксиалккони **76** су добијени адолном кондесацијом фероценилкарбалдехида (**19**) и супституисаних 2-хидроксиацетофенона **75**. Изомеризација ауруна **77** кувањем у етанолу у присуству  $\text{KSCN}$  даје фероценилфлавоне **78** у умереним приносима (55–88%). У следећој фази, флавонони **78** дејством оксона и ацетона у двофазном раствору  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /карбонатни пуфер се трансформишу до одговарајућих флавонола **79** (Схема 2.33) [97].

Фероценилфлаванони типа **82** могу се припремити реакцијом купловања органских флаванона **81**, који су добијени базно-катализованом циклизацијом одговарајућих халккона **80** са фероценилкарбалдехидом (**19**) у етанолском раствору  $\text{HCl}$  (Схема 2.34) [97]. Овим поступком се добијају производи **82** у веома ниском приносу.

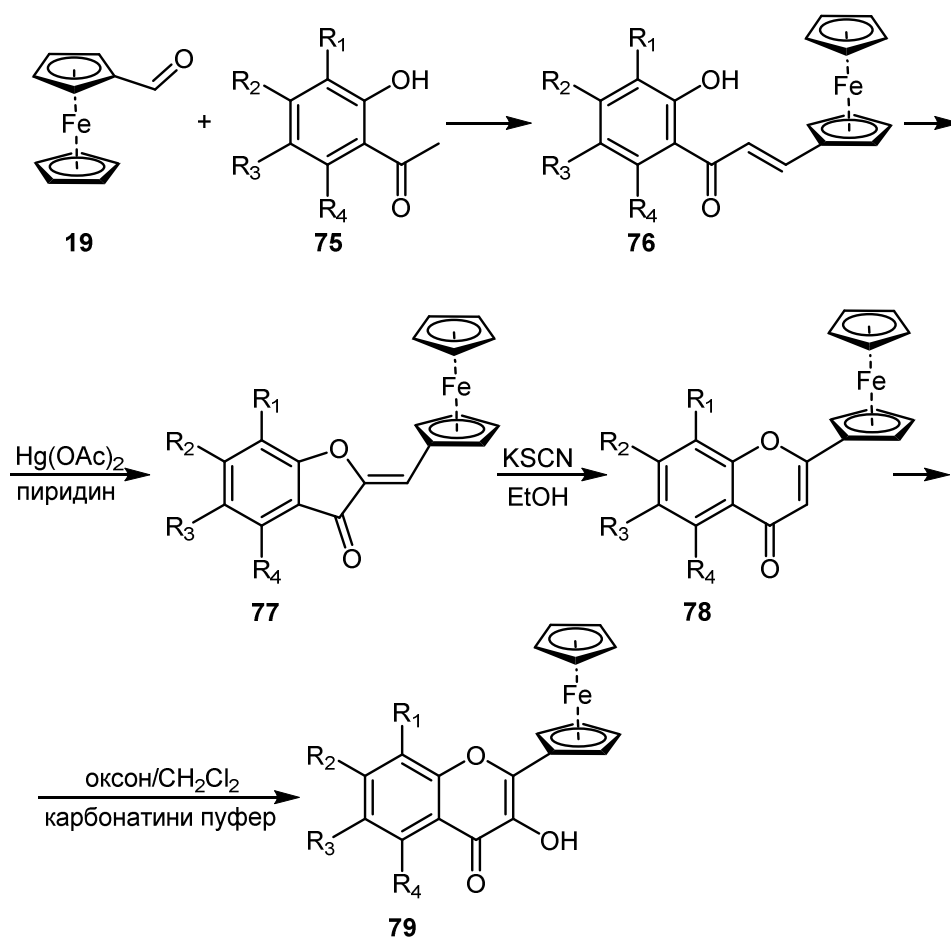


Схема 2.33. Синтетички пут до фероценских деривата флаваноида 78 и 79

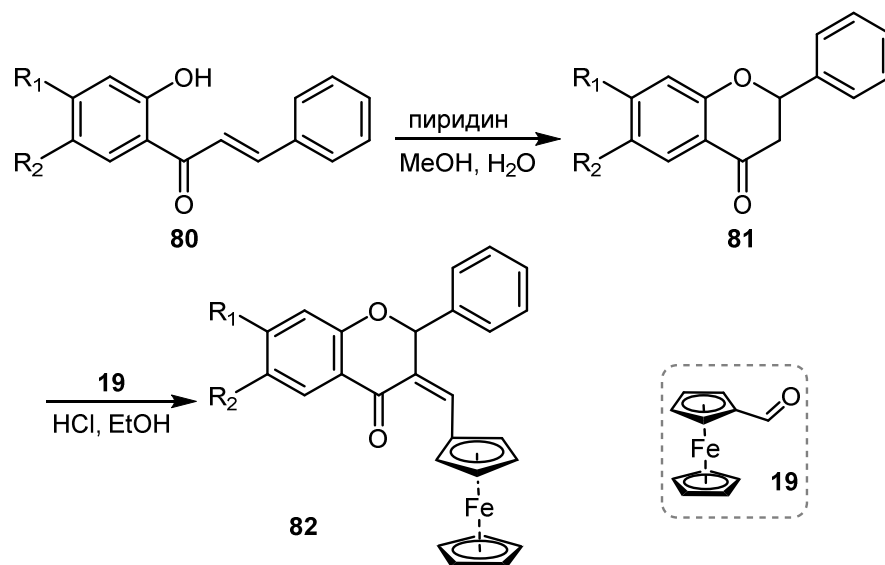


Схема 2.34. Синтеза фероценских деривата флаванона 82

Деривати хиолина су важни структурни фрагменти многих биолошки активних једињења због чега развој методологија за конструкцију овог прстена има посебан значај. Синтеза хиолинских деривата фероцена заузима важно место у органској хемији након открића да ферохин (фероцил-хлорхинин) показује изражену антималаријску активност и тренутно је у другој фази клиничких испитивања као антималаријски лек (Одељак 2.3.4). Једна таква метода је дата на схеми 2.35 [98]. Приказани приступ подразумева трокомпонентну реакцију ацетилфероцена **4**, ароматичних алдехида **66** и димедона (**83**) у присуству амонијум-ацетата у DMF-у. У првом кораку долази до кондензације алдехида **66** и димедона (**83**) при чему се гради 2-арилиден-5,5-диметилциклохексен-1,3-дион **85** који *in situ* подлеже Мајкловој адицији са 1-фероцилетенамином (**84**). Производ Мајклове адиције даљом циклизацијом уз дехидратацију гради деривате 4-арил-2-фероцилхинолина **86** у добром приносу (86–92%) (Схема 2.35) [98]. Реакција се изводи у микроталасном реактору чиме се знатно смањује број реакционих корака и сузбија формирање споредних производа реакције. Поред поменутих предности, треба нагласити могућност примене ове методе на разноврсне супstrate и једноставност извођења самог поступка.

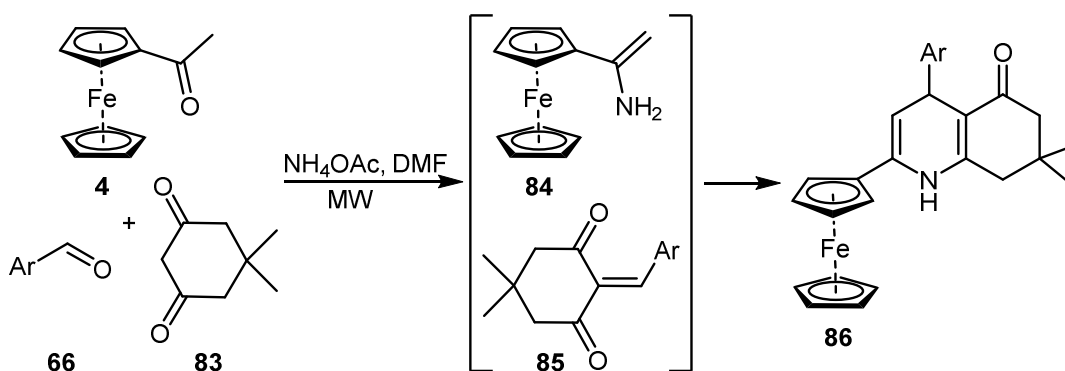


Схема 2.35. Синтеза 4-арил-2-фероцилхинолина **86**

### 2.3 Примена фероценских деривата

Захваљујући специфичним физичко-хемијским особинама, фероцен је брзо након открића привукао пажњу научне јавности [99, 100]. Тако се у литератури могу наћи бројни подаци који се односе на припрему и примену деривата фероцена у различитим областима, укључујући катализу [101], науку о материјалима [102, 103], хемију полимера [104], и друге [105-107]. Релативно лака дериватизација (одељак 2.1), занимљиве електрохемијске особине и стабилност у аеробним и воденим срединама

допринели су да фeroцен и његови деривати постану значајни молекули у биолошким истраживањима [108-117]. Како се показало да су неки деривати фeroцена биолошки активни у *in vitro* и *in vivo* условима у сузбијању гљивичне и бактеријске инфекције [118-119], маларије [115, 120-122], вируса хумане имунодефицијенције (HIV) [123] и различитих малигних обољења [110-117], не чуди чињеница да се данас веома активно истражује њихова употреба у медицини.

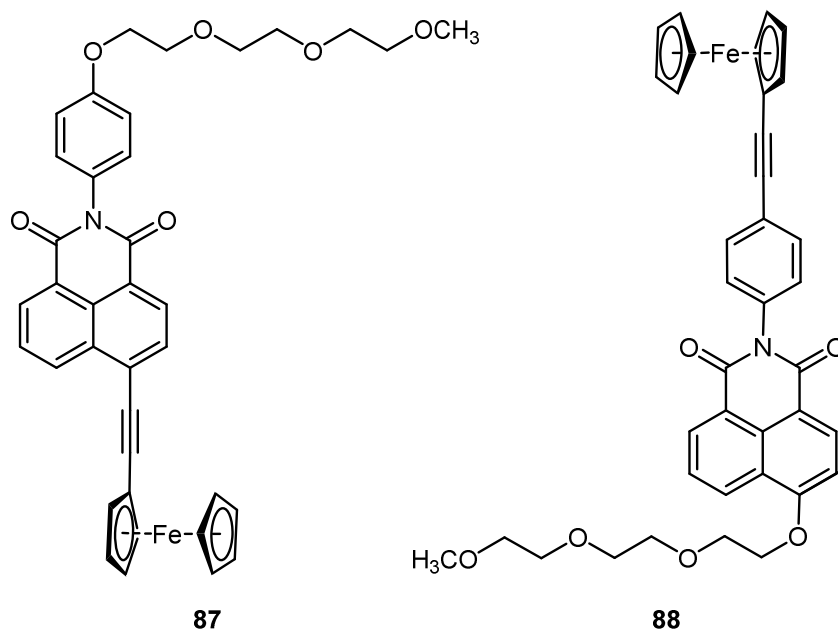
### 2.3.1 Примена деривата фeroцена у области „паметних“ материјала

Молекулско препознавање је специфична интеракција између два или више молекула преко нековалентних везивања. Има важан значај у истраживању биопроцеса, тестирању различитих болести, провере исправности хране и заштити животне средине. Како би се добили одговарајући хемијски системи које омогућавају детекцију електрохемијских, оптичких и електронских сигнала, дизајнирани су и синтетисани рецептори који носе одговарајуће групе. Фeroцен је важна компонента молекулских рецептора, електрохемијских сензора и паметних материјала захваљујући његовим електрохемијским особинама [124-126]. Инкорпорација овог структурног фрагмента може значајно утицати на карактеристике рецептора, сензора и материјала. Погодном функционализацијом ове (електро)хромофоре може се утицати на електронске особине фeroценског деривата чиме се може обезбедити жељени ефекат препознавања [127, 128]. Стога, системи који садрже једну или више фeroценских јединица у својој структури примењују се као електрохемијски сензори за молекулско препознавање, медијатори у амперометријским биосензорима, мономерне јединице полимера и премази за модификацију површина електрода [129-134].

Кондензацијом полиетиленаминa са фeroценилкарбалдехидом (**19**) припремљен је одговарајући фeroценил-полимер полиетиленимин [135]. Овај редокс полимер представља наночестице које се састоје из рачвастог полиетилениминског дела и електрохемијски активних фeroценских јединица. Услед изражене хидрофилности, ове наночестице добро су дисперговане у воденим растворима. Третирањем полимера глукозо-оксидазом добијају се сензори за глукозу. Под неутралним рН условима, глукозо-оксидаза је негативно наелектрисана, а фeroценски полимер је носилац позитивног наелектривања због чега долази до молекулског препознавања на основу електростатичких афинитета [135].

Деривати фeroцена који садрже јако флуоресцентни нафталимид су модификовани увођењем хидрофилног фрагмента триетилен-гликола. Ова

модификација повећава растворљивост једињења **87** и **88** у води и олакшава њихову дисперзију у воденим срединама (Слика 2.2) [136]. Флуоресценција једињења **87** и **88** је посматрана у присуству двадесет два метална јона. Резултати су показали да једињење **88** у присуству Au(I)-јона има девет пута интензивнију флуоресценцију од једињења **88**, а три пута интензивнију у присуству Au(III)-јона. Последица овога је селективни афинитет металног јона према трострукој вези у овим молекулима, односно Au(III)-јони се селективно координују за троструку везу и узрокују промену у јачини флуоресценције [136].



Слика 2.2. Флуоресцентни деривати фероцена

Реакцијом фероценилкарбалдехида (**19**) са (2-аминоетокси)дифенилбороном (**89**) гради се фероценил-супституисани боронат **90** (Схема 2.36) [137]. За једињење **90** је испитана могућност примене као рецептора за препознавање ањона. Испитивања су извршена на неколико најчешће употребљиваних ањона:  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $HSO_4^-$  и  $OAc^-$ . Титрациони експерименти праћени  $^1H$  и  $^{19}F$  NMR спектроскопијом указују да рецептор **90** показује високу селективност за  $F^-$  јоне [137]. Ова селективност је потврђена и променама праћеним у UV-видљивом делу спектра. Заправо, додатком ањона  $F^-$  у ацетонитрилни раствор рецептора **90** долази до промене боје из наранџасте у бледо жуту (Схема 2.37) [137].



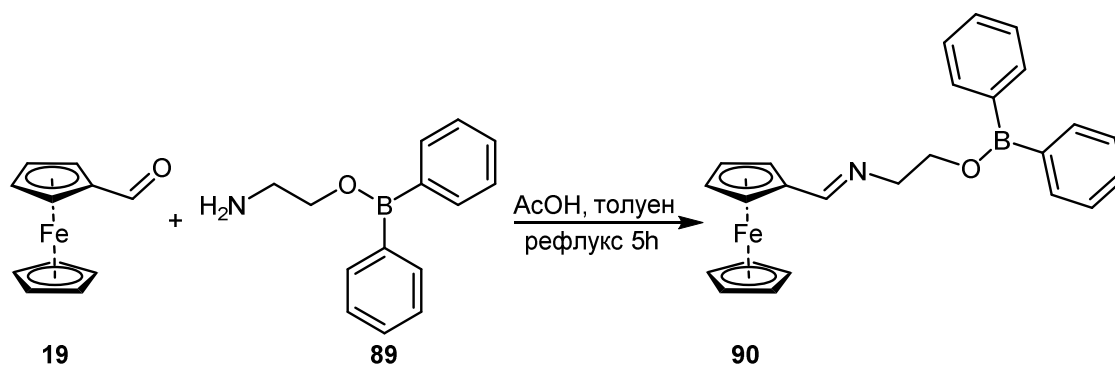


Схема 2.36. Синтеза фероцил-бороната **90**

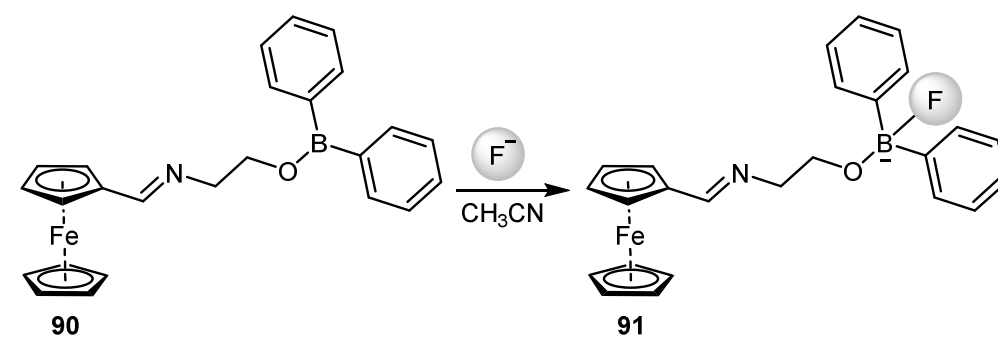


Схема 2.37. Једињење **90** као рецептор за препознавање аниона

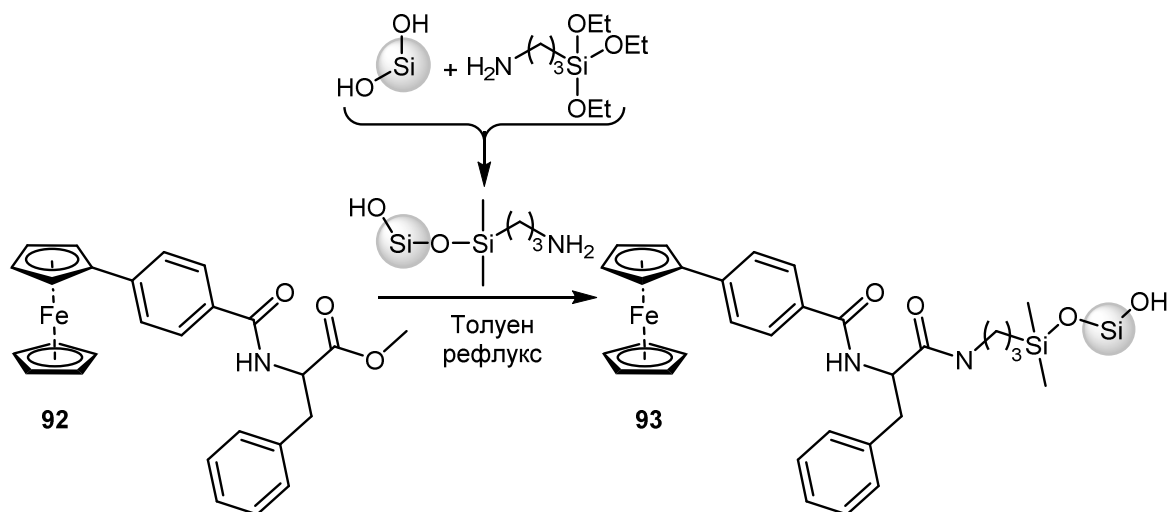


Схема 2.38. Припрема стационарне фазе **93**

Стационарна фаза **93** за течну хроматографију под високим притиском (HPLC) је припремљена ковалентним везивањем естра *N*-(4-фероцилбензоил)аминокиселине **92** за силика-гел помоћу 3-аминопропилтриетоксисилана као реагенса за купловање

(Схема 2.38) [138]. Испитивања су показала да овако модификована стационарна фаза има боље перформансе због побољшаних интеракција током хроматографских раздвајања међу којима су хидрофобне, дипол-дипол и  $\pi$ - $\pi$  интеракције, затим могућност грађења водоничне везе, преноса наелектрисања као и успостављања кисело-базне равнотеже. Стога, стационарна фаза типа **93** може обезбедити бољу хроматографску анализу за сложеније узорке [138].

### 2.3.2 Фероценски деривати као катализатори у органској синтези

Фероцен као важна јединица хиралних лиганата и катализатора игра значајну улогу у асиметричним органским синтезама. На пример, асиметрична хидрогенизација примењена у индустријској производњи хербицида (*S*)-метолахлора је катализована дифосфинским фероценским лигандом Xyliphos-ом (**96**) и иридијумом (Схема 2.39) [139, 140]. Ова хидрогенизација је позната као енантиселективни каталитички процес највећих размера (у количини од 10000 тона годишње).

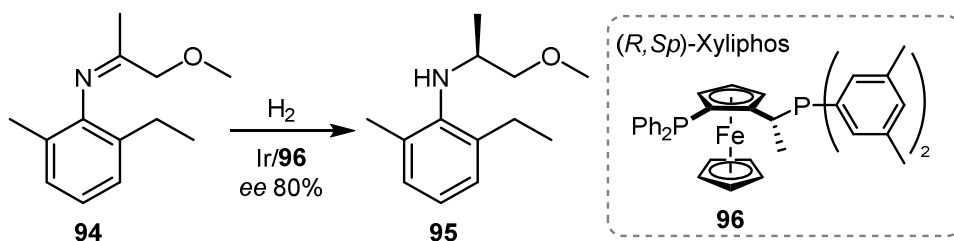


Схема 2.39. Хидрогенизација у присуству фероценског лиганда Xyliphos-а (**96**)

Синтеза првог планарно-хиралног фероценског лиганда **99** дата је на схеми 2.40 [141]. Лиганд **99** успешно је коришћен у реакцији алилног алкиловања у присуству паладијумовог катализатора [142], реакцијама унакрсног купловања са солима прелазних метала као катализаторима [143, 144], као и адолним конdezацијама у присуству јона злата [145].

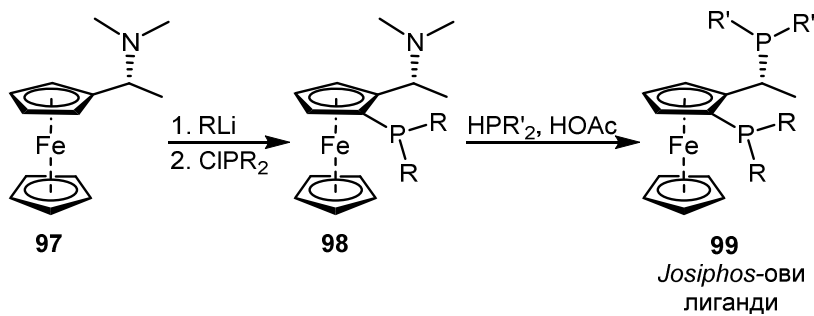
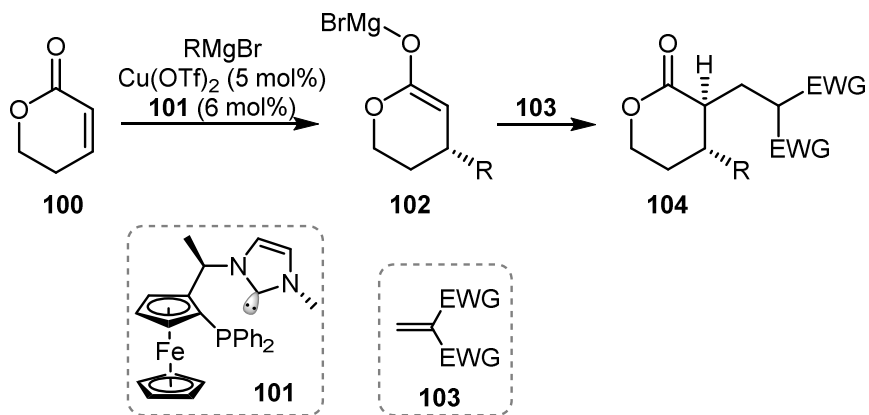


Схема 2.40. Синтеза хиралних фероценских Josiphos-ових лиганата **99**

Синтезом овог лиганда и његових аналога отпочиње примена фероценских деривата у асиметричним хемијским трансформацијама [12, 146-147]. Велики број лиганда и катализатора на бази фероцена нашли су примену у асиметричној органској хемији за добијање различитих високофункционалних хиралних једињења [148-150].

Као добра стратегија за добијање хиралних једињења показала се асиметрична синтеза у присуству комплекса прелазних метала са фероценским лигандима као катализаторима. Тако фосфин-карбенски лиганд фероцена **101** са  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  користи се као каталитички систем за реакцију конјуговане адиције Грињаровог (Grignard) реагенса на  $\alpha,\beta$ -незасићене лактоне **100** која је праћена накнадном реакцијом са активираним алкенима типа **103** (Схема 2.41) [151]. Заправо, у присуству овог каталитичког система долази до конјуговане адиције Грињаровог реагенса на 5,6-дихидро-2H-пиран-2-он (**100**) којом настају интермедијерни магнезијум-енолати **102**. У следећем кораку, интермедијери **102** подлежу реакцији Мајклове адиције са активираним алкенима **103** дајући одговарајуће производе **104** у добром приносу и са високом енантиселективношћу (Схема 2.41) [151].



**Схема 2.41.** Конјуговане адиција Грињаровог реагенса на  $\alpha,\beta$ -незасићене лактоне **100** у присуству фосфин-карбенског лиганда фероцена **101** и  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

Реакција Сузукијевог (Suzuki) купловања одвија се између арилхлорида и одговарајућих борних киселина у присуству Pd(II)-дииминског комплекса типа **108**. Комплекс **108** је припремљен једноставном кондензацијом фероценилкарбалдехида (**19**) са натријум-5,6-диамино-1-нафталенсулфонатом (**105**; Схema 2.42) [152]. Третирањем добијеног кондензационог деривата **106** са тетрабутиламонијум-хлоридом добија се амонијум-со лиганда **107** која се затим преводи у комплекс **108** са  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  у ацетонитрилу. Комплекс **108** је успешно употребљен као катализатор за реакцију Сузукијевог купловања различитих арилхлоридима са арил-борним киселинама у воденој средини (Схema 2.43) [152]. Потребна количина катализатора за синтезу одговарајућих

биарила **111** је 10 mol%. Каталитички систем, диимински лиганд који садржи две фероценске јединице типа **107** и паладијумова со, је ефикасан за реакцију Сузукијевог купловања због стерне природе лиганда и електрон-донорских особина фероценске јединице [153]. Ове особине комплекса омогућавају стабилизацију активних Pd(0)-врста у каталитичком циклусу [153].

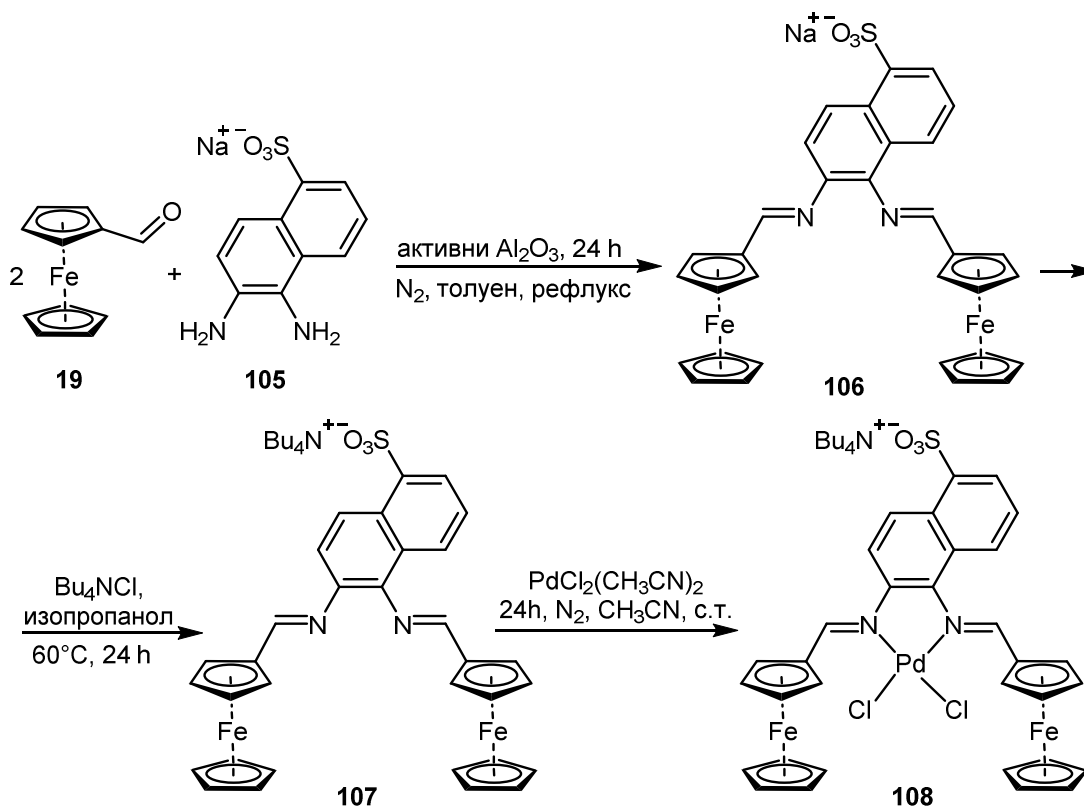


Схема 2.42. Синтетички пут до катализатора **108**

У литератури се могу наћи подаци који указују да су различити фероценски лиганди успешно припремљени и употребљени у реакцији Сузукијевог купловања у присуству соли прелазних метала [154-158]. На основу ових података, сви испитивани комплекси који садрже фероценску јединицу су показали добру каталитичку активност у реакцији купловања арилхалогенида и одговарајућих борних киселина.

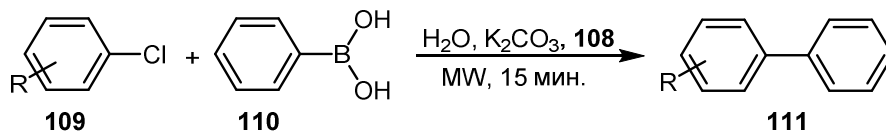
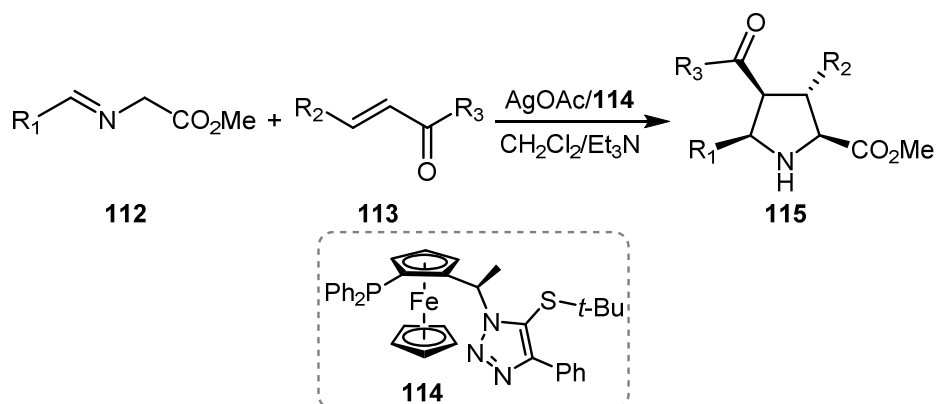


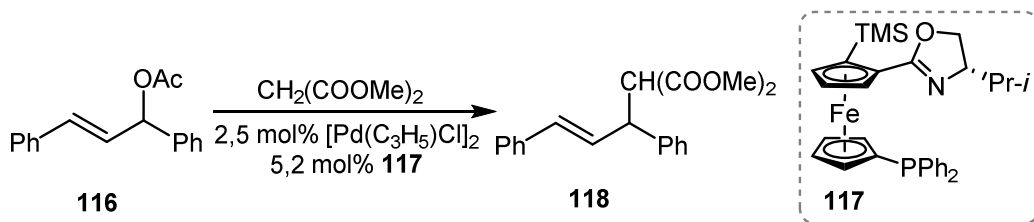
Схема 2.43. Сузукијево купловање у присуству катализатора **108**

Асиметрична 1,3-диполарна циклоадиција иминоестра **112** са (*E*)-ацикличним  $\alpha$ -енонима **113** може се постићи у присуству каталитичког система сребро(I)-ацетат/фероценски лиганд **114** (Схема 2.44) [159]. Овај процес је *ендо*-селективан и обезбеђује синтезу високофункционалних 4-ацилпиролидина **115** у добром приносу уз високу енантиселективност (до 99% *ee*). Такође, каталитички систем сребро(I)-ацетат/фероценски лиганд **114** је применљив у реакцији 1,3-диполарне циклоадиције азометинилида добијеног из **112** са 2-циклопентеноном при чему се добија *ендо*-бициклични производ (73%; 98% *ee*) [159].



**Схема 2.44.** Асиметрична 1,3-диполарна циклоадиција у присуству сребро(I)-ацетата и фероценског лиганда **114**

Планарно-хирални 1,1'-фероценилоксазолини типа **117** се користе као лиганди у асиметричним реакцијама алилног алкиловања катализованим паладијумом (Схема 2.45) [160]. Употребом каталитичког система  $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ /лиганд **117** у реакцији између 1,3-дифенилалил-ацетата (**116**) и диметил-малоната настаје производ **118** у добром приносу уз високу енантиселективност (99%; 98,6% *ee*).



**Схема 2.45.** Асиметрично алилно алкиловање у присуству  $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  и фероценског лиганда **117**

Каталитички потенцијал фероценских лиганата испитан је у реакцијама Хековог (Hesk) купловања у присуству паладијума. Тако паладијумов комплекс фероценилимина **120** катализује реакцију купловања између различитих

арилхалогенида **119** и етил-акрилата (или стирена) (Схема 2.46) [161]. Одговарајући производи купловања **121** и **122** се добијају у добрим приносима и са високом дијастереоселективношћу (*E*-изомер) [161].

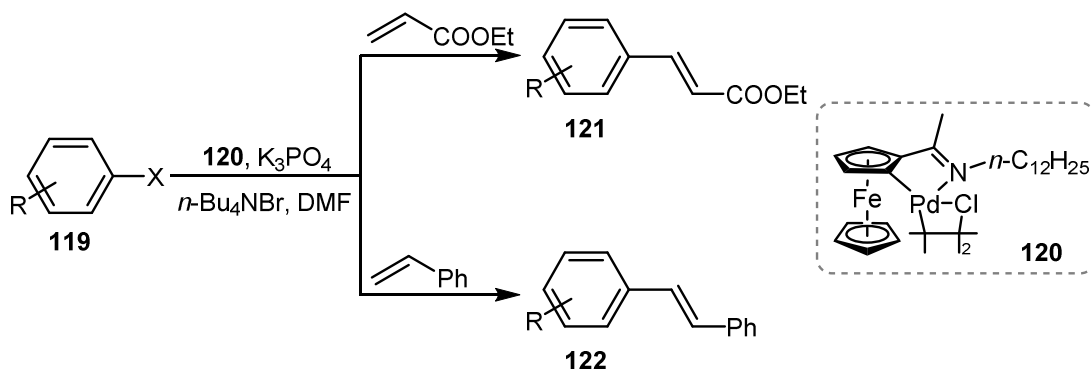
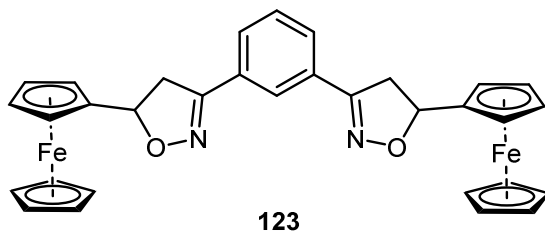


Схема 2.46. Хеково купловање у присуству комплекса **120**

Производе Хековог купловања могуће је добити и у присуству каталитичког система  $Pd(OAc)_2$ /фероценски лиганд **123** (Слика 2.3) [162]. Фeroценизоксазолински лиганд **123** у присуству паладијум-ацетата катализује реакцију купловања између различитих арилхалогенида и активираних алкена у води под благим условима. Производи Хекове реакције се добијају у добрим приносима и са високом дијастереоселективношћу (*E*-изомер).



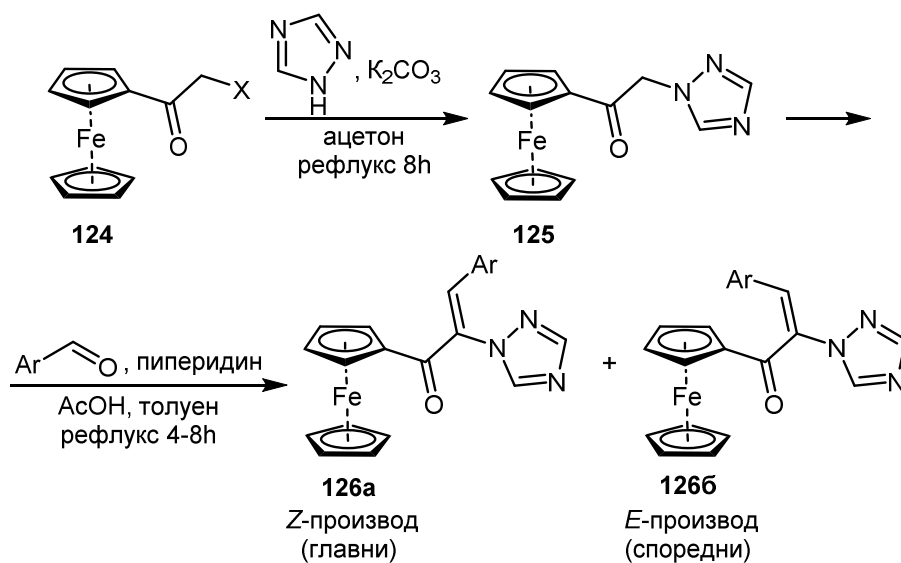
Слика 2.3. Фeroценски лиганд **123**

### 2.3.3 Примена деривата фероцена у индустрији

Особине фероценских деривата попут стабилности у воденој средини, електрохемијских особина и нетоксичности, довеле су до примене ових једињења у индустрији. Тако се деривати фероцена користе за производњу адитива за уља у циљу смањења настајања чађи при сагоревању, различитих ђубрива, пестицида, материјала, батерија и других производа. Поред тога што се деривати фероцена примењују као пестициди и ђубрива у пољопривреди, они могу да се користе и као катализатори за

селективну синтезу ових агрохемикалија. Такође, деривати фероцена се могу користити као сурфактанти за санацију тла и као селективни колориметријски и електрохемијски хемосензори. Агрохемикалије које садрже фероценску јединицу (фунгициди, хербициди) су често молекулски хибриди фероцена и хетероцикла триазола.

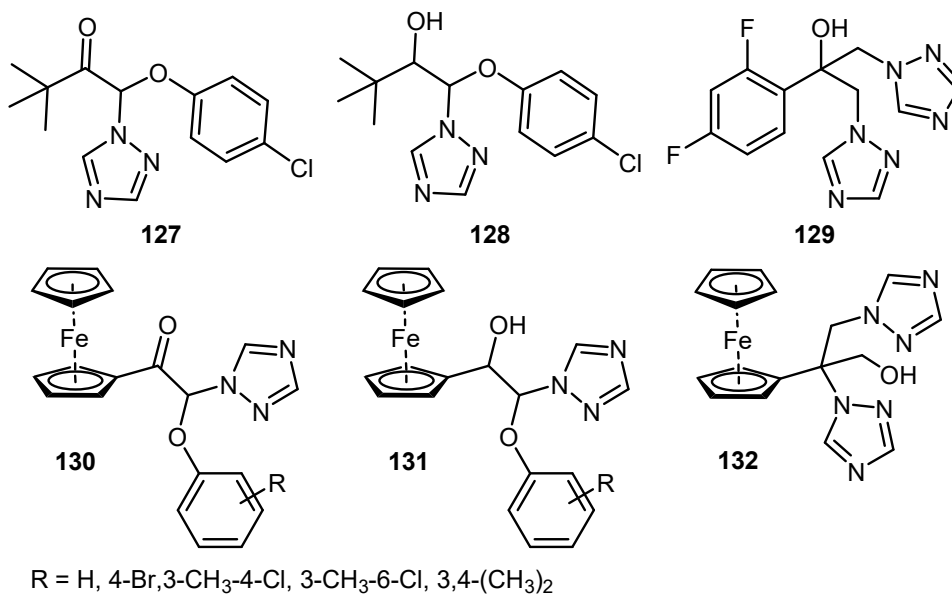
Серија фероценских деривата са триазолским прстеном **126** је синтетисана према процедури датој на схеми 2.47 [163]. Добијени производи **126** су потом испитани као потенцијални антифунгални агенси. Резултати су показали да *E*-изомери 3-арил-1-фероценил-2-триазола **126b** се могу употребити као потенцијални фунгициди и њихова активност се објашњава погодним стерним особинама *E*-конфигурације за грађење ензим-фунгицид комплекса [163].



**Схема 2.47.** Синтеза деривата 3-арил-1-фероценил-2-триазола **126**

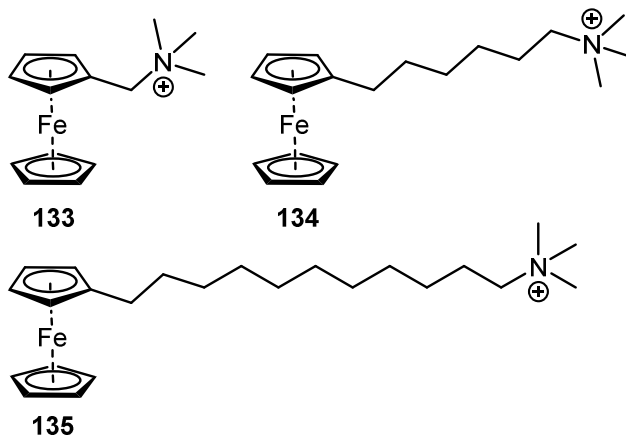
Како би се побољшала биолошка активност комерцијално доступних фунгицида триадимефона (**127**), триадименола (**128**) и флуконазола (**129**), синтетисани су њихови аналози који садрже фероценску јединицу **130-132** (Слика 2.4). Тако одговарајући фероценски деривати триадимефона **130** су показали слабију антифугалну активност од фунгицида **127**, али успешно могу да регулишу активност раста биљака [164]. Фероценски аналози триадименола **131** немају изражену антифунгалну активност као једињење **128**, међутим и ови фероценски деривата могу се применити као регулатори раста биљака (Слика 2.4) [165]. Са друге стране, дериват фероценил-флуконазола **132** је испитан на сојевима квасца од медицинског значаја, укључујући и оне сојеве који су резистентни на флуконазол (**129**). *In vitro* експерименти су дали резултате који указују

да фероценил-група у једињењу **132** благо инхибира антифунгалну активност у односу на релевантан молекул **129** (Слика 2.4) [166].



**Слика 2.4.** Структуре комерцијалних фунгицида **127-129** и њихових фероценских аналога **130-132**

Сурфактанти су важне хемијске супстанце које се користе за санацију контаминираног земљишта. Важно је истаћи да површински активне супстанце које садрже фероценско језгро могу бити веома значајне због могућности двоструког дејства, као сурфактанти и као редокс активна једињења. Серија фероценил-сурфактаната **133-135** је тестирана у ту сврху коришћењем минералне глине као стандарда (Слика 2.5) [167, 168]. Структуре фероценил-сурфактаната **133-135** састоје се од поларне триметиламонијумове-„главе“ и неполарног алкил-низа на чијем се „репу“ налази фероценил-група.



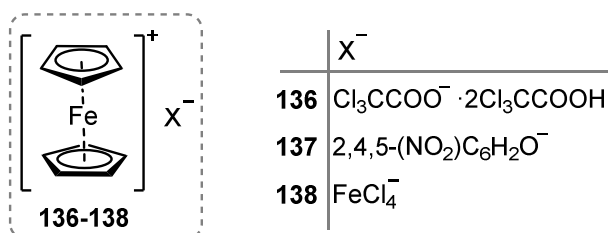
**Слика 2.5.** Структуре фероценил-сурфактаната **133-135**



Резултати су показали да једињења **134** и **135** могу заузети различите конформације које су одговорне за њихову активност и потом се једноставно оксидовати Fe(III)-јонима из глине. Сурфактант **133** има круту конформацију и нешто виши редокс потенцијал, па при његовој примени изостаје оксидо-редукциони процес (Слика 2.5) [167, 168].

### 2.3.4 Примена фeroценил-деривата у медицини

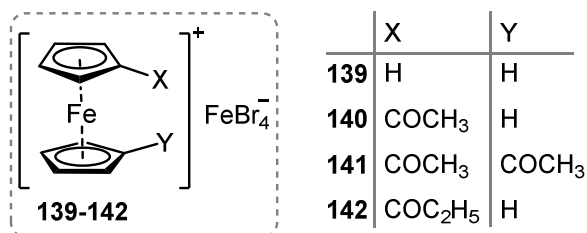
Како је рак врста болести широких размера, дизајн и синтеза антиканцерогених лекова има приоритет у медицинским истраживањима. Испитивања антиканцерогеног потенцијала фeroценских деривата отпочињу 1984. године након открића да ферицинијум-соли **136-138** показују активност у сузбијању Ерлиховог карцинома дојке код мишева (Слика 2.6) [2]. Наставак истраживања је показао да деривати фeroцена, у биолошким срединама, подлежу оксидацији преко метаболитичких процеса до ферицинијум-катјона који се сматра одговорним за антиканцерогену активност. Постављена је хипотеза која је подразумевала синтезу нових деривата фeroцена као прекурсора лекова. Међутим, испитивања су показала да у датој ћелији долази до успостављања равнотеже редокс пара фeroцен/ферицинијум-катјон која зависи од редокс потенцијала органела [169]. Овај резултат указао је да постоји могућност да се и ферицинијум-лекови редукују до неутралних деривата фeroцена у ћелији, односно да се неутрално фeroценско језгро и ферицинијум-катјон не могу посматрати независно и да постоји могућност да заједно испољавају антипролиферативну активност.



Слика 2.6. Ферицинијум-соли **136-138**

Даља истраживања ферицинијум-соли су повезала цитотоксичну активност фeroценских деривата са стварањем реактивних кисеоничних врста [170]. До овог закључка се дошло након испитивања антитуморске активности ферицинијум-соли **139-142** у *in vitro* условима (Слика 2.7). Резултати су указали на инхибицију раста канцерогених ћелија, као и да соли **139-142** катализују цепање ланца ДНК на мање

фрагменте стварајући хидроксилне радикале ( $\cdot\text{OH}$ ). Цитотоксична активност фероценских деривата уз стварање реактивних кисеоничних врста указује на редокс механизам антиканцерогеног деловања фероценских деривата који је потом и потврђен [171].



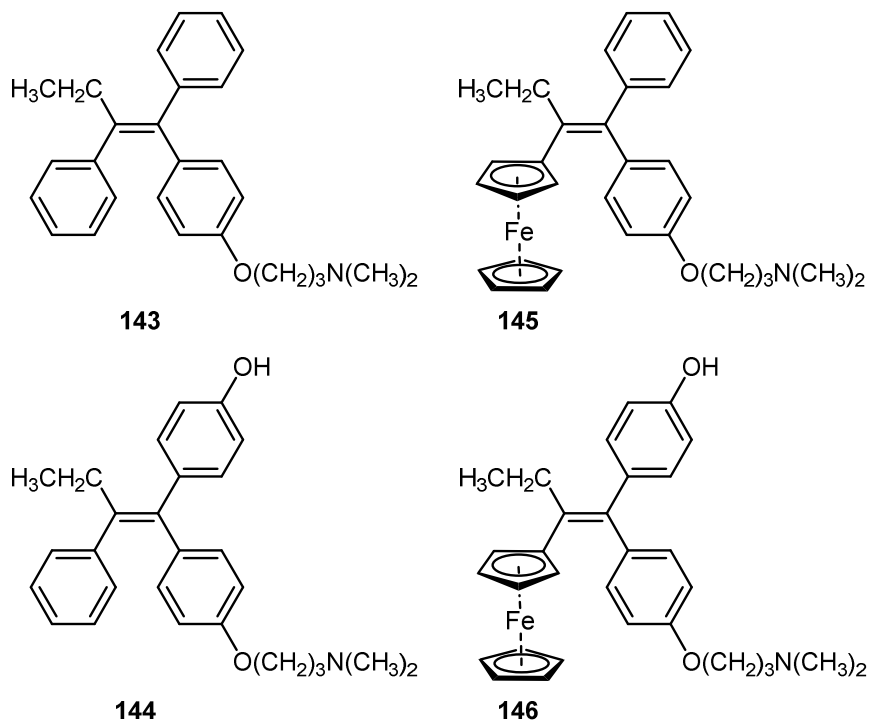
Слика 2.7. Ферицинијум-соли **139-142**

Први покушаји да се уведе фероценска јединица у фармаколошки активне супстанце били су неуспешни [172]. Међутим, открићем утицаја фероценил-групе на цитотоксичну активност и разумевање механизма њеног деловања, наметнуо се нов приступ дизајну и синтези фероценил-аналога комерцијалних лекова.

Комерцијални лекови који се користе у третману рака дојке (најчешће врсте рака која се јавља код жена) су тамоксифен (**143**) и хидрокситамоксифен (**144**) (Слика 2.8) [173]. Први фероценил-аналози тамоксифена **145** и **146** као потенцијалних антиканцерогених агенаса синтетисани су 1996. године (Слика 2.8) [18]. Механизам деловања тамоксифена (**143**) против ћелија тумора дојке је подржао претпоставку да се увођењем фероценске јединице у његов молекул може добити ефикаснији лек. Познато је да у организму, тамоксифен (**143**) подлеже оксидацији преко метаболичких процеса до хидрокситамоксифена (**144**) који се потом везије за ER $\alpha$ (+) естрогенски рецептор. Како је овај рецептор одговоран за транскрипцију ДНК туморских ћелија, везивањем хидрокситамоксифена (**144**) за ER $\alpha$ (+) рецептор води ка умирању ових ћелија [174]. Студије су показале да фероценил-аналози тамоксифена – фероцифен (**145**) и хидроксифероцифен (**146**) су веома активне супстанце у лечењу рака дојке и да имају двоструко дејство против: хормон-зависних ER $\alpha$ (+) и хормон-независних ER $\alpha$ (-) ћелијских линија [174]. Како једна трећина карцинома дојке припада типу ER $\alpha$ (-) који се не може лечити хормонском терапијом са селективним модуларима естрогенског рецептора попут тамоксифена (**143**), ово откриће је од посебног значаја.

У циљу разумевања начина деловања фероцифена, спроведене су опсежне студије како би се одредио квантитативни однос између структуре молекула и његове активности (енг. *Quantitative structure activity relationship* – QSAR) [175-180]. *In vitro*

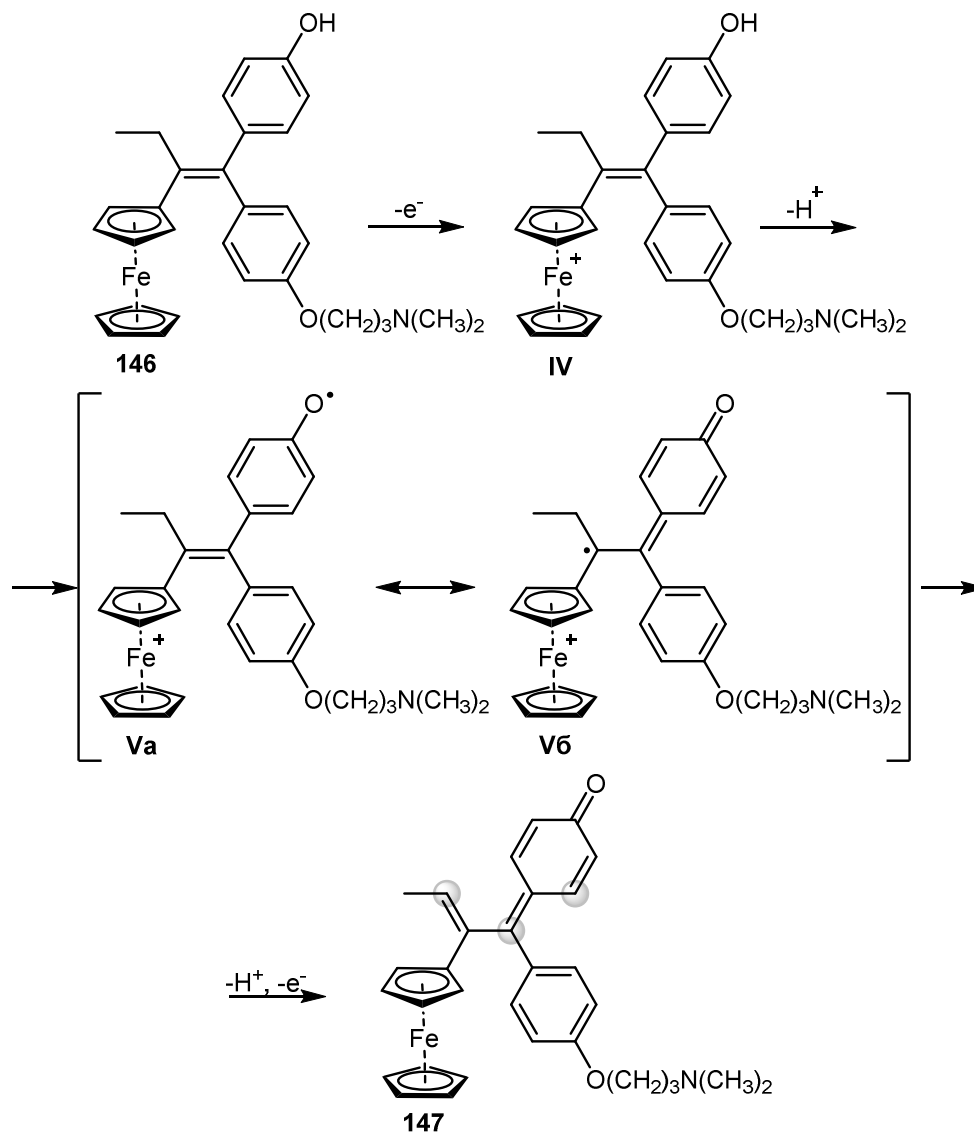
тестови су показали да се *Z*-изомери фeroцифена јаче везују за ER $\alpha$  рецептор него *E*-изомери, мада ово не треба узимати у обзир због довољно брзе изомеризације у физиолошким условима. Међутим, испитивање редокс механизма антиканцерогеног деловања фeroцифена (**145**) уз стварање реактивних кисеоничних врста је допринело разумевању цитотоксичне активности фeroцифена (**145**).



Слика 2.8. Примарни лекови у третману рака дојке и њихови фeroценски аналози

Редокс процес **145** укључује губитак два електрона и два протона при чему се ствара интермедијерни хинон-метид **147** који је стабилан у физиолошким условима (Схема 2.48) [181]. Управо ово може проузроковати разлику у биолошкој активности коју показују тамоксифен (**143**) и фeroцифен (**145**). Стога, фeroценил-група делује као електрофора у овим процесима која иницира формирање интермедијерног хинон-метида **147** – Мајкловог акцептора. Интермедијер **147** је подложен нападу ендогених нуклеофила као што су глутатион и нуклеобазе (Схема 2.48). Претпоставља се да је овај начин деловања хидроксифeroцифена (**146**) одговоран за његову активност против ER $\alpha$ (-) ћелија карцинома дојке. Поред тога, сматра се да умирање ћелија рака изазивају реактивне кисеоничне врсте које настају оксидацијом фeroценске јединице Фентоновом (Fenton) реакцијом [172]. Реактивне кисеоничне врсте су уочене у неким ћелијским линијама које су третиране фeroцифеном и његовим дериватима [182-185]. Продукција ових врста је изостала код терапије са хидрокситамоксифенима [186].

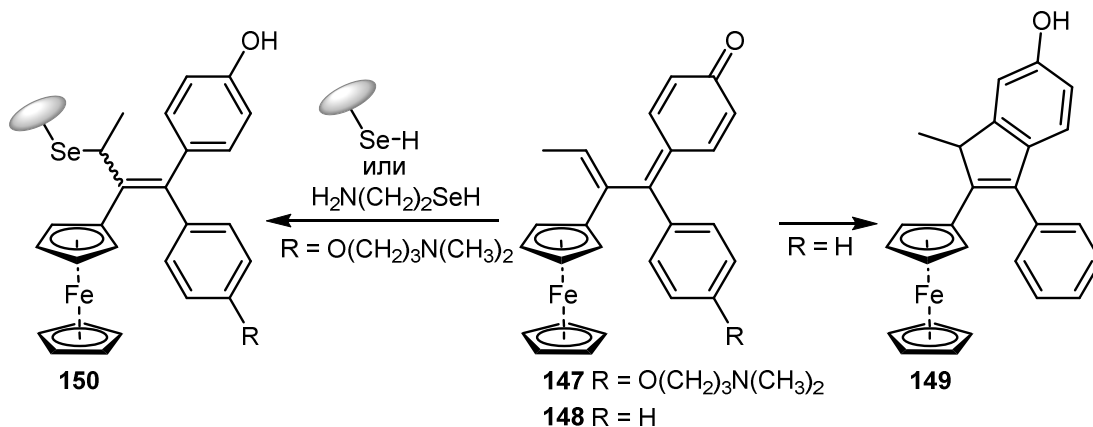
Испитивања цитотоксичности фeroцифена су показала да ове супстанце имају до двеста пута већу антипролиферативну активност против ћелија тумора него против здравих ћелија, да се лако оксидују и да су селективне за лечење хормон-независних ћелија карцинома дојке [186].



**Схема 2.48.** Активирање хидроксифероцифена (**146**) у физиолошким условима уз формирање интермедијерног хинон-метида **147**

Антипролиферативна активност фeroцифена је објашњена коришћењем модел-супстанци са активним центрима селеноензима (тиоредоксин-редуктазе) и тиоензимима (глутатион-редуктаза), односно модел-ензимима који су задужени за контролисање ћелијског редокс потенцијала [187]. Студија која је обухватила *in vitro* испитивања два хидроксифероцифена и њихових одговарајућих хинон-метида **147** и

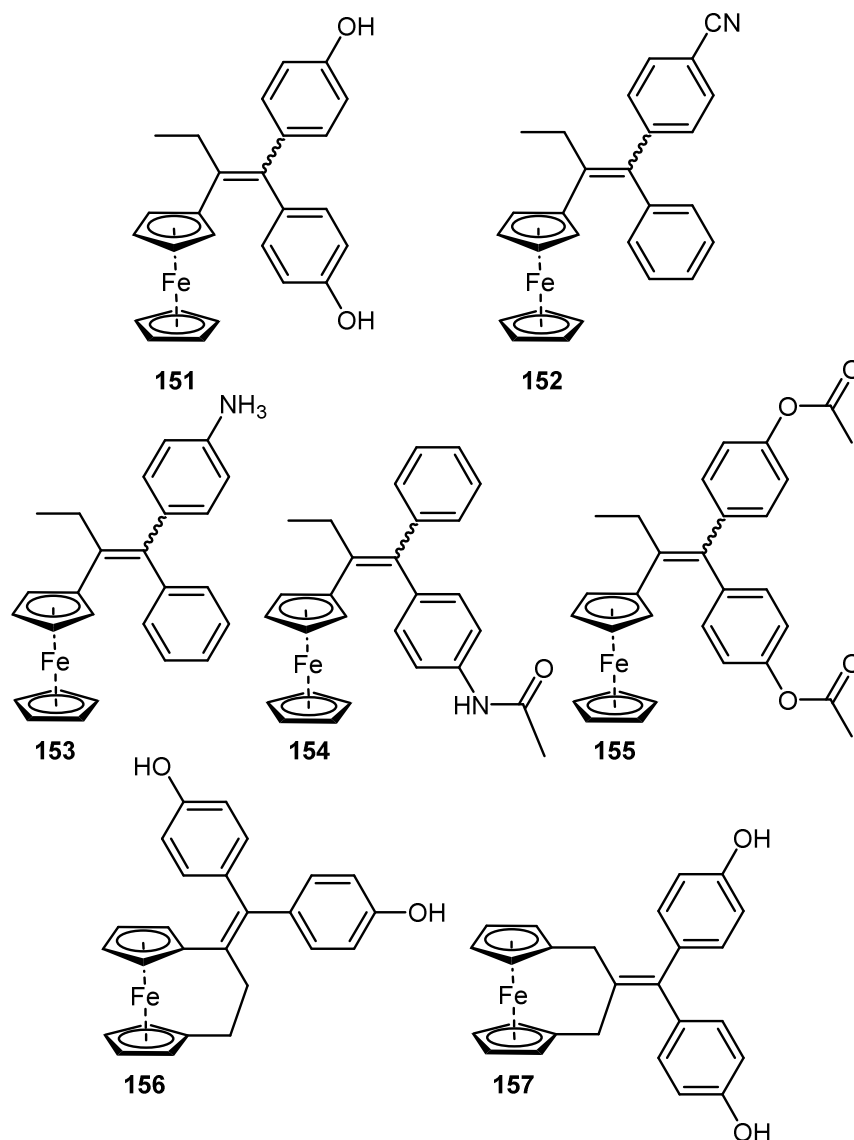
**148**, показала је да хинон-метид **147** реагује са селенолом  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{SeH}$ , али не и са тиолом  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$  при неутралним рН вредностима (Схема 2.49). Овај резултат је указао на селективност фeroцифена према ензиму тиоредоксин-редуктази чија је концентрација прекомерно изражена у ћелијама карцинома [187]. Тестови на Јуркат (Jurkat) канцерoцим ћелијама потврдили су да хидроксифeroцифен (**146**) и његов хинон-метид **147** инхибирају тиоредоксин-редуктазу у једнаком проценту. Како би се потврдила селективност за ћелије тумора, посматрано је понашање фeroцифена у протичној средини (окожуење ћелија тумора). Под овим условима, хинон-метид **148** подлеже циклизацији и формира неактивни дериват индена **149**, док хинон-метид **147** генерисан из хидроксифeroцифена (**146**) не прелази у неактивну форму (Схема 2.49) [187]. На основу наведеног, ова истраживања су указала на две чињенице: (i) хидроксифeroцифен (**146**) се понаша као прекурсор лека који се трансформише у хинон-метид **147** у ћелији и (ii) изражена активност хидроксифeroцифена (**146**) је последица његовог опстанка у ћелији у облику хинон-метида **147** (Схема 2.49) [187].



**Схема 2.49.** Реакција хинон-метида са селенолима и циклизација до индена у протичној средини

Ове студије су подстакле синтезу разноврсних деривата фeroцифена са циљем да се испита њихова потенцијална антиканцерогена активност [23, 186]. На основу процене антипролиферативне активности ових једињења утврђено је да деривати фeroцифена који могу да формирају одговарајући хинон-метид нормалним метаболичким процесима показују цитотоксичност против ћелијских линија тумора дојке. За настале врсте хинон-метида везују се нуклеинске базе ДНК или пептиди које садрже базне групе узрокујући умирање ћелија. Тако дериват **151** (фeroцифенол) који садрже једну фeroценил-групу и две хидроксилне групе у *para*-положајима фeroцифена показује високу токсичност према канцерогеним ћелијама (Слика 2.9)

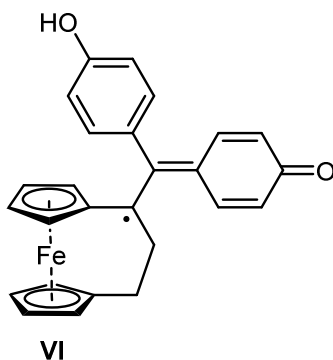
[117, 188, 189, 190]. Такође, аналоги фeroцифена са CN (**152**), NH<sub>3</sub> (**153**), NHCOMe (**154**) и OCOMe (**155**) супституентима на фенил-групи показали су значајну антипролиферативну активност (Слика 2.9) [188, 191, 192].



Слика 2.9. Структуре активних деривата фeroцифена **151-157**

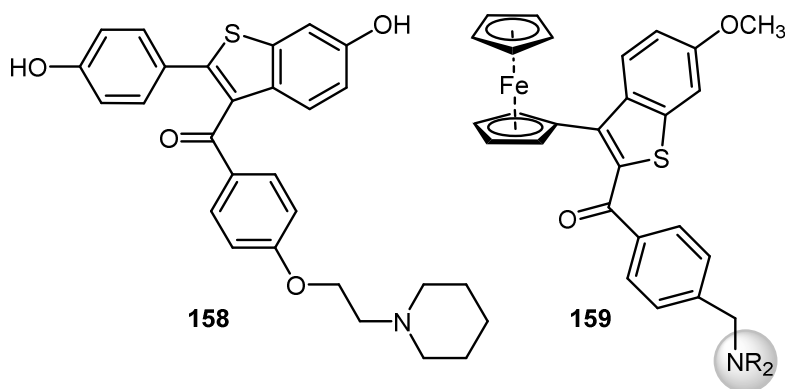
Испитивањем цитотоксичне активности за деривате [3]фeroценофана **156** и **157** резултирало је да се ови циклични молекули јаче везују за естрогенске рецепторе од њихових ацикличних аналога **151** – фeroцифенола (Слика 2.9) [193]. Како фeroцифенол **151** може да формира хинон-метид делокализацијом електрона са гвожђа до фенил-групе (видети схему 2.48), код [3]фeroценофана **156** и **157** електрон би могао да остане на атому гвожђа фeroценске јединице услед стерних ограничења присуством

*анса*-моста. Међутим, радикал-прекурсор хинон-метида може бити и ова врста молекула преко радикала **VI** датог на слици 2.10 [186]. У свим овим случајевима, хинон-метида и њихови радикал-прекурсор су интермедијери са потенцијалном цитотоксичном активношћу. Стога, фероцифени који омогућавају њихово настајање сматрају се прекурсорима антиканцерогених лекова.



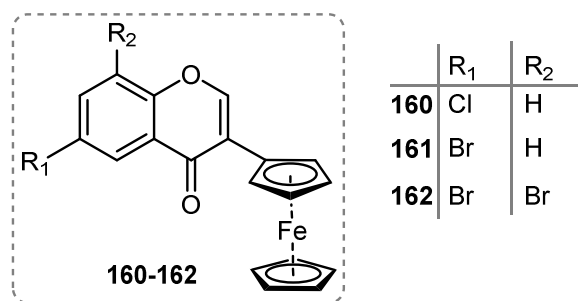
**Слика 2.10.** Радикал-прекурсор хинон-метида *анса*-[3]фероценофана **156**

Резултати који су добијени за фероцифенил-деривате тамоксифена подстакли су синтезу нових фероцифенил-аналога једињења која показују антиканцерогену активност. Ралоксифен (**158**) је селективни модулатор естрогенског рецептора за који је утврђено да смањује ризик од канцера дојке код жена у периоду после менопаузе (Слика 2.11) [194, 195]. Стога су синтетисани његови фероцифенил-аналози **159** и потом је испитана њихова антиканцерогена активност против неколико врста канцерогених ћелија [196]. Фероцифенилбензо[3]тиофени **159** показују цитотоксичну активност против рака јајника, грлића материце, плућа, дебелог црева и дојке. Електрохемијски тестови су указали да појачана активност ових једињења може бити последица лаке оксидације фероцифенил-деривата ралоксифена, али и могућност грађења водоничних веза са нуклеинским базама у физиолошким условима [196].



**Слика 2.11.** Структура ралоксифена (**158**) и његових фероцифенил-аналога **159**

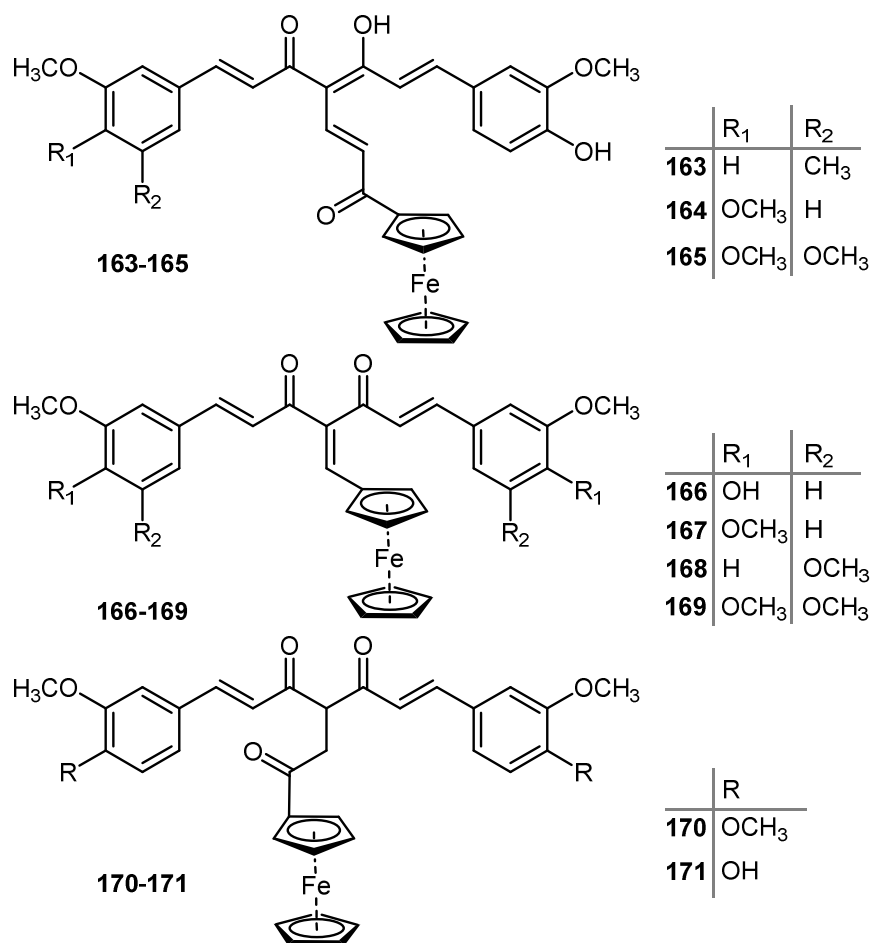
Како биљни природни производи имају важну улогу у медицини, фитохемија заузима значајно место у развоју нових лекова. Стога, није изненађујуће да су природни производи атрактивни за функционализацију са фероценил-групом [24]. Тако су синтетисани разноврсни фероценил-деривати флавоноида, куркумина, таксола и других, пре свега због њиховог антиоксидативног деловања. Процењом биолошке активности ових деривата фероцена добијени су резултати који су показали да присуство фероценске јединице може побољшати активност у односу на одговарајуће несупституисане аналоге. Тако фероценил-флавоноиди **160-162** показују умерену активност против ћелија рака плућа и утичу на морфологију ендотелијалних ћелија при малим концентрацијама (Слика 2.12). Овај морфолошки утицај на ендотелијалне ћелије који се одвија у присуству једињења **160-162** указује на могућност њихове примене као антивакуларних агенаса [197]. Цитотоксичност фероценил-деривата куркумина **163-171** је испитана на ћелијама рака коже и нормалним ћелијама фибробласта. Утврђено је да ова једињења показују супериорнију цитотоксичност према ћелијским линијама рака коже него према нормалним ћелијама фибробласта, као и да инхибирају полимеризацију тубулина (Слика 2.13) [198]. Поред тога, испитивања су указала да фероценил-супституисани куркумин **166** има антиоксидативну активност којом штити молекулу ДНК [199].



Слика 2.12. Структуре неких фероценил-флавоноида

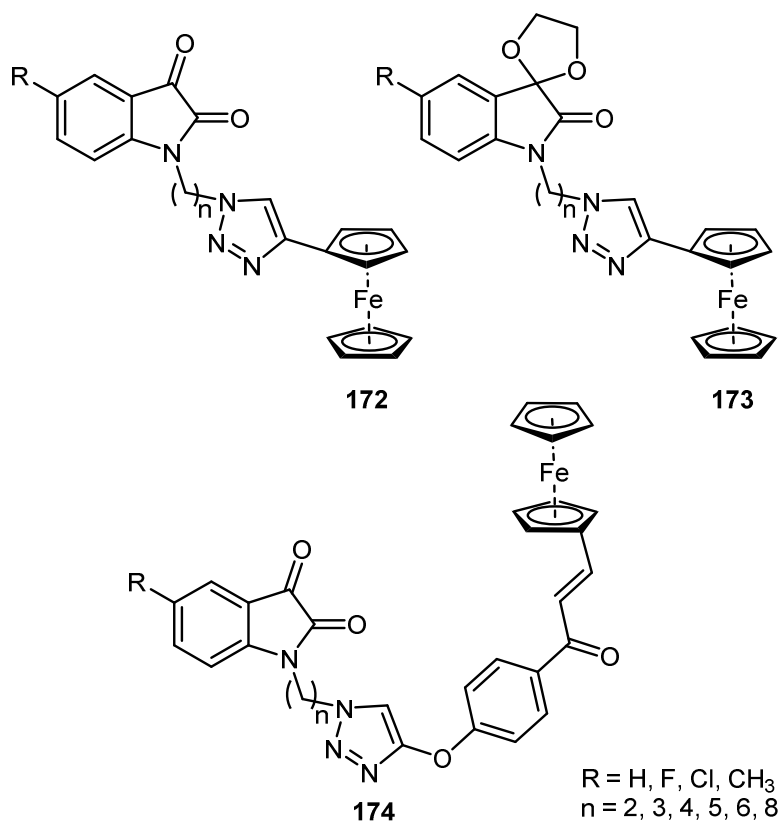
Изатин и његови деривати поседују различите облике биолошке активности укључујући анти-HIV [200], антиканцерогену [201] и антифугалну активност [202]. На основу тога синтетисани су изатински деривати фероцена типа **172**, **173** и **174** (Слика 2.14) [203-205]. Испитивања су показала да ова једињења имају повишену антитуберкулозну активност, пре свега фероценил-изатини типа **174** који имају флуорили или хлор-супституент у положају С-5 [203].



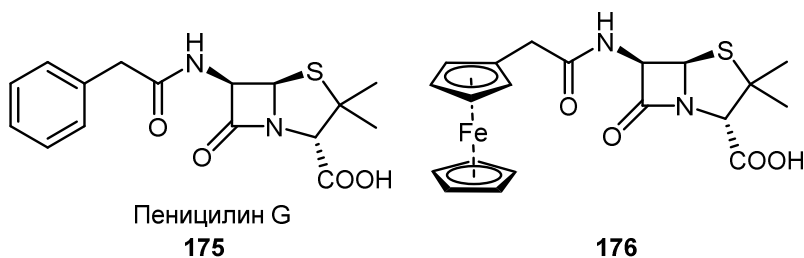


Слика 2.13. Структуре неких фероценил-аналога куркумина

Први откривен  $\beta$ -лактамски антибиотик био је пеницилин G (**175**; Слика 2.15) који је променио историју лечења бактеријских инфекција. Протеини који везују пеницилин учествују у синтези пептидогликана који је основна компонента ћелијског зида бактерије због чега везивање  $\beta$ -лактамског антибиотика за ове протеине изазива морфолошке промене и инхибира синтезу пептидогликана [206]. Заједничко за ове антибиотике је да имају четворочлани азетидионски ( $\beta$ -лактамски) прстен. Како ова структурна јединица има медицински значај, синтеза  $\beta$ -лактамских антибиотика је привукла пажњу органских хемичара. Први  $\beta$ -лактамски антибиотик који садржи фероценско језгро **176** је синтетисан 1975. године (Слика 2.15) [207]. Испитивања су указала да се заменом фенил-групе фероценил-групом добија антибиотик са супериорнијим антибактеријским дејством. Након тога уследио је период развоја метода за синтезу разноврсних фероценил- $\beta$ -лактамских деривата и процена њихове антибактеријске активности [208-211].

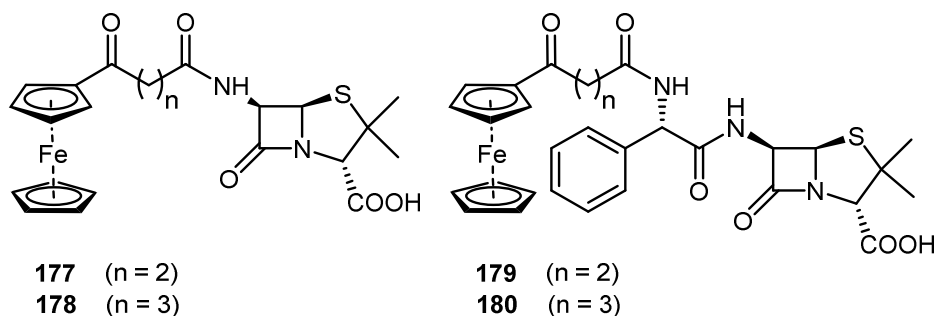


Слика 2.14. Структуре неких фероценских деривата изатина



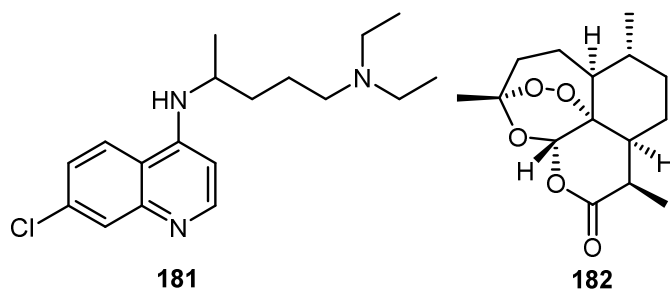
Слика 2.15. Структура пеницилина G и његовог фероценил-аналога

Фероценил-деривати 6-аминопеницилинске киселине **177** и **178** су показали значајну антибактеријску активност против метицилин-резистентних сојева бактерије, док су резултати истих испитивања за фероценил-ампицилине **179** и **180** били негативни (Слика 2.16) [210]. За ове β-лактамске деривате фероцена вршена је и процена антиканцерогене активности на ћелијским линијама карцинома дојке и карцинома дебелог црева у *in vitro* условима. Значајну антипролиферативну активност против ових ћелијских линија показали су деривати фероценил-6-аминопеницилинске киселине **177** и **178** (Слика 2.16) [210].



Слика 2.16. Структуре неких  $\beta$ -лактамских деривата фероцена

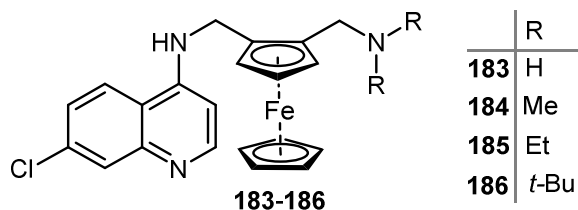
Према подацима Светске здравствене организације [212], процењује се да је 216 милиона људи заражено маларијом у 2016. години, од којих је 445000 умрло исте године. Половина светске популације је изложена овој болести што изискује проналажење решења попут нових и исплативих лекова, вакцина и метода превенције. У погледу развоја лекова, највећи проблем представља резистенција коју развијају паразити малерије (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*) тако да лекови постају брзо неефикасни против одређених врста. Најчешће терапија укључује коришћење два различита лека како би се повећала вероватноћа лечења попут хлорохина (**181**) и артемисина (**182**) (Слика 2.17). Стога, дизајнирање и развој нових антimalаријских лекова је неопходно.



Слика 2.17. Структуре хлорохина (**181**) и артемисина (**182**)

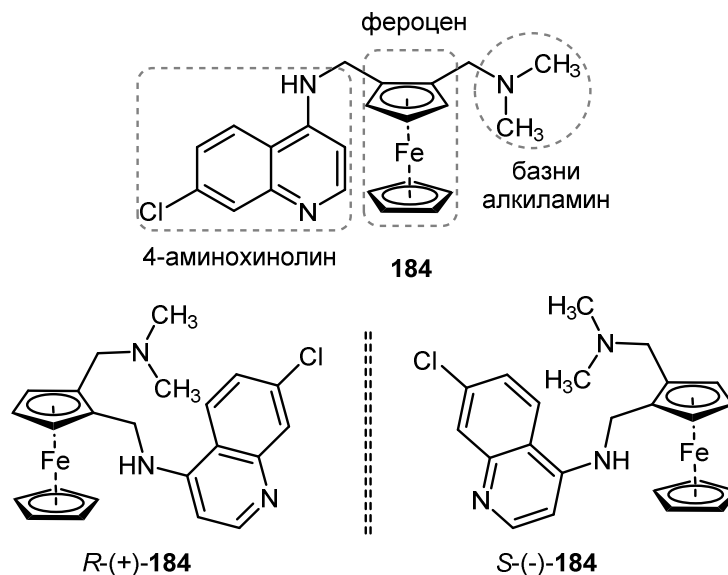
Најраније студије антimalаријских агенаса укључиле су структурну модификацију комерцијалног лека хлорохина (**181**). Тако су синтетисани први фероценски деривати хлорохина. Најпре је у молекул хлорохина уведена стабилна фероценска јединица, а потом су урађене друге структурне модификације укључујући промене базних особина амино-група, варијације у дужини алифатичног низа, супституцију на хинолинском прстену и у случају деривата амонијум-соли, природу анјона [213].

Први дериват фероцена који је идентификован као потенцијални антималяријски агенс био је фероценил-хлорохин – ферохин (**184**; Слика 2.18) [214, 215]. Припремљена је серија фероценил-деривата **183-186** заснованих на структури хлорохина код којих је фероценил-група инкорпорирана између амино-група (Слика 2.18) и испитана њихова антималяријска активност у *in vitro* [215] и *in vivo* условима [214]. Један од њих, једињење **184** је показало супериорнију антималяријску активност против хлорохин-резистенте културе *Plasmodium falciparum* у *in vitro* условима [215]. Даља истраживања у *in vivo* условима на мишевима који су били заражени *Plasmodium berghei* и *P. yoelii* показала су да је једињење **184** потенцијални антималяријски лек [214]. Због 1,2-супституције на фероценској јединици, при чему се у једном положају налази 4-аминохинолин а у другом базна алкиламино-група, ферохин (**184**) поседује планарну хиралност (Слика 2.19). За биолошка истраживања, ферохин (**184**) се најчешће користи као рацемска смеша, пошто енантиомерно чисти ферохини нису показали значајније разлике у активности на паразитима код људи и глодара. Ова чињеница је омогућила развој рацемске смеше ферохина као антималяријског лека [216]. Стога, ферохин (**184**) је водеће једињење за проналажење лека против маларије и тренутно је у другој фази клиничких испитивања.



Слика 2.18. Структуре фероценил-аналога хлорохина

Претпоставља се да механизам деловања хлорохина (**181**) обухвата ометање процеса разградње хемоглобина који се одвија у дигестивној вакуоли паразита. Током овог процеса, формирају се велике количине хема који је токсичан за паразите. Како би спречили штетно дејство хема, паразити врше детоксикацију градећи нерастворан хемозоин. Активност хлорохина се огледа у инхибицији детоксикације паразита и у спречавању оксидативне полимеризације хема што даље резултира оштећењем ћелијске мембране и смрти паразита. Хлорохин (**181**) се метаболише до 4-амино-7-хлорхинолина који не показује антималяријска својства [217].



Слика 2.19. Структура фeroхина (184)

Током биолошких тестова, фeroхин (184) је показао супериорнија антималаријска својства у односу на хлорохин (181). На основу добијених резултата установљено је да се фeroхин (184) углавном метаболише оксидативним путем у главни метаболит моно-*N*-десметил-фeroхин (188; губи једну метил-групу), а потом до ди-*N,N*-десметил-фeroхина (189; губитком обе метил-групе). Поред тога, идентификовани су и други метаболитички производи попут 4-амино-7-хлорхинолина (187; Схема 2.50). Два главна метаболита 188 и 189 су синтетисана и испитана је њихова активност у борби против маларије. Поређењем антималаријске активности за фeroхин (184) и два главна метаболитичка продукта 188 и 189, нађено је да моно-*N*-десметил-фeroхин (188) има еквивалентну активност у односу на фeroхин, док је ди-*N,N*-десметил-фeroхин (189) мање активан од фeroхина [217].

Са друге стране, могућност стварања хидроксил-радикала Фентоновом реакцијом може допринети антималаријској активности фeroхина, пошто хлорохин није у могућности да врши продукцију ових врста (Схема 2.51). У присуству хидроксил-радикала, системи за детоксикацију који се налазе у паразиту, као и у ћелијама домаћина, раде убрзано како би се супроставили овим врстама и успоставили нову редокс равнотежу. Иако није потврђена веза између стварања реактивних кисеоничних врста и антималаријске активности, ово би требало значајно да утиче на осетљиву редокс равнотежу вакуола паразита [217]. Добро је познато да се особине фeroхина попут базности и липофилности знатно разликују од истих код хлорохина. Структура фeroхина је додатно стабилизована јаком интрамолекулском водоничном везом између

4-амино-групе и терминалног азота у односу на флексибилну структуру хлорохина [218].

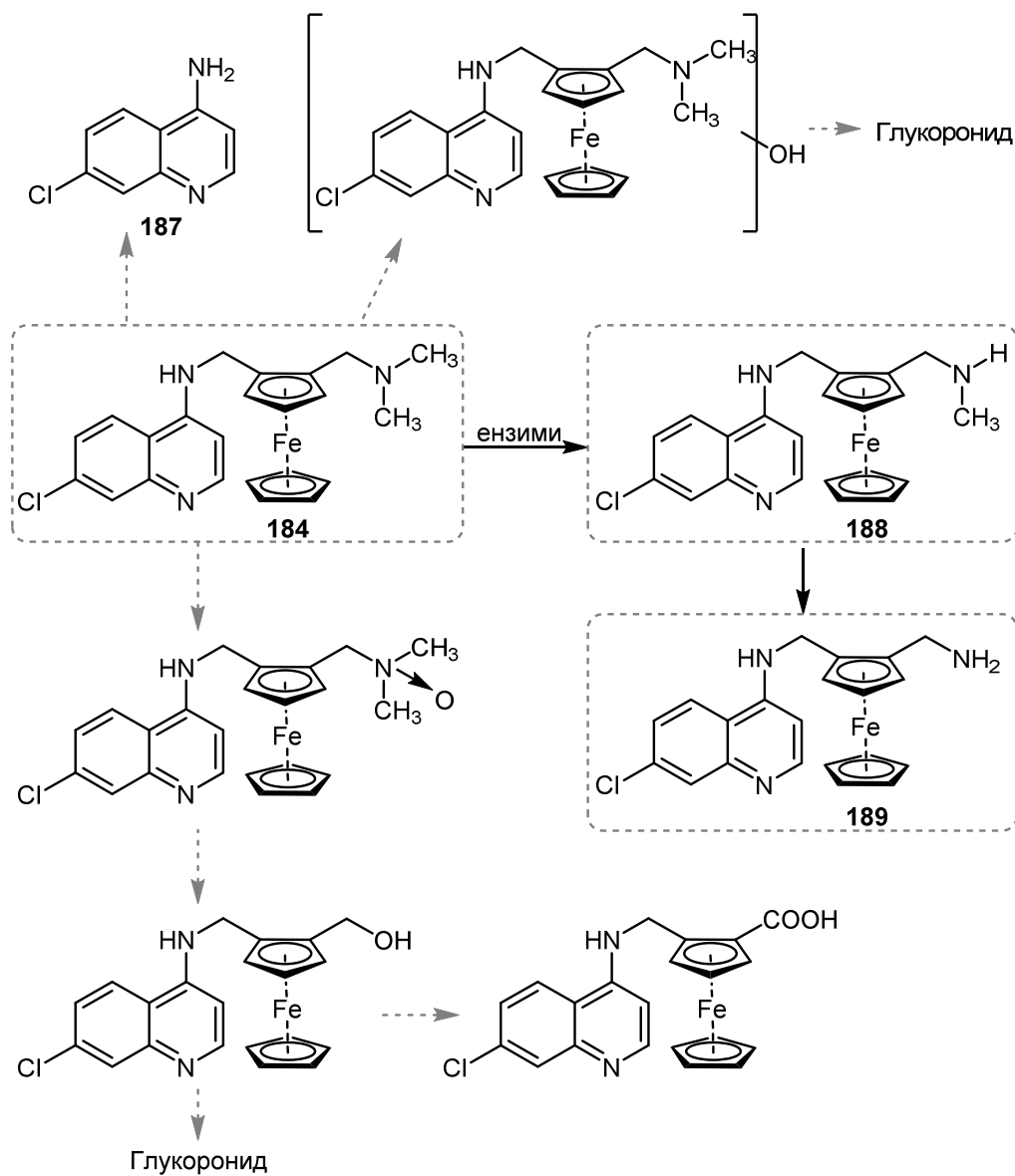


Схема 2.50. Метаболитички пут ферохина (184)

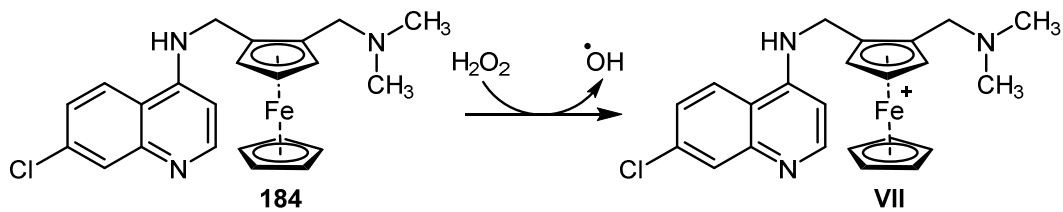
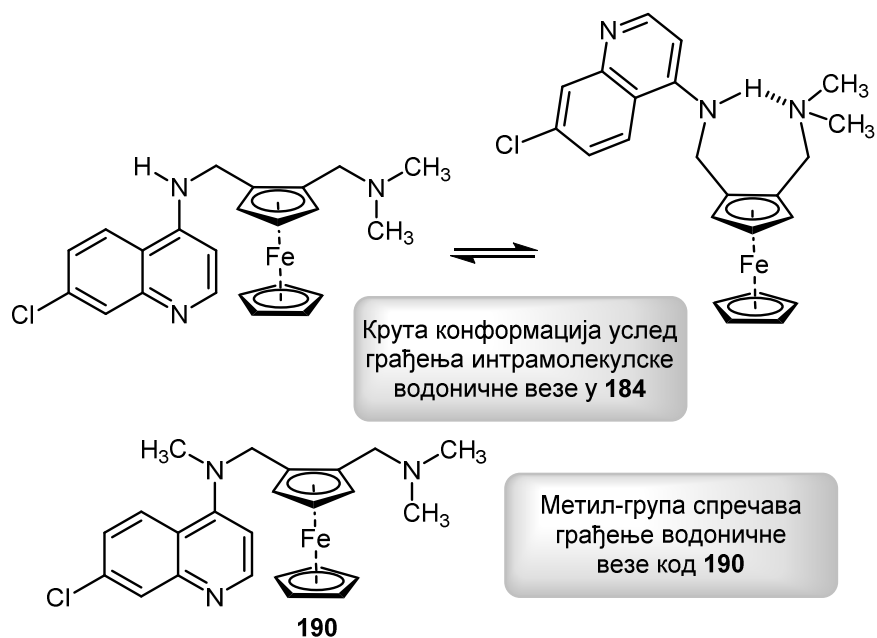


Схема 2.51. Стварање хидроксилног радикала Фентоновом реакцијом

Истраживања су показала да липофилност и формирање интрамолекулске водоничне везе у молекулу фeroхина могу бити од значаја за антималаријску активност. Ове особине омогућавају хидрофобној фeroценил-групи да остане на липидима вакуоларне мембране при чему се заузима повољан положај за интеракцију хинолинског прстена фeroхина са порфирином, инхибирајући формирање хемозоина. Интересантно је да студија није дала директну везу између антималаријске активности и инхибиције настајања хемозоина, али је чињеница да молекули који инхибирају формирање хемозоина су много активнији у борби против паразита маларије [219].

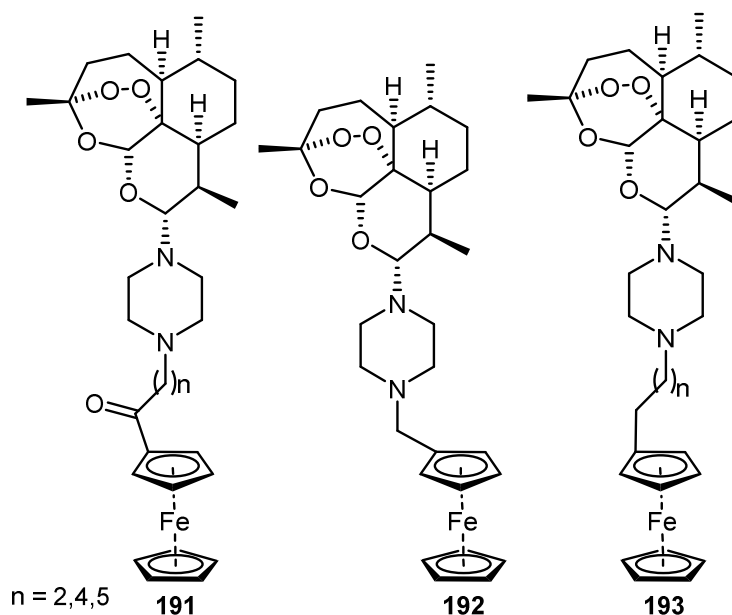
Како би се утврдио утицај интрамолекулске водоничне везе на механизам деловања фeroхина, синтетисан је његов метил-аналог супституцијом водониковог атома на amino-групи (**190**; Слика 2.20) [219]. Метил-фeroхин (**190**) је показао сличне физичко-хемијске особине као фeroхин (**184**) и способност да инхибира настајање хемозоина. Међутим, његова активност је била значајно слабија. Код метил-фeroхина (**190**) је спречено грађење интрамолекулске водоничне везе што утиче на орјентацију алкиламино-дела у односу на хинолински прстен. Управо крута конформација фeroхина (**184**) која се успоставља након формирања водоничне везе је конформација са енергетским минимумом и може бити одговорна за транспорт овог лека кроз мембрану вакуоле (Слика 2.20) [219].



Слика 2.20. Грађење интрамолекулске водоничне везе у молекулу **184**

Многе студије су показале да грађење интрамолекулских водоничних веза може бити од круцијалног значаја за механизме деловања лекова [220]. На основу горе наведеног, супериорнију антималяријску активност ферохина (**184**) у односу на хлорохин (**181**) можемо приписати његовим физичко-хемијским особинама. Молекул ферохина захваљујући израженијој липофилности и могућности грађења интрамолекулске водоничне везе може лако да уђе у вакуолу паразита и заузме повољан положај којим инхибира настајање хемозоина [221].

Оптимистични резултати који су добијени за ферохин (**184**) као антималярика подстакли су синтезу разноврсних деривата фероцена и њихово испитивање као потенцијалних антималяријских агенаса. Тако су синтетисани фероценски деривати артемисина типа **191-193** (Слика 2.21) и испитана је њихова антималяријска активност против соја *Plasmodium falciparum* у *in vitro* условима [222]. Добијени резултати су показали да ова једињења показује добру антималяријску активност и високу селективност према *Plasmodium falciparum*, при чему се издвојило једињење **192** са најбољом активношћу. За ова једињења је урађена и цитотоксичност на здравим ћелијским линијама бубрега и малигним ћелијским линијама меланома. Свеукупна истраживања су указала да су деривати фероценил-артемисена **191-193** значајно селективнији према паразитима маларије него према људским ћелијама [222].



Слика 2.21. Структуре фероценских деривата артемисина **191-193**



Модеран приступ синтези нових лекова обухвата комбиновање две или више активних фармакофора у једном молекулу. Пошто је фeroцен препознат као важна фармакофора за стварање активних кисеоничних врста и фино подешавање физичко-хемијских особина, синтеза молекулских хибрида који обједињују фeroцен и другу активну фармакофору је од посебног значаја.

# **Наши радости**

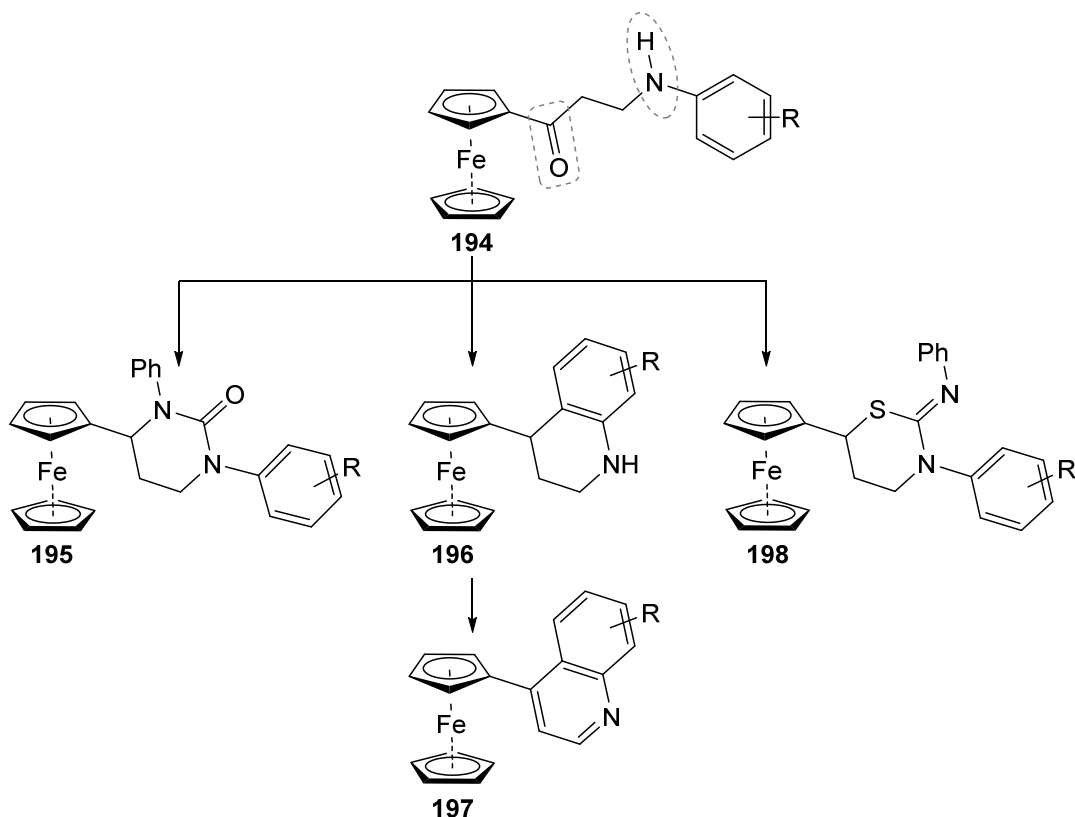
### 3 3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они као прекурсори у синтези нових хетероцикличних деривата фероцена

Електронске и структурне особине фероценске јединице обезбеђују његовим дериватима специфичне физичко-хемијске карактеристике због чега једињења која у свом саставу садрже фероценско језгро добијају све већи значај. Ова једињења нашла су широку примену у различитим областима, од медицинске хемије и хемије материјала па све до синтетичке органске хемије (видети *Општи део*). Познато је да увођење фероценил-групе у неки молекул може знатно побољшати његове физичко-хемијске карактеристике попут липофилности и лаке оксидације, као и допринети изражајнијим биолошким особинама. Стога, фероценска јединица се сматра важном фармакофором, а деривати фероцена потенцијалним фармаколошким агенсима.

С друге стране, хетероциклична једињења спадају у највећу групу органских једињења и играју значајну улогу у разноврсним областима примењене хемије. Важно је истаћи да већина лекова, који се тренутно примењују у лечењу разних болести, су мали хетероциклични молекули (са различитим функционалним групама) или молекули сложене структуре са хетероцикличним фрагментом. Хетероциклична једињења која садрже атом азота у прстену су од посебног значаја због изражене биолошке активности и њиховог значаја у синтетичким органским трансформацијама.

Као што је у Уводу речено, предмет истраживања ове дисертације јесте синтеза нових хетероцикличних једињења која садрже фероценско језгро полазећи од одговарајућих Манихових база (Схема 3.1). 3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они (**194**; Манихове базе) су бифункционална једињења чија структурна целина обухвата карбонилну и амино-групу. Тако је реактивност ових једињења везана пре свега за ове две функционалне групе које трансформацијама омогућавају добијање сложенијих ацикличних молекула, али и затварање прстенастих система. У оквиру ове студије испитан је синтетички потенцијал 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она **194** као прекурсора за синтезу хетероцикличних деривата фероцена (Схема 3.1). Захваљујући хемијском понашању карбонилне и амино-групе прекурсора **194**, успешно су остварене синтезе фероценил-деривата: *i*) тетрахидропиримидинона **195**, *ii*) тетрахидрохинолина **196**, *iii*) хинолина **197** и *iv*) 1,3-тиазинан-2-имина **198** (Схема 3.1). Оптимизовани су реакциони услови за све четири жељене синтезе, а како су добијена једињења у

литератури непозната, њиховој потпуној карактеризацији посвећена је неопходна пажња.



**Схема 3.1.** 3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они као прекурсори у синтези нових хетероцикличних деривата фероцена

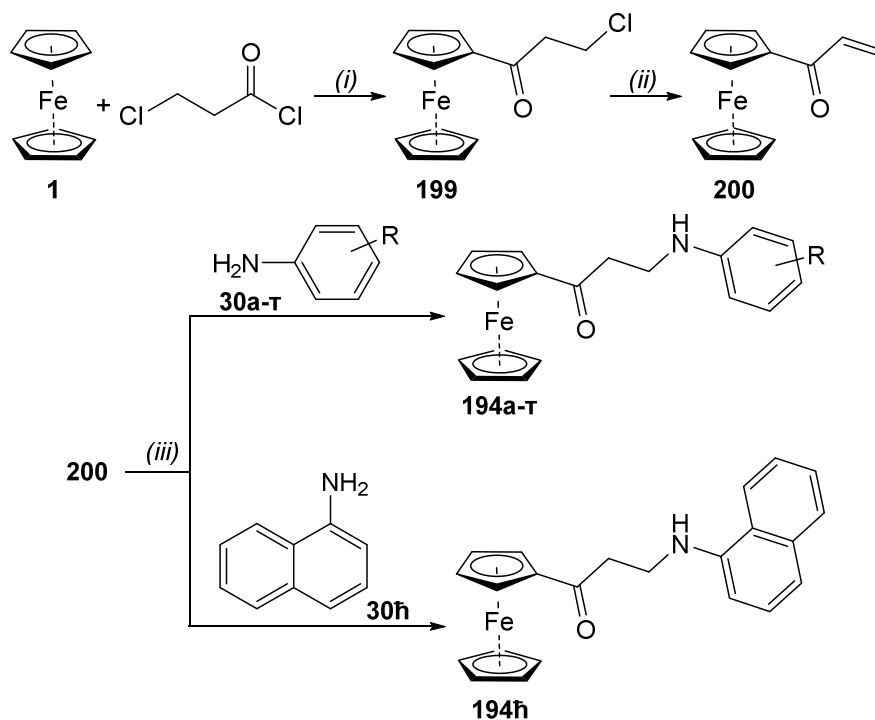
### 3.1 3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они

Манихове базе (β-аминокетони) су значајни синтетички блокови из којих се могу добити бројни други производи [223], а свакако једна од најважнијих примена ових једињења јесте у синтези фармацеутских препарата [224-226]. Најпознатија реакција за добијање β-аминокетона је Манихова реакција [227, 228]. То је трокомпонентна реакција кондензације између кетона, реактивног алдехида (често формалдехида) и амина. Производ је β-аминокарбонилно једињење. Ова реакција је нашла широку примену управо због могућности даље трансформације њених производа. Међутим, примена Манихове реакције је ограничена услед драстичних реакционих услова, дугог реакционог времена и немогућности коришћења примарних амина као аминске компоненте. Заправо, проблем настаје услед немогућности контролисања реакције јер настали секундарни β-аминокетони, добијени реакцијом примарних амина, даље

реагују до одговарајућих терцијарних  $\beta$ -аминокетона. Најчешће коришћена алтернатива за синтезу  $\beta$ -аминокарбонилних једињења (Манихових база) је аза-Мајклова реакција, односно конјугована адиција амина на  $\alpha,\beta$ -незасићена карбонилна једињења [229]. Предности аза-Мајклове адиције у односу на Манихову реакцију огледају се у блажим реакционим условима и синтези секундарних  $\beta$ -аминокарбонилних једињења. Разноврсни каталитички системи погодују овој реакцији [230-251]. Конјугована адиција алифатичних амина на Мајклове акцепторе одвија се лако, чак и без присуства катализатора [252, 253]. Међутим, ароматични амини због смањене нуклеофилности аминског азота не подлежу овој реакцији лако, нарочито под благим реакционим условима и уз употребу катализатора који не угрожавају животну средину [234, 241, 243, 248, 251, 254].

### 3.1.1 Синтеза полазних супстрата

Како је циљ ове дисертације био примена 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она као полазних супстрата за синтезу нових хетероцикличних деривата фероцена, синтеза одговарајућих Манихових база које садрже фероценско језгро, које би се потом даље трансформисале и чији би се синтетички потенцијал испитао, наметнула се као први задатак. За синтезу 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она у овим истраживањима коришћена је једноставна метода, која је претходно развијена у нашој лабораторији [6, 7]. Поменути поступак обухвата аза-Мајклову реакцију акрилоилфероцена (**200**) као Мајкловог акцептора и ароматичних амина (супституисаних анилина **30**) као донора (Схема 3.2). Акрилоилфероцен је добијен полазећи од комерцијално доступног фероцена (**1**). Фридел-Крафтсовим ациловањем фероцена (**1**) хлоридом 3-хлорпропионске киселине у присуству  $AlCl_3$  као катализатора добија се најпре хлорид **199** који потом подлеже реакцији дехидрохлоровања градећи акрилоилфероцен (**200**) у приносу од 67% (Схема 3.2). Аза-Мајклова реакција је извођена у ултразвучној кади, применом монтморилонита К-10 као катализатора и без присуства растварача [7]. Одговарајући 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-они добијени су у високим приносима (до 88%; Табела 3.1). Спектрални подаци за једињења **194a-j** су у складу са подацима за одговарајуће Манихове базе које су већ познате у литератури [6, 7], док су једињења **194k-h**, синтетисана у овој дисертацији, у потпуности окарактерисана (видети *Експериментални део одељак 4.2*).



R = H (a), 2-CH<sub>3</sub> (б), 3-CH<sub>3</sub> (в), 4-CH<sub>3</sub> (г), 2,4,6-triCH<sub>3</sub> (д), 2-F (ђ), 3-F (е), 4-F (ж), 2-Cl (з), 3-Cl (и), 4-Cl (ј), 2-Br (к), 3-Br (л), 4-Br (љ), 2-OMe (м), 3-OMe (н), 4-OMe (њ), 2-CH<sub>3</sub>-3-Cl (о), 2-Et (п), 2-*i*-Pr (р), 2-*t*-Bu (с), 2-Ph (т)

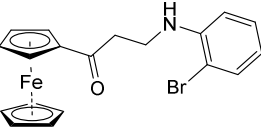
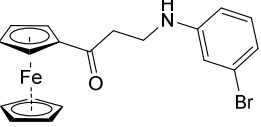
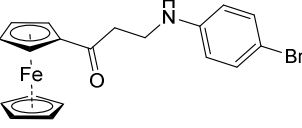
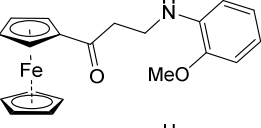
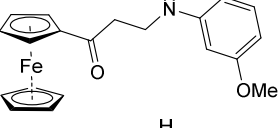
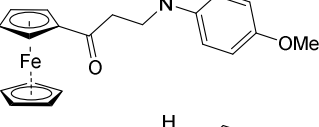
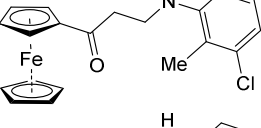
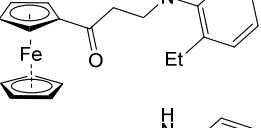
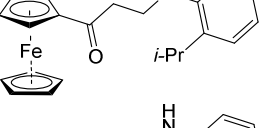
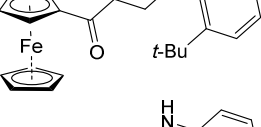
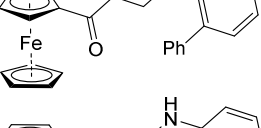
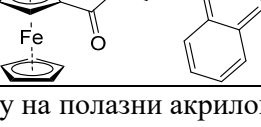
**Схема 3.2.** Синтеза 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она **194**:(i) AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с.т., (ii) CH<sub>3</sub>COOK, EtOH, рефлукс, 2.5 h,(iii) монтморилонит K-10, 1 h у ултразвучној кади

### 3.2 1-Арил-3-фенил-1-(3-фероценил-3-оксипропил)урее

Уреа и њени деривати нашли су широку примену у различитим областима, пре свега у органској хемији као органокатализатори [255], медицинској хемији [256-267] и хемији материјала [268, 269]. Опсежна истраживања која су вршена на дериватима урее потврдила су да ова једињења показују изразиту биолошку активност попут антикоагулативне [270], антибактеријске [271-274], антитуморне [256-258], анти-HIV [259-261], антагонистичке [262-264], анти-полиферативне [265], антиканцерогене [266] и антигљивичне [267]. Увођењем ароматичног фрагмента у структуру урее добијени су добри антиканцерогени агенси, односно инхибитори рецептора тирозин-киназе [275]. Поред горе наведеног, неки од деривата урее успешно се користе као антиоксиданси за горива и као пестициди у пољопривреди [276].

Пораст интересовања за дериватима урее подстакао је развој метода за њихову синтезу, а највећи број њих се заснива на реакцији угљен-диоксида (CO<sub>2</sub>), угљен-моноксида (CO) и фозгена (COCl<sub>2</sub>) са аминима [277, 278]. Међутим, велики број других синтетичких путева је развијен за добијање ове класе једињења.

Табела 3.1. Синтеза нових 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она **194к-ћ**

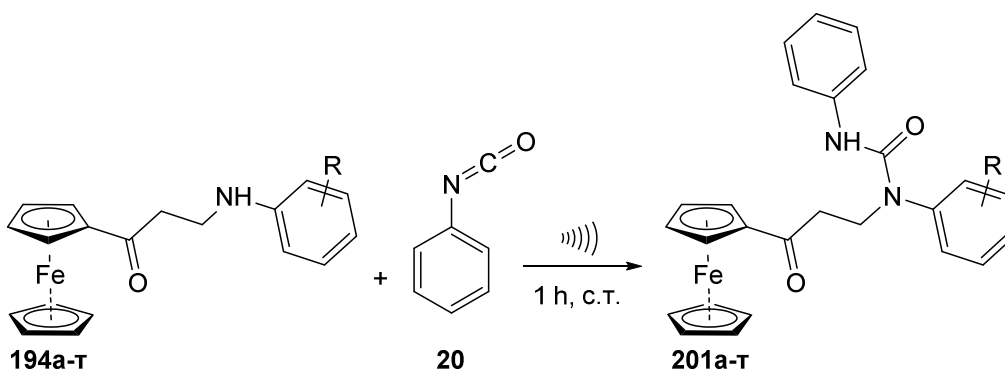
Редни број	Анилин	Производ	Принос (%)*
1	30к		<b>194к</b> 74
2	30л		<b>194л</b> 88
3	30љ		<b>194љ</b> 82
4	30м		<b>194м</b> 76
5	30н		<b>194н</b> 76
6	30њ		<b>194њ</b> 66
7	30о		<b>194о</b> 81
8	30п		<b>194п</b> 83
9	30р		<b>194р</b> 82
10	30с		<b>194с</b> 76
11	30т		<b>194т</b> 70
12	30ћ		<b>194ћ</b> 81

\* Принос израчунат у односу на полазни акрилоилфероцен (**200**)

Међу њима се као изузетно ефикасна метода издваја реакција амина са органским изоцијанатима коју карактеришу благи реакциони услови и високи приноси производа [279-282]. Пошто су Манихове базе бифункционална једињења са аминок-групом, за ова истраживања одабрана је реакција са фенил-изоцијанатом (**20**). Овај приступ омогућава добијање фероценских деривата 1,3-кетоуреа која представља синтетички погодан интермедијер за интрамолекулску циклизацију и грађење хетероцикличног прстена. Како је ова класа једињења изузетно занимљива, осмишљена је и урађена њихова детаљна карактеризација.

### 3.2.1 Синтеза 1-арил-3-фенил-1-(3-фероценил-3-оксопропил)уреа

Полазећи од 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она **194** и фенил-изоцијаната (**20**) очекивано је да ће настати одговарајуће 1,3-кетоуреа **201** које садрже фероценско језгро, односно група једињења о којој у литератури нису пронађени подаци (Схема 3.3). Тако су  $\beta$ -аминокетони **194а-г** (1 mmol) третирани фенил-изоцијанатом (**20**; 1,2 mmol) и изложени дејству ултразвучних таласа у трајању од 1 h, без присуства растварача и катализатора (Схема 3.3). Реакције су извођене у обичној епрувети, а од опреме је коришћена само ултразвучна када. Након уобичајне обраде, реакционе смеше су пречишћаване хроматографијом на стубу (SiO<sub>2</sub>; *n*-хексан/етил-ацетат, 8 : 2, *v/v*), и 1-арил-3-фенил-1-(3-фероценил-3-оксопропил)уреа **201а-г** су добијене у високом приносу (Табела 3.2).



R = H; *o*-Me; *m*-Me; *p*-Me; *o,o,p*-Me<sub>3</sub>; *o*-F; *m*-F; *p*-F; *o*-Cl; *m*-Cl; *p*-Cl; *o*-Br; *m*-Br; *p*-Br;  
*o*-OMe; *m*-OMe; *p*-OMe; *o*-Me, *m*-Cl; *o*-Et; *o*-*i*-Pr; *o*-*t*-Bu; *o*-Ph

#### Схема 3.3. Синтеза 1-арил-1-(3-фероценил-3-оксопропил)-3-фенилуреа **201а-г**

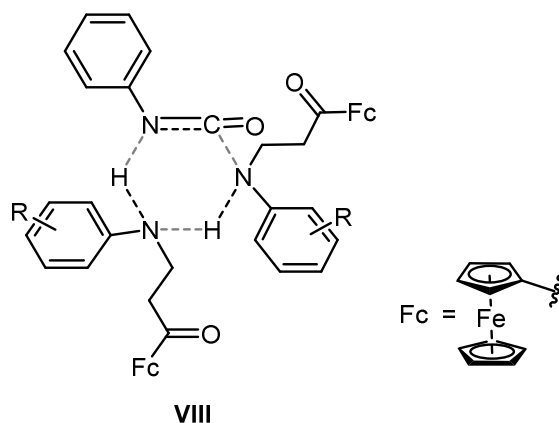
Најпре је синтетисано седамнаест 1,3-кетоуреа **201а-њ** полазећи од одговарајућих Манихових база са различито супституисаним фенил-групама (Табела 3.2). Примећено је да је принос реакције нешто нижи код деривата **201з** и **201к** који садрже



волуминозне атоме (Cl или Br) у *орто*-положају (Табела 3.2; једињења **201з** и **201к**). Са циљем да се утврди који ефекат игра кључну улогу на исход реакције, за потребе ове дисертације синтетисано је пет нових Манихових база **194о-194т** са волуминозним супституентима у *орто*-положају фенил-групе (видети *Наши радови* одељак 3.1 и *Експериментални део* одељак 4.2). Интересантно, када су 1,3-аминокетони **194о-194т** подвргнути реакцији са фенил-изоцијанатом (**20**) под дејством ултразвучног зрачења, одговарајуће 1,3-кетоурее су добијене у високом и умереном приносу (Табела 3.2; једињења **201о-201т**). Уочено је да волуминознији супституенти дају нешто ниже приносе (Табела 3.2; једињења **201с** и **201т**) указујући да величина супституена у *орто*-положају фенил-групе ипак има утицаја на исход реакције.

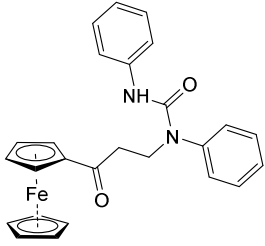
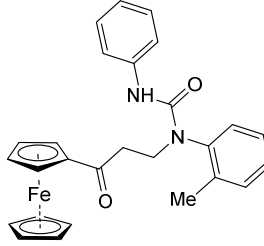
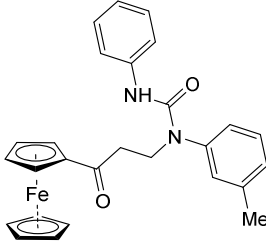
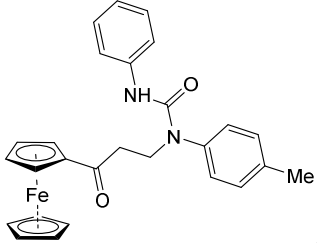
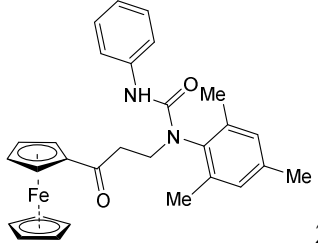
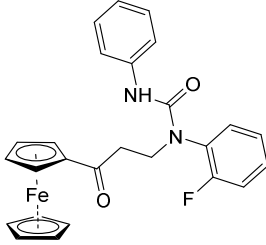
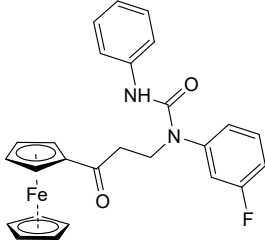
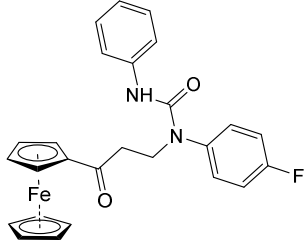
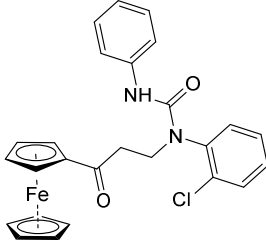
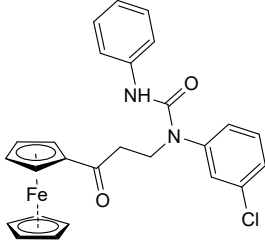
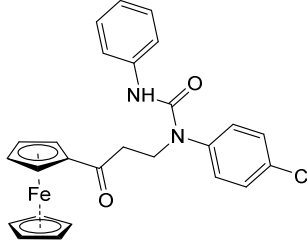
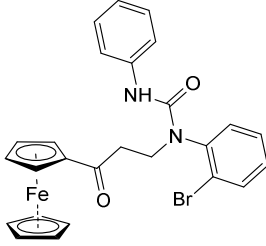
### 3.2.2 Механизам реакције

Како би детаљније објаснили добијене резултате, осврнули смо се на механизам реакције. Реакцију изоцијаната са аминима изучавало је више истраживачких група [279-282], при чему је установљено да на механизам реакције утиче више фактора, међу којима су најважнији структура самог амина као и његова концентрација [280-282]. Чини се да је најприхватљивији реакциони механизам онај по коме два молекула амина (у овом случају 1,3-аминокетона **194**) и један молекул фенил-изоцијаната (**20**) граде шесточлано циклично прелазно стање **VIII** (Слика 3.1). Стерна ограничења објашњавају нижи принос производа код једињења са волуминозним супституентима у *орто*-положају фенил-група (Табела 3.2).

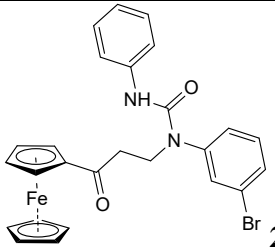
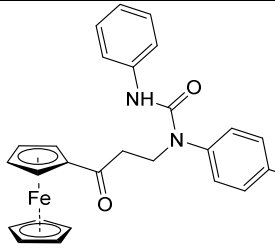
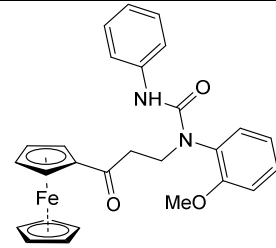
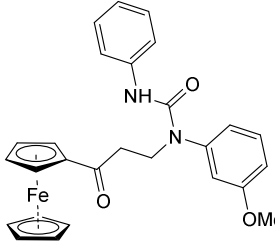
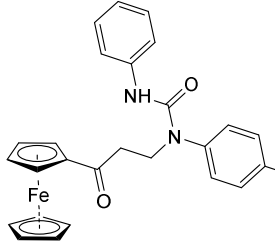
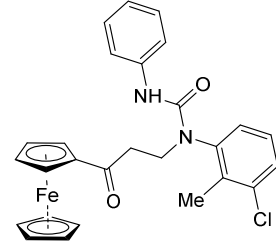
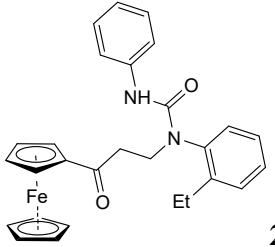
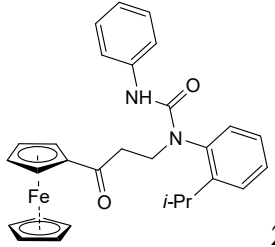
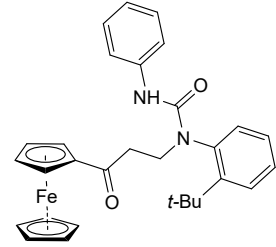
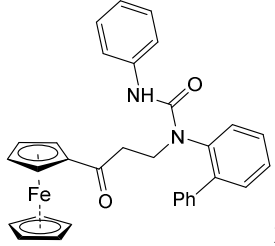


Слика 3.1. Интермедијерно шесточлано циклично прелазно стање **VIII** у реакцији грађења деривата уреа **201**

**Табела 3.2.** Синтеза 1,3-кетоуреа које садрже фероценско језгро **201а-г**

Производ	Принос* (%)	Производ	Принос* (%)	Производ	Принос* (%)
 <b>201a</b>	94	 <b>201б</b>	99	 <b>201в</b>	99
 <b>201г</b>	99	 <b>201д</b>	69	 <b>201ђ</b>	84
 <b>201е</b>	99	 <b>201ж</b>	96	 <b>201з</b>	51
 <b>201и</b>	99	 <b>201ј</b>	99	 <b>201к</b>	38

Табела 3.2. (Наставак)

Производ	Принос* (%)	Производ	Принос* (%)	Производ	Принос* (%)
 <b>201л</b>	98	 <b>201љ</b>	98	 <b>201м</b>	91
 <b>201н</b>	98	 <b>201њ</b>	95	 <b>201о</b>	98
 <b>201п</b>	94	 <b>201р</b>	92	 <b>201с</b>	60
		 <b>201т</b>	77		

\*Принос израчунат у односу на полазну Манихову базу **194а-г**

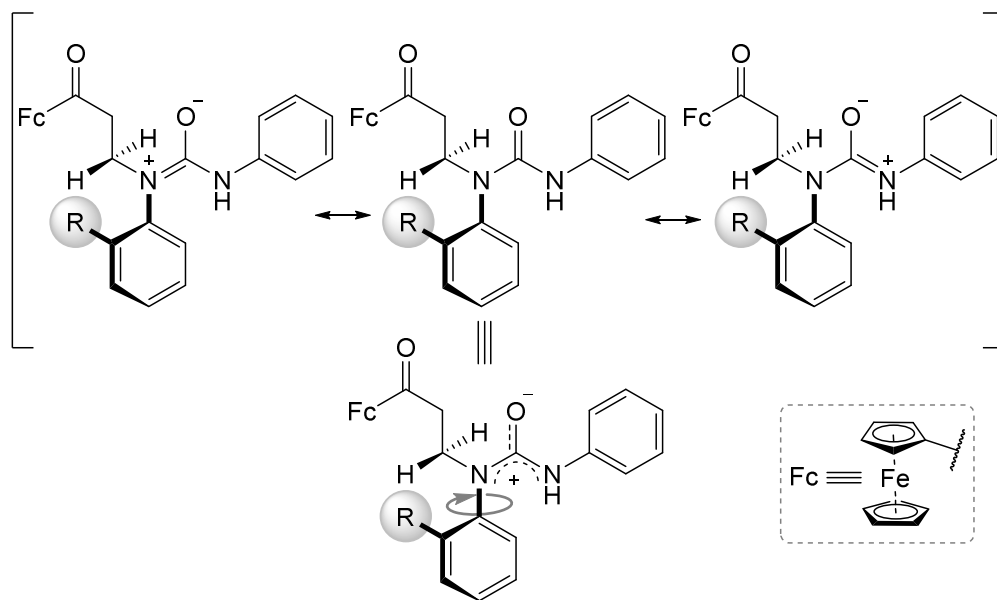
### 3.2.3 Структурна карактеризација

Структуре добијених производа **201a-g** потврђене су стандардним спектроскопским техникама (IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR). Добијени резултати у потпуности се слажу са претпостављеним структурама. Инфрацрвени спектри једињења **201a-g** садрже сигнал (средњег интензитета) на  $3290\text{--}3475\text{ cm}^{-1}$  који потиче од валенционих NH вибрација. Интензивна апсорпциона трака на  $1649\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$  потиче од присутне карбонилне групе док сигнали који се налазе на  $1593\text{--}1597\text{ cm}^{-1}$  и  $1511\text{--}1533\text{ cm}^{-1}$  највероватније потичу од карбодиаמידне групе.

$^1\text{H}$  NMR спектри синтетисаних 1,3-кетоуреа **201a-g** садрже карактеристичне сигнале за алифатичне, амидне, ароматичне и фeroценске протоне, који се налазе на очекиваним хемијским померањима. Два псеудо-триплета на  $\delta \approx 4,55$  и  $4,88$  ppm као и један синглет на  $\delta \approx 4,17$  ppm карактеристични су сигнали у  $^1\text{H}$  NMR спектру за моносупституисани фeroцен.  $^1\text{H}$  NMR сигнал на хемијском померању  $6,02\text{--}7,00$  ppm припада протону амидне групе. Ароматични протони су уочени на очекиваним хемијским померањима на  $\delta \approx 6,83\text{--}7,57$  ppm. Карактеристични сигнали на  $\delta \approx 3,17$  и  $3,93$  ppm потичу од две метиленске групе  $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ . Потребно је нагласити да *орто*-супституисани деривати **201b**, **201d**, **201o-g** показују два раздвојена сигнала у области од  $3,21$  до  $4,62$  ppm за сваки водоников атом метиленске групе  $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{H}_6\text{-N}$  услед различите структурне околине. Овај феномен се објашњава присуством волуминозног супституента у *орто*-положају фенил-групе због чега је отежана ротација око везе између атома азота и арил-групе у молекулима 1,3-кетоуреа **201b**, **201d**, **201o-g**. Наиме, познато је да слободни електронски парови атома азота из карбодиаמידне групе учествују у резонанцији при чему овај структурни фрагмент поприма тригонално-планарну структуру (Слика 3.2). Последица ове појаве је стварање различите магнетне околине за два протона метиленске групе  $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{H}_6\text{-N}$ . Интересанто је да мали супституенти као што су флуор- и метокси-група, не узрокују ову појаву тј. ротација око везе између атома азота и арил-групе је слободна (Слика 3.2).

У  $^{13}\text{C}$  NMR спектрима 1-арил-3-фенил-1-(3-фeroценил-3-оксопропил)уреа **201a-g** сигнали за алифатичне, фeroценске, ароматичне, карбонилне и карбодиаמידне угљеникове атоме се налазе на очекиваним хемијским померањима. Сигнали који потичу од карбонилне групе уочавају се на  $\delta(\text{C}) \approx 203$  ppm у  $^{13}\text{C}$  NMR спектру

добијених производа **201a-g**. Карбодиаמידна група која је структурно слична карбонилној групи даје сигнал померен ка вишим пољима ( $\delta(C) \approx 159$  ppm). Ароматични угљеникови атоми налазе се на хемијским померањима у области  $\delta(C)$  110–150 ppm, док сигнали на  $\delta(C)$  65–80 ppm припадају угљениковим атомима фероценил-групе. Сигнали за два метилenska угљеникова атома се налазе у очекиваној области  $^{13}\text{C}$  NMR спектра ( $\delta(C) \approx 39$ , односно  $\delta(C) \approx 47$  ppm).

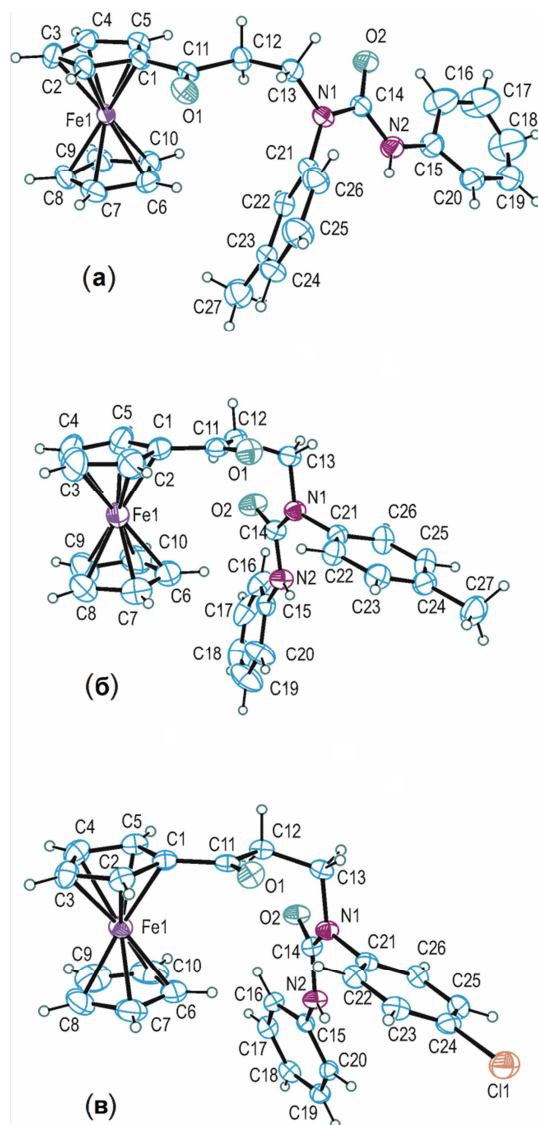


**Слика 3.2.** Резонантне структуре карбодиаמידне групе *орто*-супституисаних 1,3-кетоуреа **201**

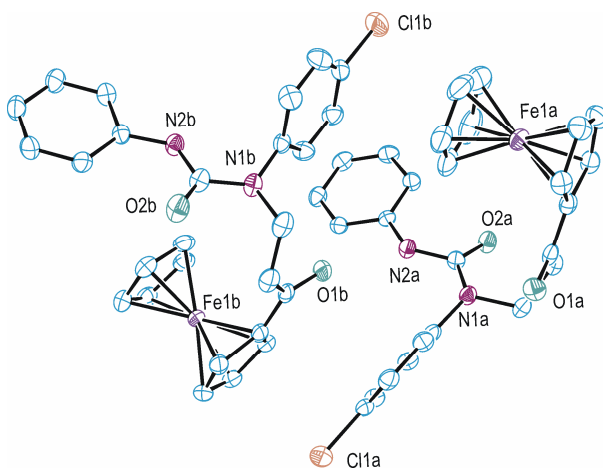
Рендгенском структурном анализом је недвосмислено потврђена предложена структура за три новосинтетисана једињења. На слици 3.3 дате су молекулске структуре за једињења **201в** (а), **201г** (б) и **201ј** (в). Треба нагласити да једињење **201ј** формира кристале чију решетку граде два независна молекула у асиметричној јединици (означена са **201ј-А** и **201ј-Б**; Слика 3.4). Анализом 1,3-кетоуреа **201в,г,ј** X-зрацима утврђено је да се у све три молекулске структуре формирају ланци повезивањем суседних молекула преко исте водоничне везе N2-H...O1 (Слика 3.5).

### 3.2.4 Редокс особине

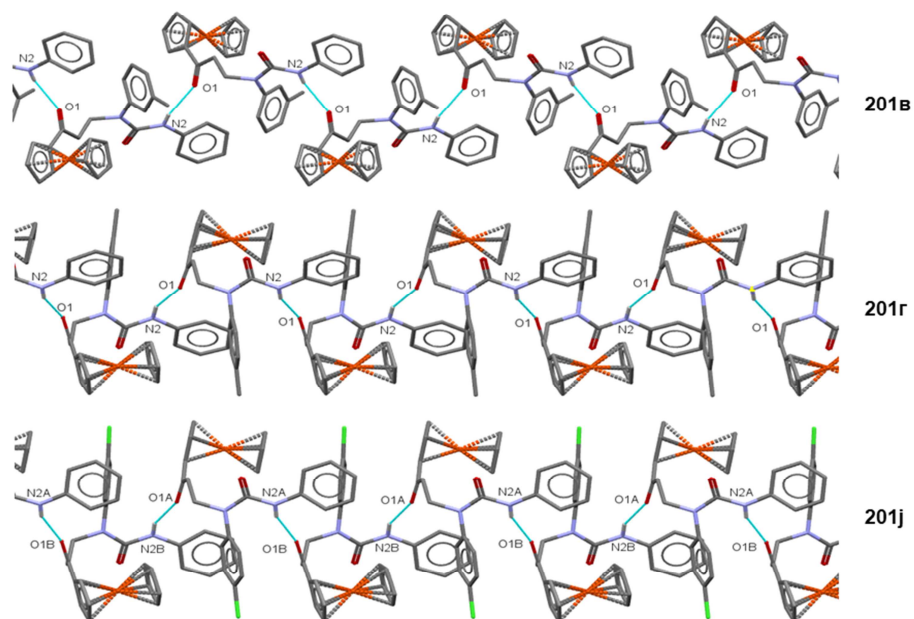
Имајући у виду готово општи став да редокс систем  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  игра важну улогу у биолошкој активности фероцена и његових деривата, као што је у *Општем делу* ове дисертације назначено, ова истраживања обухватила су испитивање редокс особина синтетисаних 1-арил-3-фенил-1-(3-фероценил-3-оксопропил)уреа **201a-g**.



Слика 3.3. Молекулске структуре фероценских 1,3-кетосура: а) **201в**; б) **201г** и в) **201ј**



Слика 3.4. Молекулске структуре **201ј-А** и **201ј-Б**



Слика 3.5. Молекулске структуре повезане преко N2-H...O1 водоничних веза

Тако су спроведена цикловолтаметријска мерења у 0,1 mol/L раствору тетрабутиламонијум-перхлората ( $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ ) у дихлорметану. Диск од платине ( $\varnothing = 2$  mm) коришћен је као радна електрода, а платинска жица као помоћна електрода у прозору потенцијала од 0,000-1,300 V (одабраном на основу прелиминарних мерења).

Као што се из података са слике 3.6 и из табеле 3.3 види, све 1,3-кетоурее које садрже фероценско језгро **201a-г** показују само један оксидациони (на 0,839-0,928 V) и један редукциони талас (на 0,693-0,754 V). Ови таласи припадају једном реверзибилном редокс пару пошто је разлика између потенцијала на овим таласима блиска теоријској вредности и потичу од фероценског језгра. Добијене вредности су знатно више од вредности потенцијала за несупституисани фероцен што се може приписати утицају електрон-привлачне карбонилне групе која је директно везана за фероценил-групу. Јачине струја на анодном и катодном таласу пропорционалне су квадратном корену брзине промене потенцијала и независне су од те брзине (Слика 3.7) указујући да је редокс процес контролисан дифузијом. Такође, однос анодне и катодне струје није увек исти, а разлика између оксидационог и редукционог максимума ( $E_p = E_{pa} - E_{pc}$ ) износи 0,156 V, што указује на квази-реверзибилну природу система. На основу свега изложеног може се закључити да су електрохемијске особине

једињења **201a-г** веома интресантне и свакако да је њихово додатно испитивање пожељно, али та испитивања излазе из домена ове дисертације.

**Табела 3.3.** Електрохемијски подаци једињења **201a-г**

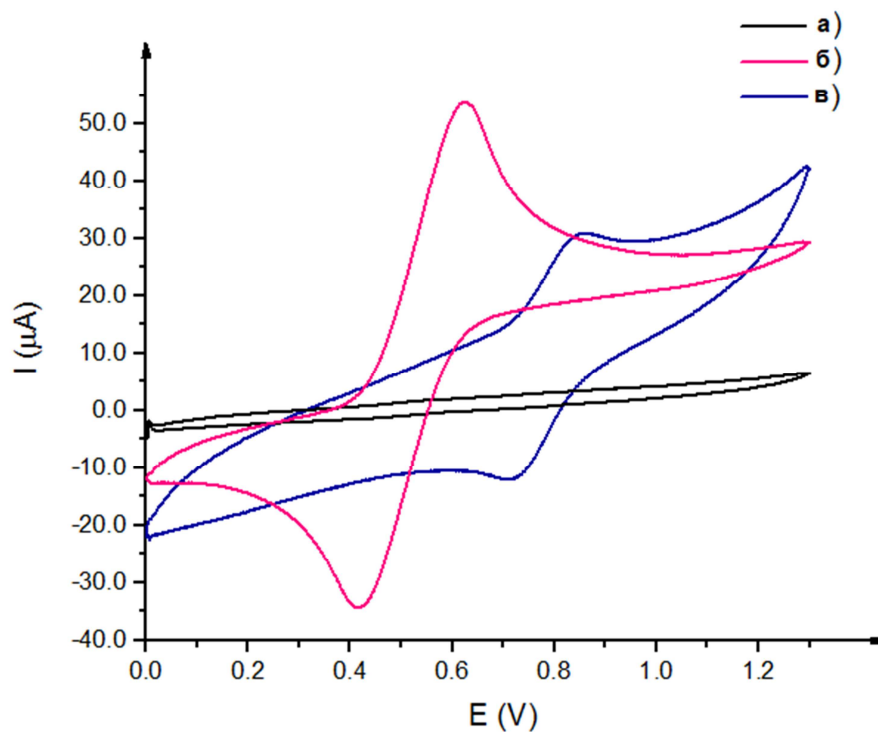
Производ	$E_{pa}^a$ (V)	$E_{pc}^a$ (V)	$E_{1/2}^b$ (V)	$\Delta E^c$ (V)
<b>201a</b>	0,867	0,714	0,791	0,153
<b>201б</b>	0,864	0,705	0,785	0,159
<b>201в</b>	0,873	0,720	0,797	0,153
<b>201г</b>	0,873	0,720	0,797	0,153
<b>201д</b>	0,894	0,708	0,801	0,186
<b>201ђ</b>	0,891	0,720	0,806	0,171
<b>201е</b>	0,879	0,745	0,812	0,134
<b>201ж</b>	0,876	0,693	0,785	0,183
<b>201з</b>	0,885	0,726	0,806	0,159
<b>201и</b>	0,876	0,735	0,806	0,141
<b>201ј</b>	0,870	0,729	0,800	0,141
<b>201к</b>	0,854	0,726	0,790	0,128
<b>201л</b>	0,839	0,729	0,784	0,110
<b>201љ</b>	0,861	0,735	0,798	0,126
<b>201м</b>	0,864	0,739	0,802	0,125
<b>201н</b>	0,873	0,726	0,800	0,147
<b>201њ</b>	0,897	0,705	0,801	0,192
<b>201о</b>	0,873	0,726	0,800	0,147
<b>201п</b>	0,909	0,717	0,813	0,192
<b>201р</b>	0,897	0,729	0,813	0,168
<b>201с</b>	0,928	0,696	0,812	0,232
<b>201т</b>	0,858	0,720	0,789	0,138

<sup>a</sup>  $E_{pa}$  и  $E_{pc}$  потенцијали анодног и катодног таласа, на  $0,1 \text{ V s}^{-1}$ .

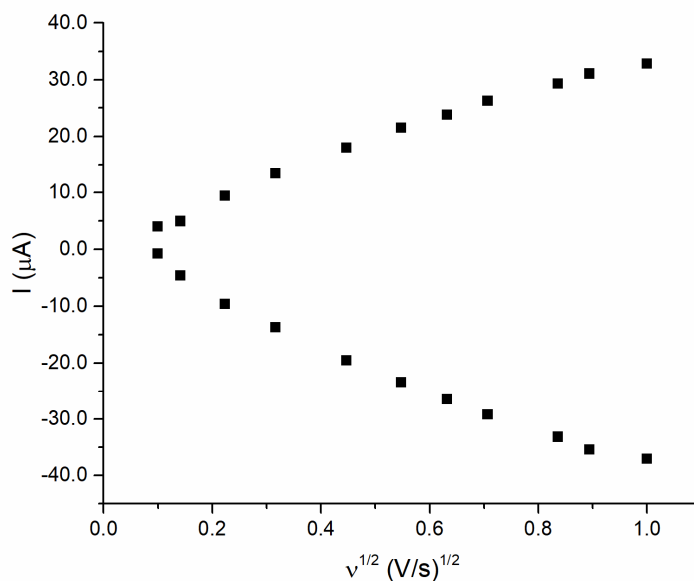
<sup>b</sup>  $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$ .

<sup>c</sup>  $\Delta E = E_{pa} - E_{pc}$ .





**Слика 3.6.** Циклични волтамограми 1 mM раствора (0.1 M раствор  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  у метилен-хлориду, Pt диск ( $\varnothing = 2$  mm),  $\nu = 0,1 \text{Vs}^{-1}$ ): (a) електролита, (б) 1 mM раствора фероцена (в) 1-(3-фероценил-3-оксопропил)-1,3-дифенилурее (**201a**)



**Слика 3.7.** Пикови за анодне и катодне струје производа **201a** добијени на различитим брзинама скенирања

### 3.3 1-Арил-3-фенил-4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1H)-они

Посебно место међу хетероцикличним системима заузимају деривати пиримидин-2(1H)-она, пре свега због широког спектра биолошких и фармаколошких особина које неки од њих испољавају [283-291]. Стога, развој синтетичких метода за добијање ове класе једињења је од посебног значаја за органске и медицинске хемичаре. Најстарија и најефикаснија метода за добијање пиримидин-2(1H)-онских система је Биђинелијева (Biginelli) реакција [292, 293]. У принципу, овај поступак представља трокомпонентну реакцију за добијање дихидропиримидин-2-она из релативно лако доступних супстрата као што су алкил-ацетоацетати, бензалдехид и уреа [292, 293]. Ако се узме у обзир и велика сличност производа Биђинелијеве реакције и пиримидинских нуклеинских база, онда заиста и не чуди толика популарност ове реакције међу синтетичарима. Са друге стране пиримидин-2(1H)-они се могу посматрати и као цикличне урее па се њиховом добијању може приступити као и синтези ових једињења. До сада је развијено неколико синтетичких поступка и према њима цикличне урее се могу добити у реакцији 1,3-диаминских деривата са реагенсима као што су фозген, уреа, карбонилдимидазол [292, 293], трихлорометилхлороформијат [294], органски карбонати [295-297], дитиокарбонати [298], карбонилселенид [299, 300] и угљен-моноксид [301, 302].

#### 3.3.1 Фероценил-1,3-кетоурее као прекурсори у синтези деривата пиримидин-2(1H)-она

Синтезу деривата дихидропиримидин-2(1H)-она **202**, полазећи од претходно описаних 1,3-кетоуреа **201a-г** (видети *Наши радови* одељак 3.2), подстакли су раније описани синтетички поступци [303, 304]. Нажалост, сви покушаји да се оствари интрамолекулска циклизација фероценских 1,3-кетоуреа **201a-г** нису дали жељене резултате (Схема 3.4). Како би се постигла синтеза деривата **202**, коришћене су различите Луисове киселине као катализатори, реакције су извођене на собној температури и уз загревање, такође реакционе смеше су третиране микроталасним зрачењем и ултразвучним таласима без и у присуству апротичних и протичних растварача. Међутим, резултат је увек био исти, одговарајућа 1,3-кетоуреа **201** је остала непромењена и без количинских губитака. Применом драстичнијих реакционих услова, односно покушаји интрамолекулске циклизације у присуству минералних киселина на собној температури као и уз загревање довели су до распадања полазних

1,3-кетоуреа **201**. Ови резултати су нас вратили на почетак и навели да променимо синтетички приступ.

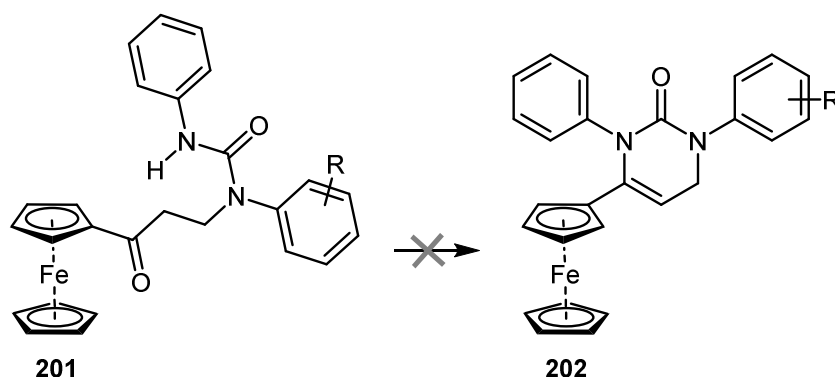
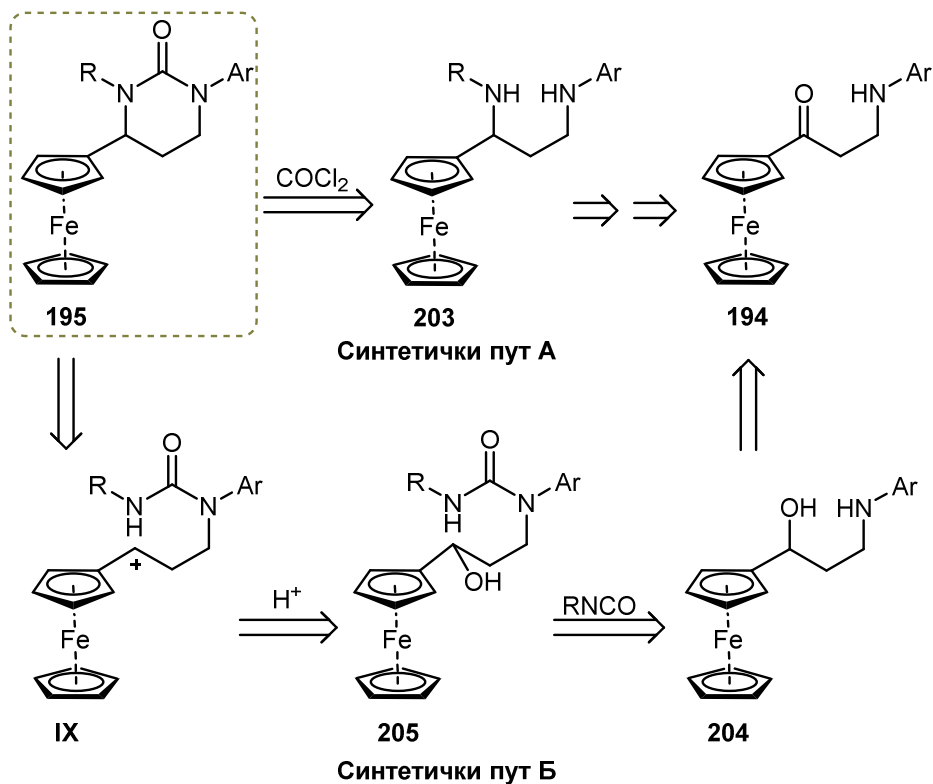


Схема 3.4. Интрамолекуларна циклизација 1,3-кетоуреа **201**

### 3.3.2 3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они као прекурсори у синтези деривата пиримидин-2(1*H*)-они

Синтеза деривата пиримидин-2(1*H*)-она полазећи од одговарајућих 3-амино-1-фероценилпропан-1-она **194** је поново детаљно испланирана. Ретросинтетичка анализа је показала да два приступа могу да доведу до формирања пиримидинског система (Схема 3.5). На основу ретросинтетичког плана датог на схеми 3.5, полазни 1,3-аминокетони **194** могу се употребити као прекурсори фероценил-1,3-диаминских деривата **203**. Међу неколико могућих синтетичких приступа за добијање 1,3-диамина **203** полазећи од одговарајућих Манихових база **194**, редукција и накнадна нуклеофилна супституција хидроксилне групе из добијеног алкохола са амином чинила се као најпогоднија за постизање жељених резултата. Реакција овако добијених 1,3-диаминских деривата **203** са фозгеном, као што је већ напоменуто, водила би грађењу деривата пиримидин-2(1*H*)-она **195** (Схема 3.5, пут А). Други синтетички пут такође у првом кораку подразумева редукцију одговарајућих 1,3-аминокетона **194** до 3-амино-1-фероценилпропан-1-ола **204**. У следећем кораку, очекује се да 1,3-амино-алкохоли у реакцији са фенил-изоцијанатом (**20**) дају одговарајуће β-хидроксиурее **205**, погодне интермедијере чија интрамолекуларна циклизација преко α-фероценил-карбокатјона **IX** би била последњи корак синтетичког пута (Схема 3.5, пут Б). Кључни процес у оба синтетичка пута је нуклеофилна супституција хидроксилне групе 1-фероценил-1,3-аминоалкохола **204**, односно 1-фероценил-1,3-хидроксиурее **205**. Недавно развијена ефикасна процедура за супституцију хидроксилне групе

1-фероценил-1-алканола у присуству сирћетне киселине [305] била је потпора ретросинтетичкој анализи и чинила се применљивом за планиране синтезе у оквиру ове докторске дисертације.



**Схема 3.5.** Ретросинтетичка анализа грађења пиридинонског прстена полазећи од 1,3-аминокетона **194**

Спровођење синтетичког пута А (Схема 3.5) је започето редукцијом 3-(аминофенил)-1-фероценил-1-пропанона (**194a**, 1 mmol) са вишком натријум-борхидрида у метанолу. Овом реакцијом добијен је одговарајући 1,3-аминоалкохол **204a** који је потом третиран анилином (**30a**; 1,2 mmol) у присуству сирћетне киселине (Схема 3.6). Уместо очекиваног 1,3-диаминског деривата **203a**, као производ реакције добијен је 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (**196a**). На први поглед, ово је био разочаравајући резултат. Међутим, исход овог синтетичког пута је увелико помогао да се постави темељ ове докторске дисертације. Наиме, након протоновања хидроксилне групе, одговарајући 1,3-аминоалкохол **204a** губи молекул воде градећи стабилан  $\alpha$ -фероценил-карбокатијон **IX** који је довољно електрофилан да изврши интрамолекуларно алкиловање бензеновог прстена активираним амино-групом. Резултати добијени синтетичким путем А (Схема 3.6) усмерили су истраживања ка синтези хинолинских

деривата (*Наши радови* одељак 3.4), док се за синтезу деривата пиримидин-2(1*H*)-она **195** намећао синтетички пут Б (Схема 3.5).

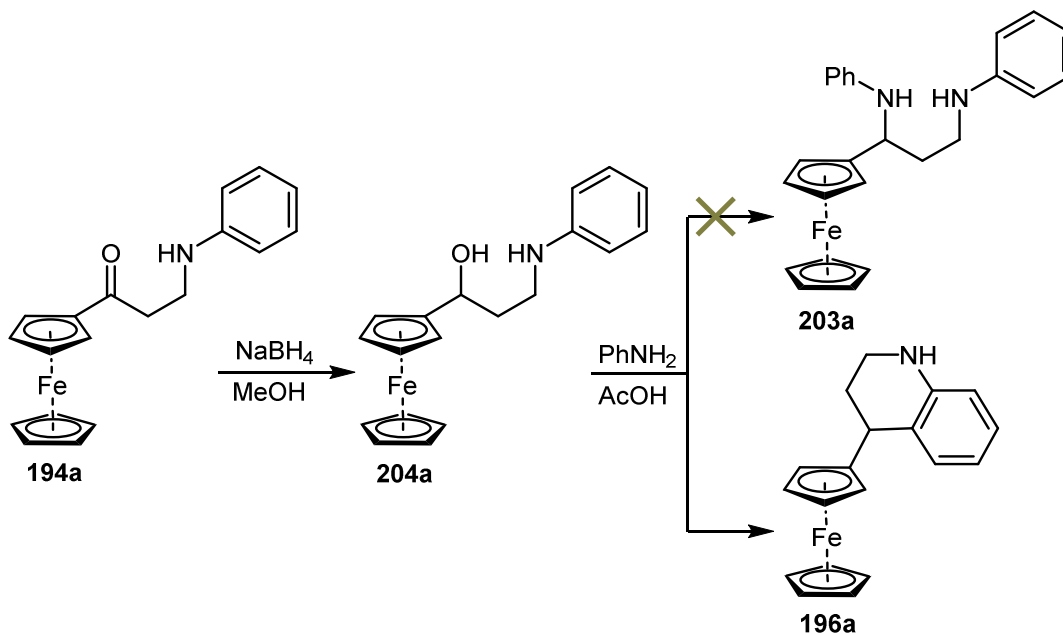
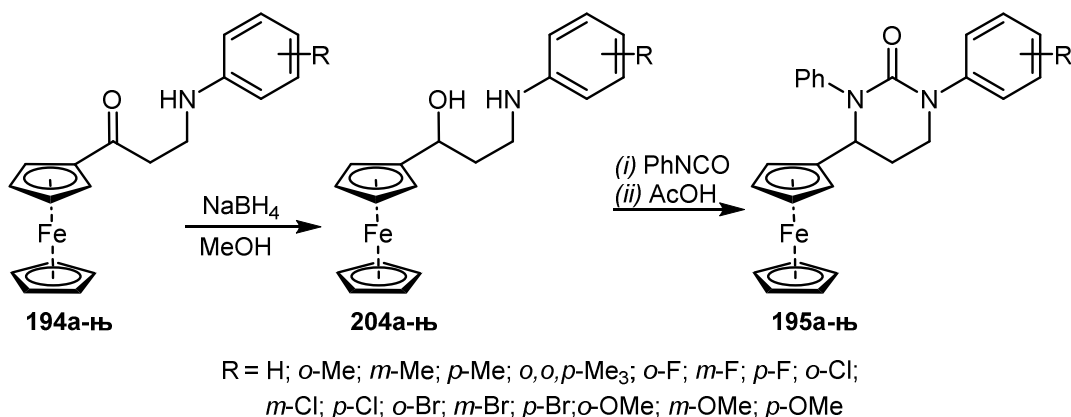


Схема 3.6. Синтетички пут А

У складу са ретросинтетичком анализом (пут Б, Схема 3.5), синтези одговарајућих тетрахидропиримидинона **195** приступило се „обрнутим редоследом догађаја“: 1,3-аминокетони **194**  $\rightarrow$  1,3-аминоалкохоли **204**  $\rightarrow$  1,3-хидроксиурее **205**  $\rightarrow$  цикличне урее **195**. Планирано је да уместо супституције хидроксилне групе, добијени 1,3-аминоалкохоли **204** буду подвргнути реакцији са изоцијанатима. Као што је претходно описано, реакција амина са органским изоцијанатима изводи се под благим реакционим условима, уз употребу једноставне опреме, а карактерише се високим приносима реакције (видети *Наши радови* одељак 3.2) [277-282]. У последњем кораку синтезе,  $\alpha$ -фероценил-карбокатјон **IX** (настао одласком молекула воде) би одиграо главну улогу у грађењу тетрахидропиримидин-2(1*H*)-она **195**.

Као први задатак овог синтетичког пута који полази од Манихових база **194a-њ** наметнула се њихова редукција до одговарајућих 1,3-аминоалкохола **204a-њ**. Редукција је извођена третирањем  $\beta$ -аминокетона **194a-њ** вишком натријум-борхидрида (5 мол-еквивалента) у метанолу, на собној температури (Схема 3.7). Одговарајући 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-оли **204a-њ** добијени су у квантитативним приносима и у следећем кораку су подвргнути реакцији са фенил-изоцијанатом (**20**; Схема 3.7). Реакција је извођена тако што се хомогенизована

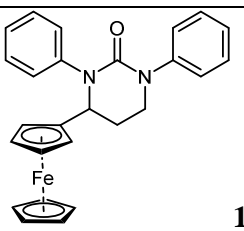
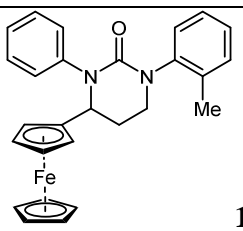
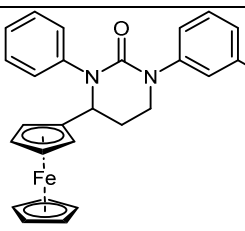
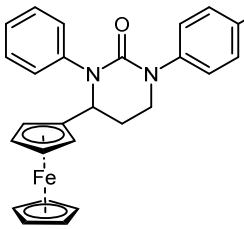
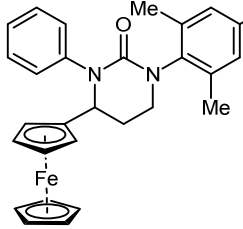
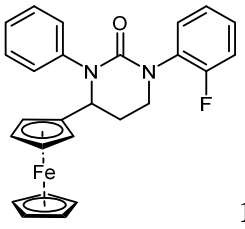
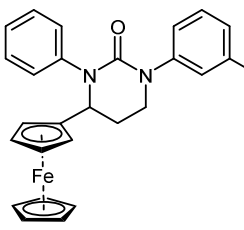
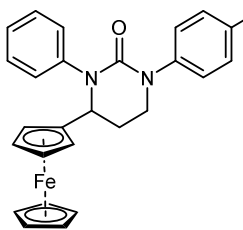
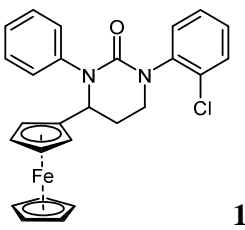
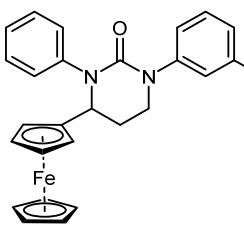
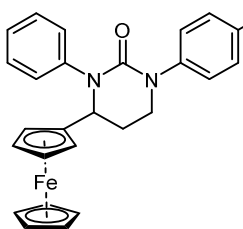
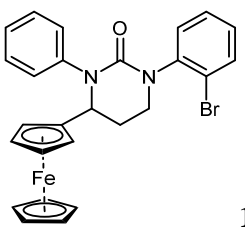
реакциона смеша алкохола **204а-њ** (1 mmol) и фенил-изоцијаната (**20**; 1,1 mmol) третира ултразвучним таласима у кратком временском периоду (30 минута), а потом (без изоловања  $\beta$ -хидроксиуреа **205а-њ**) у реакциону смешу се дода сирћетна киселина (0,12 mL). Реакција се наставља у ултразвучној кади додатних 90 минута. Након обраде реакционе смеше и пречишћавања хроматографијом на стубу ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-хексан/етил-ацетат, 8 : 2, *v/v*) изоловани су циљани молекули – 1-арил-3-фенил-4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1*H*)-они **195а-њ** у високим приносима, као што то показују подаци дати у табели 3.4.



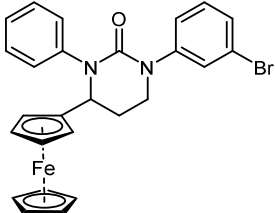
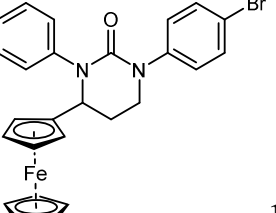
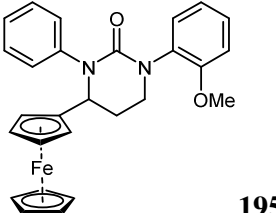
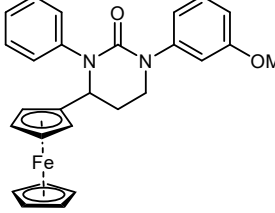
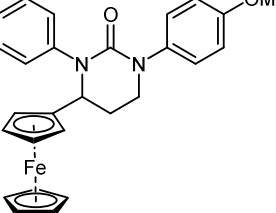
### Схема 3.7. Синтеза фероценил-деривата тетрахиdropиримидин-2(1*H*)-она **195**

Применом описане процедуре на једноставан и ефикасан начин могу се синтетисати тетрахиdropиримидин-2(1*H*)-они **195а-њ** полазећи од одговарајућих Манихових база **194а-њ**. Сва новосинтетисана једињења **195а-њ** су постојана на ваздуху и собној температури, али као и остала фероценска једињења, потребно их је чувати у затвореним посудама. Такође, битно је нагласити да, иако се синтеза цикличних уреа **195а-њ** одвија *one-pot* реакцијом 1,3-аминоалкохола **204а-њ** са фенил-изоцијанатом и накнадном интрамолекулском циклизацијом катализованом сирћетном киселином, формирање интермедијера **205а-њ** (Схема 3.5) потврђено је детаљном анализом  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектра реакционе смеше на примеру **205j** (видети *Експериментални део одељак 4.4*).

**Табела 3.4.** Синтеза фероценил-деривата тетрахидропиримидин-2(1*H*)-они **195а-ъ**

Производ	Принос* (%)	Производ	Принос* (%)	Производ	Принос* (%)
	<b>78</b>		<b>83</b>		<b>86</b>
	<b>80</b>		<b>78</b>		<b>84</b>
	<b>91</b>		<b>80</b>		<b>80</b>
	<b>88</b>		<b>83</b>		<b>62</b>

**Табела 3.4. (Наставак)**

Производ	Принос* (%)	Производ	Принос* (%)	Производ	Принос* (%)
 <p><b>195л</b></p>	<b>68</b>	 <p><b>195љ</b></p>	<b>89</b>	 <p><b>195м</b></p>	<b>99</b>
 <p><b>195н</b></p>	<b>58</b>	 <p><b>195њ</b></p>	<b>64</b>		

\*Принос израчунат у односу на полазну Манихову базу **194а-њ**



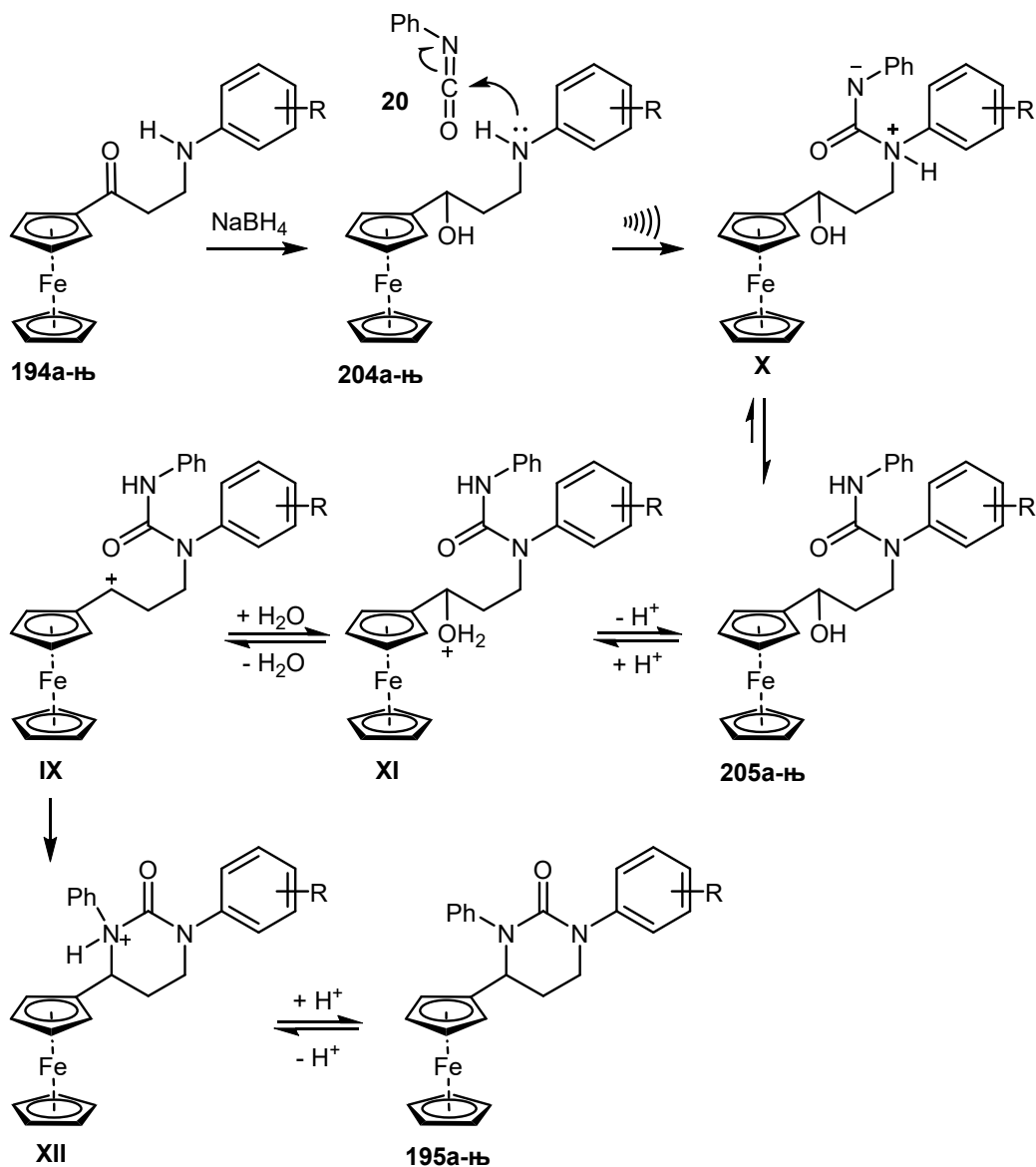
### 3.3.2.1 Механизам реакције

Претпостављени механизам синтетичке трансформације одговарајућих 1,3-аминокетона **194а-њ** у деривате тетрахидропиримидин-2(1*H*)-она **195а-њ** приказан је на схеми 3.8. Након редукције 1,3-аминокетона **194а-њ** до 1,3-аминоалкохола **204а-њ**, нуклеофилном адицијом амино-групе 1,3-аминоалкохола **204а-њ** на фенил-изоцијанат (**20**) добијају се β-хидроксиуреа **205а-њ** преко одговарајућих цвистерјона (*zwitterions*) **X**. Ове супстанце затим подлежу интрамолекулској циклизацији у присуству сирћетне киселине. Протоновањем β-хидроксиуреа **205а-њ** и дехидратацијом награђених оксонијум-јона **XI** добијају се α-фероценил-карбокатијони типа **IX** који се одликују изразитом стабилношћу услед учешћа фероценил-групе у стабилизацији позитивног наелектрисања [12, 306]. Интрамолекулским нуклеофилним нападом карбоамидног азота на позитиван центар α-фероценил-карбокатијона **IX** формирају се катијони типа **XII**, чијим депротоновањем настају хетероциклични производи **195а-њ** (Схема 3.8).

### 3.3.2.2 Структурна карактеризација

Структуре свих синтетисаних цикличних уреа потврђене су детаљном анализом <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и 2D NMR спектра. Добијени резултати у потпуности се слажу са претпостављеним структурама. Инфрацрвени спектри једињења **195а-њ** садрже интензивну апсорпциону траку у области 1609–1652 cm<sup>-1</sup> која потиче од карбодиамидне групе. У <sup>1</sup>H NMR спектру хетероцикала **195а-њ** уочени су сигнали за протоне тетрахидропиримидиноског прстена, као и ароматични и фероценски протони, који се налазе на очекиваним хемијским померањима. Карактеристичан је сигнал на хемијском померању δ (H) ≈ 5,19 ppm који има облик псеудо-триплета са константом купловања *J* ≈ 3,8 Hz и за који је након детаљне анализе HSQC и HMBC спектра утврђено да потиче од протона везаног за C4 атом тетрахидропиримидиноског прстена (видети *Експериментални део* одељак 4.4). У <sup>13</sup>C NMR спектрима 1-арил-3-фенил-4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1*H*)-она **195а-њ** сигнали за хетероцикличне, фероценске, ароматичне и карбодиамидне угљеникове атоме се налазе на очекиваним хемијским померањима. Угљеников атом карбодиамидне групе даје сигнал умерен ка вишим пољима (δ(C) ≈ 154 ppm) у <sup>13</sup>C NMR спектру добијених производа **195а-њ**. Ароматични угљеникови атоми налазе се на хемијским померањима у области δ(C) 110–150 ppm, док сигнали на δ(C) 65–80 ppm

припадају угљениковим атомима фeroценил-групе. Сигнали за хетероцикличне угљеникове атоме такође се налазе у очекиваној области  $^{13}\text{C}$  NMR спектра.

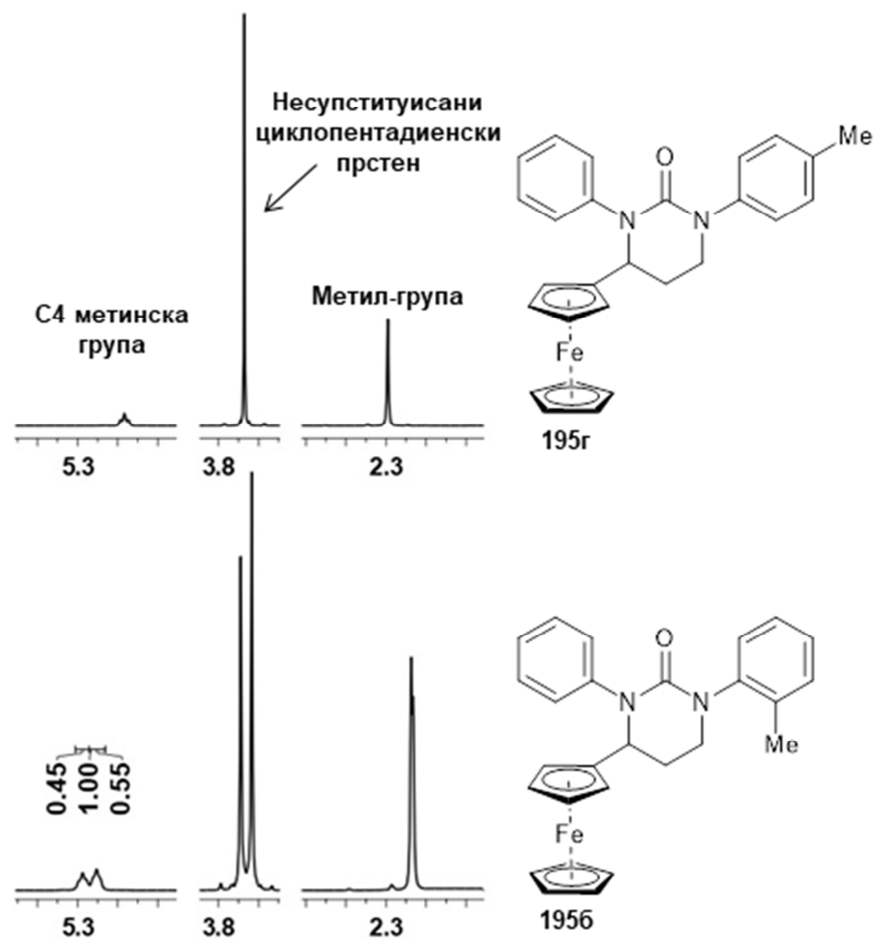


R = H; *o*-Me; *m*-Me; *p*-Me; *o,o,p*-Me<sub>3</sub>; *o*-F; *m*-F; *p*-F; *o*-Cl; *m*-Cl; *p*-Cl; *o*-Br; *m*-Br; *p*-Br; *o*-OMe; *m*-OMe; *p*-OMe

**Схема 3.8.** Претпостављени механизам синтетичке трансформације одговарајућих 1,3-аминокетона **194a-нб** у деривате тетрахидропиримидин-2(1H)-она

Како једињења **195a-нб** у својој структури садрже само један хиралан атом (у положају C4, који потиче од одговарајућих рацемских алкохола **204a-нб**) очекивано је да добијени производи граде рацемске смеше. Међутим, анализом NMR спектра неких *орто*-супституисаних деривата је запажено присуство смеше два дијастереоизомера. Када је извршено поређење сигнала добијених у  $^{13}\text{C}$  NMR спектру

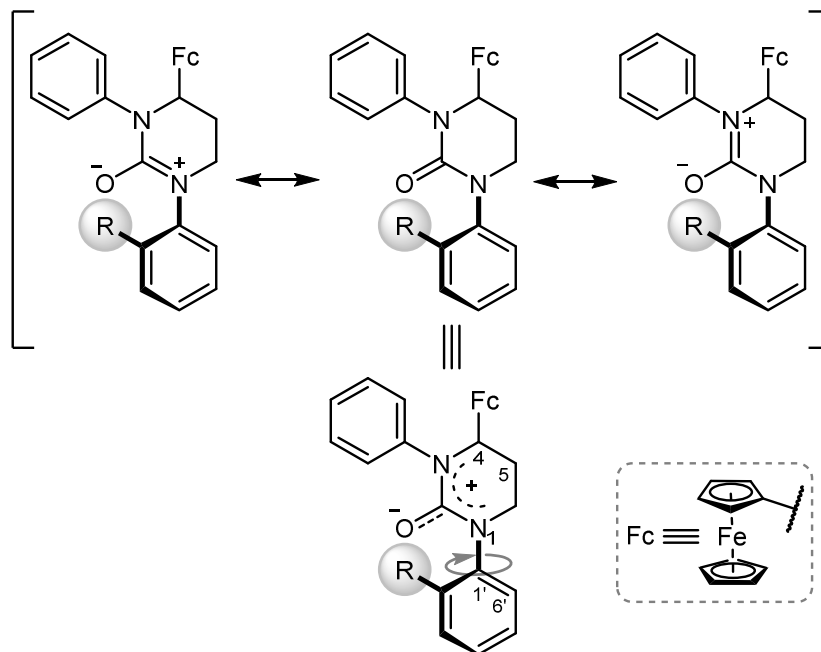
једињења **195b** и једињења **195g**, утврђено је да се у NMR спектру једињења **195b** налази више сигнала него што је било очекивано. Карактеристични сигнали у  $^1\text{H}$  NMR спектру овог једињења, попут оних који потичу од протона метил-групе (синглет), C4 метиленске групе (псеудо- триплет  $J \approx 4$  Hz) и несупституисаног циклопентадиенског прстена фероценил-групе (синглет) јављају се у паровима мање-више добро дефинисаних аналогних сигнала на очекиваним вредностима хемијских померања (Слика 3.8). На основу односа интеграла ових сигнала је утврђено да добијен жељени производ чини смешу два дијастереоизомера у односу 55 : 45, упркос томе што једињење **195b** садржи у својој структури само један хирални центар (Слика 3.8).



Слика 3.8. Поређење  $^1\text{H}$  NMR сигнала једињења **195b** са сигнаlima једињења **195g**

Објашњење ове појаве било је много једноставније него што је изгледало на први поглед. Наиме као што је већ описано у претходном одељку 3.2, атоми азота из кабродиаמידне групе учествују у резонанцији попримајући тригонални карактер што узрокује да сви атоми (у овом случају) тетрахидропиримидинонског прстена леже у истој равни, изузев угљениковог атома C5 (Слика 3.9). Управо крутост шесточланог

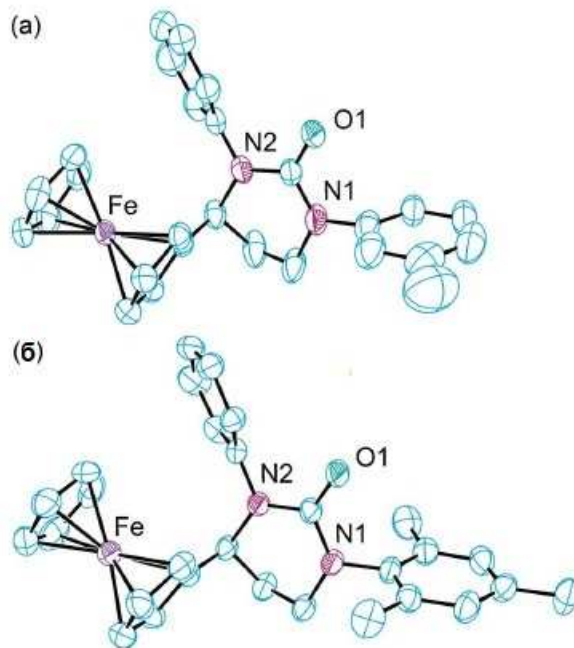
прстена деривата **195** и спречена ротација око једноструке N1–C1' везе када атом угљеника C2' носи волуминозну групу, као што је метил-група, изазивају овај феномен. Ово води ка стварању новог елемента (аксијални) хиралности у молекулу, чиме се објашњавају опажени дијастереоизомери **195**, односно присуство два пара енантиомера у NMR спектрима.



**Слика 3.9.** Резонантне структуре карбодиамидне групе *орто*-супституисаних тетрахидропиримидинона **195**

Монокристали за једињења **195в** и **195д** су били погодни за рендгенску структурну анализу и њихове структуре су приказане на слици 3.10. Резултати ове анализе су потврдили да у молекулу **195д** (који у оба *орто*-положаја садржи метил-групе) тетрахидропиримидинонски прстен лежи у истој равни изузев угљениковог атома C5. Да би овај фрагмент и бензенов прстен заузели приближно копланарни положај (ово представља највишу енергетску баријеру за ротацију око једноструке везе N1–C1'), водоникови атоми метил-група би морали да се приближе атому кисеоника или протонима метилenske групе C6 на растојање мање од 1 Å. Ово свакако спречава ротацију око N1–C1' везе у једињењу **195д**, а исто се дешава и у једињењу **195б**. Као последица спречене ротације око N1–C1' везе у молекулу **195б** јавља се конформациона хиралност (атропоизомерија) што објашњава појаву пара дијастереоизомера. Као што је претходно наведено, слична појава уочена је и код осталих производа који садрже волуминозне супституенте у *орто*-положају (**195ђ**, **195з**, **195к** и **195м**). Наиме, на основу карактеристичних сигнала у  $^1\text{H}$  NMR спектрима

ових једињења може се закључити да је ротациона енергија нижа у овим молекулима него код једињења **195б** обзиром да се ради о сигнаlima вишег реда (видети *Експериментални део* одељак 4.4).



Слика 3.10. Молекулске структуре тетрахидропиримидинона: а) **195в** и б) **195д**

### 3.4 4-Фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини и 4-фероценилхинолини

Хинолин и његови деривати користе се у многим областима, али је њихова примена у фармацеутској индустрији далеко најважнија [307, 308]. Хинолински прстен је веома чест структурни фрагмент у бројним биолошки активним природним производима и фармаколошки релевантним терапеутским агенсима. Стога антимикуробни препарати на бази хинолина играју важну улогу у лечењу великог броја инфекција. Такође деривати хинолина су веома важни интермедијери у синтези других фармаколошких и биолошки активних супстанци. Као последица предходно наведеног, развијени су многи синтетички поступци за добијање ових хетероцикличних система [308]. Фероценил-деривати хинолина су такође привукли пажњу због њиховог изузетног фармаколошког потенцијала при чему треба издвојити ферохин (**184**) који је потенцијални антималаријски лек и тренутно је у другој фази клиничког испитивања (видети *Општи део* одељак 2.3.4) [214-216, 309-314].

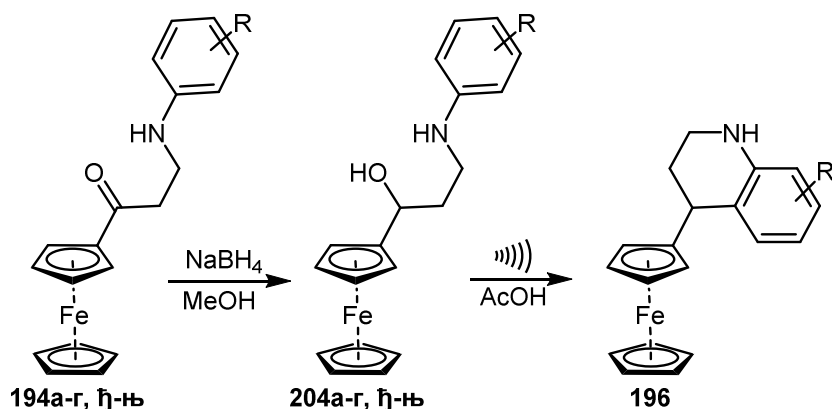
### 3.4.1 4-Фероценил-1,2,3,4-тетраhydroхинолини

У литератури су описане бројне синтетичке методе за добијање 1,2,3,4-тетраhydroхинолинског прстена [308]. Неке од развијених метода подразумевају циклоадиционе реакције или пак *one-pot* реакције код којих се деривати тетраhydroхинолина могу добити полазећи од веома једноставних супстрата и без изоловања прекурсора који садржи бензенов прстен. Наиме, синтеза 1,2,3,4-тетраhydroхинолинског прстена је могућа полазећи од нехетероцикличних прекурсора и заједничко за већину ових метода је да укључују два или три корака: (i) синтезу аминских деривата бензена погодних за интрамолекулску циклизацију, (ii) реакције интрамолекулске циклизације (*one-pot* реакција подразумева да се претходна два корака одвијају узастопно) и (iii) каталитичку хидрогенизацију/редукцију добијених производа (уколико се циклизацијом добијају деривати дихидрохинолина или хинолина) [315-321].

#### 3.4.1.1 Синтеза фероценил-деривата 1,2,3,4-тетраhydroхинолина

Као што је претходно наведено у одељку 3.3, током рада на развоју методе за синтезу тетраhydroпиримидинона, 1,3-диамински деривати **203** су препознати као одговарајући прекурсори (Схема 3.5). Одговарајући синтетички план је обухватао реакцију 1,3-аминоалкохола **204** (добијених редукцијом Манихових база **194**) са анилином у присуству сирћетне киселине како би се добили 1,3-диамински деривати **203**. Међутим, као производ ове реакције добијен је одговарајући дериват 1,2,3,4-тетраhydroхинолина **196a** у приносу од 90% (Схема 3.6). Висок принос производа и велико интересовање за овом класом једињења [315-321], подстакло је испитивање примене одговарајућих интермедијерних 1,3-аминоалкохола **204** у синтези хинолинских деривата. Овакав развој догађаја био је у складу са оквирима ове докторске дисертације. Заправо, 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-они **194** били би употребљени као прекурсори за синтезу фероценских хетероцикличних деривата **196**, односно 1,2,3,4-тетраhydroхинолина.

План истраживања обухватао је редукцију Манихових база **194a-г, ђ-њ** до одговарајућих 1,3-аминоалкохола **204a-г, ђ-њ**, а потом интрамолекулску Фридел-Крафтсову реакцију катализовану сирћетном киселином (Схема 3.11).

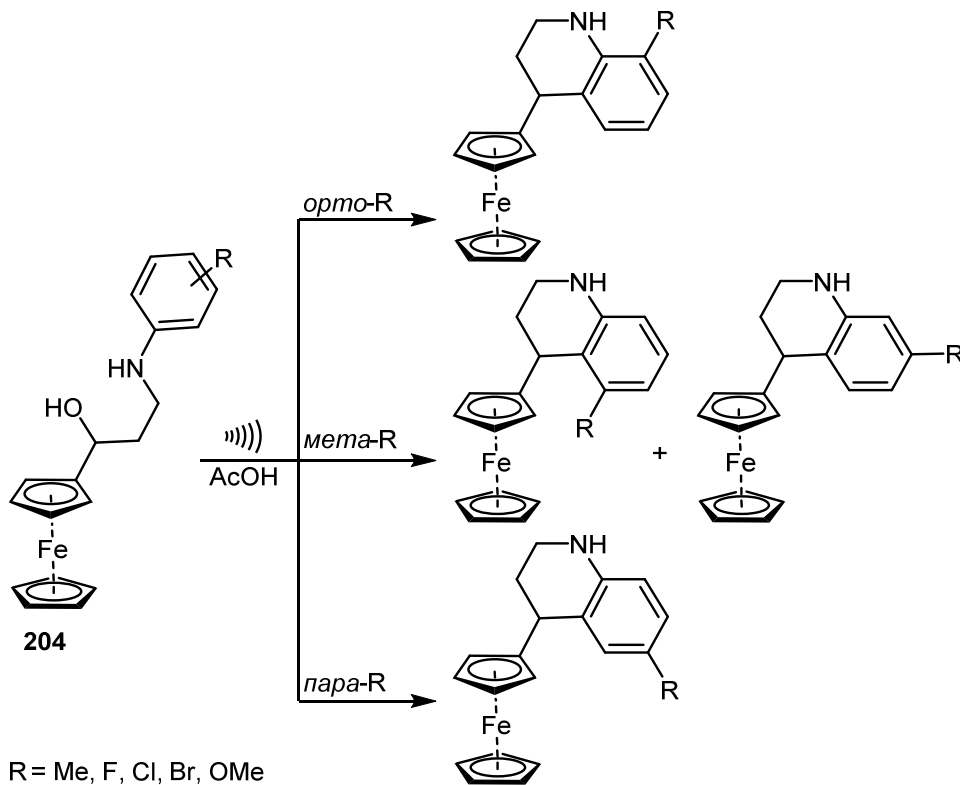


R = H (а); *o*-Me (б); *m*-Me (в); *p*-Me (г); *o*-F (ђ); *m*-F (е); *p*-F (ж); *o*-Cl (з); *m*-Cl (и);  
*p*-Cl (ј); *o*-Br (к); *m*-Br (л); *p*-Br (љ); *o*-OMe (м); *m*-OMe (н); *p*-OMe (њ)

### Схема 3.11. Синтеза 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196**

Истраживања су започета редукцијом 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она **194a-g, h-n** (1 mmol) са вишком натријум-борхидрида (5 мол-еквивалента) у метанолу до одговарајућих 1,3-аминоалкохола **204a-g, h-n**. Благих реакционих услова, мешање на собној температури током 2 часа, дали су квантитативне приносе у овом кораку. У следећем кораку, смеша добијеног 1,3-аминоалкохола **204a** (1 mmol) и сирћетне киселине (1 mL) је била изложена дејству ултразвучних таласа. Након третирања од 2 часа, реакциона смеша је обрађена (видети *Експериментални део* одељак 4.5) и производ **196a** пречишћен хроматографијом на стубу (SiO<sub>2</sub>; *n*-хексан/етил-ацетат, 8 : 2, *v/v*). Принос реакције био је 90%. Охрабрени одличним исходом ове реакције, одлучили смо да и остале редуковане Манихове базе **204b-g, h-n** подвргнемо истим реакционим условима. Добијени резултати су дати у табелама 3.5 и 3.6. Како полазни 1,3-аминоалкохоли **204a-g, h-n** имају супституенте са различитим електронским својствима и у различитим положајима фенил-групе, на основу постигнутих резултата може се закључити да ови 3-фероценил-1,3-аминоалкохоли **204a-g, h-n** лако подлежу интрамолекулској Фридел-Крафтсовој реакцији у присуству сирћетне киселине као катализатора. Применом наведених реакционих услова добијају се одговарајући 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини **196** у високим приносима (Табеле 3.5 и 3.6). Треба истаћи да супстрати који садрже *орто*- (**194b, h, z, k, m**) и *пара*-супститусане фенил-групе (**194g, j, l, n**) дају одговарајуће 1,2,3,4-тетрахидрохинолине **196b, h, z, k, m** са супституентима у положају C8, односно производе **196g, j, l, n** са супституентима у положају C6 (Схема 3.12; Табела 3.5), док супстрати **194v, e, i, l, n** са *мета*-супституисаним фенил-групама дају смешу одговарајућих региоизомера (5- и

7-супституисани производи одговарајућих 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196в/в', е/е', и/и', л/л', н/н'** (Схема 3.12; Табела 3.6).



**Схема 3.12.** Исход реакције у зависности од положаја супституента на фенил-групи супстрата **204**

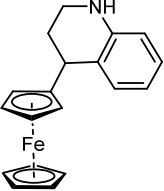
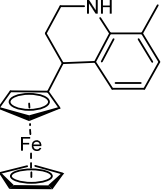
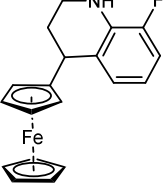
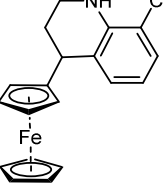
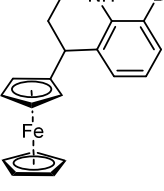
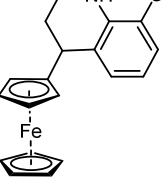
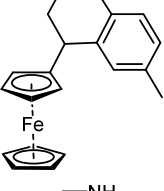
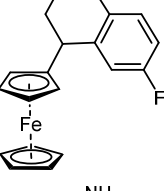
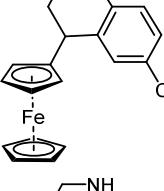
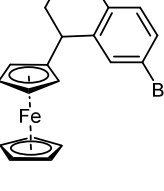
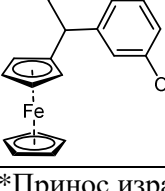
### 3.4.1.2 Механизам реакције

Добијени резултати су у сагласности са претпостављеним механизмом интрамолекулског Фридел-Крафтсковог алкиловања (Схема 3.13). Први корак је свакако протоновање 1,3-аминоалкохола **204а-г, ђ-њ** при чему се граде оксонијум-јони **XIII**, који потом подлежу дехидратацији формирајући одговарајуће  $\alpha$ -фероценил-карбокатионе **XIV**. Награђени  $\alpha$ -фероценил-карбокатиони **XIV** су изузетно стабилни услед учешћа фероценил-групе у стабилизацији позитивног наелектрисања [12, 322].  $\alpha$ -Фероценил-карбокатиони типа **XIV** су довољно електрофилни и врше напад на бензенов прстен, који је додатно активиран присуством амино-групе, при чему се граде ариенијум-јони **XV**. Депротоновањем ариенијум-јона **XV** настају одговарајући производи интрамолекулске електрофилне ароматичне супституције **196**. Стога, прекурсори са *орто*- и *пара*-супституисаним фенил-групама дају само један производ, док *мета*-супституисани полазни супстрати граде одговарајуће смеше два региоизомера



**196в/в', е/е', и/и', л/л', н/н'**. Наиме, интрамолекуларна електрофилна супституција код ових полазних супстрата је могућа у два еквивалентна положаја што као последицу има стварање одговарајућих региоизомера.

**Табела 3.5.** Синтеза 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196**

Производ	Принос* (%)	Производ	Принос* (%)
	90		94
<b>196а</b>		<b>196б</b>	
	99		88
<b>196г</b>		<b>196в</b>	
	86		95
<b>196д</b>		<b>196з</b>	
	87		91
<b>196е</b>		<b>196и</b>	
	89		58
<b>196ж</b>		<b>196л</b>	
	79		
<b>196и</b>			

\*Принос израчунат у односу на одговарајућу полазну Манихову базу **194**

Добијени резултати су потврдили да до електрофилног напада  $\alpha$ -фероценил-карбокатјона **XIV** долази у оба положаја фенил-групе. Утврђено је да *мета*-супституисани 1,3-аминоалкохоли **204в, е, н** образују смеше региоизомера у којима се

7-супституисани 1,2,3,4-тетраhydroхинолини **196в'**, **е'**, **н'** налазе у вишку, док **204и** и **204л** дају смеше уз доминацију 5-супституисаних 1,2,3,4-тетраhydroхинолина **196и** и **196л** (Табела 3.6). Исходи реакција код супстрата **204и** и **204л** који садрже халоген већег радијуса попут хлора и брома, могу се објаснити учешћем суседне групе (која укључује моновалентне атоме халогена) у везивању електрон-дефицирних угљеникових атома [323]. Заправо, сматра се да одговарајући  $\alpha$ -фероценил-карбокатиони заузимају конформацију у којој је позитиван центар привучен од стране халогена и тиме је напад фаворизован у положају 5. Региоизомерни производи су успешно одвојени хроматографијом на стубу силика-гела из реакционих смеша изузев региоизомера **196и** и **196и'**.

**Табела 3.6.** Синтеза 4-фероценил-1,2,3,4-тетраhydroхинолина **196**

Производи	Принос* (%)	Однос региоизомера**
<p><b>196в</b>                      <b>196в'</b></p>	<b>96</b>	43 : 57
<p><b>196е</b>                      <b>196е'</b></p>	<b>87</b>	29 : 71
<p><b>196и</b>                      <b>196и'</b></p>	<b>97</b>	66 : 34
<p><b>196л</b>                      <b>196л'</b></p>	<b>96</b>	69 : 31
<p><b>196н</b>                      <b>196н'</b></p>	<b>86</b>	21 : 79

\*Принос израчунат у односу на одговарајућу полазну Манихову базу **194**

\*\*Однос одговарајућих региоизомерних 5- и 7-супституисаних тетраhydroхинолина **196**

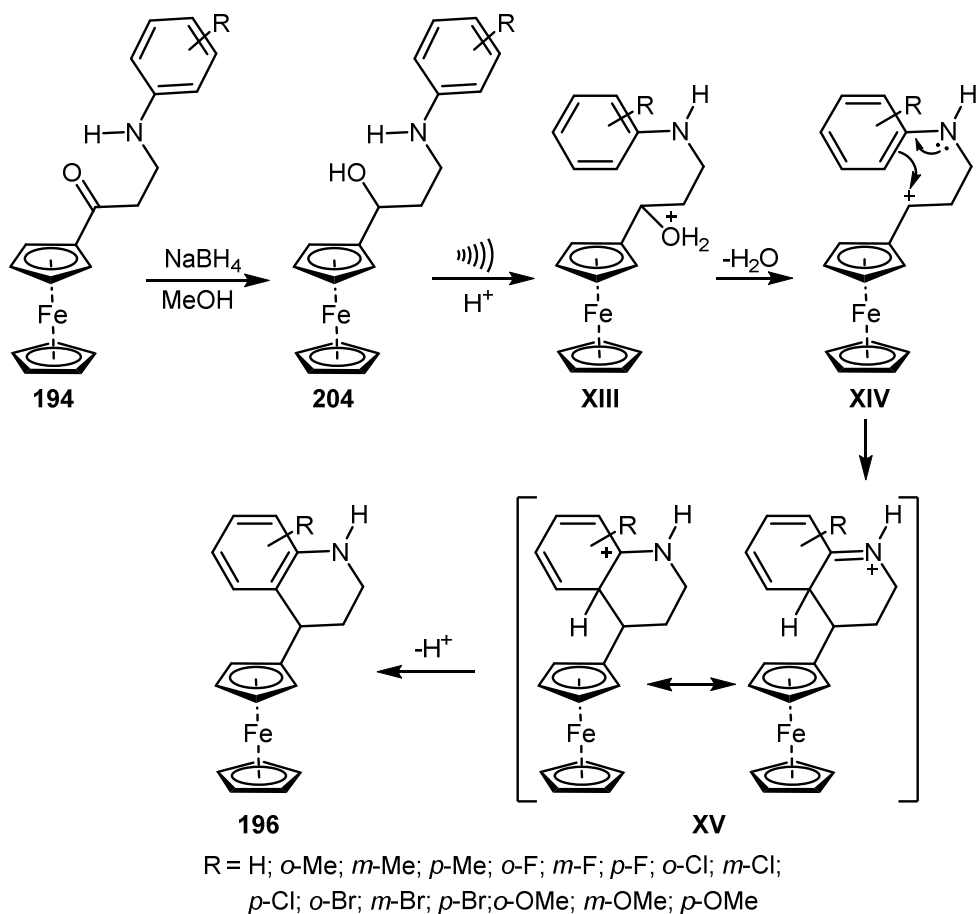


Схема 3.13. Претпостављени механизам интрамолекуларног Фридел-Крафтсовог алкиловања

### 3.4.1.3 *One-pot* синтеза деривата 1,2,3,4-тетрахидрохинолина

Пошто је детаљно размотрен механизам Фридел-Крафтсовог алкиловања, а узимајући у обзир састав реакционе смеше након редукције Манихових база **194а-г, ђ-њ** до одговарајућих 1,3-аминоалкохола **204а-г, ђ-њ**, претпостављено је да је синтетички пут од 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она **194** до 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196** изводљив без изоловања одговарајућих 1,3-аминоалкохола **204**. Заправо, мало је вероватно да натријумове соли и борна једињења, која настају током редукције, могу утицати на формирање интермедијерних катјона **XIII** и **XIV** када се реакциона смеша закисели сирћетном киселином (Схема 3.13). Стога је одлучено да се испита могућност директне синтетичке методе за добијање 1,2,3,4-тетрахидрохинолинског система типа **196** полазећи од 1,3-аминокетона **194** преко интермедијерних 1,3-аминоалкохола **204**.

Табела 3.7. Синтеза 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196**

Производ	Принос* (%)	Однос региоизомера**
<b>196а</b>	<b>91</b>	
<b>196б</b>	<b>85</b>	
<b>196ђ</b>	<b>97</b>	
<b>196з</b>	<b>88</b>	
<b>196к</b>	<b>88</b>	
<b>196м</b>	<b>87</b>	
<b>196г</b>	<b>69</b>	
<b>196ж</b>	<b>99</b>	
<b>196ј</b>	<b>76</b>	
<b>196љ</b>	<b>54</b>	
<b>196њ</b>	<b>85</b>	
<b>196в/в'</b>	<b>77</b>	41 : 59
<b>196е/е'</b>	<b>83</b>	28 : 72
<b>196и/и'</b>	<b>65</b>	62 : 38
<b>196л/л'</b>	<b>62</b>	68 : 32
<b>196н/н'</b>	<b>75</b>	36 : 64

\*Принос израчунат у односу на одговарајућу полазну Манихову базу **194**

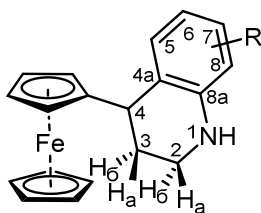
\*\*Однос одговарајућих региоизомерних 5- и 7-супституисаних тетрахидрохинолина **196**

У циљу реализације ове методе, сирћетна киселина (4 mL) додата је директно у реакциону смешу након редукције Манихове базе **194а** (1 mmol), а потом загревана уз рефлуке током 2 часа. Након обраде реакционе смеше и хроматографије на стубу, принос 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолина (**196а**) био је 91%. Ова методологија је успешно примењена и на остале Манихове базе **194**, а добијени резултати дати су у табели 3.7 и у сагласности су са резултатима постигнутим претходно описаном методом (Табеле 3.5 и 3.6).

#### 3.4.1.4 Структурна карактеризација

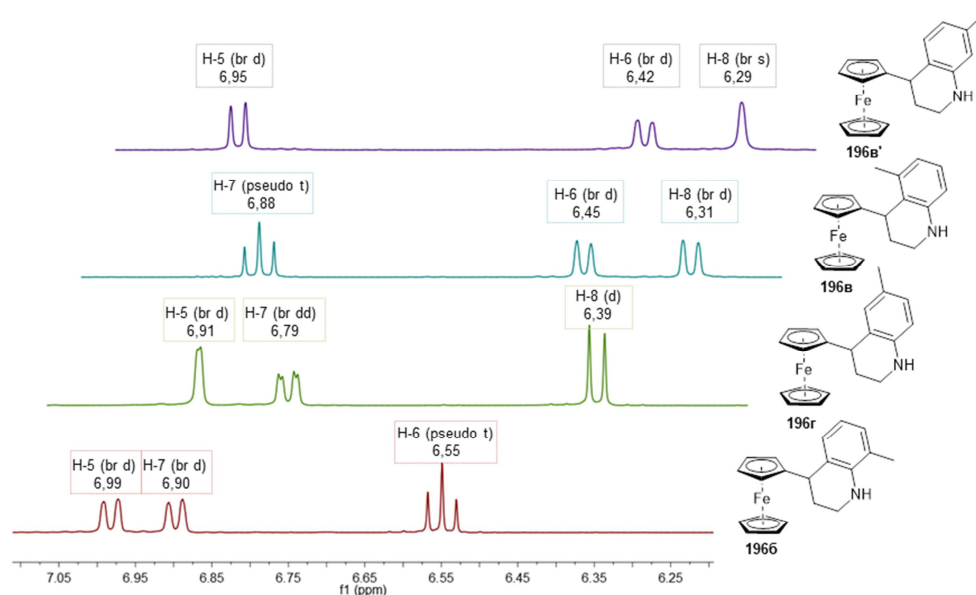
Како су сва добијена једињења **196** у литератури непозната, њиховој потпуној карактеризацији посвећена је неопходна пажња. Претпостављене структуре производа **196а-г, ђ-њ** (Слика 3.11) су потврђене стандардним спектроскопским техникама (IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR).  $^1\text{H}$  NMR спектри синтетисаних тетрахидрохинолинских деривата **196** садрже карактеристичне сигнале за протоне 1,2,3,4-тетрахидрохинолинског прстена и моносупституисане фероценске јединице. Ароматични протони тетрахидрохинолинског фрагмента једињења **196** налазе се на очекиваним хемијским померањима и облик ових сигнала зависи од супституције на прстену као што је представљено на слици 3.12 код једињења **196б, в, в', г**. Карактеристичан сигнал код једињења **196** са супституентима у положајима 6, 7 и 8 је псеудо-триплет на  $\delta(\text{H}) \approx 3,80$  ppm са

константом купловања  $J \approx 5,5$  Hz који потиче од протона везаног за угљеников атом C-4 (Слика 3.11). Код 5-супституисаних тетраhydroхинолина **196** сигнал (псевдо-триплет) за протон H-4 је померен ка нижем пољу и налази се на  $\delta(\text{H}) \approx 4,30$  ppm са константом купловања  $J \approx 3,2$  Hz. Метиленски протони тетраhydroхинолинског прстена дају очекиване мултиплете на хемијским померањима  $\delta(\text{H}2\text{a})$  3,22–3,36 ppm,  $\delta(\text{H}2\text{b})$  3,18–3,27 ppm,  $\delta(\text{H}3\text{a})$  2,17–2,26 ppm и  $\delta(\text{H}3\text{b})$  1,94–2,01 ppm (Слика 3.11). Синглет у  $^1\text{H}$  NMR спектру једињења **196** на хемијском померању  $\delta(\text{H}) \approx 4,15$  ppm потиче од протона несупституисаног циклопентадиенског прстена фeroценил-групе док група сигнала у области  $\delta(\text{H})$  4,13–3,87 ppm припада протонима супституисаног циклопентадиенског прстена. Такође,  $^{13}\text{C}$  NMR спектри 4-фeroценил-1,2,3,4-тетраhydroхинолина **196** су детаљно анализирани. Угљеникови атоми тетраhydroхинолинског прстена дају две групе сигнала на очекиваним хемијским померањима. Прва потиче од ароматичних атома угљеника ( $\delta(\text{C})$  107,5–155,2 ppm), а друга група од засићених угљеникових атома ( $\delta(\text{C})$  28,6–39,9 ppm). Сигнали у области,  $\delta(\text{C})$  65,7–94,7 ppm припадају угљениковим атомима фeroценил-групе и карактеристични су за моносупституисане деривате фeroцена.

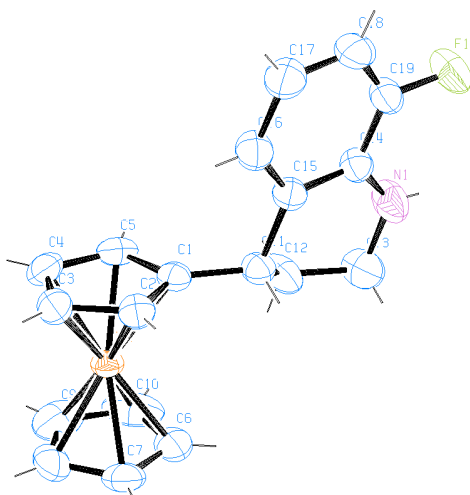


Слика 3.11. Структура 4-фeroценил-1,2,3,4-тетраhydroхинолина **196**

Добијени 4-фeroценил-1,2,3,4-тетраhydroхинолини **196** су чврсте кристалне супстанце које су биле погодне за рендгенску структурну анализу. Стога, молекулска структура једињења **196** је потврђена анализом X-зрацима (Слика 3.13). На основу молекулске структуре овог једињења, хетероциклични део молекула заузима полустоличасту конформацију у којој се фрагмент C2-N1-C8a-C4a-C4 налази у истој равни у којој се налази и бензенов прстен, док фeroценска јединица заузима псевдоекваторијани положај (Слика 3.13).



Слика 3.12. Ароматични протони у  $^1\text{H}$  NMR спектрима једињења **196b**, **в**, **в'**, **г**



Слика 3.13. Молекулска структура 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196b**

### 3.4.2 4-Фероценилхинолини

Као што је већ назначено у одељку 3.4, развој метода за синтезу хинолина и хинолинских деривата је од посебног значаја за органске и медицинске хемичаре. Ова једињења представљају потенцијане биолошки активне супстанце и важне синтетичке интермедијере за добијање других потенцијалних фармаколошки активних једињења [308, 309].

### 3.4.2.1 Синтеза фероценил-деривата хинолина

Како је развијена метода за синтезу фероценских деривата 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196** (видети предходни одељак 3.4.1), логичан след догађаја био је њихова даља синтетичка евалуација. Оксидација добијених 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196** до одговарајућих 4-фероценилхинолина **197** наметнула се као следећи корак. Бројне студије о оксидацији дихидрохинолина и тетраhydroхинолина су објављене и углавном се заснивају на употреби нитробензена, елементарног сумпора, 2,3-дихлоро-5,6-дицијано-1,4-бензохинона (DDQ), церијум-амонијумнитрата (CAN), паладијума, манган-диоксида и других оксидационих средстава [315-321].

За оксидацију 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196** одабран је 2,3-дихлоро-5,6-дицијано-1,4-бензохинон као оксидационо средство јер омогућава извођење ове реакције под релативно благим условима [324-326]. 4-Фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (**196a**, 1 mmol) третиран је DDQ-ом (2 мол-еквивалента) у толуолу као растварачу (10 mL). Реакциона смеша је најпре мешана на собној температури 30 минута, а потом је мешање настављено уз рефлукс додатних 90 минута. Прогрес реакције је праћен помоћу танкослојне хроматографије. Одговарајући ароматични производ – 4-фероценилхинолин (**197a**) добијен је у приносу од 86% (Схема 3.14 и Табела 3.8). Добри резултати су постигнути и третирањем осталих новосинтетисаних 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196b-g**, **h-n** DDQ-ом под истим реакционим условима. Резултати ових реакција су дати у табели 3.8 и на основу њих може се закључити да се одговарајући 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини **196** могу ефикасно превести у њихове ароматичне аналоге **197** у приносу и до 93% (Табела 3.8). Изузетак је једињење **196g** када поред очекиваног хинолина **197g** настаје и споредни производ реакције – алдехид **206** (Схема 3.15).

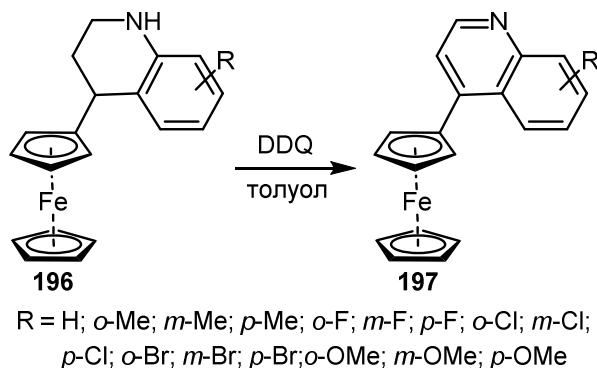
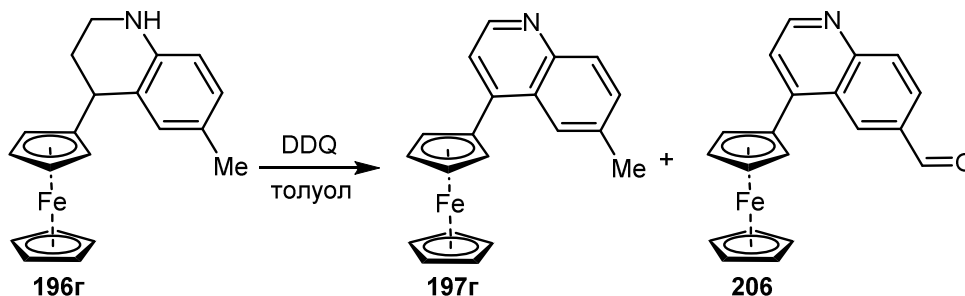


Схема 3.14. Оксидација 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196**



**Схема 3.15.** Оксидација једињења **196г**

Као што је већ напоменуто, оксидација 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196г** помоћу DDQ-а одвија се у очекиваном смеру, али под датим реакционим условима долази и до конкурентне реакције - оксидације метил-групе у бензилном положају (Схема 3.15). Производ **206** је карактеристичан само за једињење **196г**, док његови региоизомери **196б**, **196в** и **196в'** подлежу само оксидацији прстена до одговарајућих хинолина. Однос ова два производа је био  $197\text{г}/206 = 72 : 28$  (Табела 3.8). Како би се установио реакциони корак када долази до оксидације метил-групе, спроведена су додатна испитивања. Наиме, хинолин **197г** је третиран DDQ-ом под истим реакционим условима и том приликом је утврђено да не долази до оксидације метил-групе након оксидације тетраhydroхинолинског прстена. На основу овога може се закључити да су оксидације метил-групе и тетраhydroхинолинског прстена конкурентни процеси, али да је ипак фаворизована реакција оксидације тетраhydroхинолина до ароматичног система. Познато је да се оксидација метилених и метил-група у бензилном положају до карбонилних једињења манифестује под благим реакционим условима у присуству DDQ-а код електрон-богатих ароматичних једињења [327-331]. Овом чињеницом може се објаснити разлика између реактивности једињења **196г** и **197г**. Како атом азота у молекулу **196г** испољава јачи резонанциони ефекат у односу на негативан индуктивни ефекат, чиме чини систем богатијим електронима, овај молекул лако подлеже бензилној оксидацији. С друге стране, у једињењу **197г** атом азота је  $sp^2$  хибридизован и има изражен само јак негативан индуктивни ефекат због чега је овај систем сиромашнији електронима. Према томе, 1,2,3,4-тетрахидрохинолински систем активира, а хинолински дезактивира бензилну оксидацију.

Битно је напоменути да су смеше региоизомера 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196в/в'**, **е/е'**, **и/и'**, **л/л'**, **н/н'** подвргнуте реакцији оксидације при чему су добијени одговарајући региоизомерни хинолини **197в/в'**, **е/е'**, **и/и'**, **л/л'**, **н/н'**. Ови региоизомери су успешно одвојени хроматографијом на стубу ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-хексан/етил-ацетат, 7 : 3, *v/v*).



Одговарајући 5- и 7-региоизомери хинолини **197в/в', е/е', и/и', л/л', н/н'** су успешно одвојени стандардном хроматографијом на стубу захваљујући значајној разлици њихових  $R_f$  (eng. *Retention factor*) вредности. Треба назначити да је ова разлика била већа него код аналогних региоизомера 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196в/в', е/е', и/и', л/л', н/н'** (видети *Експериментални део одељак 4.5*).

**Табела 3.8.** Оксидација 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196**

Производ	Принос* (%)	Однос производа**
<b>197а</b>	<b>86</b>	
<b>197б</b>	<b>90</b>	
<b>197ђ</b>	<b>90</b>	
<b>197з</b>	<b>93</b>	
<b>197к</b>	<b>83</b>	
<b>197м</b>	<b>91</b>	
<b>197г/206</b>	<b>69</b>	72 : 28
<b>197ж</b>	<b>64</b>	
<b>197ј</b>	<b>79</b>	
<b>197љ</b>	<b>84</b>	
<b>197њ</b>	<b>85</b>	
<b>197в/в'</b>	<b>72</b>	39 : 61
<b>197е/е'</b>	<b>78</b>	27 : 73
<b>197и/и'</b>	<b>81</b>	68 : 32
<b>197л/л'</b>	<b>58</b>	64 : 36
<b>197н/н'</b>	<b>70</b>	23 : 77

\*Принос израчунат у односу на одговарајући тетрахинолин **196**

\*\*Однос одговарајућих региоизомерних 5- и 7-супституисаних хинолина **197**, односно однос производа оксидације (код **196г**)

### 3.4.2.2 Механизам реакције

Претпостављени механизам оксидације 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196** помоћу DDQ-а до хинолинских система дат је на схеми 3.16. Сматра се да се дехидрогенизација угљоводоника у присуству DDQ-а одвија преко формалног хидридног трансфера при чему настају феноксидни анјон HDDQ<sup>-</sup> и одговарајући карбокатјони [332, 333]. На почетку реакције долази до једно-електронске оксидације 1,2,3,4-тетрахидрохинолина до радикалног катјона **XVI** уз грађење радикалног анјона DDQ<sup>-</sup>. Ове врсте су веома реактивне и изазивају брзу формалну апстракцију хидридног јона из једињења које се оксидује дајући феноксидни анјон HDDQ<sup>-</sup> и  $\alpha$ -фероценил-карбокатјон **XVII**. На крају, феноксидни анјон HDDQ<sup>-</sup> депротонује  $\alpha$ -фероценил-карбокатјон **XVII** при чему долази до грађења прве двоструке везе. Дихидрохинолин **207**, који је настао овим путем, подлеже реакцији дехидрогенизације

на сличан начин (преко радикалског катјона **XVIII** и карбокатјона **XIX**) градећи одговарајуће хинолине **197** (Схема 3.16). Карбокатјони **XVII** и **XIX** су веома стабилне интермедијерне врсте услед учешћа фероценил-групе, бензеновог прстена и атома азота у стабилизацији позитивног наелектрисања. Стога, може се закључити да је формирање карбокатјона **XVII** и **XIX** током оксидације 1,2,3,4-тетрахидахинолина **196** помоћу DDQ-а највероватнији след догађаја.

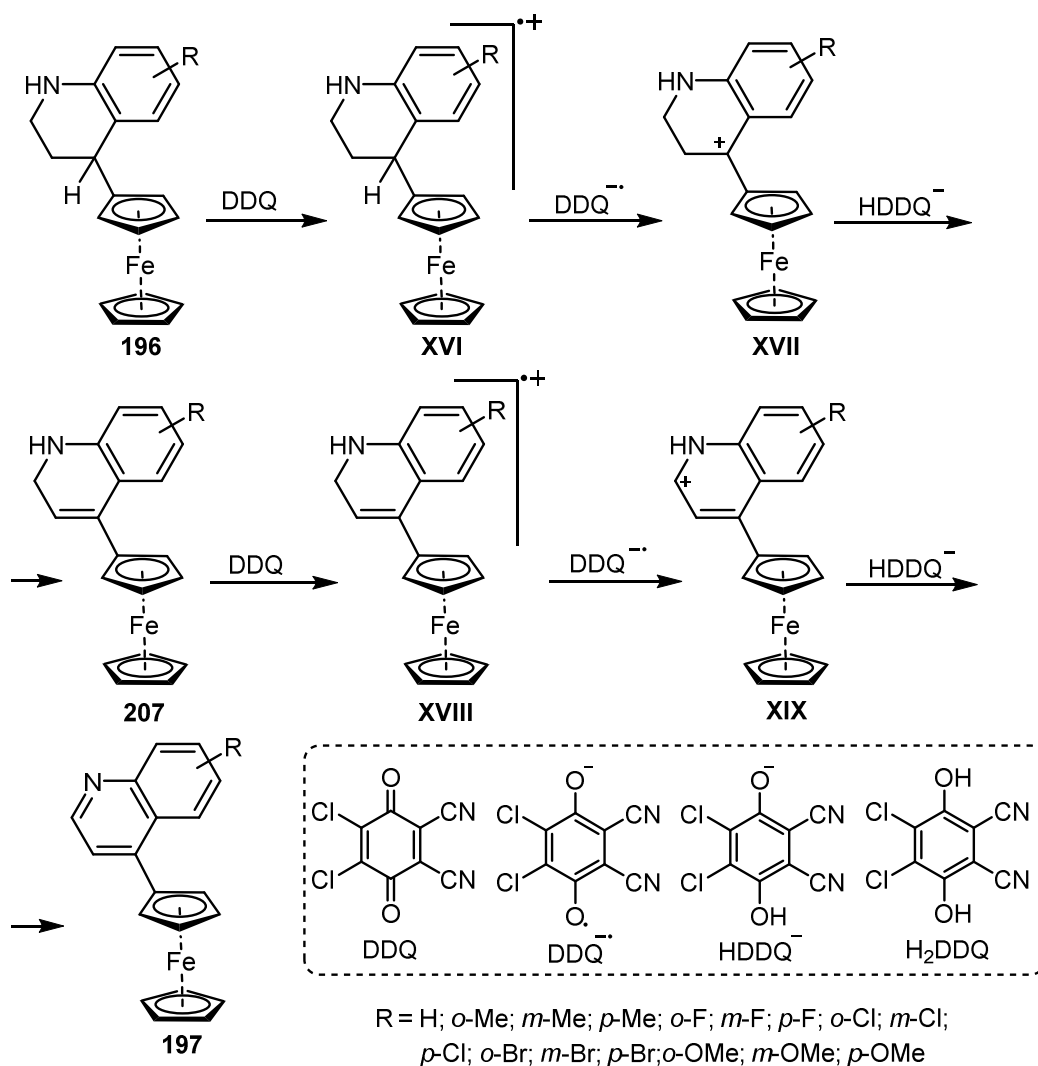


Схема 3.16. Претпостављени механизам оксидације

С друге стране, грађење радикалских катјона **XVI** и **XVIII** је веома тешко доказати, пошто потенцијални производи могућих споредних реакција нису уочени. Очекивано је било да ове интермедијерне врсте подлежу реакцијама купловања [334, 335]. Иако у литератури се може наћи ограничен број истраживања који се односе на формирање куплованих производа реакцијом DDQ-а са ароматичним једињењем [336-338], утврђено

је да одређена ароматична једињења подлежу реакцијама купловања. Заправо, само једињења код којих је ароматични систем богатији електронима попут карбазола, 2-метокси-6-метилнафталена и пентацена су погодна за ову синтетичку трансформацију [336-338].

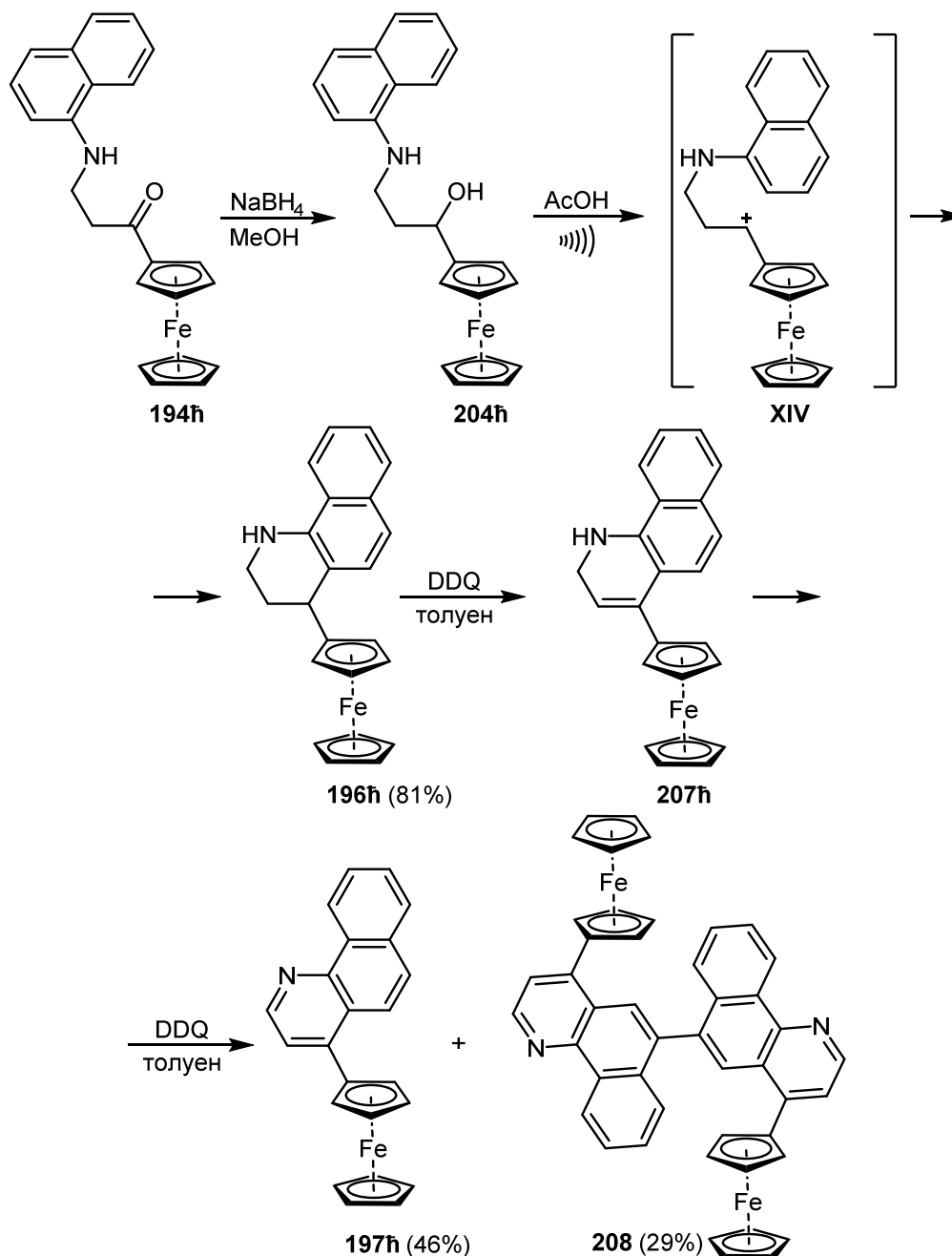
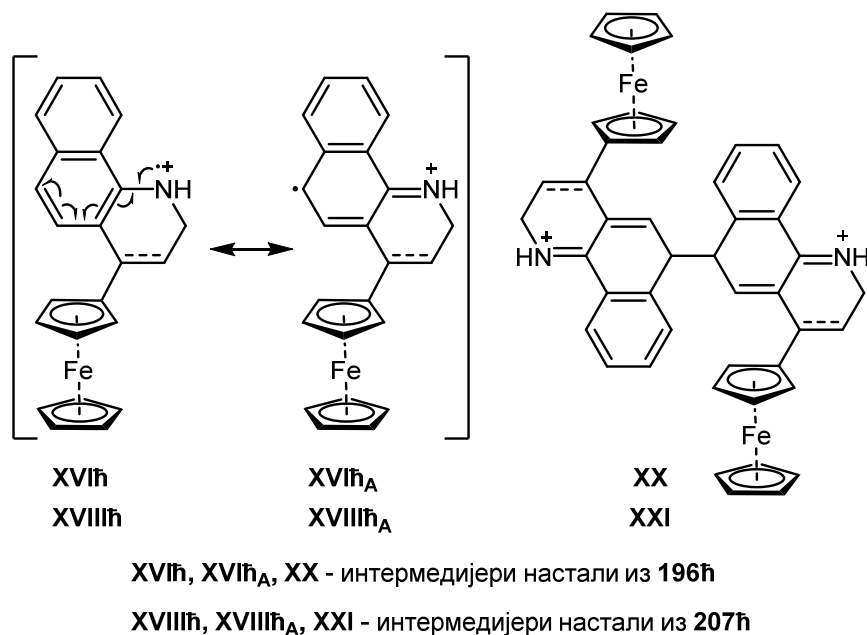


Схема 3.17. Синтеза 1,2,3,4-тетрахинолинског деривата **196h** и његова оксидација помоћу  $\text{DDQ}$ -а

Како би се потврдио претпостављени механизам оксидације 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196**, пре свега формирање радикалских катјона **XVI** и **XVIII**, одлучено је да се припреми такав 1,2,3,4-тетрахидрохинолински дериват типа **196** који би обезбедио формирање довољно стабилних интермедијерних врста у реакцији са DDQ-ом. Такви радикали би били погодни интермедијери у реакцији купловања. За потребе ових истраживања, одабран је 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидробензо[*h*]-хинолин (**196h**; Схема 3.17). Синтеза 1,2,3,4-тетрахидрохинолинског деривата **196h** (81%) је постигнута према предходно описаној процедури (видети *Наши радови* одељак 3.4.1) полазећи од одговарајуће Манихове базе **194h**. Када се једињење **196h** подвргне реакцији оксидације помоћу DDQ-а (под предходно наведеним условима), долази до формирања одговарајућег хинолинског производа **197h** (46%), али и грађења 4,4'-дифероценил-6,6'-бисбензо[*h*]хинолин (**208**, 29%). Додатним експериментима је установљено да до формирања једињења **208** не долази у реакцији једињења **197h** са DDQ-ом, већ се скелет једињења **208** образује пре потпуне оксидације 1,2,3,4-тетрахидрохинолинског фрагмента. Иако добијено једињење **208** може да потврди присуство радикалских интермедијера типа **XVI** и **XVIII** у механизму оксидације, још увек није потпуно јасно да ли купловању подлеже 1,2,3,4-тетрахидрохинолин **196h** или 1,2-дихидрохинолин **207h**, пошто оба ова једињења могу бити прекурсори радикалских катјона погодних за димеризацију.

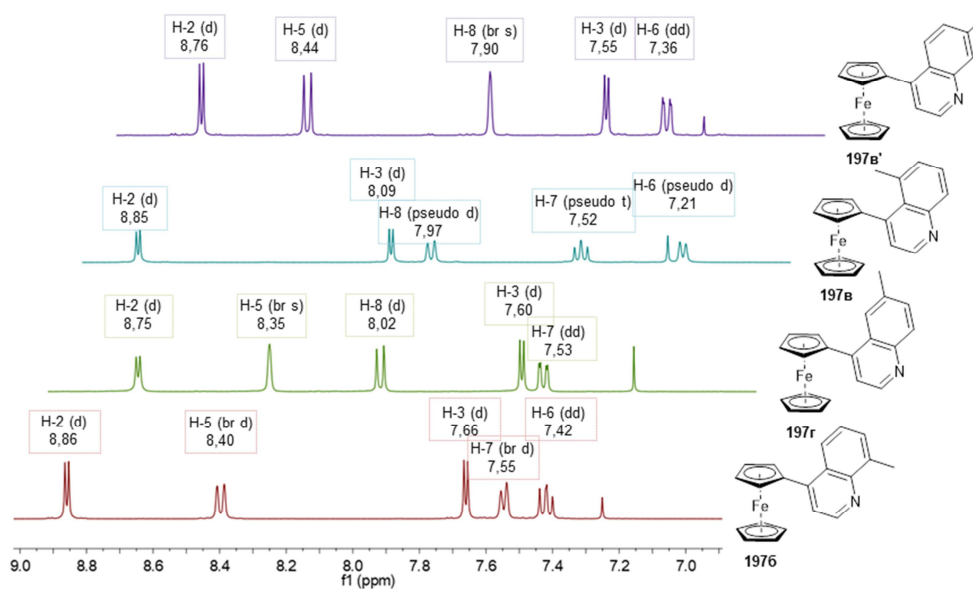


**Слика 3.14.** Радикалски катјони који могу да учествују у реакцији купловања и њихови производи димеризације

Према томе, радикалски катјон **XVIh** настаје из једињења **196h**, а **XVIIIh** из одговарајућег дихидрохинолинског интермедијера **207h** као што је приказано на слици 3.14. Такође, треба истаћи да су ове интермедијерне врсте веома стабилни резонанциони хибриди код којих одређене резонанционе структуре могу да подлегну реакцијама купловања (**XVIh<sub>A</sub>** и **XVIIIh<sub>A</sub>**) дајући одговарајуће дикатјоне **XX** и **XXI** [334, 335]. Претпоставља се да на овај начин долази до образовања скелета једињења **208**.

### 3.4.2.3 Структурна карактеризација

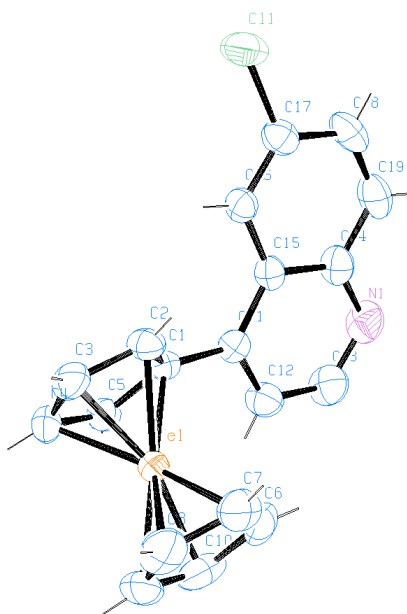
Новосинтетисана једињења **197** су изолована чиста и у потпуности окарактерисана стандардним спектроскопским методама (видети *Експериментални део* одељак 4.7). Добијени резултати се у потпуности слажу са претпостављеним структурама **197**. <sup>1</sup>H NMR спектри синтетисаних 4-фероценилхинолина **197** садрже карактеристичне сигнале за протоне хинолинског прстена и фероценил-групе, који се налазе на очекиваним хемијским померањима. Два псеудо-триплета са константама купловања  $J \approx 1,9$  Hz на хемијским померањима у области  $\delta(\text{H})$  4,34–4,51 ppm, односно  $\delta(\text{H})$  4,49–4,75 ppm, припадају супституисаном циклопентадиенском прстену фероценил-групе, док синглет на  $\delta(\text{H}) \approx 4,18$  ppm потиче од несупституисаног циклопентадиенског прстена фероценил-групе.



Слика 3.15. Хинолински протони у <sup>1</sup>H NMR спектрима једињења **197b**, **197b'**, **197g**

Сигнали у  $^1\text{H}$  NMR спектрима једињења **197** који потичу од хинолинског прстена су уочени на очекиваним хемијским померањима и облик ових сигнала зависи од положаја супституента на прстену (Слика 3.15). Сигнали за угљеникове атоме у  $^{13}\text{C}$  NMR спектрима 4-фероценилхинолина **197** налазе се на очекиваним хемијским померањима. На основу ових спектра могу се издвојити сигнали који потичу од угљеникових атома хинолинског прстена ( $\delta(\text{C}) \approx 107,0\text{--}158,4$  ppm) и атома угљеника фероценил-групе ( $\delta(\text{C}) \approx 67,3\text{--}92,0$  ppm).

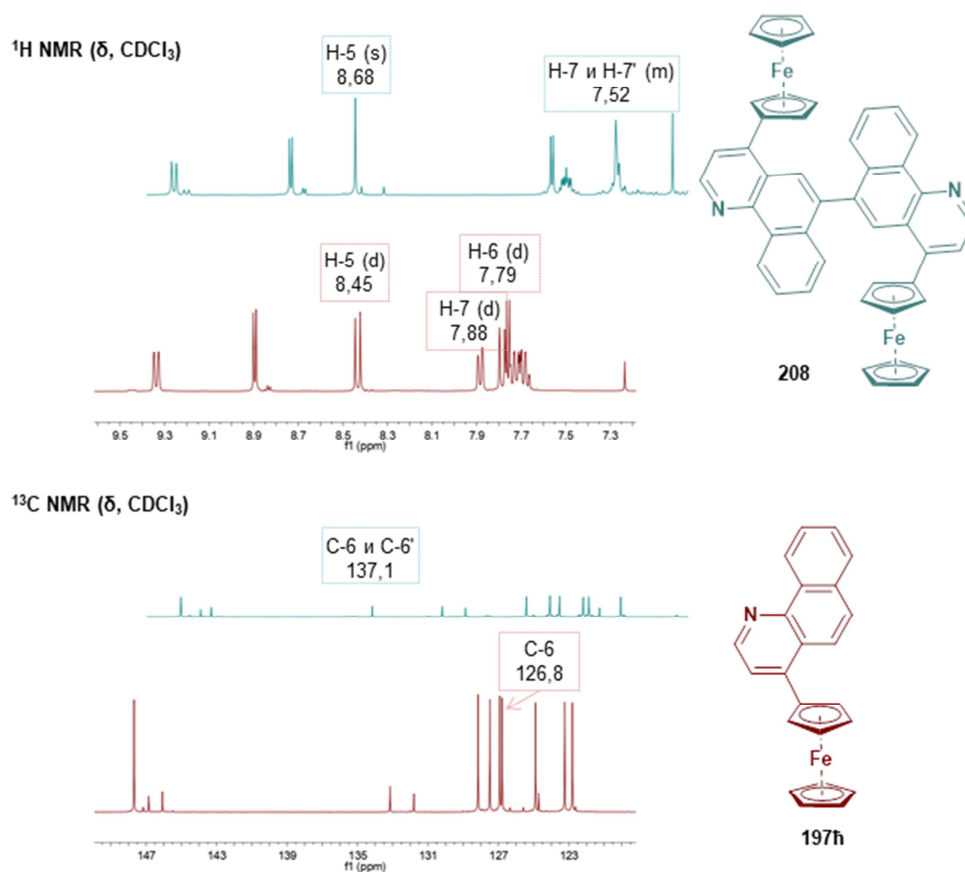
Већина хинолинских деривата **197** су чврсте кристалне супстанце погодне за рендгенску структурну анализу. На слици 3.16 дат је ORTEP приказ молекулске структуре једињења **197j**.



Слика 3.16. Молекулска структура (ORTEP приказ) 4-фероценилхинолина **197j**

Током разматрања механизма оксидације 1,2,3,4-тетрахидрохинолинских деривата до хинолинских система (Схема 3.17), посебна пажња је посвећена спектралној карактеризацији производа **197h** и **208**. Структура једињења **208** је одређена поређењем одговарајућих спектра димера **208** са спектрима хинолина **197h**. Најпре су NMR спектри ових једињења снимљени у  $\text{CDCl}_3$ . Поређењем  $^1\text{H}$  NMR спектра једињења **197h** са спектром добијеним за купловани производ **208** уочен је недостатак широког дублета на  $\delta(\text{H}) = 7,79$  ppm који потиче од водониковог атома Н-6, као и да је дублет на  $\delta(\text{H}) = 8,43$  ppm који припада протону Н-5, замењен синглетом на  $\delta(\text{H}) = 8,68$  ppm, што јасно указује да до купловања долази у положају 6 (Слика 3.17). У

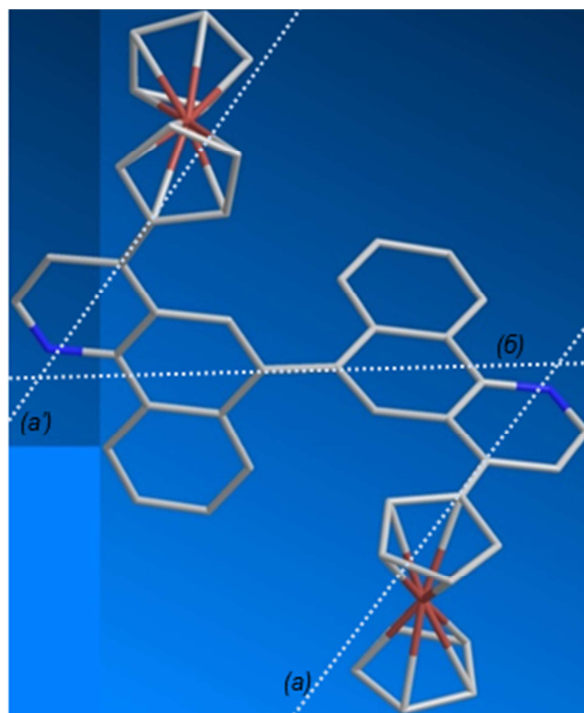
$^{13}\text{C}$  NMR спектру сигнал на  $\delta(\text{C}) = 126,8$  ppm који potiče од угљениковог атома C-6 (идентификован на основу HSQC спектра и сигнала који одговара водониковом атому на  $\delta(\text{H}) = 7,79$  ppm) је замењен са непротонованим угљеником чији сигнал се налази на  $\delta(\text{C}) = 137,1$  ppm (Слика 3.17). Купловањем ароматичних језгара долази до померања сигнала у  $^1\text{H}$  NMR спектру, посебно протона који се налазе у близини места купловања. Заправо, услед анизотропије ароматичних прстенова сигнал за протон H-7, који се налази на хемијском померању  $\delta(\text{H}) = 7,88$  ppm у  $^1\text{H}$  NMR спектру хинолина **197h**, је померен ка вишем пољу на  $\delta(\text{H}) = 7,52$  ppm у спектру димера **208** (Слика 3.17).



Слика 3.17. Поређење  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектра хинолина **197h** са спектрима димера **208**

У  $^1\text{H}$  NMR спектру (снимљеном у  $\text{CDCl}_3$ ) уочени су сигнали чије порекло је јако тешко утврдити. Међутим, природа молекула **208** и присуство три хиралне осе (две између фероценског језгара и хетероцикличног прстена и једна између куплованих хетероцикличних прстенова) указали су на могућност појаве дијастереомерних ротамера који потичу од спречене ротације око присутних оса (Слика 3.18). Како би се избегала појава ротамера, извршена су снимања NMR спектра у другим

деутерисаним растварачима ( $C_6D_6$  и  $C_5D_5N$ ). Променом растварача, мења се и енергетска баријера ротације. Сигнали у NMR спектрима димера **208** који су добијени снимањем узорка у деутерисаном бензену и пиридину јасно су дефинисани што указује на нижу енергетску баријеру ротације у овим растварачима, док то није био случај када је NMR спектар узорка **208** сниман у деутерисаном хлороформу (видети *Експериментални део* слика 4.1).



Слика 3.18. Осе ротације у молекулу **208**

### 3.5 3-Арил-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имини

Као што је претходно поменуто, хетероциклична једињења представљају изузетно важну класу једињења, пре свега због њихове различите биолошке активности. Хетероцикли који у својој структури садрже два хетеро атома, посебно атоме азота и сумпора све више привлаче пажњу органских и медицинских хемичара. Међу хетероцикличним једињењима, опсежна истраживања су показала да 1,3-тиазинански прстен представља важан структурни фрагмент многих природних производа и биолошки активних једињења [336-341]. Поменута једињења могу да испољавају различите врсте активности попут антимикуробне [342], антитуморске [343], антиоксидативне [344], антипиретичке [344, 345] и других [345-350]. Стога, развој методологија за добијање ове класе једињења је од посебног значаја.



### 3.5.1 Синтеза фероценил-деривата 1,3-тиазинан-2-имина

Како су се фероценил-1,3-аминокетони **194** показали као погодан полазни материјал за синтезу различитих хетероцикаличних система који садрже фероценско језгро (видети предходне одељке *Наших радова*), настављено је са њиховим хемијским трансформацијама до хетероцикличних прстенова. Развој методе за синтезу фероценилтетрахидропиримидин-2(1*H*)-она **195** (видети *Наше радове* одељак 3.3), подстакао је даља истраживања у оквиру ове докторске дисертације. Заправо, испланирана је синтеза нових хетероцикличних деривата полазећи од одговарајућих Манихових база **194** и фенил-изотиоцијаната. Синтетички план је обухватао редукцију полазних супстрата **194** до одговарајућих 1,3-аминоалкохола **204**, а потом третирање једињења **204** са фенил-изотиоцијанатом у циљу добијања  $\beta$ -хидрокситиоуреа **209** (Схема 3.18). Наредни корак синтетичког плана био би грађење прстенастог система интрамолекуларном циклизацијом добијених  $\beta$ -хидрокситиоуреа **209** у присуству сирћетне киселине. На основу хемијског понашања фрагмента тиоуреа у молекулу **209**, реакција циклизације  $\beta$ -хидрокситиоуреа **209** могла би да обезбеди формирање одговарајућих *N*- и/или *S*-хетероцикличних производа (**210** и/или **198**; Схема 3.18).

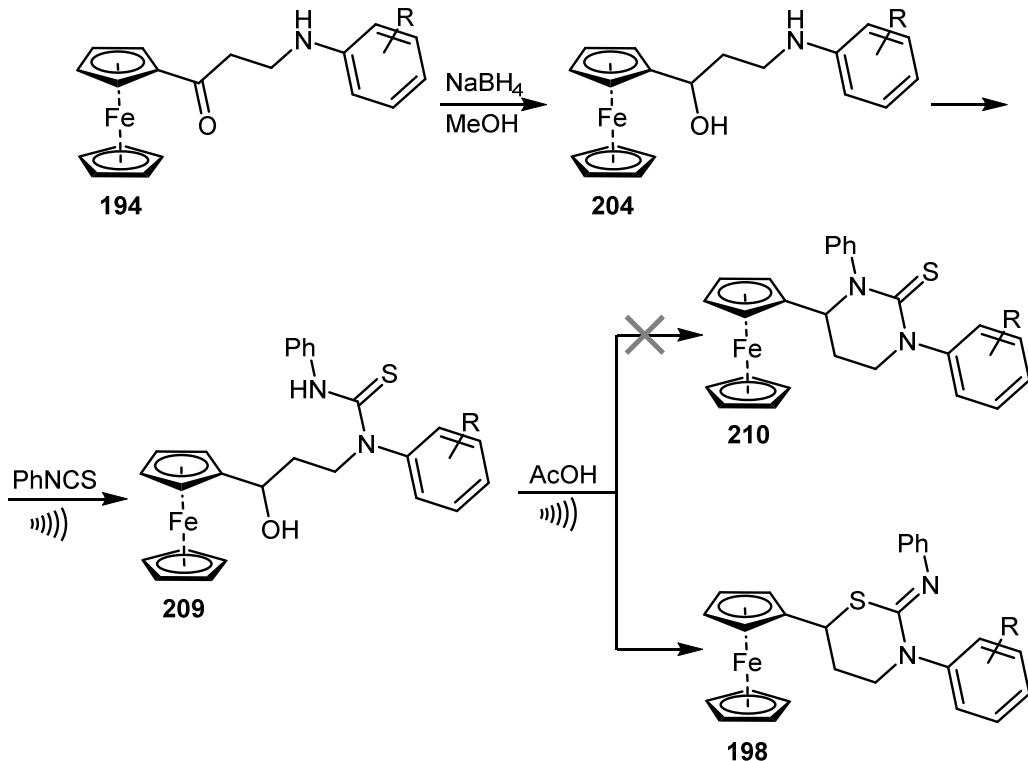
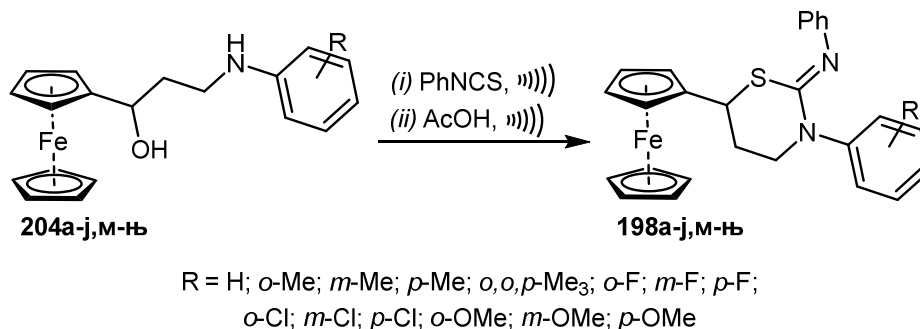


Схема 3.18. Синтетичка трансформација Манихових база **194** у одговарајуће 1,3-тиазинан-2-имине **198**

Реализација плана приказаног на схеми 3.18 је започета редукцијом Манихових база **194** до одговарајућих 1,3-аминоалкохола **204** следећи већ описану процедуру (видети *Наши радови* одељци 3.3 и 3.4). Редукована Манихова база **204a** (1 mmol) је хомогенизована са фенил-изотиоцијанатом (1,2 mmol) и формирана смеша је изложена дејству ултразвучних таласа на собној температури у трајању од два сата. Учинак реакције праћен је помоћу танкослојне хроматографије на силика-гелу (TLC). Након обраде реакционе смеше (видети *Експериментални део* одељак 4.7), производ **209a** је пречишћен хроматографијом на стубу (SiO<sub>2</sub>; *n*-хексан/етил-ацетат, 7 : 3, *v/v*). 1-(3-Фероценил-3-хидроксипропил)-1,3-дифенилтиоуреа (**209a**) успешно је добијена у приносу од 87%. У следећем кораку, добијена β-хидрокситиоуреа **209a** је третирана сирћетном киселином и ултразвучним таласима у трајању од једног сата. Након уобичајне обраде реакције и пречишћавања производа хроматографијом на стубу (SiO<sub>2</sub>; *n*-хексан/етил-ацетат, 7 : 3, *v/v*), изолован је само један производ реакције – *N*,3-дифенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имин (**198a**) у приносу од 79% (принос израчунат у односу на 1,3-аминоалкохол **204a**). Добијени резултат је указао на хемоселективност предложене синтетичке трансформације која води до формирања само производа интрамолекуларског *S*-алкиловања.

У наредном кораку испитивани су реакциони услови за *one-pot* синтезу 1,3-тиазинан-2-имина **198** полазећи од одговарајућих редукованих Манихових база **204**. Планирани *one-pot* реакциони протокол би у првој фази обухватио *in situ* генерисање интермедијерних β-хидрокситиоуреа **209** из 1,3-аминоалкохола **204** и фенил-изотиоцијаната, након чега би се додала сирћетна киселина која би иницирала интрамолекуларску циклизацију (Схема 3.19). Спровођење плана је отпочето тако што је смеша **204a** (1 mmol) и фенил-изотиоцијаната (1,2 mmol) изложена дејству ултразвучних таласа (2 h), а потом је у реакциону смешу додата сирћетна киселина и озрачивање настављено додатних сат времена. Применом овог протокола производ **198a** је добијен у приносу од 73% заједно са 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолином (**196a**) који је изолован у приносу од 12%. Присуство споредног производа **196a** је указало да 1,3-аминоалкохол **204a** није потпуно изреаговао са фенил-изотиоцијанатом због чега је било потребно модификовати реакционе услове. Како би се обезбедила потпуна конверзија 1,3-аминоалкохола **204a** у β-хидрокситиоуреу **209a**, повећана је количина фенил-изотиоцијаната (1,5 mmol). Ова измена се показала као добра за реализацију *one-pot* протокола, пошто је 1,3-тиазинан-2-имин **198a** добијен у одличном приносу (84%) као једини производ реакције. У следећем кораку, испитана је

ефикасност развијеног синтетичког поступка. Описани реакциони услови су примењени и на друге редуковане Манихове базе **204б-ј, м-њ**, а резултати *one-pot* синтезе б-фероценил-1,3-тиазинан-2-имина **198а-ј, м-њ** дати су у табели 3.9.

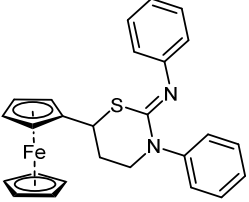
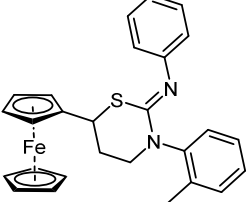
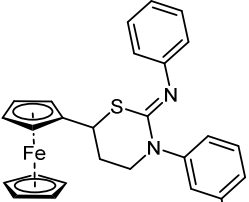
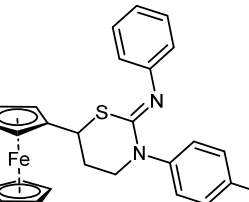
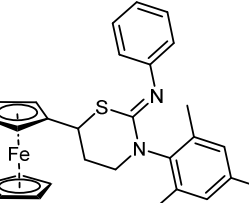
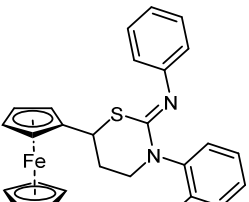
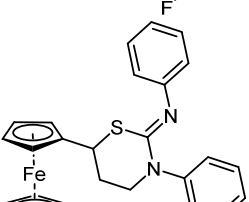


**Схема 3.19.** Синтеза б-фероценил-1,3-тиазинан-2-имина **198а-ј, м-њ**

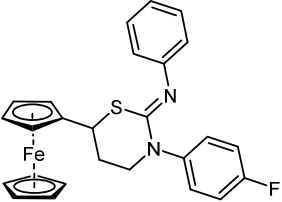
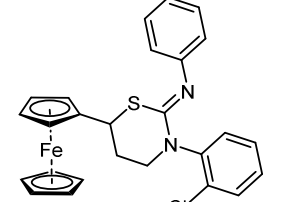
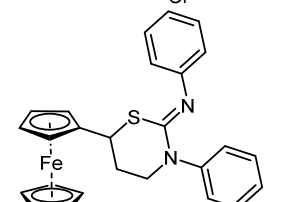
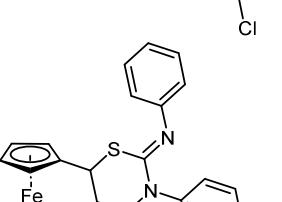
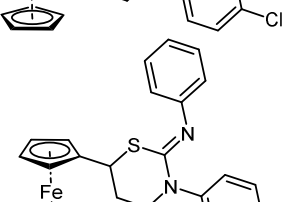
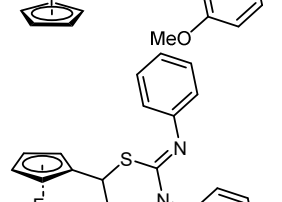
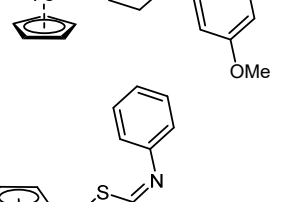
На основу добијених резултата уочено је да су потребна различита реакциона времена за *in situ* генерисање одговарајућих β-хидрокситиуреа **198а-ј, м-њ** у зависности од електронских особина полазних супстрата (Табела 3.9). Тако 1,3-аминоалкохоли са електрон-привлачним супституентом на фенил-групи захтевају дуже реакционо време. Такође, дуже реакционо време за формирање β-хидрокситиуреа је неопходно и код супстрата са *орто*-супституисаном фенил-групом што указује да исход реакције зависи и од стерне заштићености полазних 1,3-аминоалкохола **204**. Након *in situ* генерисања β-хидрокситиуреа **209а-ј, м-њ**, реакција интрамолекуларске циклизације за све интермедијере **209а-ј, м-њ** је била готова за 1 сат. Међутим, потребно је издвојити реакцију са 1,3-аминоалкохолом **204з** код које након деветочасовног излагања дејству ултразвучних таласа (најпре је смеша **204з** и фенил-изоцијаната излагана 8 сати, а потом још 1 сат у присуству сирћетне киселине) није добијен жељени производ **198з** (Табела 3.9). Реакција под овим условима текла је у потпуно другом смеру ка формирању 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196з** који је изолован у приносу од 76%. Добијање производа **196з** је указало да не долази до грађења одговарајуће β-хидрокситиурее. Како би се потврдила ова претпоставка, спроведени су додатни експерименти. Смеша 1,3-аминоалкохола **204з** и фенил-изоцијаната је хомогенизована и изложена ултразвучним таласима (8 h). Након обраде и хроматографије на стубу (SiO<sub>2</sub>; *n*-хексан/етил-ацетат, 7 : 3, *v/v*), изолован је само полазни 1,3-аминоалкохол **204з** (92%) чиме је потврђено одсуство реакције. Узимајући у обзир резултате добијене за супстрате са електрон-привлачним групама (Табела 3.9, **198ђ, е, и**), као и за супстрате са волуминозним групама у *орто*-положају фенил-групе

(Табела 3.9, **198б, д, м**), исход реакције за **204з** је последица електронских и стерних особина полазног супстрата.

**Табела 3.9.** Синтеза 3-арил-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имина **198а-ј, м-њ**

Редни број	Производ	Време* (h)	Принос** (%)	
1		<b>198a</b>	<b>2</b>	<b>84</b>
2		<b>198б</b>	<b>5</b>	<b>77</b>
3		<b>198в</b>	<b>3</b>	<b>85</b>
4		<b>198г</b>	<b>3</b>	<b>77</b>
5		<b>198д</b>	<b>7</b>	<b>63</b>
6		<b>198ђ</b>	<b>5</b>	<b>59</b>
7		<b>198е</b>	<b>4</b>	<b>61</b>

Табела 3.9. (Наставак)

Редни број	Производ	Време* (h)	Принос** (%)
8		5	77
9		-	-
10		5	52
11		4	75
12		4	77
13		4	90
14		3	75

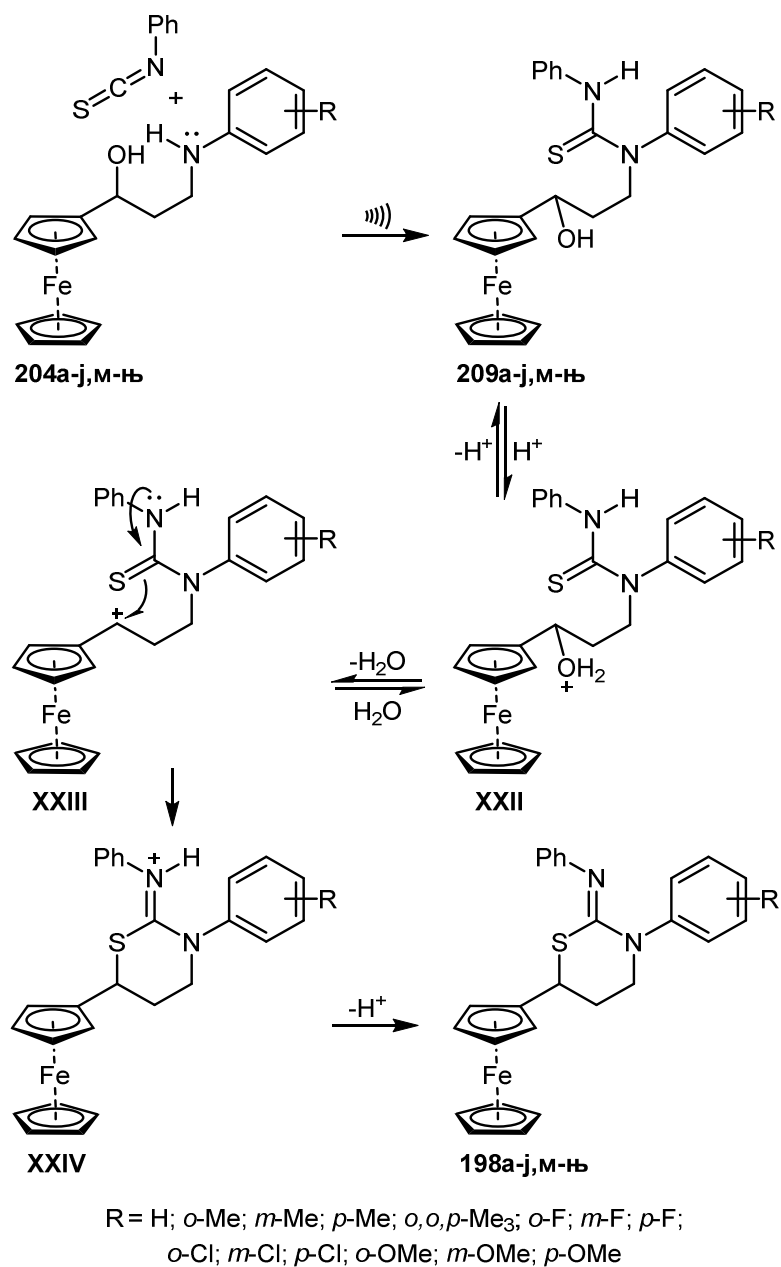
\*Реакционо време потребно за *in situ* генерисање  $\beta$ -хидрокситиуреа **209а-ј**, м-њ\*\*Принос израчунат у односу на редуковану Манихову базу **204а-ј**, м-њ

### 3.5.2 Механизам реакције

Претпостављени механизам синтетичке трансформације одговарајућих 1,3-аминоалкохола **204a-j, m-њ** у деривате 1,3-тиазинан-2-имина **198a-j, m-њ** је приказан на схеми 3.20. Реакција започиње нуклеофилном адицијом амино-групе 1,3-аминоалкохола **204a-j, m-њ** на фенил-изотиоцијанат при чему настају  $\beta$ -хидрокситиоуреа **209a-j, m-њ**. У следећој фази, интермедијери **209** подлежу интрамолекулској циклизацији у присуству сирћетне киселине. Заправо, киселина врши протоновање  $\beta$ -хидрокситиоуреа **209a-j, m-њ** уз формирање интермедијерних врста типа **XXII**. Награђени **XXII** подлежу дехидратацији градећи стабилне  $\alpha$ -фероценил-карбокатионе типа **XXIII**. У последњем кораку долази до интрамолекулског нуклеофилног напада тиокарбоамидног сумпора на  $\alpha$ -фероценил карбокатион **XXIII** образујући катионе **XXIV**. Одговарајући фероценил-деривати 1,3-тиазинан-2-имина **198a-j, m-њ** настају депротоновањем ових катиона (Схема 3.20).

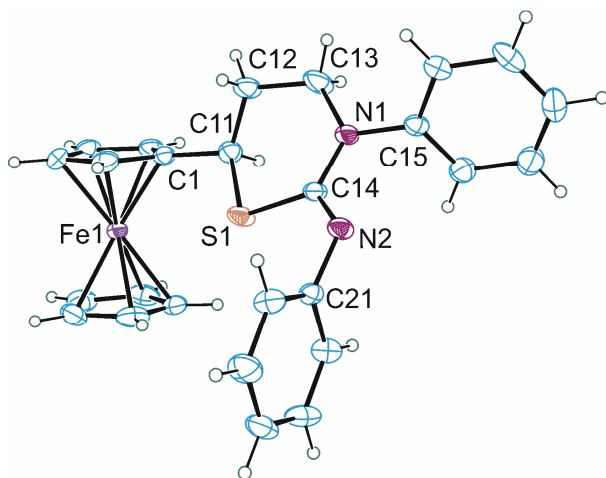
### 3.5.3 Структурна карактеризација

Детаљном карактеризацијом стандардним спектроскопским техникама су потврђене структуре добијених 3-арил-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имина **198a-j, m-њ**. Анализом инфрацрвених спектра једињења **198a-j, m-њ** уочене су карактеристичне апсорпционе траке у области  $1610\text{--}1560\text{ cm}^{-1}$  које потичу од валенционих вибрација имино-групе (видети *Експериментални део* одељак 4.7). У  $^1\text{H}$  NMR спектрима производа **198a-j, m-њ** разликују се групе сигнала које потичу од протона 1,3-тиазинанског, ароматичног и фероценског фрагмента на очекиваним хемијским померањима. Сигнали који потичу од ароматичних протона арил- и фенил-групе налазе се у области  $\delta(\text{H})$  6,72–7,45 ppm, а карактеристични сигнали протона моносупституисане фероценске јединице у области  $\delta(\text{H})$  4,27–4,08 ppm за супституисани и синглет на 4,10 ppm за несупституисани циклопентадиенски прстен. Међу сигналима који потичу од протона 1,3-тиазинанског фрагмента издваја се карактеристичан дублет-дублета на хемијском померању  $\delta(\text{H}) \approx 4,29$  ppm са константама купловања  $J \approx 10,1\text{ Hz}$  и  $J \approx 4,4\text{ Hz}$  који потиче од метинске групе (видети *Експериментални део* одељак 4.7), док су сигнали за метиленске протоне 1,3-тиазинанског прстена на хемијским померањима у области  $\delta(\text{H})$  3,89–3,50 ppm, односно  $\delta(\text{H})$  2,61–2,17 ppm.



**Схема 3.20.** Претпостављени механизам синтезе 1,3-тиазинан-2-имина **198a-j, m-nb**

У  $^{13}\text{C}$  NMR спектрима једињења **198a-j, m-nb**, сигнали за одговарајуће угљеникове атоме се налазе на очекиваним хемијским померањима (видети *Експериментални део* одељак 4.7). Важно је издвојити сигнал на хемијском померању  $\delta(\text{C}) \approx 150$  ppm који потиче од угљениковог атома имино-групе и јасно указује на формирање производа интрамолекулског *S*-алкиловања. Додатно, рендгенска структурна анализа молекула **198a** је недвосмислено потврдила структуре синтетисаних 6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имина **198a-j, m-nb** (Слика 3.19).



Слика 3.19. Молекулска структура једињења 198а



# **Експериментални део**

## 4 Експериментални део

### 4.1 Опште напомене

Хемикалије и растварачи коришћени током израде овог рада доступне су трговачки (*Sigma-Aldrich*, *Fluka*, *Merck*, *Acros Organics*) и употребљаване су без додатног пречишћавања, осим што су растварачи дестиловани и сушени кад је то било неопходно.

Тачке топљења одређиване су на апарату *MelTemp*, модел 1001 и нису кориговане.

Танкослојна хроматографија (TLC) извођена је на алуминијумским плочама превученим слојем силика-гела дебљине 0,2 mm (*Silica gel 60*, *Merck* и *Silica gel 40*, *F254*, *Merck*), уз визуелизацију UV лампом (254 nm). Препаративна хроматографија вршена је на стубу силика-гела (*Silica gel 60*, 0,063-0,200 mm, *Merck*).

Инфрацрвени спектри су снимљени на *Perkin-Elmer FTIR 31725-X* и *Spectrum One FT-IR* спектрометрима. NMR спектри ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, NOESY, HSQC и HMBC) су снимани на уређајима *Varian Gemini* (200 MHz) и *Bruker Advance III-400* (400 MHz), као растварач коришћен је  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$  или  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ . Хемијска померања дата су у ppm ( $\delta$ ) у односу на тетраметилсилан (TMS), који је употребљен као интерни стандард, а константе купловања су изражене у херцима (Hz).  $^1\text{H}$  NMR спектри су снимани на 200 и 400 Hz, а  $^{13}\text{C}$  NMR спектри на 50 и 100 Hz.

Микроанализе су изведене на *Carlo Erba 1106* микроанализатору; добијени резултати у сагласности су са израчунатим вредностима у граници дозвољене грешке.

Циклична волтаметрија извођена је у атмосфери аргона у троелектродној ћелији уз коришћење потенциостата *Autolab PGSTAT 302N*, холандског произвођача *Eco Chemie*. Диск од платине ( $\varnothing = 2$  mm) коришћен је као радна електрода, платинска жица као помоћна, а потенцијали су мерени у односу на  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  референтну электроду.

За реакције под дејством ултразвука коришћено је ултразвучно купатило *Elmasonic S30* (*Elma*, Немачка), фреквенције 37 kHz, снаге 30 W.

Подаци о дифракцији X-зрака на монокристалима одговарајућих једињења прикупљени су на собној температури, користећи апарат *Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire3 Gemini diffractometer*, опремљен извором зрачења  $\text{Mo K}\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). За

анализу података коришћени су софтвери *CrysAlis software* [351] и *SCALE3 ABSPACK* [352], за решавање структура *SHELXS* [352] и за утачњавање *SHELXL* [352].

## 4.2 3-(Фениламино)-1-фероценилпропан-1-они

### 4.2.1 Генерална процедура

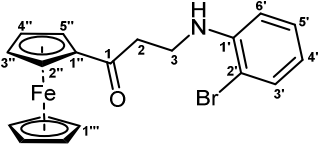
Реакција је извођена у обичној епрувети. Хомогенизована смеша акрилоилфероцена (**200**; 240 mg, 1 mmol), одговарајућег амина (2 mmol, **30a-h**) и 100 mg монтморилонита К-10 излаже се једночасовном дејству ултразвучних таласа. Потом се смеша, охлађена на собну температуру, екстрахује дихлорметаном (2 × 30 mL). Сакупљени органски слојеви суше се преко анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> преко ноћи. Након цеђења и уклањања растварача дестилацијом, производ се пречишћава флеш-хроматографијом (20g SiO<sub>2</sub>; толуеном се са колоне спира неизреаговани анилин, а остатак смешом хексан/етил-ацетат = 8 : 2).

Добијене Манихове базе **194a-j** су позната и претходно окарактерисана једињења [6, 7], док су **194k-h** новосинтетисани молекули, а физички и спектрални подаци на основу којих су идентификовани дати су у овом делу.

### 4.2.2 Спектрална карактеризација

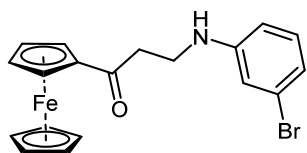
Структуре Манихових база **194k-h** су потврђене анализом IR, <sup>1</sup>H NMR и <sup>13</sup>C NMR спектара. Детаљна анализа NMR (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR и 2D NMR) спектара Манихових база **194k-h** је омогућила комплетну асигнацију хемијских померања за све водоникове и угљеникове атоме.

3-((2-Бромфенил)амино)-1-фероценилпропан-1-он (**194k**). Принос 74%; Т.Т. = 114 °С;

 IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3409, 3096, 2918, 1674, 1599, 1587, 1501, 1452, 1254, 1017, 821, 750; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,42 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H, H-3'), 7,21 (ddd, *J* = 8,2, 7,4, 1,5 Hz, 1H, H-5'), 6,73 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H, H-6'), 6,57 (ddd, *J* = 7,8, 7,4, 1,5 Hz, 1H, H-4'), 4,81 – 4,76 (m, 3H, NH и 2 × CH, Cp), 4,51 (pseudo t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,13 (s, 5H, 5 × CH, Cp), 3,63 (pseudo q, *J* = 5,9 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>NH-), 3,04 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, -COCH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 202,7 (C=O), 144,6 (C-1'), 132,7 (C-3'), 128,5 (C-5'), 117,9 (C-4'), 111,1 (C-6'), 110,1 (C-2'), 78,7 (C-1''), 72,5 (C-3'' и C-4''), 69,8 (C-1'''), 69,3 (C-2'' и C-5''), 38,4 (-CH<sub>2</sub>NH-), 38,2 (-COCH<sub>2</sub>-). Израчунато за

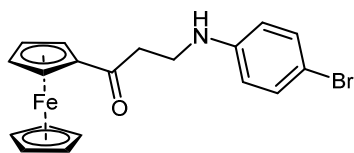
$C_{19}H_{18}BrFeNO$  (410,99): C, 55,38; H, 4,40; Br, 19,39; Fe, 13,55; N, 3,40; O, 3,88%. Нађено: C, 55,31, H, 4,36, N, 3,39%.

3-((3-Бромфенил)амино)-1-фероценилпропан-1-он (**194л**). Принос 88%; Т.Т. = 121 °С;



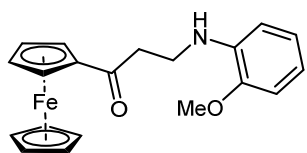
IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3347, 3087, 2928, 1653, 1593, 1482, 1455, 1273, 823, 757;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  7,05 – 6,98 (m, 1H, H-5'), 6,83 – 6,76 (m, 2H, H-2' и H-6'), 6,55 (ddd,  $J = 8,2, 2,1, 1,1$  Hz, 1H, H-4'), 4,77 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,51 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,36 – 4,29 (m, 1H, NH), 4,12 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,54 (pseudo q,  $J = 5,9$  Hz, 2H,  $-CH_2NH-$ ), 3,00 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $-COCH_2-$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  203,2 (C=O), 149,1 (C-1'), 130,6 (C-5'), 123,4 (C-3'), 120,2 (C-6'), 115,2 (C-2'), 112,0 (C-4'), 78,7 (C-1''), 72,5 (C-3'' и C-4''), 69,9 (C-1'''), 69,2 (C-2'' и C-5''), 38,5 ( $-CH_2NH-$ ), 37,9 ( $-COCH_2-$ ). Израчунато за  $C_{19}H_{18}BrFeNO$  (410,99): C, 55,38; H, 4,40; Br, 19,39; Fe, 13,55; N, 3,40; O, 3,88%. Нађено: C, 55,28, H, 4,44, N, 3,41%.

3-((4-Бромфенил)амино)-1-фероценилпропан-1-он (**194љ**). Принос 82%; Т.Т. = 105 °С;



IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3346, 3090, 2946, 2898, 1654, 1593, 1509, 1486, 1459, 1274, 1065, 821;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  7,31 – 7,21 (m, AA'MM', 2H, Ar), 6,58 – 6,47 (m, AA'MM', 2H, Ar), 4,76 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,51 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,26 (s, 1H,  $-CH_2NH-$ ), 4,12 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,53 (br t,  $J = 5,9$  Hz, 2H,  $-CH_2NH-$ ), 2,99 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $-COCH_2-$ );  $^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  203,2 (C=O), 146,7 (Ar), 132,0 (Ar), 114,5 (Ar), 109,0 (Ar), 78,7 (Cp), 72,5 (Cp), 69,8 (Cp), 69,2 (Cp), 38,8 ( $-CH_2-$ ), 38,0 ( $-CH_2-$ ). Израчунато за  $C_{19}H_{18}BrFeNO$  (410,99): C, 55,38; H, 4,40; Br, 19,39; Fe, 13,55; N, 3,40; O, 3,88%. Нађено: C, 55,42, H, 4,42, N, 3,39%.

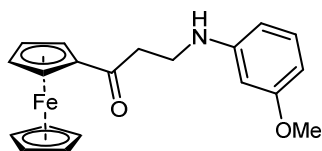
3-((2-Метоксифенил)амино)-1-фероценилпропан-1-он (**194м**). Принос 76%; Т.Т. = 93 °С;



IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3426, 3067, 2964, 2927, 1665, 1602, 1510, 1454, 1252, 1220, 1025, 820, 735;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  6,90 (ddd,  $J = 7,8, 7,0, 1,7$  Hz, 1H, Ar), 6,79 – 6,61 (m, 3H, Ar), 4,77 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,60 (s, 1H,  $-CH_2NH-$ ), 4,49 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,11 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,81 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3,62 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H,  $-CH_2NH-$ ), 3,03 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H,  $-COCH_2-$ );  $^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  202,9 (C=O), 147,1 (Ar), 137,6 (Ar), 121,2 (Ar), 116,5 (Ar), 109,6 (2C, Ar), 79,0 (Cp), 72,3 (Cp), 69,8 (Cp), 69,2 (Cp), 55,3 ( $-OCH_3$ ), 38,5 ( $-CH_2-$ ), 38,2 ( $-CH_2-$ ). Израчунато за

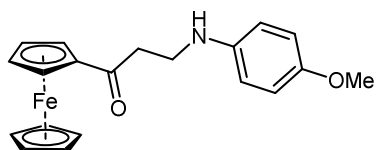
$C_{20}H_{21}FeNO_2$  (363,09): C, 66,13; H, 5,83; Fe, 15,37; N, 3,86; O, 8,81%. Нађено: C, 66,05, H, 5,81, N, 3,87%.

3-((3-Метоксифенил)амино)-1-фероценилпропан-1-он (**194н**). Принос 76%; Т.Т. = 130 °С;



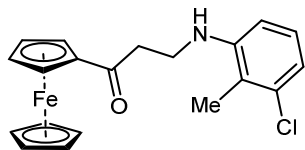
IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3353, 3091, 2937, 1657, 1614, 1457, 1267, 1161, 825;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  7,08 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Ar), 6,31 – 6,19 (m, 3H, Ar), 4,76 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,50 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,12 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,76 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3,56 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $-CH_2NH-$ ), 3,02 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $-COCH_2-$ );  $^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  203,4 (C=O), 160,9 (Ar), 149,1 (Ar), 130,0 (Ar), 106,2 (Ar), 102,7 (Ar), 99,0 (Ar), 78,8 (Cp), 72,4 (Cp), 69,8 (Cp), 69,2 (Cp), 55,1 ( $-OCH_3$ ), 38,7 ( $-CH_2-$ ), 38,2 ( $-CH_2-$ ). Израчунато за  $C_{20}H_{21}FeNO_2$  (363,09): C, 66,13; H, 5,83; Fe, 15,37; N, 3,86; O, 8,81%. Нађено: C, 66,08, H, 5,85, N, 3,85%.

3-((4-Метоксифенил)амино)-1-фероценилпропан-1-он (**194њ**). Принос 66%; Т.Т. = 97 °С;



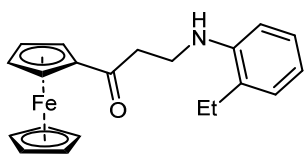
IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3378, 3084, 2940, 2929, 2832, 1654, 1513, 1451, 1393, 1263, 1236, 1037, 819;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  6,85 – 6,74 (m, AA'MM', 2H, Ar), 6,69 – 6,58 (m, AA'MM', 2H, Ar), 4,76 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,50 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,13 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,74 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3,52 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H,  $-CH_2NH-$ ), 3,00 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H,  $-COCH_2-$ );  $^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  203,5 (C=O), 152,3 (Ar), 141,9 (Ar), 115,0 (Ar), 114,5 (Ar), 78,9 (Cp), 72,4 (Cp), 69,8 (Cp), 69,2 (Cp), 55,8 ( $-OCH_3$ ), 39,9 ( $-CH_2-$ ), 38,3 ( $-CH_2-$ ). Израчунато за  $C_{20}H_{21}FeNO_2$  (363,09): C, 66,13; H, 5,83; Fe, 15,37; N, 3,86; O, 8,81%. Нађено: C, 66,17, H, 5,77, N, 3,84%.

3-((2-Метил-3-хлорфенил)амино)-1-фероценилпропан-1-он (**194о**). Принос 81%; Т.Т. =



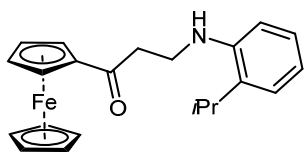
149 °С; IR(KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3387, 2901, 1656, 762;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  7,08 (br t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Ar), 6,79 (dd,  $J = 8,0$ , 0,7 Hz, 1H, Ar), 6,62 (d,  $J = 8,0$ , 0,7 Hz, 1H, Ar), 4,80 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,55 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,35 (s, 1H, NH), 4,15 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,62 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $COCH_2CH_2N$ ), 3,08 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $COCH_2CH_2N$ ), 2,23 (s, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  203,6, 147,0, 134,8, 127,2, 120,2, 118,1, 108,0, 78,6, 72,6, 69,9, 69,3, 39,0, 38,0, 13,6.

3-((2-Этилфенил)амино)-1-фероценилпропан-1-он (**194п**). Принос 83%; Т.Т. = 64 °С; IR



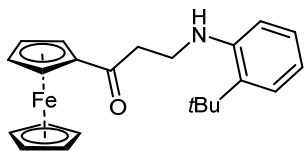
(KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3385, 2965, 1658, 740;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,22 – 7,14 (m, 1H, Ar), 7,13 – 7,09 (m, 1H, Ar), 6,77 – 6,70 (m, 2H, Ar), 4,81 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,54 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,34 (s, 1H, NH), 4,14 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3,65 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,10 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,53 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,28 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,8, 145,1, 128,2, 128,2, 127,0, 117,3, 109,9, 78,8, 72,5, 69,9, 69,3, 38,7, 38,1, 23,9, 13,0.

3-((2-Изопропилфенил)амино)-1-фероценилпропан-1-он (**194р**). Принос 82%; IR(KBr,  $\nu$ ,



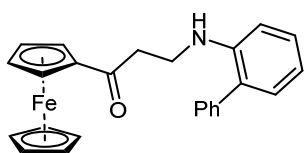
$\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 2959, 1656, 742;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,21 – 7,15 (m, 2H, Ar), 6,83 – 6,66 (m, 2H, Ar), 4,81 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,54 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,44 (s, 1H, NH), 4,14 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3,65 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,11 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,96 – 2,86 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,28 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,8, 144,3, 132,7, 126,6, 125,2, 117,4, 110,2, 78,7, 72,4, 69,8, 69,2, 38,8, 38,0, 27,1, 22,3.

3-((2-терц-Бутилфенил)амино)-1-фероценилпропан-1-он (**194с**). Принос 76%; Т.Т. = 95 °С;



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3462, 2962, 1666, 751;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,27 – 7,23 (m, 1H, Ar), 7,18 – 7,12 (m, 1H, Ar), 6,75 – 6,66 (m, 2H, Ar), 4,79 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,58 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H, NH), 4,51 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,14 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3,62 (q,  $J = 5,9$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,10 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,42 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,9, 145,8, 133,7, 127,0, 126,4, 117,0, 111,4, 78,7, 72,4, 69,8, 69,2, 39,2, 38,3, 34,2, 29,9.

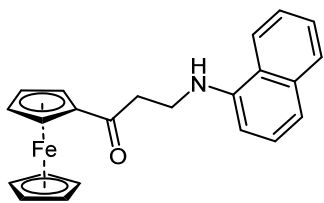
3-([1,1'-Бифенил]-2-иламино)-1-фероценилпропан-1-он (**194г**). Принос 70%; IR (KBr,  $\nu$ ,



$\text{cm}^{-1}$ ): 3390, 3050, 1659, 732;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,46 – 7,38 (m, 4H, Ar), 7,36 – 7,31 (m, 1H, Ar), 7,27 (ddd,  $J = 8,2, 7,5, 1,6$  Hz, 1H), 7,09 (dd,  $J = 7,4, 1,6$  Hz, 1H, Ar), 6,81 – 6,74 (m, 2H, Ar), 4,72 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,47 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,35 (s, 1H, NH), 4,08 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3,54 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,97 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$

202,9, 144,5, 139,2, 130,5, 129,3, 128,9, 128,6, 128,0, 127,2, 117,0, 110,2, 78,7, 72,4, 69,7, 69,2, 38,6, 38,3.

*3-(Нафтаген-1-иламино)-1-фероценилпропан-1-он (194h)*. Принос 81%; Т.Т. = 135 °C;



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390, 3096, 3079, 2899, 2854, 1655, 1582, 1533, 1456, 1411, 1379, 1245, 766;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,87 – 7,81 (m, 1H, H-8'), 7,79 – 7,73 (m, 1H, H-5'), 7,45 – 7,39 (m, 2H, H-6' и H-7'), 7,37 (pseudo t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-3'), 7,23 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, H-4'), 6,69 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H-2'), 5,09 (s, 1H, NH), 4,78 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-2" и H-5", Cp), 4,49 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3" и H-4", Cp), 4,07 (s, 5H, H-1"', Cp), 3,74 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,15 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,8 (C-1), 143,1 (C-1'), 134,4 (C-4a'), 128,6 (C-5'), 126,5 (C-3'), 125,8 (C-6' или C-7'), 124,8 (C-6' или C-7'), 123,8 (C-8a'), 120,1 (C-8'), 117,5 (C-4'), 104,2 (C-2'), 78,7 (C-1" и C-5"), 72,5 (C-3" и C-5"), 69,8 (C-1'''), 69,3 (C-2" и C-5"), 39,1 (C-3), 38,0 (C-2). Израчунато за  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FeNO}$  (383,10): C, 72,08; H, 5,52; Fe, 14,57; N, 3,65; O, 4,17%. Нађено: C, 72,01; H, 5,49, N%.

### 4.3 1-Арил-3-фенил-1-(3-фероценил-3-оксипропил)уреа

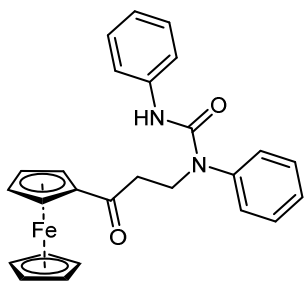
#### 4.3.1 Генерална процедура

У епрувету са одговарајућом Маниховом базом **194a-г** (1 mmol) дода се 0,12 mL (1,2 mmol) фенил-изоцијаната. Смеша се изложи једночасовном дејству ултразвучних таласа. Након тога, садржај епрувете се екстрахује дихлорметаном (2  $\times$  30 mL), пропусти кроз танак слој целита и суши преко ноћи над анхидрованим  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растварач се упари под сниженим притиском и сирови производ реакције причисти хроматографијом на стубу силика-гела. Као елуент коришћена је смеша растварача *n*-хексан/етил-ацетат = 8:2 (v/v).

#### 4.3.2 Спектрална карактеризација

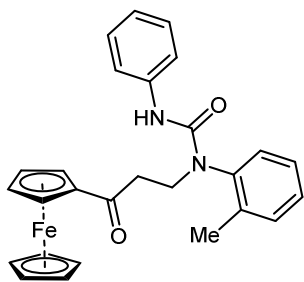
Структуре 1,3-кетоуреа **201a-г** су потврђене анализом IR,  $^1\text{H}$  NMR и  $^{13}\text{C}$  NMR спектра.

*1-(3-Оксипропил-3-фероценил)-1,3-дифенилуреа (201a)*. Принос 94%; Т.Т. = 113 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3381, 3056, 1663, 1594, 1524, 758;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,51 – 7,46 (m, 2H, Ar), 7,40 – 7,30 (m, 5H, Ar), 7,28 – 7,22 (m, 2H, Ar), 7,03 – 6,98 (m, 1H, Ar), 6,48



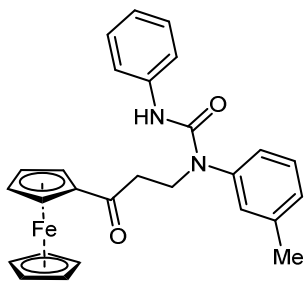
(s, 1H, NH), 4,84 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $2 \times$  CH, Cp), 4,51 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $2 \times$  CH, Cp), 4,19 (s, 5H,  $5 \times$  CH, Cp), 4,13 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,13 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,0, 154,4, 141,6, 138,8, 130,3, 128,9, 128,3, 128,1, 123,0, 119,4, 78,8, 72,5, 69,9, 69,5, 46,3, 38,8; Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_2$  (452,12): C, 69,04; H, 5,35; Fe, 12,35; N, 6,19; O, 7,07 %. Нађено: C, 69,08, H, 5,33, N, 6,16%.

*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-1-(о-толил)-3-фенилуреа (201б)*. Принос 99%; Т.Т. = 91 °С;



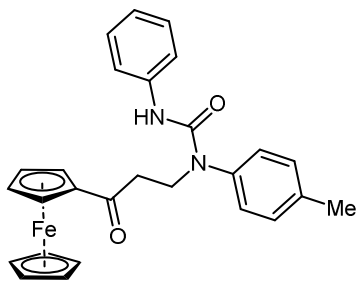
IR (KBr,  $\text{v}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3326, 3051, 1649, 1594, 1523, 753;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,44 – 7,22 (m, 8H, Ar), 7,07 – 6,98 (m, 1H, Ar), 6,18 (s, 1H, NH), 4,91 – 4,83 (m, 2H,  $2 \times$  CH, Cp), 4,55 – 4,53 (m, 2H,  $2 \times$  CH, Cp), 4,42 – 4,31 (m, 1H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,23 (s, 5H,  $5 \times$  CH, Cp), 3,79 – 3,69 (m, 1H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,30 – 3,08 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,0, 154,4, 139,8, 138,7, 137,0, 132,1, 129,4, 129,0, 128,9, 127,9, 123,1, 119,6, 78,8, 72,5, 69,9, 69,5, 45,5, 38,8, 17,7.

*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-1-(п-толил)-3-фенилуреа (201в)*. Принос 99%; Т.Т. = 101 °С;



IR(KBr,  $\text{v}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3419, 3051, 1662, 1596, 1523, 752;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,38 – 7,10 (m, 8H, Ar), 7,03 – 6,97 (m, 1H, Ar), 6,50 (s, 1H, NH), 4,84 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $2 \times$  CH, Cp), 4,50 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $2 \times$  CH, Cp), 4,19 (s, 5H,  $5 \times$  CH, Cp), 4,11 (pseudo t,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,12 (pseudo t,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,1, 154,5, 141,4, 140,5, 138,8, 130,0, 128,9, 128,8, 125,2, 123,0, 119,6, 119,4, 78,8, 72,5, 69,9, 69,5, 46,3, 38,8, 21,4; Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{O}_2$  (466,13): C, 69,54; H, 5,62; Fe, 11,97; N, 6,01; O, 6,86%. Нађено: C, 69,49, H, 5,67, N, 6,08%.

*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-1-(р-толил)-3-фенилуреа (201г)*. Принос 99%; Т.Т. = 108 °С;

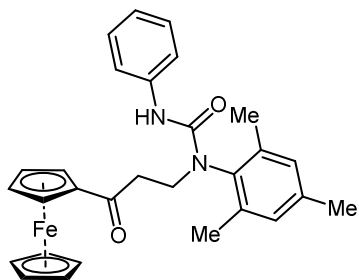


IR (KBr,  $\text{v}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 2907, 1674, 1597, 1531, 754;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,33 – 7,19 (m, 8H, Ar), 7,02 – 6,96 (m, 1H, Ar), 6,46 (s, 1H, NH), 4,83 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times$  CH, Cp), 4,50 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times$  CH, Cp), 4,19 (s, 5H,  $5 \times$  CH, Cp), 4,09 (pseudo t,  $J = 7,3$  Hz, 2H,



COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,11 (pseudo t,  $J = 7,3$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  203,1, 154,6, 138,8, 138,8, 138,2, 131,0, 128,8, 128,1, 123,0, 119,4, 78,8, 72,5, 69,9, 69,5, 46,3, 38,8, 21,1; Израчунато за C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>FeN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (466,13): C, 69,54; H, 5,62; Fe, 11,97; N, 6,01; O, 6,86%. Нађено: C, 69,51, H, 5,66, N, 6,05%.

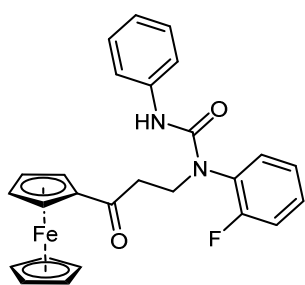
*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-1-(мезитил)-3-фенилуреа (201д)*. Принос 69%; Т.Т. = 67 °C;



IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3411, 2922, 1667, 1595, 1521, 752; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  7,31 – 7,21 (m, 4H, Ar), 7,02 – 6,98 (m, 3H, Ar), 6,09 (s, 1H, NH), 4,86 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,50 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,20 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,94 (pseudo t,  $J = 8,0$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,22 (pseudo t,  $J = 8,0$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N),

2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,28 (s, 6H, 2  $\times$  CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  203,0, 154,6, 138,8, 138,6, 136,6, 136,1, 130,4, 128,9, 128,9, 123,1, 122,9, 119,7, 78,7, 72,5, 69,9, 69,5, 45,8, 39,3, 21,0, 18,3.

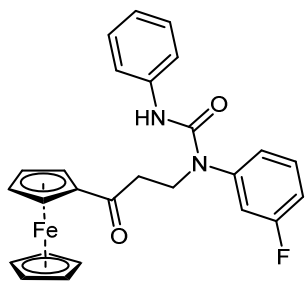
*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-3-фенил-1-(2-флуорфенил)уреа (201ђ)*. Принос 84%; Т.Т. =



130 °C; IR(KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3421, 2924, 1662, 1594, 1523, 764; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  7,42 – 7,34 (m, 4H, Ar), 7,29 – 7,20 (m, 4H, Ar), 7,04 – 7,00 (m, 1H, Ar), 6,72 (s, 1H, NH), 4,84 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,52 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,20 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 4,08 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C NMR

(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  203,2, 158,7 (d,  $J_{C-F} = 251,2$  Hz), 154,3, 138,7, 130,7, 130,1 (d,  $J_{C-F} = 7,9$  Hz), 129,3 (d,  $J_{C-F} = 12,6$  Hz), 128,8, 125,5 (d,  $J_{C-F} = 4,0$  Hz), 123,2, 119,7, 117,4 (d,  $J_{C-F} = 20,2$  Hz), 78,6, 72,6, 69,9, 69,5, 45,8, 38,8.

*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-3-фенил-1-(3-флуорфенил)уреа (201е)*. Принос 99%; Т.Т. =

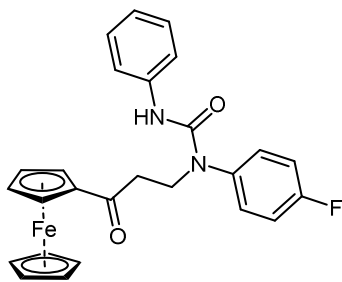


61 °C; IR(KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3424, 3084, 1662, 1594, 1525, 753; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  7,46 (td,  $J = 8,0, 6,6$  Hz, 1H, Ar), 7,41 – 7,36 (m, 2H, Ar), 7,33 – 7,27 (m, 2H, Ar), 7,17 (br ddd,  $J = 8,0, 1,9, 0,8$  Hz, 1H, Ar), 7,11 – 7,09 (m, 2H, Ar), 7,08 – 7,03 (m, 1H, Ar), 6,88 (s, 1H, NH), 4,85 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,55 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,21 (s, 5H, 5  $\times$

CH, Cp), 4,15 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,15 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  203,1, 163,3 (d,  $J_{C-F} = 249,4$  Hz), 154,3, 143,4 (d,  $J_{C-F} = 9,3$

H<sub>z</sub>), 138,6, 131,3 (d,  $J_{C-F} = 9,3$  Hz), 128,9, 123,6 (d,  $J_{C-F} = 3,2$  Hz), 123,3, 119,6, 115,2 (d,  $J_{C-F} = 22,1$  Hz), 114,8 (d,  $J_{C-F} = 20,9$  Hz), 78,6, 72,7, 69,9, 69,5, 46,1, 38,6.

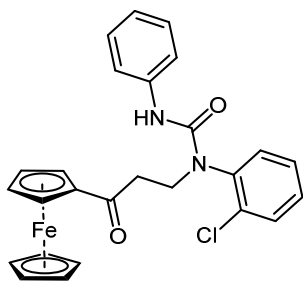
*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-4-фенил-1-(4-флуорфенил)уреа (201ж)*. Принос 96%; Т.Т. =



136 °C; IR(KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3378, 2924, 1665, 1594, 1527, 776; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,35 – 7,23 (m, 6H, Ar), 7,20 – 7,13 (m, 2H, Ar), 7,04 – 6,98 (m, 1H, Ar), 6,54 (s, 1H, NH), 4,83 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,52 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,19 (s, 5H, 5 × CH, Cp), 4,08 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N);

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 203,1, 161,8 (d,  $J_{C-F} = 248,8$  Hz), 154,5, 138,6, 137,7 (d,  $J_{C-F} = 3,3$  Hz), 130,1 (d,  $J_{C-F} = 8,6$  Hz), 128,9, 123,2, 119,5, 117,2 (d,  $J_{C-F} = 22,6$  Hz), 78,7, 72,6, 69,9, 69,5, 46,4, 38,7.

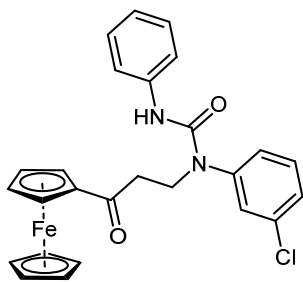
*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-3-фенил-1-(2-хлорфенил)уреа (201з)*. Принос 51%; Т.Т. =



68 °C; IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3423, 2924, 1662, 1596, 1524, 753; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,63 – 7,54 (m, 1H, Ar), 7,46 – 7,25 (m, 7H, Ar), 7,12 – 6,99 (m, 1H, Ar), 6,43 (s, 1H, NH), 4,87 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,54 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,23 (s, 5H, 5 × CH, Cp), 4,32 – 4,15 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,10 – 3,87 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,29 – 3,12 (m,

2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 203,2, 154,2, 139,0, 138,6, 134,1, 131,2, 131,2, 129,9, 128,8, 128,6, 123,3, 119,9, 78,7, 72,6, 69,9, 69,5, 45,9, 38,9.

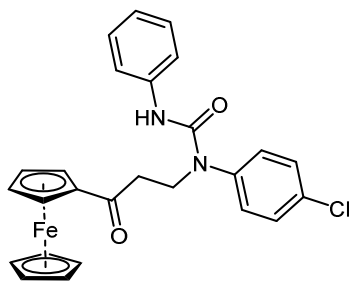
*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-3-фенил-1-(3-хлорфенил)уреа (201и)*. Принос 99%; Т.Т. =



65 °C; IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3424, 2924, 1662, 1594, 1525, 753; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,39 – 7,33 (m, 4H, Ar), 7,30 – 7,22 (m, 4H, Ar), 7,07 – 6,99 (m, 1H, Ar), 6,91 (s, 1H, NH), 4,83 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,53 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,18 (s, 5H, 5 × CH, Cp), 4,12 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,11 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C NMR

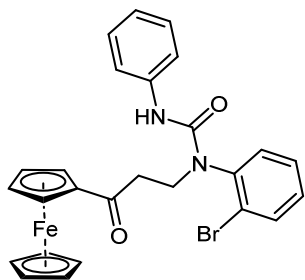
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 203,2, 154,4, 143,0, 138,6, 135,5, 131,1, 128,9, 128,1, 127,9, 126,1, 123,3, 119,6, 78,5, 72,7, 69,9, 69,5, 46,0, 38,6.

*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-3-фенил-1-(4-хлорфенил)уреа (201j)*. Принос 99%; Т.Т. =



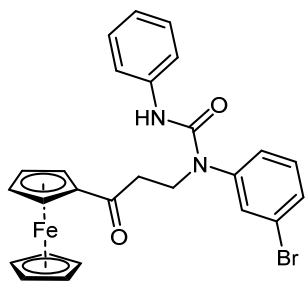
133 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327, 2908, 1657, 1595, 1533, 754;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,46 – 7,41 (m, 2H, Ar), 7,36 – 7,32 (m, 2H, Ar), 7,30 – 7,24 (m, 4H, Ar), 7,04 – 7,00 (m, 1H, Ar), 6,70 (s, 1H, NH), 4,82 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,52 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,19 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 4,10 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,11 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,1, 154,4, 140,3, 138,6, 133,6, 130,4, 129,4, 128,9, 123,2, 119,5, 78,6, 72,7, 69,9, 69,5, 46,2, 38,7; Изрчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClFeN}_2\text{O}_2$  (486,08): C, 64,15; H, 4,76; Cl, 7,28; Fe, 11,47; N, 5,75; O, 6,57%. Нађено: C, 64,11, H, 4,77, N, 5,81%.

*1-(2-Бромфенил)-1-(3-оксопропил-3-фероценил)-3-фенилуреа (201к)*. Принос 38%; IR (KBr,



$\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3426, 2926, 1659, 1596, 1523, 751;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,49 – 7,16 (m, 8H, Ar), 7,13 – 6,95 (m, 1H, Ar), 6,41 (s, 1H, NH), 4,85 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,52 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,20 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 4,11 – 3,79 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,29 – 3,09 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,2, 154,1, 140,4, 138,5, 134,4, 131,2, 130,0, 129,3, 128,8, 124,5, 123,3, 120,0, 78,6, 72,5, 69,8, 69,4, 45,9, 38,8.

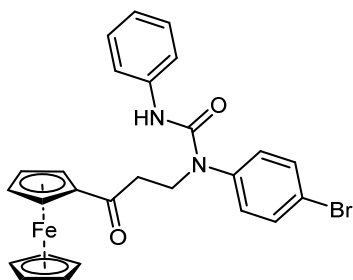
*1-(3-Бромфенил)-1-(3-оксопропил-3-фероценил)-3-фенилуреа (201л)*. Принос 98%; Т.Т. =



137 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3413, 2927, 1656, 1597, 1528, 752;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,44 – 7,17 (m, 8H, Ar), 7,07 – 6,97 (m, 1H, Ar и 1H, NH), 4,81 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,52 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,17 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 4,14 – 4,03 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,09 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,0, 154,3, 143,0, 138,5, 131,2, 130,8, 130,7, 128,8, 126,5, 123,3, 123,2, 119,6, 78,4, 72,6, 69,8, 69,4, 45,9, 38,5.

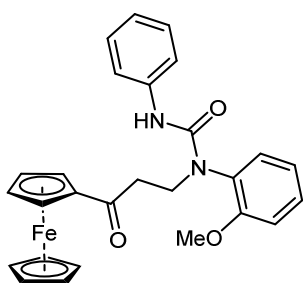
*1-(4-Бромфенил)-1-(3-оксопропил-3-фероценил)-3-фенилуреа (201љ)*. Принос 98%; Т.Т. =

134 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3330, 2906, 1672, 1596, 1532, 754;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,57 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H, Ar), 7,39 – 7,15 (m, 6H, Ar), 7,09 – 6,95 (m, 1H, Ar), 6,80 (s, 1H, NH), 4,81 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,52 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ ,



Cp), 4,18 (s, 5H, 5 × CH, Cp), 4,09 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,10 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 202,9, 154,3, 140,8, 138,6, 133,3, 129,5, 128,8, 123,1, 121,3, 119,5, 78,6, 72,6, 69,8, 69,4, 46,0, 38,6.

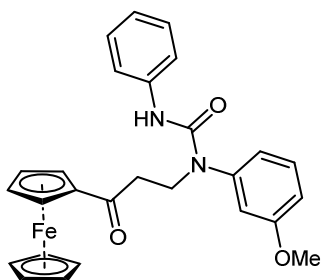
*1-(2-Метоксифенил)-1-(3-оксопропил-3-фероценил)-3-фенилуреа (201м)*. Принос 91%; IR



(KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3416, 2923, 1663, 1595, 1523, 752; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,41 – 7,32 (m, 1H, Ar), 7,32 – 7,20 (m, 5H, Ar), 7,06 – 6,93 (m, 3H, Ar), 6,37 (s, 1H, NH), 4,83 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,49 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,19 (s, 5H, 5 × CH, Cp), 4,12 – 3,92 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,12 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C

NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 203,3, 155,8, 154,8, 139,0, 130,5, 130,0, 129,7, 128,7, 122,8, 121,5, 119,4, 112,5, 78,9, 72,4, 69,8, 69,5, 55,6, 45,5, 39,0.

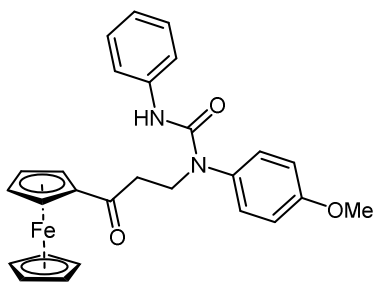
*1-(3-Метоксифенил)-1-(3-оксопропил-3-фероценил)-3-фенилуреа (201н)*. Принос 98%; Т.Т.



= 107 °C; IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3420, 2930, 1663, 1596, 1524, 753; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,40 – 7,31 (m, 3H, Ar), 7,30 – 7,21 (m, 2H, Ar), 7,03 – 6,83 (m, 4H, Ar), 6,57 (s, 1H, NH), 4,84 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,51 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,19 (s, 5H, 5 × CH, Cp), 4,12 (pseudo t,  $J = 7,4$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,13 (pseudo t,  $J = 7,4$

Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 203,2, 161,1, 154,4, 142,9, 138,9, 131,1, 129,0, 123,1, 120,3, 119,6, 114,0, 113,8, 79,0, 72,6, 70,0, 69,6, 55,6, 46,4, 38,9.

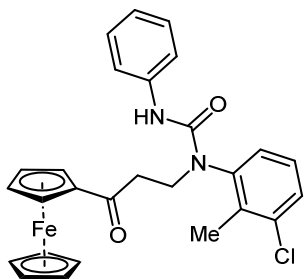
*1-(4-Метоксифенил)-1-(3-оксопропил-3-фероценил)-3-фенилуреа (201н)*. Принос 95%; Т.Т.



= 106 °C; IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3331, 2919, 1668, 1593, 1530, 759; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,34 – 7,20 (m, 6H, Ar), 7,02 – 6,94 (m, 3H, Ar), 6,42 (s, 1H, NH), 4,84 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,51 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2 × CH, Cp), 4,20 (s, 5H, 5 × CH, Cp), 4,07 (pseudo t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,11 (pseudo t,  $J = 7,5$

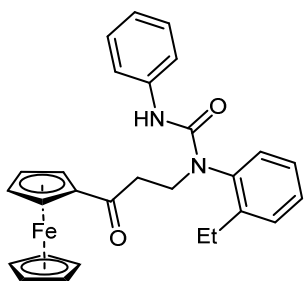
Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 203,1, 159,2, 154,8, 138,8, 133,9, 129,7, 128,9, 123,0, 119,4, 115,5, 78,8, 72,5, 69,9, 69,5, 55,5, 46,5, 38,8.

*1-(2-Метил-3-хлорфенил)-1-(3-оксопропил-3-фероценил)-3-фенилуреа (201o)*. Принос 98%;



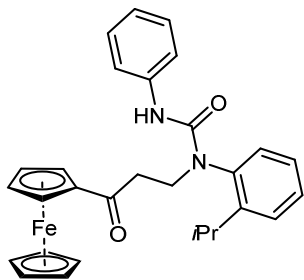
T.T. = 71 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3290, 2920, 1652, 1593, 1519, 751;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,47 – 7,38 (m, 1H, Ar), 7,34 – 7,17 (m, 6H, Ar), 7,07 – 6,96 (m, 1H, Ar), 6,24 (s, 1H, NH), 4,89 – 4,79 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,56 – 4,48 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,37 – 4,24 (m, 1H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,20 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,78 – 3,66 (m, 1H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,24 – 3,04 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  203,0, 154,3, 141,3, 138,5, 136,6, 135,9, 129,8, 128,9, 128,0, 128,0, 123,3, 119,8, 78,7, 72,6, 72,6, 69,9, 69,5, 69,5, 45,8, 38,6, 15,3.

*1-(2-Этилфенил)-1-(3-оксопропил-3-фероценил)-3-фенилуреа (201n)*. Принос 94%; T.T. =



100 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 2980, 1680, 1597, 1521, 725;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,44 – 7,35 (m, 2H, Ar), 7,35 – 7,20 (m, 6H, Ar), 7,03 – 6,95 (m, 1H, Ar), 6,11 (s, 1H, NH), 4,92 – 4,79 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,67 – 4,55 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,43 – 4,32 (m, 1H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,20 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,69 – 3,60 (m, 1H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,26 (ddd,  $J = 15,1, 9,8, 5,2$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,09 (ddd,  $J = 15,1, 9,8, 5,7$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,67 (q, 2H,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,25 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  202,9, 154,5, 142,8, 139,1, 138,6, 130,3, 129,5, 129,3, 128,8, 127,7, 123,1, 119,5, 78,8, 72,5, 72,5, 69,9, 69,5, 69,4, 46,0, 38,8, 23,6, 14,5.

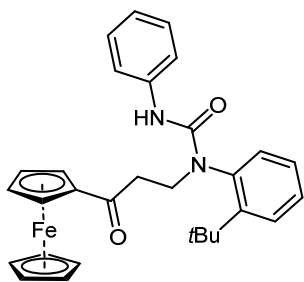
*1-(2-Изопропилфенил)-1-(3-оксопропил-3-фероценил)-3-фенилуреа (201p)*. Принос 92%;



T.T. = 68 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3460, 2962, 1656, 1594, 1519, 752;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,50 – 7,39 (m, 2H, Ar), 7,34 – 7,20 (m, 6H, Ar), 7,03 – 6,96 (m, 1H, Ar), 6,06 (s, 1H, NH), 4,92 – 4,85 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,53 – 4,49 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,42 – 4,33 (m, 1H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,21 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,71 – 3,60 (m, 1H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,30 – 3,06 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  и 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,28 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,20 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  202,9, 154,7, 147,7, 138,6, 138,2, 129,6, 129,5, 128,9, 128,1, 127,6, 123,1, 119,5, 78,8, 72,6, 72,5, 69,9, 69,5, 69,4, 46,4, 38,8, 27,7, 24,3, 24,0.

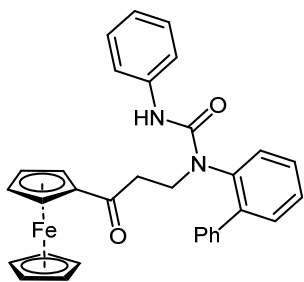
*1-(2-терц-Бутилфенил)-1-(3-оксопропил-3-фероценил)-3-фенилуреа (201c)*. Принос 60%;

T.T. = 69 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 2957, 1655, 1593, 1519, 752;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,45 – 7,37 (m, 1H, Ar), 7,36 – 7,17 (m, 7H, Ar), 7,05 – 6,97 (m, 1H, Ar), 6,02 (s,



1H, NH), 5,04 – 4,79 (m, 2H, 2 × CH, Cp), 4,62 – 4,44 (m, 2H, 2 × CH, Cp и 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,23 (s, 5H, 5 × CH, Cp), 3,62 – 3,53 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,36 (ddd, *J* = 13,8, 10,8, 5,1 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,99 (ddd, *J* = 13,8, 10,9, 5,1 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 203,1, 154,6, 148,5, 138,7, 138,5, 131,8, 130,5, 129,5, 128,9, 127,9, 123,2, 119,6, 78,8, 72,6, 72,5, 69,9, 69,8, 69,4, 48,0, 38,3, 36,2, 31,9.

*1-(3-Оксопропил-3-фероценил)-1-([1,1'-бифенил]-2-ил)-3-фенилуреа (201г)*. Принос 77%;



T.T. = 77 °C; IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3475, 3080, 1652, 1593, 1511, 726; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,56 – 7,43 (m, 3H, Ar), 7,41 – 7,16 (m, 10H, Ar), 7,06 – 6,99 (m, 1H, Ar), 6,64 (s, 1H, NH), 4,77 – 4,73 (m, 2H, 2 × CH, Cp), 4,48 – 4,44 (m, 2H, 2 × CH, Cp), 4,12 (s, 5H, 5 × CH, Cp), 3,97 – 3,89 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,33 – 3,21 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,98 – 2,79 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 203,2, 154,8, 141,0, 138,4, 132,2, 130,2, 129,1, 129,1, 128,9, 128,8, 128,5, 127,9, 123,2, 119,8, 78,6, 72,4, 72,4, 69,8, 69,5, 45,9, 38,7.

## 4.4 1-Арил-4-фероценил-3-фенилтетрагидропиримидин-2(1H)-они

### 4.4.1 Генерална процедура

У једногрли балон са округлим дном опремљен магнетном мешалицом, стави се одговарајућа Манихова база **194а-њ** (1 mmol) и раствори у метанолу (10 mL), а затим се уз мешање на собној температури у порцијама додаје NaBH<sub>4</sub> (у вишку и до 5 mmol). Ток реакције се прати помоћу танкослојне хроматографије –TLC. Када се реакција заврши (након око 2 h), растварач се уклони дестилацијом, а остатак пребаци у левак за одвајање и екстрахује дихлорметаном (2 × 30 mL). Органски слојеви се споје, исперу водом, zasiћеним раствором NaCl и суше преко ноћи (анхидрован Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Раствор се процеди, растварач упари у вакууму, а добијени 1,3-аминоалкохоли **204а-њ** (без пречишћавања) се хомогенизују са фенил-изоцијанатом (0,12 mL, 1,1 mmol) у балону. Балон се постави у ултразвучно купатило и изложи дејству ултразвучних таласа у трајању од 30 минута. Након тога, у реакциону смешу дода се 1 mL сирћетне киселине и реакциона смеша се остави у ултразвучном купатилу још додатних 1,5 h. Реакциона смеша се неутралише са NaHCO<sub>3</sub> (лакмус папир) и пребаци у левак за одвајање, а

потом екстрахује са дихлорметаном ( $2 \times 20$  mL). Органски слојеви се споје, исперу водом и засићеним раствором NaCl. Након сушења изнад анхидрованог  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , раствор се процеди и растврач предестилује, а остатак пречисти хроматографијом на стубу силика-гела (*n*-хексан – етил-ацетат = 8 : 2 (v/v)).

#### 4.4.2 Спектрална карактеризација

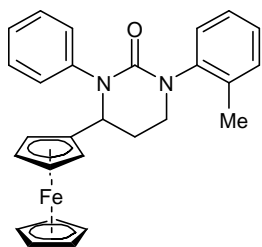
Структуре цикличних уреа **195а-њ** и  $\beta$ -хидроксиуреа **205j** су потврђене анализом IR,  $^1\text{H}$  NMR и  $^{13}\text{C}$  NMR спектара. Детаљна анализа NMR ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR и 2D NMR) спектара једињења **195а-њ** и **205j** је омогућила комплетну асигнацију хемијских померања за све водоникове и угљеникове атоме.

*1,3-Дифенил-4-фероценилтетрахиdropиримидин-2(1H)-он (195а)*. Принос 78%; Т.Т. =

80 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3089, 2933, 2230, 1639, 1594, 1478, 1427, 130, 1190, 909, 826, 693;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,49 – 7,44 (m, 2H, H-2''), 7,42 – 7,36 (m, 2H, H-3''), 7,33 – 7,28 (m, 4H, H-2' и H-3'), 7,23 – 7,18 (m, 1H, H-4''), 7,17 – 7,12 (m, 1H, H-4'), 5,20 (pseudo t,  $J = 3,7$  Hz, 1H, H-4eq), 4,23 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'''), 4,15 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'''), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'''), 3,74 (s, 5H, H-1'''), 3,62 (pseudo td,  $J = 11,7, 3,9$  Hz, 1H, H-6ax), 3,52 (dddd,  $J = 11,5, 4,8, 3,2, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,60 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 12,0, 4,8$  Hz, 1H, H-5ax), 2,15 (pseudo dq,  $J = 13,0, 3,5$  Hz, 1H, H-5eq);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  153,9 (C-2), 143,9 (C-1'), 143,4 (C-1''), 128,5 (C-3'), 128,4 (C-3''), 128,0 (C-2''), 126,1 (C-4''), 125,8 (C-2'), 125,5 (C-4'), 88,8 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,3 (C-3'''), 68,1 (C-5'''), 66,8 (C-4'''), 64,3 (C-2'''), 58,5 (C-4), 45,6 (C-6), 31,0 (C-5). Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}$  (436,12): C, 71,57; H, 5,54; Fe, 12,80; N, 6,42; O, 3,67%. Нађено: C, 71,49, H, 5,52, N, 6,38%.

*1-(o-Толил)-3-фенил-4-фероценилтетрахиdropиримидин-2(1H)-он (195б)*. Принос 83%;

Т.Т. = 81 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3087, 2929, 2362, 2238, 1634, 1481, 1434, 1309, 1191, 1105, 909, 721; Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{O}$ : C, 72,01; H, 5,82; Fe, 12,40; N, 6,22; O, 3,55%. Нађено: C, 71,95, H, 5,84, N, 6,20%.



Табела 4.1.  $^1\text{H}$  NMR за једињење **1956**

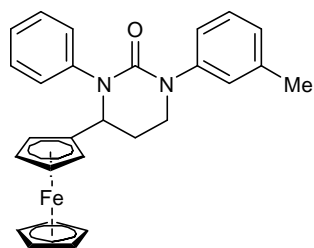
Водоник	Дијастереоизомер А (45%)	Дијастереоизомер Б (55%)
H-4eq	5,29 (pseudo t, $J = 3,5$ Hz)	5,25 (pseudo t, $J = 3,4$ Hz)
H-5ax	~ 2,62 (преклапање)	2,57 (pseudo tt, $J = 12,5, 4,6$ Hz)
H-5eq	2,16 (pseudo dq, $J = 12,7, 3,5$ Hz)	2,12 (pseudo dq, $J = 12,9, 3,4$ Hz)
H-6ax		~ 3,46 (преклапање)
H-6eq	~ 3,42 (преклапање)	3,26-3,19 (m)
H-2'''	4,08-4,06 (m)	4,06-4,03 (m)
H-3'''		~ 4,17 (преклапање)
H-4'''	4,14-4,10 (m)	4,16-4,13 (m)
H-5'''	4,35-4,32 (m)	4,38-4,35 (m)
H-1''''	3,74 (s)	3,72 (s)
H-3'		~ 7,19 (преклапање)
H-4'		~ 7,09 (преклапање)
H-5'		~ 7,18 (преклапање)
H-6'		~ 7,16 (преклапање)
H-2''		7,54-7,46 (m)
H-3''		7,42-7,35 (m)
H-4''		~ 7,19 (преклапање)
CH <sub>3</sub>	2,23 (s)	2,24 (s)

Табела 4.2.  $^{13}\text{C}$  NMR за једињење **1956**

Угљеник	Дијастереоизомер А (45%)	Дијастереоизомер Б (55%)
C-2	153,4	153,4
C-4	58,7	58,6
C-5	31,0	31,2
C-6	45,7	45,7
C-1'''	88,8	88,8
C-2'''	64,3	64,2
C-3'''	68,3	68,4
C-4'''	66,7	66,8
C-5'''	68,5	67,7
C-1''''	68,8	68,8
C-1'	142,6	142,4
C-2'	136,0	136,4
C-3'		~ 130,7 (преклапање)
C-4'	127,3	127,5
C-5'	126,8	126,9
C-6'	127,1	128,3
C-1''	143,5	143,4
C-2''		~ 127,7 (преклапање)
C-3''		~ 128,3 (преклапање)
C-4''	125,8	125,8
CH <sub>3</sub>	18,2	17,6

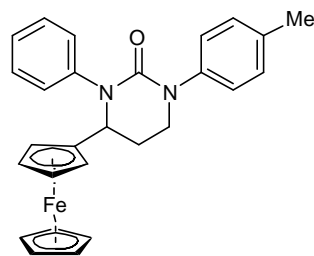
*1-(*m*-Толлил)-3-фенил-4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1*H*)-он (195в)*. Принос 86%;  
 Т.Т. = 131 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3042, 2971, 2857, 1646, 1480, 1437, 1313, 1198, 766, 706;  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,48 – 7,43 (m, 2H, H-2''), 7,41 – 7,34 (m, 2H, H-3''),





7,22 – 7,16 (m, 2H, H-5' и H-4''), 7,16 – 7,13 (m, 1H, H-2''), 7,08 – 7,04 (m, 1H, H-6'), 6,99 – 6,94 (m, 1H, H-4'), 5,19 (pseudo t,  $J = 3,8$  Hz, 1H, H-4eq), 4,23 (dt,  $J = 2,4, 1,2$  Hz, 1H, H-5'''), 4,15 (td,  $J = 2,4, 1,2$  Hz, 1H, H-3'''), 4,12 (td,  $J = 2,4, 1,2$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,4, 1,2$  Hz, 1H, H-2'''), 3,74 (s, 5H, H-1'''), 3,61 (pseudo td,  $J = 11,8, 3,9$  Hz, 1H, H-6ax), 3,51 (dddd,  $J = 11,9, 11,8, 4,8, 3,3, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,59 (dddd,  $J = 13,0, 11,9, 4,8, 3,8$  Hz, 1H, H-5ax), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,15 (pseudo dq,  $J = 13,0, 3,5$  Hz, 1H, H-5eq); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  153,9 (C-2), 143,8 (C-1'), 143,5 (C-1''), 138,3 (C-3'), 128,4 (C-5'), 128,3 (C-3''), 128,0 (C-2''), 126,8 (C-2'), 126,3 (C-4'), 126,0 (C-4''), 122,7 (C-6'), 88,9 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,3 (C-3'''), 68,2 (C-5'''), 66,8 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,6 (C-4), 45,7 (C-6), 31,0 (C-5), 21,3 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>FeN<sub>2</sub>O (450,14): C, 72,01; H, 5,82; Fe, 12,40; N, 6,22; O, 3,55%. Нађено: C, 72,07, H, 5,81, N, 6,21%.

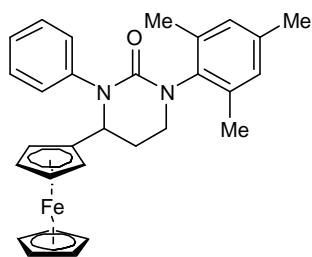
*1-(p-Толил)-3-фенил-4-фероценилтетрахиdropириимидин-2(1H)-он (195г)*. Принос 80%;



Т.Т. = 70 °C; IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3090, 3029, 2923, 2855, 1649, 1513, 1481, 1433, 1303, 1195, 813, 705; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  7,48 – 7,44 (m, 2H, H-2''), 7,41 – 7,34 (m, 2H, H-3''), 7,21 – 7,14 (m, 3H, H-2' и H-4''), 7,13 – 7,08 (m, 2H, H-3'), 5,18 (pseudo t,  $J = 3,8$  Hz, 1H, H-4eq), 4,23 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'''), 4,14 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'''), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'''), 3,74 (s, 5H, H-1'''), 3,58 (pseudo td,  $J = 11,8, 3,9$  Hz, 1H, H-6ax), 3,49 (dddd,  $J = 11,5, 4,9, 3,0, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,59 (pseudo ddt,  $J = 12,9, 11,9, 4,8$  Hz, 1H, H-5ax), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,14 (pseudo dq,  $J = 12,9, 3,5$  Hz, 1H, H-5eq); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  154,0 (C-2), 143,6 (C-1''), 141,4 (C-1'), 135,2 (C-4'), 129,2 (C-3'), 128,3 (C-3''), 128,0 (C-2''), 126,0 (C-4''), 125,8 (C-2'), 88,9 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,3 (C-3'''), 68,2 (C-5'''), 66,8 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,6 (C-4), 45,8 (C-6), 31,0 (C-5), 20,9 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>FeN<sub>2</sub>O (450,14): C, 72,01; H, 5,82; Fe, 12,40; N, 6,22; O, 3,55%. Нађено: C, 71,96, H, 5,85, N, 6,24%.

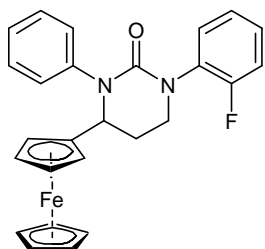
*1-Мезитил-3-фенил-4-фероценилтетрахиdropириимидин-2(1H)-он (195д)*. Принос 78%;

Т.Т. = 188 °C; IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3090, 2920, 2857, 1640, 1481, 1436, 1315, 1302, 1194, 703; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  7,58 – 7,50 (m, 2H, H-2''), 7,42 – 7,35 (m, 2H, H-3''), 7,20 – 7,14 (m, 1H, H-4''), 6,89 – 6,81 (m, 2H, H-3'), 5,35 (pseudo t,  $J = 3,0$  Hz, 1H, H-4eq), 4,39 (dt,  $J = 2,3, 1,2$  Hz, 1H, H-5'''), 4,15 (td,  $J = 2,3, 1,2$  Hz, 1H, H-3'''), 4,13 (td,



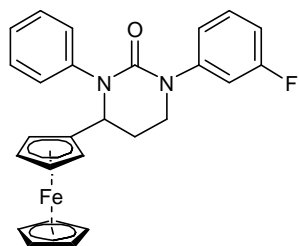
$J = 2,3, 1,2$  Hz, 1H, H-4'''), 4,06 (dt,  $J = 2,3, 1,2$  Hz, 1H, H-2'''), 3,71 (s, 5H, H-1'''), 3,38 (pseudo td,  $J = 12,2, 3,8$  Hz, 1H, H-6ax), 3,49 (dddd,  $J = 12,0, 4,8, 3,3, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,56 (pseudo tt,  $J = 12,7, 4,9$  Hz, 1H, H-5ax), 2,23 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 2,17 (s, 3H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2,16 (s, 3H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2,13 (pseudo dq,  $J = 12,9, 3,5$  Hz, 1H, H-5eq); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  153,1 (C-2), 143,7 (C-1'), 138,5 (C-1'), 136,7 (C-4'), 135,70 и 135,67 (2C, C-2' и C-6'), 129,11 и 129,10 (2C, C-3' и C-5'), 128,3 (C-3''), 127,7 (C-2''), 125,7 (C-4''), 89,0 (C-1'''), 68,9 (C-1'''), 68,6 (C-3'''), 68,4 (C-5'''), 66,6 (C-4'''), 64,2 (C-2'''), 58,6 (C-4), 44,0 (C-6), 31,1 (C-5), 20,9 (*p*-CH<sub>3</sub>), 18,2 (*o*-CH<sub>3</sub>), 17,7 (*o*-CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>FeN<sub>2</sub>O (478,17): C, 72,81; H, 6,32; Fe, 11,67; N, 5,86; O, 3,34%. Нађено: C, 72,74, H, 6,29, N, 5,87%.

**3-Фенил-4-фероценил-1-(2-флуорфенил)тетрахиdropиридин-2(1H)-он (195ђ).**



Принос 84%; Т.Т. = 104 °C; IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3090, 2932, 2235, 1643, 1498, 1480, 1434, 1314, 1195, 908, 756; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  7,49-7,44 (m, 2H, H-2'' и H-6''), 7,40 – 7,34 (m, 2H, H-3'' и H-5''), 7,31-7,26 (m, 1H, H-2'), 7,22 – 7,16 (m, 2H, H-4' и H-4''), 7,11 – 7,05 (m, 2H, H-3' и H-5'), 5,19 (pseudo t,  $J = 3,8$  Hz, 1H, C-4eq), 4,32 – 4,29 (m, 1H, H-5'''), 4,15 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'''), 4,12 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'''), 3,73 (s, 5H, H-1'''), 3,53 (pseudo td,  $J = 11,7, 3,9$  Hz, 1H, H-6ax), 3,46 (dddd,  $J = 11,5, 5,0, 2,9, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,63 (pseudo ddt,  $J = 12,9, 11,8, 5,0$  Hz, 1H, H-5ax), 2,15 (dq,  $J = 13,0, 3,5$  Hz, 1H, H-5eq); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  158,4 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 249,4 Hz, C-2'), 153,7 (C=O), 143,3 (C-1'), 131,1 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 12,5 Hz, C-1'), 129,8 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 1,5 Hz, C-6'), 128,4 (C-3''), 128,2 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 7,9 Hz, C-4'), 127,9 (C-2''), 126,2 (C-4''), 124,3 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 3,7 Hz, C-5'), 116,4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 20,3 Hz, C-3'), 88,5 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,4 (C-4'''), 68,3 (C-2'''), 66,8 (C-3'''), 64,4 (C-5'''), 58,8 (C-4), 45,9 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 2,0 Hz, C-6), 31,1 (C-5). Израчунато за C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FFeN<sub>2</sub>O (454,11): C, 68,74; H, 5,10; F, 4,18; Fe, 12,29; N, 6,17; O, 3,52%. Нађено: C, 68,67, H, 5,13, N, 6,15%.

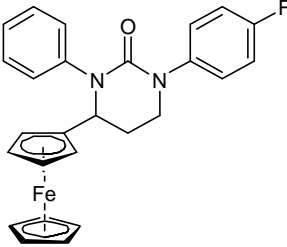
**3-Фенил-4-фероценил-1-(3-флуорфенил)тетрахиdropиридин-2(1H)-он (195е).**



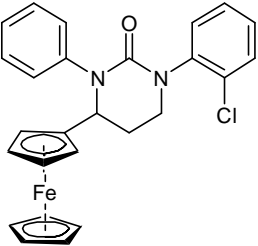
Принос 91%; Т.Т. = 62 °C; IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3089, 2925, 1651, 1609, 1589, 1481, 1428, 1316, 1301, 1198, 707, 691; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  7,46 – 7,42 (m, 2H, H-2''), 7,42 – 7,36 (m, 2H, H-3''), 7,26 – 7,18 (m, 2H, H-5' и H-4''), 7,13 – 7,06 (m, 2H, H-2' и H-6'), 6,87-6,80 (m, 1H, H-4'), 5,17 (pseudo t,  $J = 3,9$

Hz, 1H, H-4eq), 4,17 (dt,  $J = 2,3, 1,2$  Hz, 1H, H-5'''), 4,16 (td,  $J = 2,3, 1,2$  Hz, 1H, H-3'''), 4,11 (td,  $J = 2,3, 1,2$  Hz, 1H, H-4'''), 4,05 (dt,  $J = 2,3, 1,2$  Hz, 1H, H-2'''), 3,75 (s, 5H, H-1'''), 3,62 (pseudo td,  $J = 11,6, 3,9$  Hz, 1H, H-6ax), 3,53 (dddd,  $J = 11,4, 4,6, 3,4, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,60 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 11,7, 4,8$  Hz, 1H, H-5ax), 2,18 (pseudo dq,  $J = 13,0, 3,6$  Hz, 1H, H-5eq);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  162,6 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 245,1$  Hz, C-3'), 153,7 (C-2), 145,4 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 10,1$  Hz, C-1'), 143,2 (C-1''), 129,4 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 9,3$  Hz, C-5'), 128,5 (C-3''), 128,0 (C-2''), 126,3 (C-4''), 120,9 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$  Hz, C-6'), 113,0 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 23,5$  Hz, C-2'), 112,1 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21,0$  Hz, C-4'), 88,6 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,4 (C-3'''), 68,2 (C-5'''), 67,0 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,6 (C-4), 45,5 (C-6), 31,0 (C-5). Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FFeN}_2\text{O}$  (454,11): C, 68,74; H, 5,10; F, 4,18; Fe, 12,29; N, 6,17; O, 3,52%. Нађено: C, 68,78, H, 5,08, N, 6,18%.

*3-Фенил-4-фероценил-1-(4-флуорфенил)тетрахиdropиридин-2(1H)-он* (195ж).

 Принос 80%; Т.Т. = 151 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3076, 2922, 2232, 1628, 1593, 1478, 1437, 1309, 1205, 1197, 828, 716;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,47 – 7,43 (m, 2H, H-2''), 7,42 – 7,36 (m, 2H, H-3''), 7,27 – 7,23 (m, 2H, H-2'), 7,23 – 7,20 (m, 1H, H-4''), 7,02 – 6,94 (m, 2H, H-3'), 5,19 (pseudo t,  $J = 3,8$  Hz, 1H, H-4eq), 4,21 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'''), 4,16 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'''), 4,12 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'''), 3,74 (s, 5H, H-1'''), 3,58 (pseudo td,  $J = 11,7, 4,0$  Hz, 1H, H-6ax), 3,47 (dddd,  $J = 11,5, 4,8, 3,1, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,60 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 11,9, 4,9$  Hz, 1H, H-5ax), 2,16 (pseudo dq,  $J = 13,0, 3,6$  Hz, 1H, H-5eq);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  160,4 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 244,7$  Hz, C-4'), 154,0 (C-2), 143,3 (C-1'''), 139,9 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$  Hz, C-1'), 128,4 (C-3''), 128,0 (C-2''), 127,7 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8,4$  Hz, C-2'), 126,2 (C-4''), 115,3 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22,5$  Hz, C-3'), 88,7 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,4 (C-3'''), 68,1 (C-5'''), 66,9 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,7 (C-4), 46,0 (C-6), 31,0 (C-5). Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FFeN}_2\text{O}$  (454,11): C, 68,74; H, 5,10; F, 4,18; Fe, 12,29; N, 6,17; O, 3,52%. Нађено: C, 68,65, H, 5,11, N, 6,14%.

*3-Фенил-4-фероценил-1-(2-хлорфенил)тетрахиdropиридин-2(1H)-он* (195з). Принос

 80%; Т.Т. = 142 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3086, 3067, 2970, 2938, 2859, 1647, 1481, 1438, 1313, 1200, 761; Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClFeN}_2\text{O}$  (470,08): C, 66,33; H, 4,92; Cl, 7,53; Fe, 11,86; N, 5,95; O, 3,40%. Нађено: C, 66,28, H, 5,00, N, 5,93%.

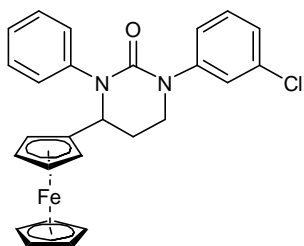
Табела 4.3.  $^1\text{H}$  NMR за једињење **195з**

Водоник	Дијастереоизомер А (45%)	Дијастереоизомер Б (55%)
H-4eq	~ 5,16 (преклопљен m)	
H-5ax	2,73–2,55 (преклопљен m)	
H-5eq	~ 2,23 (преклопљен m)	~ 2,16 (преклопљен m)
H-6ax	~ 3,81 (преклопљен m)	3,57–3,28 (преклопљен m)
H-6eq	3,57–3,28 (преклопљен m)	
H-2'''	4,14–4,04 (преклопљен m)	
H-3'''	4,23–4,14 (преклопљен m)	
H-4'''	4,23–4,14 (преклопљен m)	
H-5'''	~ 4,51 (преклопљен m)	~ 4,37 (преклопљен m)
H-1''''	~ 3,77 (преклопљен s)	
H-3'		
H-4'		
H-5'	7,51–7,33 (преклопљен m, 5H)	
H-6'	7,32–7,23 (преклопљен m, 2H)	
H-2''	7,22–7,12 (преклопљен m, 2H)	
H-3''		
H-4''		

Табела 4.4.  $^{13}\text{C}$  NMR за једињење **195з**

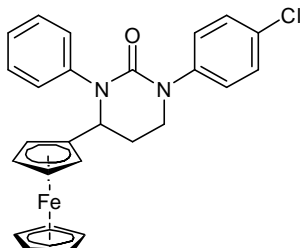
Угљеник	Дијастереоизомер А (45%)	Дијастереоизомер Б (55%)
C-2		153,5
C-4		~ 58,9
C-5	31,4	30,9
C-6		~ 45,6
C-1'''	89,7	89,1
C-2'''	65,2	64,8
C-3'''		~ 68,9
C-4'''	67,4	67,1
C-5'''	69,8	68,5
C-1''''		~ 69,3
C-1'		140,9
C-2'		133,3
C-3'		
C-4'		
C-5'	130,1, 128,5, 128,1, 127,8	
C-6'		
C-1''		~ 143,2
C-2''		127,6
C-3''		128,4
C-4''		126,0

*3-Фенил-4-фероценил-1-(3-хлорфенил)тетрахидропиримидин-2(1H)-он (195и)*. Принос 88%; Т.Т. = 74 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 2853, 1652, 1593, 1480, 1436, 1312, 1196, 700;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,46 – 7,42 (m, 2H, H-2''), 7,42 – 7,37 (m, 2H, H-3''), 7,37 – 7,34 (m, 1H, H-2'), 7,25 – 7,19 (m, 3H, H-2', H-4' и H-4''), 7,14 – 7,08 (m, 1H, H-5'), 5,17 (pseudo t,  $J = 3,9$  Hz, 1H, H-4eq), 4,17 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'''), 4,16 (td,  $J = 2,4,$



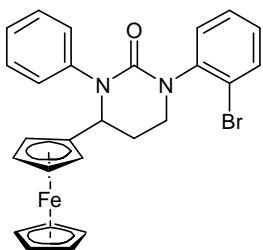
1,3 Hz, 1H, H-3'''), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'''), 3,74 (s, 5H, H-1'''), 3,62 (pseudo td,  $J = 11,6, 3,9$  Hz, 1H, H-6ax), 3,52 (dddd,  $J = 11,4, 4,6, 3,3, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,60 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 11,7, 4,8, 3,3$  Hz, 1H, H-5ax), 2,18 (pseudo dq,  $J = 13,0, 3,6$  Hz, 1H, H-5eq);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  153,6 (C-2), 145,0 (C-1'), 143,2 (C-1''), 133,9 (C-3'), 129,4 (C-6'), 128,5 (C-3''), 128,0 (C-2''), 126,4 (C-4''), 125,9 (C-2'), 125,4 (C-5'), 123,7 (C-4'), 88,6 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,4 (C-3'''), 68,2 (C-5'''), 67,0 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,6 (C-4), 45,5 (C-6), 31,0 (C-5). Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClFeN}_2\text{O}$  (470,08): C, 66,33; H, 4,92; Cl, 7,53; Fe, 11,86; N, 5,95; O, 3,40%. Нађено: C, 66,35, H, 4,89, N, 5,93%.

**3-Фенил-4-фероценил-1-(4-хлорфенил)тетрахидропиримидин-2(1H)-он (195j).** Принос



83%; Т.Т. = 130 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3095, 2924, 1644, 1495, 1479, 1316, 1297, 1198, 759, 697;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,46 – 7,42 (m, 2H, H-2''), 7,41 – 7,36 (m, 2H, H-3''), 7,28 – 7,18 (m, 5H, H-2', H-3' и H-4''), 5,17 (pseudo t,  $J = 3,9$  Hz, 1H, H-4eq), 4,18 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'''), 4,15 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'''), 4,10 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'''), 3,74 (s, 5H, H-1'''), 3,60 (pseudo td,  $J = 11,6, 3,9$  Hz, 1H, H-6ax), 3,49 (dddd,  $J = 11,5, 4,9, 3,2, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,59 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 11,8, 4,8$  Hz, 1H, H-5ax), 2,16 (pseudo dq,  $J = 13,0, 3,6$  Hz, 1H, H-5eq);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  153,7 (C-2), 143,2 (C-1''), 142,4 (C-1'), 130,7 (C-4'), 128,6 (C-2'), 128,4 (C-3''), 128,0 (C-2''), 127,0 (C-3'), 126,3 (C-4''), 88,6 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,4 (C-3'''), 68,1 (C-5'''), 66,9 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,6 (C-4), 45,6 (C-6), 31,0 (C-5). Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClFeN}_2\text{O}$  (470,08): C, 66,33; H, 4,92; Cl, 7,53; Fe, 11,86; N, 5,95; O, 3,40%. Нађено: C, 66,26, H, 4,90, N, 5,96%.

**1-(2-Бромфенил)-3-фенил-4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1H)-он (195к).** Принос



62%; Т.Т. = 88 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3269, 3083, 2930, 1645, 1477, 1433, 1312, 1298, 1192, 1026, 757; Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrFeN}_2\text{O}$  (514,03): C, 60,61; H, 4,50; Br, 15,51; Fe, 10,84; N, 5,44; O, 3,11%. Нађено: C, 60,55, H, 4,47, N, 5,49%.

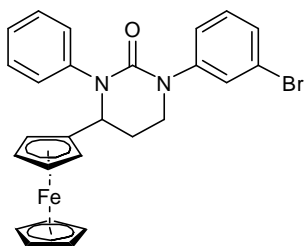
Табела 4.5.  $^1\text{H}$  NMR за једињење **195к**

Водоник	Дијастереоизомер А (43%)	Дијастереоизомер Б (57%)
H-4eq	5,27 (pseudo t, $J = 3,7$ Hz)	5,25 (pseudo t, $J = 3,5$ Hz)
H-5ax	2,63 (pseudo tt, $J = 12,3, 4,8$ Hz)	2,69 (pseudo tt, $J = 12,4, 4,9$ Hz)
H-5eq	2,21 (pseudo dq, $J = 12,9, 3,4$ Hz)	2,14 (pseudo dq, $J = 12,9, 3,5$ Hz)
H-6ax	~ 3,79 (преклопљен)	3,35 (pseudo td, $J = 11,8, 4,0$ Hz)
H-6eq	3,34–3,27 (m)	3,42 (dddd, $J = 11,3, 4,4, 2,9, 1,0$ Hz)
H-2'''	~ 4,08 (преклопљен)	~ 4,06 (преклопљен)
H-3'''	~ 4,13 (преклопљен)	~ 4,17 (преклопљен)
H-4'''	~ 4,09 (преклопљен)	~ 4,15 (преклопљен)
H-5'''	4,47–4,44 (m)	4,34–4,31 (m)
H-1''''	3,72 (s)	3,74 (s)
H-3'		~ 7,28 (преклопљен)
H-4'		7,16–7,09 (m)
H-5'		7,63–7,56 (m)
H-6'		~ 7,29 (преклопљен)
H-2''		7,53–7,45 (m)
H-3''		7,41–7,35 (m)
H-4''		7,23–7,16 (m)

Табела 4.6.  $^{13}\text{C}$  NMR за једињење **195к**

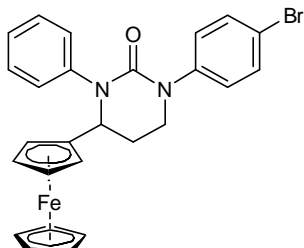
Угљеник	Дијастереоизомер А (43%)	Дијастереоизомер Б (57%)
C-2	153,4	153,4
C-4		~ 58,7 (преклопљен)
C-5	31,2	30,9
C-6	45,5	45,7
C-1'''	88,6	88,8
C-2'''	64,3	64,4
C-3'''	68,3	68,5
C-4'''	66,6	66,8
C-5'''	69,4	68,0
C-1''''	68,8	68,9
C-1'	142,7	142,4
C-2'	123,7	123,8
C-3'	130,6	130,2
C-4'	128,6	128,8
C-5'	133,2	133,3
C-6'		~ 128,4 (преклопљен)
C-1''	143,2	143,3
C-2''	128,1	127,8
C-3''		~ 128,3 (преклопљен)
C-4''	126,1	126,0

*1-(3-Бромфенил)-3-фенил-4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1H)-он (195л)*. Принос 68%; Т.Т. = 81 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3077, 2938, 1645, 1587, 1472, 1417, 1296, 1187, 997, 774, 689;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,52 – 7,50 (m, 1H, H-2'), 7,45 – 7,37 (m, 4H, H-2'' и H-3''), 7,28 – 7,20 (m, 3H, H-4', H-6' и H-4''), 7,19 – 7,12 (m, 1H, H-5'), 5,17 (pseudo t,  $J = 3,9$  Hz, 1H, H-4eq), 4,17 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'''), 4,16 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H,



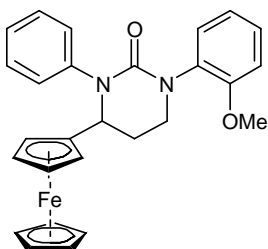
H-3'''), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,5, 1,3$  Hz, 1H, H-2'''), 3,74 (s, 5H, H-1'''), 3,62 (pseudo td,  $J = 11,6, 3,9$  Hz, 1H, H-6ax), 3,51 (dddd,  $J = 11,5, 4,6, 3,3, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,60 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 11,8, 4,8$  Hz, 1H, H-5ax), 2,18 (pseudo dq,  $J = 13,0, 3,6$  Hz, 1H, H-5eq);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  153,6 (C-2), 145,1 (C-1'), 143,2 (C-1''), 129,7 (C-5'), 128,8 (C-2'), 128,5 (C-3''), 128,3 (C-6'), 128,0 (C-2''), 126,4 (C-4''), 124,1 (C-4'), 121,9 (C-3'), 88,6 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,4 (C-3'''), 68,2 (C-5'''), 67,0 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,6 (C-4), 45,5 (C-6), 31,0 (C-5). Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrFeN}_2\text{O}$  (514,03): C, 60,61; H, 4,50; Br, 15,51; Fe, 10,84; N, 5,44; O, 3,11%. Нађено: C, 60,67, H, 4,48, N, 5,42%.

*1-(4-Бромфенил)-3-фенил-4-фероценилтетрахиdropириимидин-2(1H)-он (195л)*. Принос



89%; Т.Т. = 90 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3083, 2930, 1645, 1477, 1431, 1313, 1297, 1195, 1001, 809, 716;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,46 – 7,36 (m, 6H, H-3' и H-2'' и H-3'''), 7,24 – 7,21 (m, 1H, H-4''), 7,21 – 7,17 (m, 2H, H-2'), 5,17 (pseudo t,  $J = 3,9$  Hz, 1H, H-4eq), 4,17 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'''), 4,15 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'''), 4,10 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,5, 1,3$  Hz, 1H, H-2'''), 3,74 (s, 5H, H-1'''), 3,60 (pseudo td,  $J = 11,6, 3,9$  Hz, 1H, H-6ax), 3,50 (dddd,  $J = 11,5, 4,6, 3,2, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,60 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 11,8, 4,8$  Hz, 1H, H-5ax), 2,17 (pseudo dq,  $J = 13,0, 3,6$  Hz, 1H, H-5eq);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  153,7 (C-2), 143,2 (C-1''), 142,9 (C-1'), 131,5 (C-3'), 128,5 (C-3''), 128,0 (C-2''), 127,3 (C-2'), 126,3 (C-4''), 118,6 (C-4'), 88,6 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,4 (C-3'''), 68,2 (C-5'''), 66,9 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,6 (C-4), 45,5 (C-6), 31,0 (C-5). Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrFeN}_2\text{O}$  (514,03): C, 60,61; H, 4,50; Br, 15,51; Fe, 10,84; N, 5,44; O, 3,11%. Нађено: C, 60,58, H, 4,51, N, 5,41%.

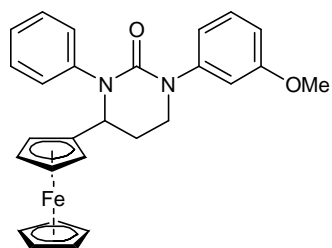
*1-(2-Метоксифенил)-3-фенил-4-фероценилтетрахиdropириимидин-2(1H)-он (195м)*.



Принос 99%; Т.Т. = 143 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 1641, 1499, 1440, 1339, 1308, 1190, 1106, 1030, 760;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,53 – 7,47 (m, 2H, H-2''), 7,41 – 7,32 (m, 2H, H-3''), 7,24 – 7,18 (m, 2H, H-4' и H-6'), 7,18 – 7,14 (m, 1H, H-4''), 6,95 – 6,87 (m, 2H, H-3' и H-5'), 5,21 (pseudo t,  $J = 3,6$  Hz, 1H, H-4eq), 4,47 – 4,35 (m, 1H, H-5'''), 4,16 – 4,13 (m, 1H, H-3'''), 4,13-4,11 (m, 1H, H-4'''), 4,07 – 4,04 (m, 1H, H-2'''), 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,73 (s, 5H, H-1'''), 3,56 – 3,40 (m, 1H, H-6ax), 3,39 –

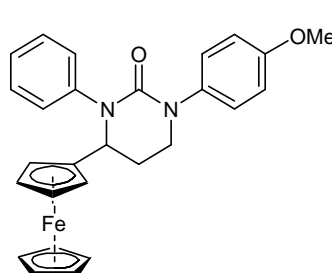
3,27 (m, 1H, H-6eq), 2,62 (pseudo tt,  $J = 12,8, 4,6$  Hz, 1H, H-5ax), 2,09 (pseudo dq,  $J = 12,9, 3,3$  Hz, 1H, H-5eq);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  155,6 (C-2'), 154,1 (C-2), 143,7 (C-1''), 132,4 (C-1'), 129,9 (C-4'), 128,2 (C-3''), 128,2 (C-6'), 127,9 (C-2''), 125,8 (C-4''), 120,7 (C-5'), 111,9 (C-3'), 89,1 (C-1'''), 68,8 (C-6'''), 68,6 (C-5'''), 68,2 (C-3'''), 66,5 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,7 (C-4), 55,5 (OCH<sub>3</sub>), 45,4 (C-6), 31,2 (C-5). Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{O}_2$  (466,13): C, 69,54; H, 5,62; Fe, 11,97; N, 6,01; O, 6,86%. Нађено: C, 69,46, H, 5,60, N, 5,99%.

*1-(3-Метоксифенил)-3-фенил-4-фероценилтетрахиdropириимидин-2(1H)-он* (195н).



Принос 58%; Т.Т. = 138 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3072, 2974, 2933, 2861, 2832, 1633, 1594, 1432, 1300, 1197, 1038, 764;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,48 – 7,42 (m, 2H, H-2''), 7,42 – 7,35 (m, 2H, H-3''), 7,23 – 7,17 (m, 2H, H-5' и H-4''), 6,91 – 6,89 (m, 1H, H-2'), 6,89 – 6,85 (m, 1H, H-6'), 6,74 – 6,68 (m, 1H, H-4'), 5,18 (pseudo t,  $J = 3,8$  Hz, 1H, H-4eq), 4,21 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'''), 4,15 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'''), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'''), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 5H, H-1'''), 3,61 (pseudo td,  $J = 11,7, 3,9$  Hz, 1H, H-6ax), 3,54 (dddd,  $J = 11,5, 4,6, 3,1, 1,0$  Hz, 1H, H-6eq), 2,60 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 11,9, 4,8$  Hz, 1H, H-5ax), 2,16 (pseudo dq,  $J = 13,0, 3,6$  Hz, 1H, H-5eq);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  159,8 (C-3'), 153,8 (C-2), 145,1 (C-1'), 143,4 (C-1''), 129,2 (C-5'), 128,4 (C-3''), 128,0 (C-2''), 126,2 (C-4''), 118,0 (C-6'), 111,9 (C-2'), 111,5 (C-4'), 88,8 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,4 (C-3'''), 68,2 (C-5'''), 66,9 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,6 (C-4), 55,4 (OCH<sub>3</sub>), 45,8 (C-6), 31,0 (C-5). Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{O}_2$  (466,13): C, 69,4; H, 5,62; Fe, 11,97; N, 6,01; O, 6,86%. Нађено: C, 69,57, H, 5,64, N, 6,03%.

*1-(4-Метоксифенил)-3-фенил-4-фероценилтетрахиdropириимидин-2(1H)-он* (195њ).

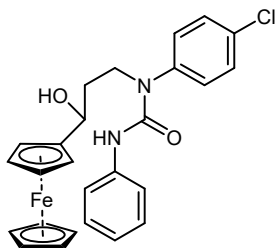


Принос 64%; Т.Т. = 140 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1644, 1514, 1475, 1433, 1296, 1246, 1188, 1175, 1029, 831, 705;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,50 – 7,44 (m, 2H, H-2''), 7,41 – 7,34 (m, 2H, H-3''), 7,23 – 7,13 (m, 3H, H-2' и H-4''), 6,87 – 6,80 (m, 2H, H-3'), 5,19 (pseudo t,  $J = 3,7$  Hz, 1H, H-4eq), 4,25 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'''), 4,15 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'''), 4,12 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'''), 4,04 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'''), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 5H, H-1'''), 3,55 (pseudo td,  $J = 11,8, 4,0$  Hz, 1H, H-6ax), 3,46 (dddd,  $J = 11,6, 5,0, 3,0, 1,1$  Hz, 1H, H-6eq), 2,59 (pseudo ddt,  $J = 12,9, 12,1, 4,8$  Hz, 1H, H-5ax),



2,13 (pseudo dq,  $J = 12,9, 3,4$  Hz, 1H, H-5eq);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  157,4 (C-4'), 154,1 (C-2), 143,6 (C-1''), 137,0 (C-1'), 128,3 (C-3''), 127,9 (C-2''), 127,4 (C-2'), 125,9 (C-4''), 113,9 (C-3'), 88,9 (C-1'''), 68,8 (C-1'''), 68,3 (C-3'''), 68,1 (C-5'''), 66,8 (C-4'''), 64,4 (C-2'''), 58,6 (C-4), 55,5 ( $\text{OCH}_3$ ), 46,1 (C-6), 31,0 (C-5). Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{O}_2$  (466,13): C, 69,54; H, 5,62; Fe, 11,97; N, 6,01; O, 6,86%. Нађено: C, 69,49, H, 5,59, N, 6,00%.

*3-Фенил-1-(3-фероценил-3-хидроксипропил)-1-(4-хлорфенил)уреа (205j)*.  $^1\text{H}$  NMR



(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,46 – 7,40 (m, 2H, H-2'), 7,33 – 7,27 (m, 2H, H-3'), 7,27 – 7,20 (m, 4H, H-2'' и H-3''), 7,04 – 6,98 (m, 1H, H-4'), 6,41 (br s, 1H, NH), 4,54 – 4,49 (m, 1H, H-6), 4,24 – 4,20 (m, 1H, Cp), 4,19 – 4,16 (m, 1H, H-4a), 4,13 (s, 5H, Cp), 4,13 – 4,10 (m, 3H, Cp), 3,66 (ddd,  $J = 14,4, 6,8, 4,4$  Hz, 1H, H-4b), 3,40 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H, OH), 2,02 – 1,90 (m, 1H, H-5a), 1,80 (ddt,  $J = 14,0, 6,0, 4,4$  Hz, 1H, H-5b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  154,8 (C=O), 139,7 (C-1'), 138,5 (C-4''), 133,8 (C-1''), 130,5 (C-2'), 129,6, 128,9 (C-2'' и C-3''), 123,3 (C-4'), 119,5 (C-3'), 92,5 (Cp), 68,6 (Cp), 68,4 (Cp), 67,9 (Cp), 67,7 (Cp), 66,5 (C-6), 66,1 (Cp), 46,7 (C-4), 36,3 (C-5).

## 4.5 4-Фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини

### 4.5.1 Генералне процедуре

#### 4.5.1.1 Општи поступак

У једногрили балон са округлим дном опремљен магнетном мешалицом, стави се одговарајућа Манихова база **194а-г, ђ-њ, њ** (1 mmol) и раствори у метанолу (10 mL), а затим се уз мешање на собној температури у порцијама додаје  $\text{NaBH}_4$  (у вишку и до 5 mmol). Ток реакције се прати помоћу танкослојне хроматографије (TLC). Када се реакција заврши (након око 2 h), растварач се уклони дестилацијом, а остатак пребаци у левак за одвајање и екстрахује дихлорметаном ( $2 \times 30$  mL). Органски слојеви се споје, исперу водом, засићеним раствором  $\text{NaCl}$  и суше преко ноћи (анхидрован  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Растварач се уклони дестилацијом и добијени 1,3-аминоалкохол **204а-г, ђ-њ, њ** (без пречишћавања) се помеша са сирћетном киселином (1 mL). Смеша се урони у ултразвучно купатило и озрачује 2 сата. Реакциона смеша се неутрализује са  $\text{NaHCO}_3$  (лакмус папир) и пребаци у левак за одвајање, а потом екстрахује са дихлорметаном ( $2 \times 20$  mL). Органски слојеви се споје, исперу водом и засићеним раствором  $\text{NaCl}$ .

Након сушења изнад анхидрованог  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , раствор се процеди и растварач предестиљује, а остатак пречисти хроматографијом на стубу силика-гела (*n*-хексан/етил-ацетат = 8 : 2 (v/v)).

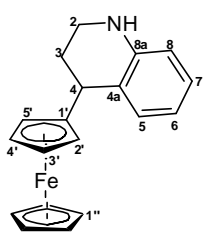
#### 4.5.1.2 *One-pot* поступак

У једногрили балон са округлим дном опремљен магнетном мешалицом, стави се одговарајућа Манихова база **194а-г, ђ-њ, њ** (1 mmol) и раствори у метанолу (10 mL), а затим се уз мешање на собној температури у порцијама додаје  $\text{NaNH}_4$  (у вишку и до 5 mmol). Реакциона смеша се меша 2 сата на собној температури, а затим се дода сирћетна киселина (4 mL) после чега се рефлуктује још 2 сата. Реакциона смеша се потом охлади, неутралише помоћу  $\text{NaHCO}_3$  (лакмус папир) и екстрахује са дихлорметаном (2 × 30 mL). Органски слој се испере са водом, засићеним раствором  $\text{NaCl}$  и суши изнад анхидрованог  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растварач се уклони дестилацијом, а производ пречисти хроматографијом на стубу силика-гела (*n*-хексан/етил-ацетат = 8 : 2 (v/v)).

#### 4.5.2 Спектрална карактеризација

Структуре 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196а-г, ђ-њ** и **196њ** су потврђене анализом IR,  $^1\text{H}$  NMR и  $^{13}\text{C}$  NMR спектра. Детаљна анализа NMR ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR и 2D NMR) спектра једињења **196а-г, ђ-њ** и **196њ** је омогућила комплетну асигнацију хемијских померања за све водоникове и угљеникове атоме.

*4-Фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (196а)*. Принос 90%; Т.Т. = 120 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,

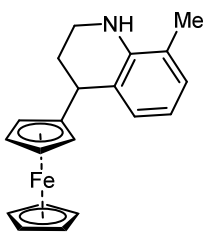


$\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 3082, 2978, 2927, 2860, 2835, 1601, 1494, 1313, 1283, 1103, 810, 748;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,07 (br dd,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, сигнали вишег реда H-4, 1H, H-5), 6,97 (br td,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, сигнали вишег реда H-4, 1H, H-7), 6,59 (td,  $J = 7,4, 1,2$  Hz, 1H, H-6), 6,45 (dd,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, 1H, H-8), 4,16 (s, 5H, H-1''), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'), 4,08 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'), 4,07 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'), 3,89 (dt,  $J = 2,5, 1,3$  Hz, 1H, H-5'), 3,83 (преклопљени H-4 и N-H; 3,83, pseudo t,  $J = 5,4$  Hz, H-4), 3,25 (ddd,  $J = 11,3, 6,1, 4,3$  Hz, 1H, H-2a), 3,19 (ddd,  $J = 11,3, 8,5, 3,7$  Hz, 1H, H-2b), 2,23 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 8,5, 4,5$  Hz, 1H, H-3a), 1,98 (pseudo dtd,  $J = 13,0, 6,4, 3,7$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  144,0 (C-8a), 129,5 (C-5), 127,1 (C-7), 123,7 (C-4a), 116,3 (C-6), 113,8 (C-8), 94,1 (C-1'), 69,8 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,6 (C-4'), 66,5 (C-3'),

65,8 (C-2'), 39,3 (C-2), 36,3 (C-4), 29,6 (C-3). Израчунато за C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FeN (317,09): C, 71,94; H, 6,04; Fe, 17,61; N, 4,42%. Нађено: C, 71,89, H, 6,05%.

Применом *one-pot* поступка производ **196a** је добијен у приносу од 91%.

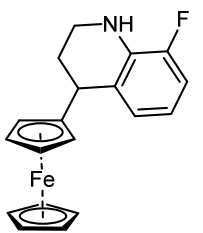
**8-Метил-4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (196a)**. Принос 94%; Т.Т. = 138 °С;



IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3432, 3096, 2961, 2929, 2855, 1596, 1491, 1479, 1463, 1353, 1282, 1104, 814, 751; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  6,98 (br d,  $J = 7,6, 1,5, 0,7$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу, 1H, H-5), 6,90 (br d,  $J = 7,3, 1,5$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу и H-4, 1H, H-7), 6,55 (pseudo t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-6), 4,15 (s, 5H, H-1''), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'), 4,09 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'), 4,06 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'), 3,87 (преклапаљу се H-4 и H-5'; 3,87, pseudo t,  $J = 5,3$  Hz, 1H, H-4; 3,87, dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'), 3,67 (s, 1H, NH), 3,34 (ddd,  $J = 11,3, 6,3, 4,5$  Hz, 1H, H-2a), 3,27 (ddd,  $J = 11,3, 8,9, 3,6$  Hz, 1H, H-2b), 2,23 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 8,9, 4,5$  Hz, 1H, H-3a), 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,01 (pseudo dtd,  $J = 13,0, 6,3, 3,6$  Hz, 1H, H-3b); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  141,9 (C-8a), 128,2 (C-7), 127,5 (C-5), 123,2 (C-4a), 120,7 (C-8), 115,7 (C-6), 94,4 (C-1'), 69,9 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,6 (C-3'), 66,5 (C-4'), 65,8 (C-2'), 39,6 (C-2), 36,5 (C-4), 29,6 (C-3), 17,4 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FeN (331,10): C, 72,52; H, 6,39; Fe, 16,86; N, 4,23%. Нађено: C, 72,50, H, 6,37%.

Применом *one-pot* поступка производ **196b** је добијен у приносу од 85%.

**4-Фероценил-8-флуор-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (196b)**. Принос 99%; Т.Т. = 155 °С;

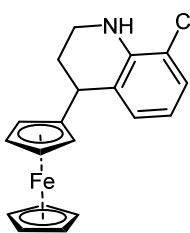


IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3441, 3102, 3058, 2978, 2952, 2929, 2844, 1620, 1499, 1477, 1355, 1318, 1267, 1221, 1104, 820, 750; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  6,87 (pseudo ddt,  $J_{H-H} = 7,7, 1,2, 0,8$  Hz,  $J_{H-F} = 0,8$  Hz, 1H, H-5), 6,81 (br ddd,  $J_{H-F} = 11,2$  Hz,  $J_{H-H} = 8,1, 1,2$  Hz, сигнали вишег реда за H-4, 1H, H-7), 6,49 (pseudo td,  $J_{H-H} = 7,9$  Hz,  $J_{H-F} = 5,4$  Hz, 1H, H-6), 4,15 (s, 5H, H-1''), 4,12 (td,  $J = 2,4, 1,4$  Hz, 1H, H-4'), 4,10 – 4,07 (m, 2H, H-2' и H-3'), 4,03 (s, 1H, NH), 3,90 – 3,84 (m, 2H, H-4 и H-5'), 3,30 (ddd,  $J = 11,4, 6,1, 4,2$  Hz, 1H, H-2a), 3,23 (ddd,  $J = 11,4, 8,8, 3,7$  Hz, 1H, H-2b), 2,23 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 8,8, 4,3$  Hz, 1H, H-3a), 2,00 (pseudo dtd,  $J = 13,0, 6,5, 3,7$  Hz, 1H, H-3b). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  150,7 (d, <sup>1</sup> $J_{C-F} = 237,3$  Hz, C-8), 132,5 (d, <sup>2</sup> $J_{C-F} = 11,9$  Hz, C-8a), 125,8 (d, <sup>3</sup> $J_{C-F} = 3,3$  Hz, C-4a), 124,6 (d, <sup>4</sup> $J_{C-F} = 2,9$  Hz, C-5), 114,7 (d, <sup>3</sup> $J_{C-F} = 7,4$  Hz, C-6), 112,4 (d, <sup>2</sup> $J_{C-F} = 18,1$  Hz, C-7), 93,6 (C-1'), 69,7 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,7 (C-4'), 66,7 (C-2' или C-3'), 65,7 (C-2' или

C-3'), 38,6 (C-2), 36,0 (d,  $^4J_{C-F} = 2,8$  Hz, C-4), 29,3 (C-3). Израчунато за  $C_{19}H_{18}FFeN$  (335,08): C, 68,08; H, 5,41; F, 5,67; Fe, 16,66; N, 4,18%. Нађено: C, 68,10; H, 5,42%.

Применом *one-pot* поступка производ **196ђ** је добијен у приносу од 97%.

**4-Фероценил-8-хлор-1,2,3,4-тетрахидрохиолин (196з).** Принос 88%; Т.Т. = 161 °С; IR

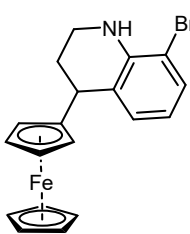


(KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3432, 3092, 2925, 2856, 1636, 1597, 1494, 1460, 1353, 1265, 1104, 1000, 818, 750;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  7,09 (br dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz, сигнали вишег реда за H-4, 1H, H-7), 6,99 (ddd,  $J = 7,6, 1,3, 0,8$  Hz, 1H, H-5), 6,51 (pseudo t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-6), 4,45 (s, 1H, NH), 4,15 (s, 5H, H-1''), 4,13 (td,  $J = 2,4, 1,4$  Hz, 1H, H-4'), 4,09 –

4,07 (m, 2H, H-2' и H-3'), 3,86 (pseudo t,  $J = 5,3$  Hz, 1H, H-4), 3,83 (dt,  $J = 2,4, 1,4$  Hz, 1H, H-5'), 3,36 (dddd,  $J = 11,5, 6,1, 4,2, 3,0, 0,8$  Hz, 1H, H-2a), 3,26 (dddd,  $J = 11,5, 9,1, 3,8, 2,1$  Hz, 1H, H-2b), 2,20 (pseudo ddt,  $J = 12,9, 9,1, 4,4$  Hz, 1H, H-3a), 1,98 (pseudo dtd,  $J = 12,9, 6,4, 3,8$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  140,0 (C-8a), 127,9 (C-5), 127,2 (C-7), 124,9 (C-4a), 117,6 (C-8), 115,6 (C-6), 93,5 (C-1'), 69,7 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,8 (C-4'), 66,7 (C-2' или C-3'), 65,7 (C-2' или C-3'), 39,0 (C-2), 36,6 (C-4), 29,1 (C-3). Израчунато за  $C_{19}H_{18}ClFeN$  (351,05): C, 64,89; H, 5,16; Cl, 10,08; Fe, 15,88; N, 3,98%. Нађено: C, 64,85; H, 5,14%.

Применом *one-pot* поступка производ **196з** је добијен у приносу од 88%.

**8-Бром-4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин (145к).** Принос 88%; Т.Т. = 156 °С; IR

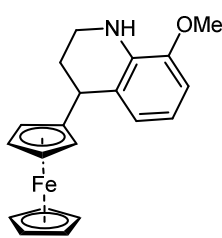


(KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3422, 3080, 2962, 2924, 2857, 2174, 1633, 1595, 1493, 1458, 1353, 1284, 1264, 1104, 999, 817, 748;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  7,26 (dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz, 1H, H-7), 7,01 (dd,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, 1H, H-5), 6,46 (pseudo t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-6), 4,48 (s, 1H, NH), 4,16 (s, 5H, C-1''), 4,14 (br s, 1H, H-4'), 4,09 (br s, 2H, H-2' и H-3'), 3,88 – 3,82

(преклопљен m, 2H, H-4 и H-5'), 3,35 (ddd,  $J = 11,4, 5,8, 4,2$  Hz, 1H, H-2a), 3,26 (ddd,  $J = 11,4, 9,1, 3,8$  Hz, 1H, H-2b), 2,19 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 9,1, 4,2$  Hz, 1H, H-3a), 1,97 (pseudo dtd,  $J = 13,0, 5,8, 3,8$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  141,0 (C-8a), 130,4 (C-7), 128,6 (C-5), 125,0 (C-4a), 116,3 (C-6), 108,3 (C-8), 93,6 (C-1'), 69,8 (C-5'), 68,7 (C-1''), 67,8 (C-2', C-3' или C-4'), 66,7 (C-2', C-3' или C-4'), 65,8 (C-2', C-3' или C-4'), 39,2 (C-2), 36,8 (C-4), 29,1 (C-3). Израчунато за  $C_{19}H_{18}BrFeN$  (395,00): C, 57,61; H, 4,58; Br, 20,17; Fe, 14,10; N, 3,54%. Нађено: C, 57,66; H, 4,60%.

Применом *one-pot* поступка производ **196к** је добијен у приносу од 88%.

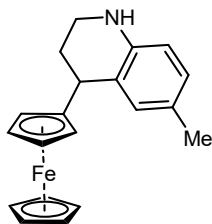
8-Метокси-4-фероцил-1,2,3,4-тетраhydroхиолин (**196м**). Принос 95%; Т.Т. = 136 °С;



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3428, 3092, 2967, 2929, 2844, 1606, 1581, 1496, 1465, 1422, 1357, 1332, 1254, 1240, 1229, 1104, 1090, 1022, 812, 744;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  6,75 (ddd,  $J = 7,6, 1,4, 0,7$  Hz, 1H, H-5), 6,63 (br dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, сигнали вишег реда за H-4, 1H, H-7), 6,55 (pseudo t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-6), 4,28 (s, 1H, NH), 4,15 (s, 5H, H-1''), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'), 4,09 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'), 4,06 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'), 3,90 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'), 3,86 (pseudo t,  $J = 5,5$  Hz, 1H, H-4), 3,82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,31 (ddd,  $J = 11,3, 6,1, 4,2$  Hz, 1H, H-2a), 3,24 (ddd,  $J = 11,3, 8,8, 3,6$  Hz, 1H, H-2b), 2,24 (pseudo ddt,  $J = 12,9, 8,8, 4,2$  Hz, 1H, H-3a), 2,01 (pseudo dtd,  $J = 12,9, 6,3, 3,6$  Hz, 1H, H-3b).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  145,9 (C-8), 133,8 (C-8a), 123,6 (C-4a), 121,8 (C-5), 114,9 (C-6), 107,5 (C-7), 94,2 (C-1'), 69,8 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,6 (C-4'), 66,5 (C-3'), 65,8 (C-2'), 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ), 38,9 (C-2), 36,1 (C-4), 29,6 (C-3). Израчунато за  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeNO}$  (347,10): C, 69,18; H, 6,10; Fe, 16,08; N, 4,03; O, 4,61%. Нађено: C, 69,11; H, 6,07%.

Применом *one-pot* поступка производ **196м** је добијен у приносу од 87%.

6-Метил-4-фероцил-1,2,3,4-тетраhydroхиолин (**196г**). Принос 87%; Т.Т. = 139 °С;

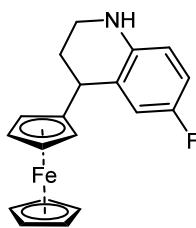


IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3401, 3365, 3094, 3015, 2949, 2915, 2859, 2830, 1613, 1510, 1476, 1463, 1302, 1105, 1000, 815;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  6,91 (br d,  $J = 2,0$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу и H-4, 1H, H-5), 6,79 (br dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу и H-4, 1H, H-7), 6,39 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-8), 4,16 (s, 5H, H-1''), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,4$  Hz, 1H, H-4'), 4,10 – 4,05 (m, 2H, H-2' и H-3'), 3,90 (dt,  $J = 2,4, 1,4$  Hz, 1H, H-5'), 3,80 (pseudo t,  $J = 5,5$  Hz, 1H, H-4), 3,71 (s, 1H, NH), 3,22 (ddd,  $J = 11,2, 6,4, 4,4$  Hz, 1H, H-2a), 3,18 (ddd,  $J = 11,2, 8,3, 3,8$  Hz, 1H, H-2b), 2,23 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 8,3, 4,4$  Hz, 1H, H-3a), 2,20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,97 (pseudo dtd,  $J = 13,0, 6,4, 3,8$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  141,6 (C-8a), 130,1 (C-5), 127,7 (C-7), 125,4 (C-6), 123,8 (C-4a), 114,1 (C-8), 94,3 (C-1'), 69,9 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,6 (C-3'), 66,5 (C-4'), 65,8 (C-2'), 39,5 (C-2), 36,2 (C-4), 30,0 (C-3), 20,6 ( $\text{CH}_3$ ). Израчунато за  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeN}$  (331,10): C, 72,52; H, 6,39; Fe, 16,86; N, 4,23%. Нађено: C, 72,46; H, 6,35%.

Применом *one-pot* поступка производ **196г** је добијен у приносу од 69%.

4-Фероцил-6-флуор-1,2,3,4-тетраhydroхиолин (**196ж**). Принос 91%; Т.Т. = 124 °С;

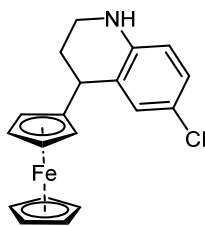
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, 3095, 3039, 2975, 2923, 2855, 1612, 1500, 1469, 1349, 1261, 1220,



1142, 1104, 999, 818, 812;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  6,81 (ddd,  $J_{\text{H-F}} = 9,9$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 3,0, 0,7$  Hz, 1H, H-5), 6,69 (pseudo tdd,  $J_{\text{H-F}} = 8,6$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 8,6, 3,0, 0,5$  Hz, 1H, H-7), 6,39 (dd,  $J_{\text{H-H}} = 8,7$  Hz,  $J_{\text{H-F}} = 4,9$  Hz, 1H, H-8), 4,17 (s, 5H, H-1''), 4,13 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'), 4,07 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'), 3,93 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'), 3,79 (dd,  $J = 6,3, 5,4$  Hz, 1H, H-4), 3,73 (s, 1H, NH), 3,26 (ddd,  $J = 11,3, 6,7, 4,2$  Hz, 1H, H-2a), 3,21 (ddd,  $J = 11,3, 7,6, 3,9$  Hz, 1H, H-2b), 2,26 (pseudo ddt,  $J = 12,6, 7,6, 4,6$  Hz, 1H, H-3a), 2,00 (pseudo dtd,  $J = 12,6, 6,5, 3,9$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  155,2 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 233,8$  Hz, C-6), 140,2 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 1,7$  Hz, C-8a), 125,3 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 6,3$  Hz, C-4a), 115,6 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22,3$  Hz, C-5), 114,5 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7,5$  Hz, C-8), 113,7 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22,5$  Hz, C-7), 93,4 (C-1'), 69,7 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,8 (C-4'), 66,8 (C-3'), 65,8 (C-2'), 39,8 (C-2), 36,4 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 1,0$  Hz, C-4), 29,6 (C-3). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FFeN}$  (335,08): C, 68,08; H, 5,41; F, 5,67; Fe, 16,66; N, 4,18%. Нађено: C, 68,02; H, 5,39%.

Применом *one-pot* поступка производ **196ж** је добијен у приносу од 99%.

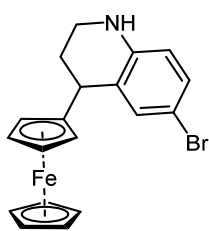
**4-Фероцил-6-хлор-1,2,3,4-тетрахидрохиолин (196j)**. Принос 89%; Т.Т. = 134 °C; IR



(KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3438, 3092, 2924, 2855, 1598, 1497, 1468, 1350, 1305, 1286, 1105, 816;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,08 (dd,  $J = 2,5, 0,7$  Hz, 1H, H-5), 6,92 (br dd,  $J = 8,5, 2,5$  Hz, сигнали вишег реда за H-4, 1H, H-7), 6,38 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-8), 4,17 (s, 5H, H-1''), 4,13 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'), 4,10 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'), 4,08 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'), 3,86 (преклопљени сигнали за H-5' и NH), 3,86, dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, H-5'), 3,80 (pseudo t,  $J = 5,5$  Hz, 1H, H-4), 3,23 (ddd,  $J = 11,3, 6,3, 4,7$  Hz, 1H, H-2a), 3,18 (ddd,  $J = 11,3, 8,6, 3,7$  Hz, 1H, H-2b), 2,20 (pseudo ddt,  $J = 13,0, 8,8, 4,4$  Hz, 1H, H-3a), 1,94 (pseudo dtd,  $J = 13,0, 6,3, 3,7$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  142,6 (C-8a), 129,2 (C-5), 126,9 (C-7), 125,1 (C-4a), 120,7 (C-6), 114,8 (C-8), 93,5 (C-1'), 69,6 (C-5'), 68,7 (C-1''), 67,8 (C-4'), 66,8 (C-2'), 65,8 (C-3'), 39,2 (C-2), 36,3 (C-4), 29,4 (C-3). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFeN}$  (351,05): C, 64,89; H, 5,16; Cl, 10,08; Fe, 15,88; N, 3,98%. Нађено: C, 64,95; H, 5,19%.

Применом *one-pot* поступка производ **196j** је добијен у приносу од 76%.

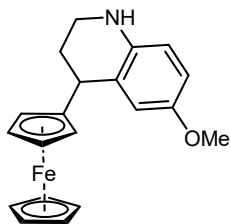
6-Бром-4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин (**196љ**). Принос 58%; Т.Т. = 138 °С; IR



(KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3378, 2949, 2910, 2853, 1590, 1491, 1461, 1352, 1299, 1274, 1105, 814;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,19 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H, H-5), 7,05 (dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz, 1H, H-7), 6,34 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-8), 4,21 (s, 5H, H-1''), 4,18 – 4,15 (m, 1H, H-4'), 4,15 – 4,11 (m, 2H, H-2' и H-3'), 3,87 (преклопљен m, 2H, H-5' и NH), 3,79 (pseudo t,  $J = 5,0$  Hz, 1H, H-4), 3,23 (ddd,  $J = 11,2, 5,8, 4,7$  Hz, 1H, H-2a), 3,18 (ddd,  $J = 11,2, 8,9, 3,4$  Hz, 1H, H-2b), 2,17 (pseudo ddt,  $J = 12,9, 8,9, 4,7$  Hz, 1H, H-3a), 1,94 (pseudo dtd,  $J = 12,9, 5,8, 3,4$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  143,0 132,1 (C-5), 129,8 (C-7), 125,5 (C-4a), 115,3 (C-8), 107,6 (C-6), 93,8 (C-1'), 69,8 (C-5'), 68,9 (C-1''), 68,0 (C-2', C-3' или C-4'), 66,9 (C-2', C-3' или C-4'), 66,0 (C-2', C-3' или C-4'), 39,0 (C-2), 36,3 (C-4), 29,4 (C-3). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrFeN}$  (395,00): C, 57,61; H, 4,58; Br, 20,17; Fe, 14,10; N, 3,54%. Нађено: C, 57,68; H, 4,61%.

Применом *one-pot* поступка производ **196љ** је добијен у приносу од 54%.

6-Метокси-4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин (**196њ**). Принос 79%; Т.Т. = 123 °С;

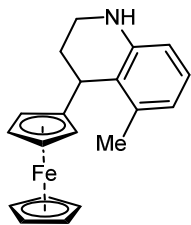


IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3375, 3090, 3071, 2936, 2903, 2852, 2833, 1611, 1506, 1481, 1463, 1353, 1239, 1157, 1042, 821;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  6,71 (dd,  $J = 2,8, 0,4$  Hz, 1H, H-5), 6,61 (br dd,  $J = 8,6, 2,8$  Hz, сигнали вишег реда за H-4, 1H, H-7), 6,43 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, H-8), 4,17 (s, 5H, H-1''), 4,12 (td,  $J = 2,5, 1,4$  Hz, 1H, H-4'), 4,10 – 4,07 (m, 2H, H-2' и H-3'), 3,95 (dt,  $J = 2,5, 1,4$  Hz, 1H, H-5'), 3,81 (pseudo t,  $J = 5,7$  Hz, 1H, H-4), 3,70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,61 (s, 1H, NH), 3,23 (ddd,  $J = 11,2, 6,3, 4,3$  Hz, 1H, H-2a), 3,19 (ddd,  $J = 11,2, 7,6, 3,8$  Hz, 1H, H-2b), 2,26 (pseudo ddt,  $J = 12,9, 7,6, 4,7$  Hz, 1H, H-3a), 2,01 (pseudo dtd,  $J = 12,9, 6,3, 3,6$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  151,4 (C-6), 138,2 (C-8a), 125,4 (C-4a), 115,3 (C-5), 115,1 (C-8), 113,1 (C-7), 94,0 (C-1'), 69,8 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,7 (C-4'), 66,6 (C-2' или C-3'), 65,8 (C-2' или C-3'), 55,8 ( $\text{OCH}_3$ ), 39,9 (C-2), 36,5 (C-4), 30,0 (C-3). Израчунато за  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeNO}$  (347,10): C, 69,18; H, 6,10; Fe, 16,08; N, 4,03; O, 4,61%. Нађено: C, 69,23; H, 6,13%.

Применом *one-pot* поступка производ **196њ** је добијен у приносу од 85%.

5-Метил-4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин (**196в**). Принос 40%; Т.Т. = 119 °С;

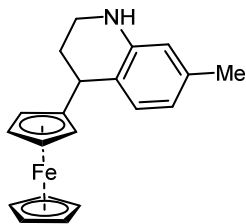
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3407, 2915, 1844, 1595, 1585, 1507, 1484, 1463, 1446, 1350, 1311, 1275, 1106, 1036, 997, 820;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  6,88 (pseudo t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-7), 6,45 (br d,  $J = 7,3, 1,0$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу, 1H, H-6), 6,31 (br d,



$J = 8,0, 1,0$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу, 1H, H-8), 4,12 (s, 5H, H-1''), 4,06 – 4,02 (m, 2H, H-3' и H-4'), 4,01 (dt,  $J = 2,4, 1,4$  Hz, 1H, H-2'), 4,99 (pseudo t,  $J = 3,3$  Hz, 1H, H-4), 3,94 (dt,  $J = 2,4, 1,4$  Hz, 1H, H-5'), 3,81 (s, 1H, NH), 3,42 (ddd,  $J = 12,8, 11,2, 3,8$  Hz, 1H, H-2a), 3,26 (dddd,  $J = 11,2, 5,1, 2,2, 1,1$  Hz, 1H, H-2b), 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,22 (pseudo ddt,  $J = 12,9, 3,6, 2,6$  Hz, 1H, H-3a), 1,96 (pseudo tt,  $J = 12,9, 4,9$  Hz, 1H, H-3b); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  143,3 (C-8a), 136,6 (C-5), 126,7 (C-7), 122,8 (C-4a), 118,3 (C-6), 112,0 (C-8), 94,7 (C-1'), 69,5 (C-5'), 68,7 (C-1''), 67,4 (C-2'), 67,0 (C-3' или C-4'), 66,1 (C-3' или C-4'), 37,6 (C-2), 31,6 (C-4), 28,6 (C-3), 19,6 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FeN (331,10): C, 72,52; H, 6,39; Fe, 16,86; N, 4,23%. Нађено: C, 72,55, H, 6,37%.

Применом *one-pot* поступка производ **196b** је добијен у приносу од 32%.

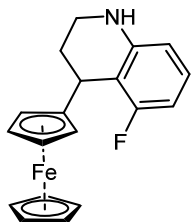
**7-Метил-4-фероцил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (196b')**. Принос 53%; IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>):



3400, 3084, 2920, 2853, 1616, 1576, 1492, 1464, 1313, 1104, 999, 907, 809, 727; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  6,95 (br d,  $J = 7,7$  Hz, сигнали вишег реда за H-4, 1H, H-5), 6,42 (br d,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу, 1H, H-6), 6,29 (br s,  $J = 1,5$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу, 1H, H-8), 4,16 (s, 5H, H-1''), 4,12 – 4,10 (m, 1H, H-3'), 4,09 – 4,06 (m, 2H, H-2' и H-4'), 3,92 – 3,89 (m, 1H, H-5'), 3,80 (pseudo t,  $J = 5,5$  Hz, 1H, H-4), 3,79 (s, 1H, NH), 3,24 (ddd,  $J = 11,2, 6,3, 4,2$  Hz, 1H, H-2a), 3,20 (ddd,  $J = 11,2, 8,5, 3,7$  Hz, 1H, H-2b), 2,24 (pseudo ddt,  $J = 12,9, 8,5, 4,4$  Hz, 1H, H-3a), 2,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 1,98 (pseudo dtd,  $J = 12,9, 6,3, 3,7$  Hz, 1H, H-3b); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  143,8 (C-8a), 136,8 (C-7), 129,4 (C-5), 121,1 (C-4a), 117,4 (C-6), 114,4 (C-8), 94,3 (C-1'), 69,9 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,6 (C-3'), 66,5 (C-4'), 65,7 (C-2'), 39,4 (C-2), 36,0 (C-4), 29,9 (C-3), 21,1 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FeN (331,10): C, 72,52; H, 6,39; Fe, 16,86; N, 4,23%. Нађено: C, 72,49, H, 6,36%.

Применом *one-pot* поступка производ **196b'** је добијен у приносу од 45%.

**4-Фероцил-5-флуор-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (196e)**. Принос 25%; Т.Т = 89 °C; IR



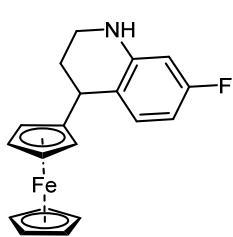
(KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3411, 2950, 2918, 2851, 1619, 1505, 1465, 1347, 1322, 1226, 1105, 1023, 989, 818, 785, 757; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,95 (td,  $J_{H-H} = 8,1$  Hz,  $J_{H-F} = 6,4$  Hz, 1H, H-7), 6,38 (ddd,  $J_{H-F} = 9,3$  Hz,  $J_{H-H} = 8,1, 1,0$  Hz, 1H, H-6), 6,24 (br d,  $J = 8,1, 1,0$  Hz, сигнали вишег реда због присуства F, 1H, H-8), 4,25 (pseudo t,  $J = 3,2$  Hz, 1H, H-4), 4,16 – 4,12 (преклопљен m, 6H, H-2' и H-1''), 4,08 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'\*), 4,01 (td,



$J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'\*), 3,97 (s, 1H, NH) 3,81 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'), 3,15 (ABMX, 2H, H-2a и H-3b), 1,99 (pseudo ddt,  $J = 12,3, 2,8, 2,6$  Hz, 1H, H-3a), 1,91 (pseudo tt,  $J = 12,3, 4,8$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  161,3 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 241,7$  Hz, C-5), 145,4 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8,6$  Hz, C-8a), 127,7 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 10,9$  Hz, C-7), 110,5 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21,3$  Hz, C-4a), 109,1 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 2,2$  Hz, C-8), 102,4 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 23,4$  Hz, C-6), 93,2 (C-1'), 68,9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2,0$  Hz, C-1''), 68,8 (d,  $^5J_{\text{C-F}} = 2,2$  Hz, C-5'), 67,4 (C-3' или C-4'), 66,4 (C-3' или C-4'), 65,8 (d,  $^5J_{\text{C-F}} = 0,8$  Hz, C-2'), 37,3 (C-2), 28,9 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$  Hz, C-4), 27,9 (C-3). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FFeN}$  (335,08): C, 68,08; H, 5,41; F, 5,67; Fe, 16,66; N, 4,18%. Нађено: C, 68,03; H, 5,43%.

Применом *one-pot* поступка производ **196e** је добијен у приносу од 23%.

4-Фероценил-7-флуор-1,2,3,4-тетрахидрохиолин (**196e'**). Принос 62%; Т.Т. = 106 °C;



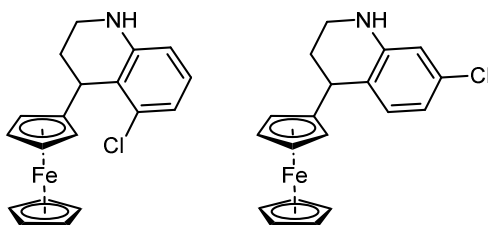
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3089, 2945, 2920, 2846, 2359, 117, 1580, 1502, 1467, 1356, 1314, 1156, 1103, 998, 821, 729;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  6,98 (ddd,  $J_{\text{H-H}} = 8,3, 0,7$  Hz,  $J_{\text{H-F}} = 6,8$  Hz, 1H, H-5), 6,28 (pseudo td,  $J_{\text{H-F}} = 8,5$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 8,5, 2,6$  Hz, 1H, H-6), 6,15 (dd,  $J_{\text{H-F}} = 10,9$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 2,6$  Hz, 1H, H-8), 4,15 (s, 5H, H-1''), 4,14 –

4,11 (m, 1H, H-4'), 4,10 – 4,06 (m, 2H, H-2' и H-3'), 3,93 (s, 1H, NH), 3,87 – 3,82 (m, 1H, H-5'), 3,79 (pseudo t,  $J = 5,2$  Hz, 1H, H-4), 3,27 – 3,12 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,19 (pseudo ddt,  $J = 12,9, 8,5, 4,1$  Hz, 1H, H-3a), 1,94 (pseudo dtd,  $J = 12,9, 6,2, 3,7$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  162,4 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 241,1$  Hz, C-7), 145,2 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 10,8$  Hz, C-8a), 130,5 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 9,8$  Hz, C-5), 119,2 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 2,3$  Hz, C-4a), 102,7 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21,4$  Hz, C-6), 99,8 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 24,5$  Hz, C-8), 93,9 (C-1'), 69,7 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,7 (C-4'), 66,6 (C-2' или C-3'), 65,7 (C-2' или C-3'), 38,9 (C-2), 35,8 (C-4), 29,4 (C-3). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FFeN}$  (335,08): C, 68,08; H, 5,41; F, 5,67; Fe, 16,66; N, 4,18%. Нађено: C, 68,15; H, 5,44%.

Применом *one-pot* поступка производ **196e'** је добијен у приносу од 60%.

4-Фероценил-5-хлор-1,2,3,4-тетрахидрохиолин (**196и**) и 4-фероценил-7-хлор-1,2,3,4-тетрахидрохиолин (**196и'**). Принос 97% (однос региоизомера **196и/и'** = 66 : 34).

Применом *one-pot* поступка региоизомерни пар **196и/и'** је добијен у приносу од 65% (62 : 38). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFeN}$  (351,05): C, 64,89; H, 5,16; Cl, 10,08; Fe, 15,88; N, 3,98%. Нађено: C, 64,96; H, 5,20%.

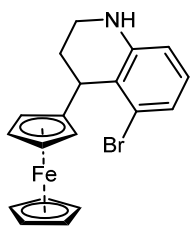
Табела 4.7.  $^1\text{H}$  NMR подаци добијени анализом спектара за смешу региоизомера **196и/и'**

Водоник	<i>4-Фероценил-5-хлор-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (196и)</i>	<i>4-Фероценил-7-хлор-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (196и')</i>
H-2a	3,32 (ddd, $J = 12,8, 11,4, 4,1$ Hz)	~3,22 (преклопљен m)
H-2b	~3,25 (преклопљен m)	3,16 (ddd, $J = 11,4, 8,9, 3,7$ Hz)
H-3a	2,14 (pseudo ddt, $J = 13,0, 4,1, 2,5$ Hz)	~2,18 (преклопљен m)
H-3b	1,89 (pseudo tdd, $J = 13,0, 5,6, 4,2$ Hz)	~1,94 (преклопљен m)
H-4	4,36 (pseudo t, $J = 3,3$ Hz)	3,79 (pseudo t, $J = 5,3$ Hz)
H-5	-	6,97 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz)
H-6	6,65 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz)	6,54 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz)
H-7	6,89 (pseudo t, $J = 8,0$ Hz)	-
H-8	6,32 (dd, $J = 8,1, 1,1$ Hz)	6,43 (d, $J = 2,1$ Hz)
H-2'	4,11 (dt, $J = 2,4, 1,3$ Hz)	4,13 – 4,12 (преклопљен m)
H-3'	4,03 (td, $J = 2,4, 1,3$ Hz)	4,09 – 4,06 (преклопљен m)
H-4'	4,06 (td, $J = 2,4, 1,3$ Hz)	
H-5'	3,95 (dt, $J = 2,4, 1,3$ Hz)	3,84 (dt, $J = 2,4, 1,3$ Hz)
H-1''	4,14 (s)	4,15 (s)
NH		3,92 (преклопљен s)

Табела 4.8.  $^{13}\text{C}$  NMR подаци добијени анализом спектара за смешу региоизомера **196и/и'**

Угљеник	<i>4-Фероценил-5-хлоро-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (196и)</i>	<i>4-Фероценил-7-хлоро-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (196и')</i>
C-2	37,6	39,0
C-3	27,2	29,3
C-4	32,4	36,0
C-4a	121,4	122,0
C-5	134,1	130,6
C-6	116,8	116,0
C-7	127,7	132,4
C-8	112,1	113,1
C-8a	144,9	145,0
C-1'	92,7	93,6
C-2'	66,5	65,7
C-3'	66,4	67,8
C-4'	67,0	66,7
C-5'	69,2	69,7
C-1''	69,0	68,6

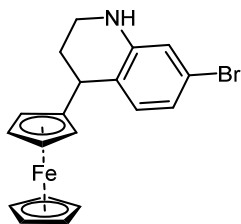
5-Бром-4-фероценил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**196л**). Принос 66%; Т.Т. = 115 °С; IR



(KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2977, 2931, 2865, 2839, 1595, 1505, 1458, 1352, 1310, 1265, 1106, 998, 816, 758;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  6,86 – 6,77 (m, 2H, H-6 и H-7), 6,36 (dd,  $J = 6,6, 2,5$  Hz, 1H, H-8), 4,31 (pseudo t,  $J = 3,2$  Hz, 1H, H-4), 4,16 (s, 5H, H-1''), 4,10 – 4,08 (m, 1H, H-2'), 4,07 – 4,03 (m, 3H, H-3', H-4' и H-5'), 3,90 (s, 1H, NH), 3,43 (ddd,  $J = 12,9, 11,4, 4,3$  Hz, 1H, H-2a), 3,28 (dddd,  $J = 11,4, 5,6, 2,0, 1,1$  Hz, 1H, H-2b), 2,19 (dddd,  $J = 13,1, 4,3, 2,7, 2,0$  Hz, 1H, H-3a), 1,91 (pseudo tdd,  $J = 13,1, 5,6, 4,2$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  145,0 (C-8a), 128,1 (C-7), 125,1 (C-5), 123,2 (C-4a), 120,1 (C-6), 112,8 (C-8), 92,7 (C-1'), 69,4 (C-5'), 69,0 (C-1''), 66,9 (C-2', C-3' или C-4'), 66,8 (C-2', C-3' или C-4'), 66,5 (C-2', C-3' или C-4'), 37,8 (C-2), 34,9 (C-4), 27,1 (C-3). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrFeN}$  (395,00): C, 57,61; H, 4,58; Br, 20,17; Fe, 14,10; N, 3,54%. Нађено: C, 57,57; H, 4,56%.

Применом *one-pot* поступка производ **196л** је добијен у приносу од 42%.

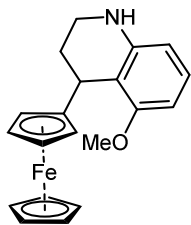
7-Бром-4-фероценил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**196л'**). Принос 30%; Т.Т. = 111 °С;



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, 3073, 2963, 2928, 2862, 1592, 1496, 1463, 1354, 1285, 1103, 1000, 815;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  6,91 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-5), 6,68 (dd,  $J = 8,1, 1,6$  Hz, 1H, H-6), 6,60 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H, H-8), 4,16 (s, 5H, H-1''), 4,13 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'), 4,09 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'), 4,07 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'), 3,93 (s, 1H, NH), 3,84 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'), 3,78 (pseudo t,  $J = 5,2$  Hz, 1H, H-4), 3,24 (ddd,  $J = 11,4, 5,9, 4,4$  Hz, 1H, H-2a), 3,17 (ddd,  $J = 11,4, 9,0, 3,7$  Hz, 1H, H-2b), 2,18 (pseudo ddt,  $J = 13,2, 9,0, 4,4$  Hz, 1H, H-3a), 1,94 (pseudo dtd,  $J = 13,2, 6,1, 3,7$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  145,3 (C-8a), 130,9 (C-5), 122,5 (C-4a), 120,5 (C-7), 118,9 (C-6), 116,0 (C-8), 93,6 (C-1'), 69,7 (C-5'), 68,7 (C-1''), 67,9 (C-3'), 66,7 (C-4'), 65,8 (C-2'), 39,0 (C-2), 36,1 (C-4), 29,3 (C-3). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrFeN}$  (395,00): C, 57,61; H, 4,58; Br, 20,17; Fe, 14,10; N, 3,54%. Нађено: C, 57,66; H, 4,60%.

Применом *one-pot* поступка производ **196л'** је добијен у приносу од 20%.

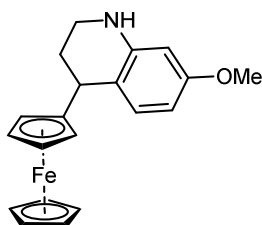
5-Метокси-4-фероценил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**196н**). Принос 18%; Т.Т. = 118 °С; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3404, 2999, 2923, 2900, 2864, 2835, 1606, 1587, 1504, 1446, 1432, 1347, 1243, 1122, 1104, 1068, 1000, 753;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  6,96 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-7), 6,23 (dd,  $J = 8,1, 0,7$  Hz, 1H, H-6), 6,11 (dd,  $J = 8,1, 0,7$  Hz, 1H, H-8), 4,31 (dd,  $J = 4,3, 2,6$  Hz, 1H, H-4), 4,13 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-2'), 4,11 (s, 5H, H-1''),



4,03 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'), 3,97 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-3'), 3,87 – 3,85 (преклопљен m, 4H, H-5' и OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 1H, NH), 3,16 (ABMX, 2H, H-2a и H-2b), 2,02 (pseudo dq,  $J = 13,0, 2,9$  Hz, 1H, H-3a), 1,86 (pseudo dtd,  $J = 13,0, 9,1, 4,3$  Hz, 1H, H-3b); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  157,5 (C-5), 144,6 (C-8a), 127,3 (C-7), 111,6 (C-4a), 107,2 (C-8), 98,1 (C-6), 93,9 (C-1'), 69,2 (C-5'), 68,8 (C-1''), 67,0 (C-4'), 66,2 (C-3'), 66,0 (C-2'), 54,9 (OCH<sub>3</sub>), 37,4 (C-2), 28,7 (C-4), 27,8 (C-3). Израчунато за C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FeNO (347,10): C, 69,18; H, 6,10; Fe, 16,08; N, 4,03; O, 4,61%. Нађено: C, 69,25; H, 6,14%.

Применом *one-pot* поступка производ **196n** је добијен у приносу од 27%.

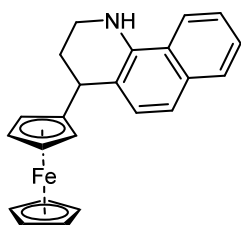
**7-Метокси-4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (196n')**. Принос 68%; Т.Т. = 143 °C;



IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3426, 3093, 2983, 2948, 2925, 2861, 2832, 1615, 1577, 1509, 1498, 1316, 1273, 1196, 1165, 1128, 1105, 1145, 830, 812; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  6,97 (dd,  $J = 8,4, 0,6$  Hz, 1H, H-5), 6,19 (dd,  $J = 8,4, 2,5$  Hz, 1H, H-6), 6,02 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H-8), 4,15 (s, 5H, H-1''), 4,11 (td,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-4'), 4,09 – 4,06 (m, 2H, H-2' и H-3'), 3,89 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'), 3,86 (s, 1H, NH), 3,79 (pseudo t,  $J = 5,5$  Hz, 1H, H-4), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,23 (ddd,  $J = 11,3, 6,1, 4,2$  Hz, 1H, H-2a), 3,18 (ddd,  $J = 11,3, 8,6, 3,8$  Hz, 1H, H-2b), 2,21 (pseudo dtd,  $J = 13,0, 8,6, 4,5$  Hz, 1H, H-3a), 1,96 (pseudo dtd,  $J = 13,0, 6,3, 3,8$  Hz, 1H, H-3b); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  159,1 (C-7), 144,9 (C-8a), 130,3 (C-5), 116,7 (C-4a), 102,3 (C-6), 98,9 (C-8), 94,4 (C-1'), 69,8 (C-5'), 68,6 (C-1''), 67,6 (C-4'), 66,5, 65,7 (C-2' и C-3'), 55,1 (OCH<sub>3</sub>), 39,3 (C-2), 35,7 (C-4), 30,0 (C-3). Израчунато за C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FeNO (347,10): C, 69,18; H, 6,10; Fe, 16,08; N, 4,03; O, 4,61%. Нађено: C, 69,15; H, 6,08%.

Применом *one-pot* поступка производ **196n'** је добијен у приносу од 48%.

**4-Фероценил-1,2,3,4-тетрахидробензо[h]хинолин (196h)**. Принос 81%; Т.Т. = 189 °C;



IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3435, 3080, 3050, 2936, 2844, 1571, 1527, 1486, 1405, 1359, 1333, 1103, 999, 825, 804, 762; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  7,77 – 7,72 (m, 1H, H-7), 7,71 – 7,66 (m, 1H, H-10), 7,42 – 7,36 (m, 2H, H-8 и H-9), 7,34 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, H-5), 7,17 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, H-6), 4,45 (s, 1H, NH), 4,17 (s, 5H, H-1''), 4,13 – 4,11 (m, 2H, H-2' и H-3'), 4,04 (pseudo q,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H-4'), 4,00 (pseudo t,  $J = 4,9$  Hz, 1H, H-4), 3,82 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H, H-5'), 3,41 (dddd,  $J = 11,5, 5,2, 4,2, 0,7$  Hz, 1H, H-2a), 3,32 (ddd,  $J = 11,5, 10,1, 3,4$  Hz, 1H, H-2b), 2,25 (pseudo dtd,  $J = 12,9, 10,1, 4,2$  Hz, 1H,

H-3a), 2,05 (pseudo dtd,  $J = 12,9, 5,2, 3,4$  Hz, 1H, H-3b);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  138,4 (C-10b), 133,3 (C-6a), 128,7 (C-5), 128,5 (C-7), 125,1 (C-8 или C-9), 124,6 (C-8 или C-9), 122,9 (C-10a), 119,7 (C-10), 117,6 (C-4a), 116,0 (C-6), 94,8 (C-1'), 69,9 (C-5'), 68,7 (C-1''), 67,7 (C-2' или C-4'), 66,5 (C-3'), 65,8 (C-2' или C-4'), 39,2 (C-2), 36,5 (C-4), 29,8 (C-3). Израчунато  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FeN}$  (367,10): C, 75,22; H, 5,76; Fe, 15,21; N, 3,81%. Нађено: C, 75,28; H, 5,80%.

Применом *one-pot* поступка производ **196h** је добијен у приносу од 97%.

## 4.6 4-Фероценилхинолини

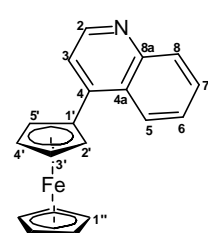
### 4.6.1 Генерална процедура

У једногрли балон од 100 mL опремљен магнетном мешалицом раствори се одговарајући 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин **196a-г, њ-њ, h** (1 mmol) у 10 mL толуена. У добијени раствор дода се оксидационо средство DDQ (454 mg, 2 mmol) и реакција меша на собној температури 30 минута. Потом се реакциона смеша рефлукује у трајању од 90 минута. Када се реакција заврши растварач се уклони дестилацијом под сниженим притиском, а остатак екстрахује дихлорметаном ( $2 \times 20$  mL). Органски слојеви се споје, исперу дестилованом водом и засићеним раствором NaCl, а потом суше изнад анхидрованог  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растварач се уклони дестилацијом, а остатак пречисти хроматографијом на стубу силика-гела. Као елуент коришћена је смеша растварача *n*-хексан/етил-ацетат = 7 : 3 (v/v).

### 4.6.2 Спектрална карактеризација

Структуре хинолина **197a-г, њ-њ, h** као и једињења **206** и **208** су потврђене анализом IR,  $^1\text{H}$  NMR и  $^{13}\text{C}$  NMR спектра. Детаљна анализа NMR ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR и 2D NMR) спектра једињења **197a-г, њ-њ, h**, **206** и **208** је омогућила комплетну асигнацију хемијских померања за све водоникове и угљеникове атоме.

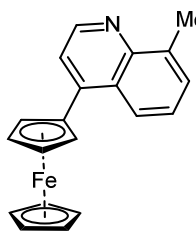
4-Фероценилхинолин (**197a**). Принос 86%; IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3090, 1574, 1508, 1469, 1420,



1291, 1252, 1105, 1001, 817, 763, 728;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,81 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-2), 8,55 (dd,  $J = 8,6, 1,4$  Hz, 1H, H-5), 8,13 (dd,  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1H, H-8), 7,68 (ddd,  $J = 8,4, 6,8, 1,4$  Hz, 1H, H-7), 7,61 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-3), 7,52 (ddd,  $J = 8,6, 6,8, 1,3$  Hz, 1H, H-6),

4,72 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,45 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,14 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  149,5 (C-2), 148,6 (C-8a), 146,3 (C-4), 130,0 (C-8), 129,0 (C-7), 127,0 (C-4a), 125,9 (C-6), 125,8 (C-5), 121,6 (C-3), 83,0 (C-1'), 70,5 (C-2' и C-5'), 69,9 (C-1''), 69,3 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FeN}$  (313,05): C, 72,87; H, 4,83; Fe, 17,83; N, 4,47%. Нађено: C, 72,80; H, 4,79%.

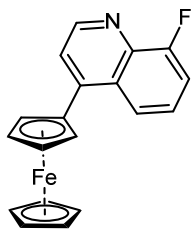
**8-Метил-4-фероценилхинолин (1976).** Принос 90%; Т.Т. = 140 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):



3092, 3075, 2922, 2853, 1581, 1513, 1406, 1387, 1028, 999, 828, 815, 767;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,86 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, H-2), 8,40 (br d,  $J = 8,5$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу, 1H, H-5), 7,66 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, H-3), 7,55 (br d,  $J = 7,0$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу, 1H, H-7), 7,42 (dd,  $J = 8,5, 7,0$  Hz, 1H, H-6), 4,73

(pseudo t,  $J = 1,7$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,46 (pseudo t,  $J = 1,7$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,16 (s, 5H, H-1''), 2,84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  148,3 (C-2), 147,8 (C-8a), 146,4 (C-4), 137,4 (C-8), 129,3 (C-7), 127,0 (C-4a), 125,5 (C-6), 123,9 (C-5), 121,6 (C-3), 83,6 (C-1'), 70,6 (C-2' и C-5'), 70,0 (C-1''), 69,2 (C-3' и C-4'), 18,8 ( $\text{CH}_3$ ). Израчунато за  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FeN}$  (327,07): C, 73,41; H, 5,24; Fe, 17,07; N, 4,28%. Пронађено: C, 73,46; H, 5,26%.

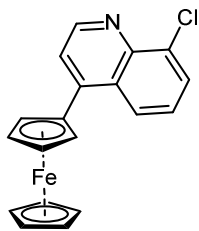
**4-Фероценил-8-флуорхинолин (197ђ).** Принос 90%; Т.Т = 97 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2924,



2850, 1623, 1575, 1510, 1472, 1460, 1392, 1248, 1193, 1096, 1020, 821, 761;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,86 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, H-2), 8,34 (pseudo dt,  $J_{\text{H-H}} = 8,6, 1,2$  Hz,  $J_{\text{H-F}} = 0,8$  Hz, 1H, H-5), 7,70 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, H-3), 7,47 (ddd,  $J_{\text{H-H}} = 8,6, 7,8$  Hz,  $J_{\text{H-F}} = 5,4$  Hz, 1H, H-6), 7,38 (ddd,  $J_{\text{H-F}} = 10,3$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 7,8, 1,2$  Hz, 1H, H-7), 4,74 (pseudo t,  $J = 1,8$

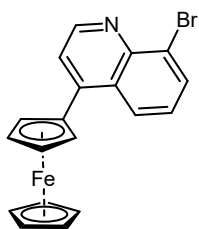
Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,50 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,16 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  158,3 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 255,5$  Hz, C-8), 149,6 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 1,3$  Hz, C-2), 146,6 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 2,9$  Hz, C-4), 139,2 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 11,3$  Hz, C-8a), 128,7 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 1,6$  Hz, C-4a), 125,4 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8,3$  Hz, C-6), 122,5 (C-3), 121,6 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 4,7$  Hz, C-5), 113,0 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 19,0$  Hz, C-7), 82,7 (C-1'), 70,5 (C-2' и C-5'), 70,0 (C-1''), 69,6 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FFeN}$  (331,05): C, 68,91; H, 4,26; F, 5,74; Fe, 16,86; N, 4,23%. Нађено: C, 68,85; H, 4,23%.

**4-Фероценил-8-хлорхинолин (197з).** Принос 93%; Т.Т. = 138 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3086, 1602, 1577, 1503, 1463, 1385, 1370, 1105, 1028, 997, 816, 763, 719;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,93 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, H-2), 8,47 (dd,  $J = 8,6, 1,0$  Hz, 1H, H-5), 7,80 (dd,



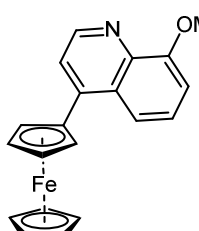
$J = 7,4, 1,0$  Hz, 1H, H-7), 7,70 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, H-3), 7,42 (dd,  $J = 8,6, 7,4$  Hz, 1H, H-6), 4,70 (pseudo t,  $J = 1,7$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,47 (pseudo t,  $J = 1,7$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,13 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  149,9 (C-2), 147,3 (C-4), 144,9 (C-8a), 133,8 (C-8), 129,2 (C-7), 128,4 (C-4a), 125,5 (C-6), 125,1 (C-5), 122,5 (C-3), 82,6 (C-1'), 70,6 (C-2' и C-5'), 70,0 (C-1''), 69,6 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClFeN}$  (347,02): C, 65,65; H, 4,06; Cl, 10,20; Fe, 16,06; N, 4,03%. Нађено: C, 65,60; H, 4,04%.

**8-Бром-4-фероценилхинолин (197к).** Принос 83%; Т.Т. = 135 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3087,



2923, 1576, 1498, 1463, 1384, 1372, 1279, 1000, 987, 817, 766, 704;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,95 (br s, 1H, H-2), 8,54 (dd,  $J = 8,5, 0,6$  Hz, 1H, H-5), 8,04 (dd,  $J = 7,3, 0,6$  Hz, 1H, H-7), 7,72 (br s, 1H, H-3), 7,38 (pseudo t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-6), 4,73 (br s, 2H, H-2' и H-5'), 4,50 (br s, 2H, H-3' и H-4'), 4,17 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  150,2 (C-2), 147,4 (C-4), 145,8 (C-8a), 132,9 (C-7), 128,5 (C-4a), 126,1 (C-6), 125,9 (C-5), 125,4 (C-8), 122,6 (C-3), 82,8 (C-1'), 70,8 (C-2' и C-5'), 70,1 (C-1''), 69,6 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrFeN}$  (390,97): C, 58,20; H, 3,60; Br, 20,38; Fe, 14,24; N, 3,57%. Нађено: C, 58,25; H, 3,63%.

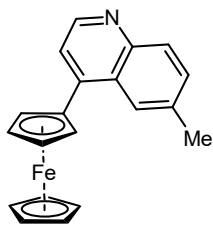
**8-Метокси-4-фероценилхинолин (197м).** Принос 91%; Т.Т. = 155 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):



3093, 3070, 2996, 2934, 1608, 1562, 1510, 1474, 1462, 1391, 1292, 1258, 1196, 1112, 1035, 1002, 830, 820, 755;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,84 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, H-2), 8,10 (dd,  $J = 8,7, 0,9$  Hz, 1H, H-5), 7,67 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, H-3), 7,44 (dd,  $J = 8,7, 7,6$  Hz, 1H, H-6), 7,03 (dd,  $J = 7,6, 0,9$  Hz, 1H, H-7), 4,72 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,45 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,15 (s, 5H, H-1''), 4,09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  155,7 (C-8), 148,3 (C-2), 146,1 (C-4), 140,7 (C-8a), 128,0 (C-4a), 125,8 (C-6), 122,3 (C-3), 117,7 (C-5), 107,0 (C-7), 83,4 (C-1'), 70,5 (C-2' и C-5'), 69,9 (C-1''), 69,3 (C-3' и C-4'), 56,0 ( $\text{OCH}_3$ ). Израчунато за  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FeNO}$  (343,07): C, 69,99; H, 4,99; Fe, 16,27; N, 4,08; O, 4,66%. Нађено: C, 69,93; H, 5,02%.

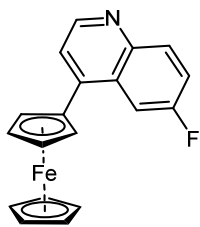
**6-Метил-4-фероценилхинолин (197г).** Принос 50%; IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3092, 2916, 1573, 1562,

1505, 1430, 1355, 1105, 1030, 1000, 819, 728;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,75 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-2), 8,35 (br s, сигнали вишег реда за метил групу, 1H, H-5), 8,02 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, H-8), 7,60 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-3), 7,53 (dd,  $J = 8,6, 1,8$  Hz, 1H, H-7), 4,75 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,49 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,17 (s,



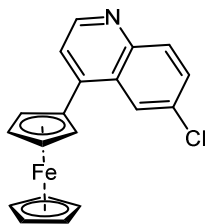
5H, H-1''), 2,55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 148,6 (C-2), 147,2 (C-8a), 145,5 (C-4), 135,6 (C-6), 131,2 (C-7), 129,7 (C-8), 126,9 (C-4a), 124,8 (C-5), 121,7 (C-3), 83,4 (C-1'), 70,5 (C-2' и C-5'), 70,0 (C-1''), 69,3 (C-3' и C-4'), 22,0 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FeN (327,07): C, 73,41; H, 5,24; Fe, 17,07; N, 4,28%. Нађено: C, 73,36; H, 5,21%.

**4-Фероценил-6-флуорхинолин (197ж).** Принос 64%; Т.Т. = 139 °C; IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>):



3088, 2923, 1622, 1590, 1580, 1514, 1473, 1409, 1347, 1221, 1203, 1026, 1000, 923, 857, 830; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 8,77 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H-2), 8,27 (dd, *J*<sub>H-F</sub> = 10,8 Hz, *J*<sub>H-H</sub> = 2,8 Hz, 1H, H-5), 8,12 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 9,2 Hz, *J*<sub>H-F</sub> = 5,7 Hz, 1H, H-8), 7,62 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H-3), 7,47 (ddd, *J*<sub>H-H</sub> = 9,2, 2,8 Hz, *J*<sub>H-F</sub> = 7,8 Hz, 1H, H-7), 4,72 (pseudo t, *J* = 1,9 Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,50 (pseudo t, *J* = 1,9 Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,18 (s, 5H, H-1''); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm), δ 160,1 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 246,5 Hz, C-6), 148,9 (d, <sup>6</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2,6 Hz, C-2), 145,9 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2,3 Hz, C-4 или C-8a), 145,8 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3,2 Hz, C-4 или C-8a), 132,4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9,2 Hz, C-8), 127,7 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9,7 Hz, C-4a), 122,0 (C-3), 119,2 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 25,8 Hz, C-7), 109,5 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23,5 Hz, C-5), 82,8 (C-1'), 70,2 (C-2' и C-5'), 70,0 (C-1''), 69,6 (C-3' и C-4'). Израчунато за C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>FFeN (331,05): C, 68,91; H, 4,26; F, 5,74; Fe, 16,86; N, 4,23%. Нађено: C, 68,94; H, 4,29%.

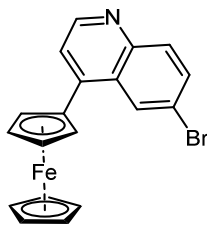
**4-Фероценил-6-хлорхинолин (197ј).** Принос 79%; Т.Т. = 147 °C; IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3100,



2924, 1577, 1498, 1470, 1342, 1158, 1106, 1027, 1000, 857, 851, 816; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 8,78 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H-2), 8,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H-5), 8,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H-8), 7,63 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H, H-7), 7,59 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H-3), 4,73 (pseudo t, *J* = 1,9 Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,51 (pseudo t, *J* = 1,9 Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,19 (s, 5H, H-1''); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 149,7 (C-2), 147,1 (C-8a), 145,7 (C-4), 131,7 (C-6), 131,6 (C-8), 129,9 (C-7), 127,6 (C-4a), 125,1 (C-5), 122,2 (C-3), 82,5 (C-1'), 70,3 (C-2' и C-5'), 70,1 (C-1''), 69,7 (C-3' и C-4'). Израчунато за C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClFeN (347,02): C, 65,65; H, 4,06; Cl, 10,20; Fe, 16,06; N, 4,03%. Нађено: C, 65,70; H, 4,09%.

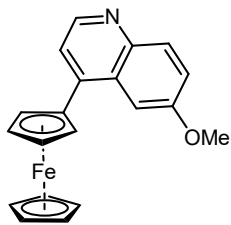
**6-Бром-4-фероценилхинолин (197љ).** Принос 84%; Т.Т. = 121 °C; IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3100, 2923, 1570, 1497, 1468, 1340, 1159, 1104, 1058, 1005, 843, 822, 812; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 8,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H-5), 8,79 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, H-2), 7,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H-8), 7,76 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H, H-7), 7,57 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, H-3), 4,73 (pseudo





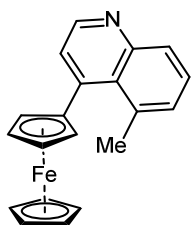
t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,52 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,19 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  149,8 (C-2), 147,3 (C-8a), 145,8 (C-4), 132,4 (C-7), 131,8 (C-8), 128,5 (C-5), 128,1 (C-4a), 122,1 (C-3), 119,9 (C-6), 82,4 (C-1'), 70,3 (C-2' и C-5'), 70,1 (C-1''), 69,8 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrFeN}$  (390,97): C, 58,20; H, 3,60; Br, 20,38; Fe, 14,24; N, 3,57%. Нађено: C, 58,16; H, 3,58%.

**6-Метокси-4-фероценилхинолин (197ъ).** Принос 85%; Т.Т. = 98 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):



3080, 2925, 1620, 1576, 1510, 1482, 1356, 1256, 1231, 1031, 1005, 825, 809;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,68 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-2), 8,03 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H-8), 7,82 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H, H-5), 7,60 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-3), 7,36 (dd,  $J = 9,2, 2,8$  Hz, 1H, H-7), 4,75 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,48 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,18 (s, 5H, H-1''), 3,94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  157,3 (C-6), 147,2 (C-2), 144,8 (C-4 или C-8a), 144,6 (C-4 или C-8a), 131,4 (C-8), 127,9 (C-4a), 122,0 (C-3), 121,3 (C-7), 104,2 (C-5), 83,5 (C-1'), 70,1 (C-2' и C-5'), 69,9 (C-1''), 69,3 (C-3' и C-4'), 55,6 ( $\text{OCH}_3$ ). Израчунато за  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FeNO}$  (313,07): C, 69,99; H, 4,99; Fe, 16,27; N, 4,08; O, 4,66%. Нађено: C, 70,06; H, 5,03%.

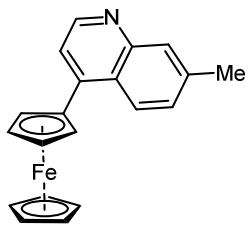
**5-Метил-4-фероценилхинолин (197в).** Принос 28%; Т.Т. = 134 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):



3084, 2926, 2360, 2186, 1578, 1560, 1507, 1449, 1401, 1382, 1358, 1104, 1027, 1021, 996, 828, 815, 777;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,85 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H, H-2), 8,09 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H, H-3), 7,97 (br d,  $J = 8,4$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу, 1H, H-8), 7,52 (dd,  $J = 8,4, 7,0$  Hz, 1H, H-7), 7,21 (br d,  $J = 7,0$  Hz, сигнали вишег реда за метил-групу, 1H, H-6), 4,49 (pseudo t,  $J = 1,6$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,38 (pseudo t,  $J = 1,6$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,23 (s, 5H, H-1''), 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  149,4 (C-2), 148,4 (C-8a), 145,4 (C-4), 135,7 (C-5), 129,7 (C-6), 128,6 (C-4a), 128,5 (C-7), 128,3 (C-8), 126,4 (C-3), 92,0 (C-1'), 72,2 (C-2' и C-5'), 69,8 (C-1''), 67,6 (C-3' и C-4'), 24,4 ( $\text{CH}_3$ ). Израчунато за  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FeN}$  (327,07): C, 73,41; H, 5,24; Fe, 17,07; N, 4,28%. Нађено: C, 73,47; H, 5,27%.

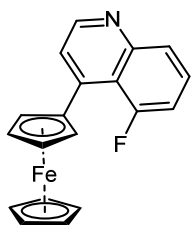
**7-Метил-4-фероценилхинолин (197в').** Принос 44%; Т.Т. = 96 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):

1622, 1571, 1556, 1506, 1458, 1411, 1292, 1105, 1033, 996, 887, 818, 783;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,76 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-2), 8,44 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H-5), 7,90 (br s, 1H, сигнали вишег реда за метил групу, H-8), 7,55 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-3), 7,36 (dd,



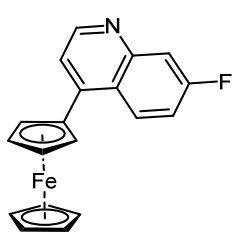
$J = 8,7, 1,6$  Hz, 1H, H-6), 4,72 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,45 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,14 (s, 5H, H-1''), 2,56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  149,5 (C-2), 148,9 (C-4 или C-8a), 146,0 (C-4 или C-8a), 139,2 (C-7), 129,0 (C-8), 128,1 (C-6), 125,5 (C-5), 125,0 (C-4a), 120,9 (C-3), 83,2 (C-1'), 70,4 (C-2' и C-5'), 69,9 (C-1''), 69,3 (C-3' и C-4'), 21,6 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FeN (327,07): C, 73,41; H, 5,24; Fe, 17,07; N, 4,28%. Нађено: C, 73,36; H, 5,20%.

**4-Фероценил-5-флуорхинолин (197e).** Принос 21%; Т.Т. = 100 °C; IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3068,



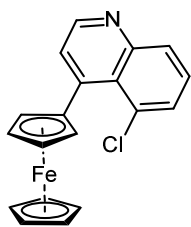
2923, 2853, 1626, 1575, 1558, 1472, 1366, 1238, 1018, 826, 756; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  8,86 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-2), 7,96 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-3), 7,94 (pseudo dt,  $J_{H-H} = 8,5, 1,1$  Hz, 1H,  $J_{H-F} = 1,3$  Hz, H-8), 7,58 (ddd,  $J_{H-H} = 8,4, 7,8$  Hz,  $J_{H-F} = 5,3$  Hz, 1H, H-7), 7,11 (ddd,  $J_{H-F} = 12,4$  Hz,  $J_{H-H} = 7,7, 1,1$  Hz, 1H, H-6), 4,67 (pseudo dt,  $J_{H-F} = 3,6$  Hz,  $J_{H-H} = 1,9$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,39 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,16 (s, 5H, H-1''); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  158,4 (d,  $^1J_{C-F} = 258,8$  Hz, C-5), 150,0 (d,  $^3J_{C-F} = 2,2$  Hz, C-8a), 149,7 (d,  $^5J_{C-F} = 1,4$  Hz, C-2), 144,6 (d,  $^3J_{C-F} = 2,7$  Hz, C-4), 128,6 (d,  $^3J_{C-F} = 9,8$  Hz, C-7), 126,2 (d,  $^4J_{C-F} = 4,1$  Hz, C-8), 125,3 (d,  $^4J_{C-F} = 1,2$  Hz, C-3), 118,4 (d,  $^2J_{C-F} = 11,3$  Hz, C-4a), 111,5 (d,  $^2J_{C-F} = 22,8$  Hz, C-6), 86,6 (d,  $^4J_{C-F} = 4,6$  Hz, C-1'), 71,8 (d,  $^5J_{C-F} = 9,6$  Hz, C-2' и C-5'), 70,1 (C-1''), 68,2 (C-3' и C-4'). Израчунато за C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>FFeN (331,05): C, 68,91; H, 4,26; F, 5,74; Fe, 16,86; N, 4,23%. Нађено: C, 68,96; H, 4,28%.

**4-Фероценил-7-флуорхинолин (197e').** Принос 57%; IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3079, 2922, 1623, 1576,



1516, 1458, 1421, 1290, 1119, 1106, 946, 872, 823; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  8,80 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-2), 8,56 (dd,  $J_{H-H} = 9,4$  Hz,  $J_{H-F} = 6,2$  Hz, 1H, H-5), 7,74 (dd,  $J_{H-F} = 10,1$  Hz,  $J_{H-H} = 2,7$  Hz, 1H, H-8), 7,60 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-3), 7,32 (ddd,  $J_{H-H} = 9,4, 2,7$  Hz,  $J_{H-F} = 8,0$  Hz, 1H, H-6), 4,71 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,49 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,16 (s, 5H, H-1''); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  162,6 (d,  $^1J_{C-F} = 250,1$  Hz, C-7), 150,5 (C-2), 149,9 (d,  $^3J_{C-F} = 12,3$  Hz, C-8a), 146,8 (d,  $^5J_{C-F} = 1,1$  Hz, C-4), 128,2 (d,  $^3J_{C-F} = 9,6$  Hz, C-5), 124,1 (d,  $^4J_{C-F} = 1,1$  Hz, C-4a), 121,1 (d,  $^6J_{C-F} = 2,2$  Hz, C-3), 116,2 (d,  $^2J_{C-F} = 24,8$  Hz, C-6), 113,3 (d,  $^2J_{C-F} = 19,8$  Hz, C-8), 82,8 (C-1'), 70,5 (C-2' и C-5'), 70,0 (C-1''), 69,5 (C-3' и C-4'). Израчунато за C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>FFeN (331,05): C, 68,91; H, 4,26; F, 5,74; Fe, 16,86; N, 4,23%. Нађено: C, 68,87; H, 4,23%.

4-Фероценил-5-хлорхиолин (**197и**). Принос 55%; Т.Т. = 138 °С; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3080,



1574, 1560, 1471, 1410, 1352, 1294, 1104, 1024, 1001, 980, 846, 817, 769;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,88 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, H-2), 8,14 (d,

$J = 4,5$  Hz, 1H, H-3), 8,05 (dd,  $J = 8,2, 1,5$  Hz, 1H, H-6), 7,54 (dd,  $J = 8,2,$

7,5 Hz, 1H, H-7), 7,49 (dd,  $J = 7,5, 1,5$  Hz, 1H, H-8), 4,58 (pseudo t,

$J = 1,9$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,39 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3' и H-4'),

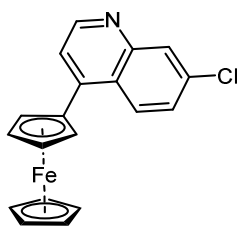
4,17 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  149,9 (C-8a), 149,2 (C-2), 145,6

(C-4), 130,8 (C-5), 129,5, 129,4 (C-6 и C-8), 128,5 (C-7), 127,3 (C-3), 126,3 (C-4a), 89,2

(C-1'), 72,6 (C-2' и C-5'), 69,8 (C-1''), 67,7 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClFeN}$

(347,02): C, 65,65; H, 4,06; Cl, 10,20; Fe, 16,06; N, 4,03%. Нађено: C, 65,59; H, 4,04%.

4-Фероценил-7-хлорхиолин (**197и'**). Принос 26%; IR (чисто,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3101, 3073, 2365,



1604, 1574, 1554, 1500, 1411, 1288, 1105, 1077, 1002, 868, 819, 791,

724;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,81 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-2),

8,52 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H-5), 8,11 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H, H-8), 7,62 (d,

$J = 4,6$  Hz, 1H, H-3), 7,49 (dd,  $J = 9,1, 2,2$  Hz, 1H, H-6), 4,73 (pseudo

t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,51 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3' и

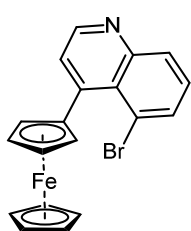
H-4'), 4,17 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  150,5 (C-2), 149,2 (C-8a),

146,8 (C-4), 134,9 (C-7), 128,9 (C-8), 127,3 (C-5), 126,8 (C-6), 125,5 (C-4a), 121,8 (C-3),

82,6 (C-1'), 70,5 (C-2' и C-5'), 70,1 (C-1''), 69,6 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClFeN}$

(347,02): C, 65,65; H, 4,06; Cl, 10,20; Fe, 16,06; N, 4,03%. Нађено: C, 65,71; H, 4,09%.

5-Бром-4-фероценилхиолин (**197л**). Принос 37%; Т.Т. = 136 °С; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3078,



2923, 2639, 2192, 1572, 1557, 1472, 1407, 1353, 1293, 1001, 975, 818,

772;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,87 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H, H-2),

8,16 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H, H-3), 8,09 (dd,  $J = 8,4, 1,0$  Hz, 1H, H-6), 7,74 (dd,

$J = 7,4, 1,0$  Hz, 1H, H-8), 7,45 (dd,  $J = 8,4, 7,4$  Hz, 1H, H-7), 4,61 (pseudo

t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,41 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-3' и H-4'),

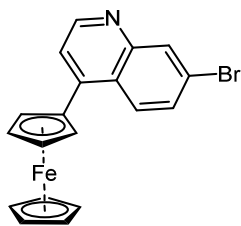
4,15 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  149,9 (C-8a), 148,9 (C-2), 146,6

(C-4), 133,6, 130,1 (C-6 и C-8), 129,0 (C-7), 127,6 (C-4a), 127,2 (C-3), 119,2 (C-5), 88,5

(C-1'), 73,1 (C-2' и C-5'), 69,9 (C-1''), 68,0 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrFeN}$

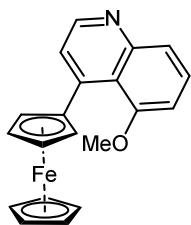
(390,97): C, 58,20; H, 3,60; Br, 20,38; Fe, 14,24; N, 3,57%. Нађено: C, 58,25; H, 3,63%.

7-Бром-4-фероценилхинолин (**197л'**). Принос 21%; IR (чисто,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3072, 2924, 2626,



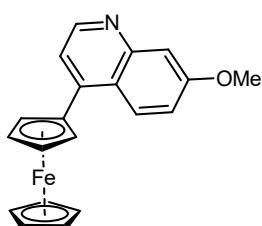
2171, 1600, 1573, 1497, 1411, 1105, 1067, 1035, 1004, 853, 817, 791;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,80 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H, H-2), 8,45 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H-5), 8,30 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H-8), 7,64 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H, H-3), 7,62 (dd,  $J = 9,1, 2,0$  Hz, 1H, H-6), 4,73 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,51 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,17 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  150,4 (C-2), 149,4 (C-4 или C-8a), 146,9 (C-4 или C-8a), 132,2 (C-8), 129,3 (C-6), 127,4 (C-5), 125,7 (C-4a), 123,3 (C-7), 121,9 (C-3), 82,5 (C-1'), 70,5 (C-2' и C-5'), 70,1 (C-1''), 69,7 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrFeN}$  (390,97): C, 58,20; H, 3,60; Br, 20,38; Fe, 14,24; N, 3,57%. Нађено: C, 58,24; H, 3,62%.

5-Метокси-4-фероценилхинолин (**197н**). Принос 16%; Т.Т. = 142 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):



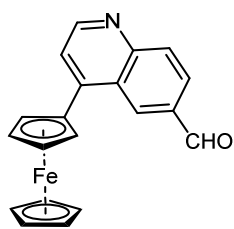
3079, 2927, 2650, 2168, 1613, 1582, 1471, 1455, 1302, 1278, 1251, 1105, 1058, 819, 763;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,81 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-2), 7,97 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-3), 7,75 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H-8), 7,57 (dd,  $J = 8,3, 7,7$  Hz, 1H, H-7), 6,79 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-6), 4,57 (pseudo t,  $J = 1,7$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,34 (pseudo t,  $J = 1,7$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,14 (s, 5H, H-1''), 3,62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  156,4 (C-5), 149,8 (C-8a), 148,7 (C-2), 146,2 (C-4), 129,2 (C-7), 125,3 (C-3), 122,2 (C-8), 120,1 (C-4a), 105,8 (C-6), 89,1 (C-1'), 71,8 (C-2' и C-5'), 69,9 (C-1''), 67,3 (C-3' и C-4'), 55,1 ( $\text{OCH}_3$ ). Израчунато за  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FeNO}$  (343,07): C, 69,99; H, 4,99; Fe, 16,27; N, 4,08; O, 4,66%. Нађено: C, 70,04; H, 5,02%.

7-Метокси-4-фероценилхинолин (**197н'**). Принос 54%; IR (чисто,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3093, 2922,



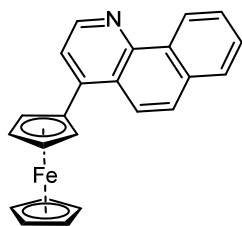
2402, 1617, 1576, 1515, 1466, 1427, 1297, 1228, 1207, 1127, 1026, 823;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8,72 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-2), 8,44 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H, H-5), 7,50 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-3), 7,44 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H, H-8), 7,19 (dd,  $J = 9,3, 2,6$  Hz, 1H, H-6), 4,72 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,46 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,15 (s, 5H, H-1''), 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  160,2 (C-7), 150,5 (C-8a), 149,7 (C-2), 146,3 (C-4), 127,0 (C-5), 122,1 (C-4a), 119,8 (C-3), 118,9 (C-6), 107,7 (C-8), 83,2 (C-1'), 70,4 (C-2' и C-5'), 70,0 (C-1''), 69,3 (C-3' и C-4'), 55,5 ( $\text{OCH}_3$ ). Израчунато за  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FeNO}$  (343,07): C, 69,99; H, 4,99; Fe, 16,27; N, 4,08; O, 4,66%. Нађено: C, 69,93; H, 4,97%.

4-Фероцилхинолин-6-карбалдехид (**206**). Принос 19%; Т.Т. = 147 °С; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):



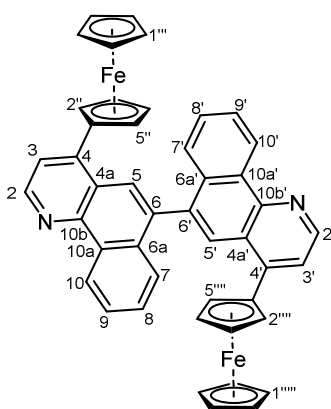
2954, 2918, 2850, 1730, 1699, 1686, 1606, 1577, 1509, 1194, 1127, 855, 816;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  10,23 (s, 1H, CHO), 9,25 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H, H-5), 8,91 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H, H-2), 8,23 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H-8), 8,16 (dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz, 1H, H-7), 7,70 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H, H-3), 4,81 (pseudo t,  $J = 1,7$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,58 (pseudo t,  $J = 1,7$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,21 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  191,8 (CHO), 152,0 (C-2), 151,5 (C-8a), 148,9 (C-4), 133,6 (C-6), 131,8 (C-5), 131,3 (C-8), 126,8 (C-7), 126,6 (C-4a), 122,4 (C-3), 82,1 (C-1'), 70,7 (C-2' и C-'), 70,3 (C-1''), 70,2 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FeNO}$  (341,05): C, 70,41; H, 4,43; Fe, 16,37; N, 4,11; O, 4,69%. Нађено: C, 70,36; H, 4,40%.

4-Фероцилбензо[*h*]хинолин (**197h**). Принос 46%; IR (чисто,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2959, 2919, 2850,



1730, 1619, 1576, 1516, 1461, 1409, 1370, 1105, 1013, 1001, 823, 800, 757;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  9,34 (br d\*,  $J = 8,0, 1,3, 0,8, 0,6$  Hz, 1H, H-10), 8,90 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H, H-2), 8,43 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H-5), 7,88 (m,  $J = 7,6, 1,3, 0,35$  Hz, 1H, H-7), 7,79 (br d\*,  $J = 9,2, 0,8, 0,35$  Hz, 1H, H-6), 7,76 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H, H-3), 7,72 (m,  $J = 8,0, 6,8, 1,3$  Hz, 1H, H-9), 7,69 (m,  $J = 7,6, 6,8, 1,3$  Hz, 1H, H-8), 4,74 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-2' и H-5'), 4,47 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-3' и H-4'), 4,16 (s, 5H, H-1'');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  147,7 (C-2), 146,9 (C-10b), 146,1 (C-4), 133,2 (C-6a), 131,8 (C-10a), 128,2 (C-8), 127,5 (C-7), 126,9 (C-9), 126,8 (C-6), 124,9 (C-10), 124,7 (C-4a), 123,2 (C-5), 122,8 (C-3), 83,5 (C-1'), 70,7 (C-2' и C-5'), 70,0 (C-1''), 69,3 (C-3' и C-4'). Израчунато за  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FeN}$  (363,07): C, 76,05; H, 4,72; Fe, 15,37; N, 3,86%. Нађено: C, 76,11; H, 4,74%.

4,4'-Дифероцил-6,6'-бибензо[*h*]хинолин (**208**). Принос 29%; Т.Т. = 209 °С; IR (KBr,  $\nu$ ,



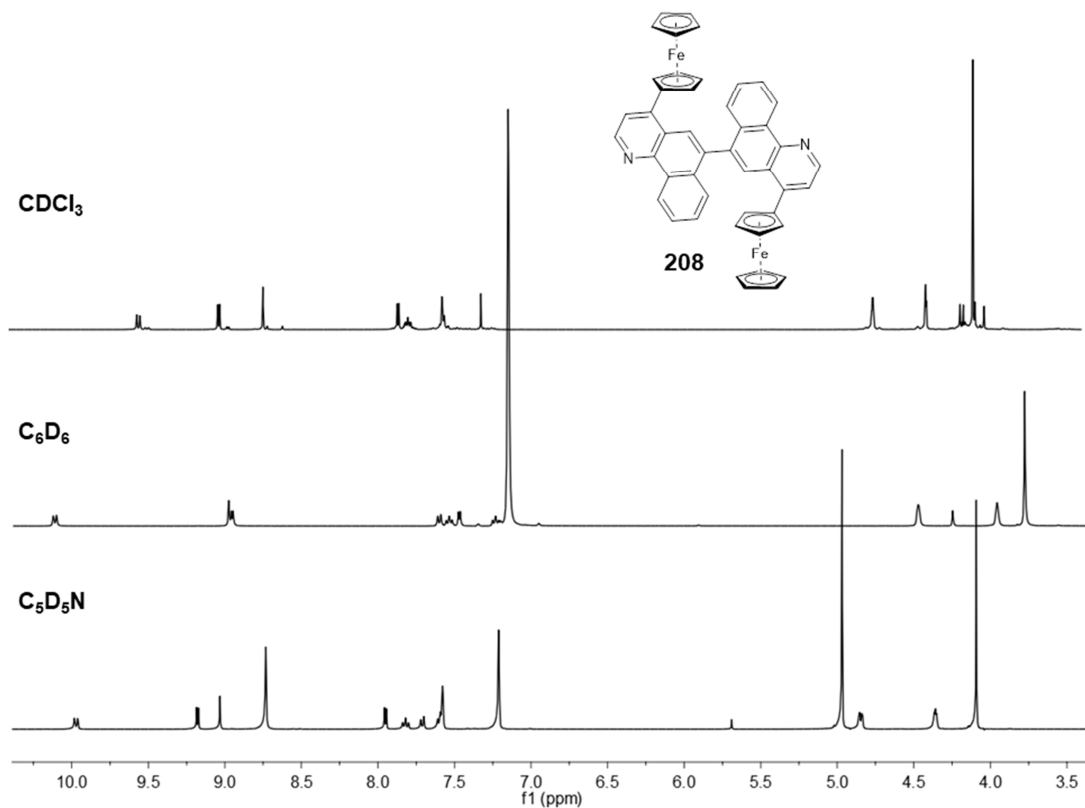
$\text{cm}^{-1}$ ): 3079, 2921, 2849, 2403, 1920, 1735, 1578, 1518, 1461, 1389, 1107, 1014, 1001, 818; Израчунато за  $\text{C}_{46}\text{H}_{32}\text{Fe}_2\text{N}_2$  (724,13): C, 76,26; H, 4,45; Fe, 15,42; N, 3,87%. Нађено: C, 76,25; H, 4,43%.

**NMR карактеризација једињења 208\* у  $\text{CDCl}_3$ .**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  9,49 (br d,  $J = 8,1, 1,2, 0,7$  Hz, 2H, H-10 и H-10'), 8,97 (d, 4,8 Hz, 2H, H-2 и H-2'), 8,68 (s, 2H, H-5 и H-5'), 7,80 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H, H-3 и H-3'), 7,73 (m,  $J = 8,1, 6,8, 0,9$  Hz, 2H, H-9 и H-9'), 7,515 (m,  $J = 8,2, 0,9, 0,7$  Hz, 2H, H-7 и H-7'), 7,501 (m,

$J = 8,2, 6,8, 1,2$  Hz, 2H, H-8 и H-8'), 4,705 (pseudo quartet,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-2" и H-2'''), 4,698 (pseudo quartet,  $J = 1,8$  Hz, 2H, H-5" и H-5'''), 4,35 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 4H, H-3", H-3''', H-4" и H-4'''), 4,04 (s, 10H, H-1''''-5'''' и H-1''''-5''''');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  148,0 (C-2 и C-2'), 146,9 (C-10b и C-10b'), 146,3 (C-4 и C-4'), 137,1 (C-6 и C-6'), 133,1 (C-6a и C-6a'), 131,8 (C-10a и C-10a'), 128,4 (C-8 и C-8'), 127,0 (C-9 и C-9'), 126,5 (C-7 и C-7'), 125,2 (C-10 и C-10'), 124,2 (C-4a и C-4a'), 124,8 (C-5 и C-5'), 123,0 (C-3 и C-3'), 83,2 (C-1" и C-1'''), 70,7, 70,6 (C-2", C-2''', C-5" и C-5'''), 70,0 (C-1''''-5'''' и C-1''''-5'''''), 69,5, 69,4 (C-3", C-3''', C-4" и C-4'''). \* - Главни ротамер.

**NMR карактеризација једињења 208 у  $\text{C}_6\text{D}_6$ .**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , ppm)  $\delta$  10,12 (br d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, H-10 и H-10'), 8,98 (s, 2H, H-5 и H-5'), 8,96 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H, H-2 и H-2'), 7,61 (br d,  $J = 8,1$  Hz, H-7 и H-7'), 7,54 (br t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H-9 и H-9'), 7,48 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H, H-3 и H-3'), 7,24 (br t,  $J = 7,5$  Hz, H-8 и H-8'), 4,48 (br s, 4H, H-2", H-2''', H-5" и H-5'''), 3,96 (br s, 4H, H-3", H-3''', H-4" и H-4'''), 3,78 (s, 10H, H-1''''-5'''' и H-1''''-5''''');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , ppm)  $\delta$  148,6 (C-2 и C-2'), 147,8, 146,1, 137,9, 133,8 (C-6a и C-6a'), 133,0, 128,9 (C-8 и C-8'), 127,5 (C-9 и C-9'), 126,9 (C-7 и C-7'), 126,2 (C-10 и C-10'), 125,3 (C-5 и C-5'), 124,7 (C-4a и C-4a'), 123,3 (C-3 и C-3'), 83,8 (C-1" и C-1'''), 71,0, 70,7 (C-2", C-2''', C-5" и C-5'''), 70,2 (C-1''''-5'''' и C-1''''-5'''''), 69,7, 69,7 (C-3", C-3''', C-4" и C-4''').

**NMR карактеризација једињења 208 у  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ .**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , ppm)  $\delta$  9,97 (dd,  $J = 8,3, 0,7$  Hz, 2H, H-10 и H-10'), 9,18 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H, H-2 и H-2'), 9,03 (s, 2H, H-5 и H-5'), 7,95 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H, H-3 и H-3'), 7,82 (ddd,  $J = 8,2, 6,9, 1,2$  Hz, 2H, H-9 и H-9'), 7,71 (br d,  $J = 7,7$  Hz, 2H, H-7 и H-7'), 7,59 (ddd,  $J = 8,2, 6,9, 1,2$  Hz, 2H, H-8 и H-8'), 4,85 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 2H, H-2" и H-2'''), 4,84 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 2H, H-5" и H-5'''), 4,39 – 4,33 (m, 4H, H-3", H-3''', H-4" и H-4'''), 4,09 (s, 10H, H-1''''-5'''' и H-1''''-5''''');  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, Pyр, ppm)  $\delta$  148,9 (C-2 и C-2'), 147,4 (C-10b и C-10b'), 146,7 (C-4 и C-4'), 137,5 (C-6 и C-6'), 133,6 (C-6a и C-6a'), 132,8 (C-10a и C-10a'), 129,0 (C-8 и C-8'), 127,6 (C-9 и C-9'), 126,9 (C-7 и C-7'), 126,0 (C-10 и C-10'), 125,5 (C-5 и C-5'), 124,6 (C-4a и C-4a'), 123,8 (C-3 и C-3'), 83,6 (C-1" и C-1'''), 71,3 (C-2" и C-2'''), 71,0 (C-5" и C-5'''), 70,5 (C-1''''-5'''' и C-1''''-5'''''), 70,2, 70,14 (C-3", C-3''', C-4" и C-4''').



Слика 4.1. <sup>1</sup>H NMR спектри димера **208** снимљени у различити деутерисаним растварачима

## 4.7 3-Арил-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имини

### 4.7.1 Генералне процедуре

#### 4.7.1.1 Општи поступак

У једногрили балон од 10 mL одмери се 335 mg (1 mmol) 1,3-аминоалкохола (**204a**) и 0,144 mL (1,2 mmol) фенил-изотиоцијаната. Реакциона смеша се изложи дејству ултразвучних таласа и ток реакције прати помоћу танкослојне хроматографије (TLC). Када се реакција заврши (око 2 h), у реакциону смешу дода се вода (20 ml) и производ екстрахује дихлорметаном (2 × 30 mL). Органски слојеви се споје, исперу водом, засићеним раствором NaCl и суше преко анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растварач се уклони дестилацијом, а производ **209a** се пречисти хроматографијом на стубу силика-гела (*n*-хексан/етил-ацетат = 7 : 3 (v/v)). У епрувету са пречишћеним производом **209a** дода се 1 mL сирћетне киселине. Реакциона смеша се постави у ултразвучно купатило и изложи једночасовном дејству ултразвучних таласа. Реакциона смеша се потом неутралише помоћу NaHCO<sub>3</sub> (лакмус папир) и производ екстрахује дихлорметаном (2 × 30 mL).

Органски слојеви се споје, исперу са водом и засићеним раствором NaCl и суше изнад анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Након уклањања растварача дестилацијом, производ је пречишћен хроматографијом на стубу силика-гела (*n*-хексан / етил-ацетат = 7 : 3 (v/v)).

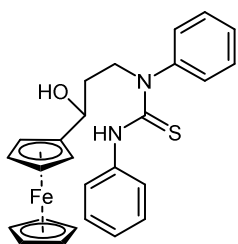
#### 4.7.1.2 *One-pot* поступак

У једногрили балон од 10 mL одмери се 1 mmol одговарајућег 1,3-аминоалкохола **204a-j, m-n** и 0,18 mL (1,5 mmol) фенил-изотиоцијаната а потом се реакциона смеша изложи дејству ултразвучних таласа. Учинак реакције прати се помоћу TLC-а. Пошто се реакција заврши, у балон се дода сирћетна киселина (1 mL) и реакциона смеша се изложи једночасовном дејству ултразвучних таласа. Након тога, реакциона смеша се неутралише засићеним воденим раствором NaHCO<sub>3</sub> (лакмус папир) и производ **198a-j, m-n** екстрахује са дихлорметаном (2 × 30 mL). Органски слојеви се споје, исперу са водом, засићеним раствором NaCl и суше изнад анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растварач се уклони дестилацијом, а производ **198a-j, m-n** пречисти хроматографијом на стубу силика-гела (*n*-хексан / етил-ацетат = 7 : 3 (v/v)).

#### 4.7.2 Спектрална карактеризација

Структуре једињења **209a** и 1,3-тиазинан-2-имина **198a-j, m-n** су потврђене анализом IR, <sup>1</sup>H NMR и <sup>13</sup>C NMR спектра.

*1,3-Дифенил-1-(3-фероценил-3-хидроксипропил)тиоуреа (209a)* Принос: 87%; IR

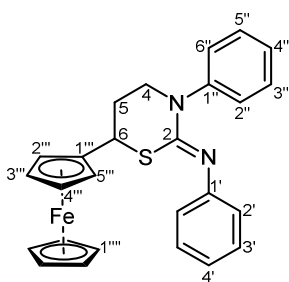


(чисто,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3374, 2921, 1734, 1595, 1508, 1381, 1340, 696; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,57 – 7,39 (m, 3H, Ph), 7,38 – 7,26 (m, 4H, Ph), 7,26 – 7,10 (m, 2H, Ph), 7,08 – 7,01 (m, 1H, Ph), 5,00 – 4,75 (m, 1H, CHOH), 4,56 (br d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, OH), 4,28 – 4,00 (m, 11H, преклопљени сигнали фероценских протона и CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,37

(br s, 1H, NH), 2,23 – 2,02 (m, 1H, CH(OH)CHaHbCH<sub>2</sub>N), 1,99 – 1,79 (m, 1H, CH(OH)CHaHbCH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  181,4, 141,0, 139,0, 130,6, 128,8, 128,3, 127,8, 125,8, 125,5, 92,5, 68,3, 67,6, 67,5, 66,2, 66,1, 52,0, 35,5. Израчунато за C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>FeN<sub>2</sub>OS: C, 66,39; H, 5,57; Fe, 11,87; N, 5,95; O, 3,40; S, 6,82%. Нађено: C, 66,42; H, 5,56%.

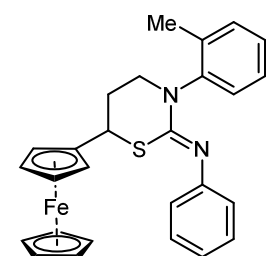
*N,3-Дифенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имин (198a)*. Принос: 79%, Т.Т. 111 °C; IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3450, 2920, 1604, 1574, 1493, 1413, 1261, 695; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





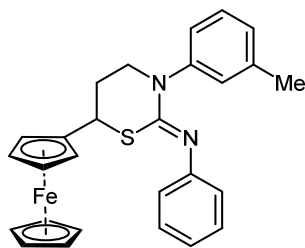
$\delta$  7,41 – 7,35 (m, 4H, Ph), 7,23 – 7,14 (m, 3H, Ph), 6,97 – 6,91 (m, 1H, Ph), 6,85 – 6,80 (m, 2H, Ph), 4,30 (dd,  $J = 10,1, 4,6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,22 (dt,  $J = 2,5, 1,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ , Cp), 4,16 – 4,14 (m, 1H,  $\text{CH}$ , Cp), 4,14 – 4,12 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,11 (s, 5H, Cp), 3,85 – 3,80 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,54 (pseudo dq,  $J = 13,8, 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ ), 2,33 – 2,22 (m, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,6, 149,5, 146,5, 129,0, 128,4, 126,3, 125,7, 122,5, 122,3, 88,7, 68,8, 68,2, 68,0, 67,5, 66,7, 50,8, 42,9, 33,5. Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{S}$ : C, 69,03; H, 5,35; Fe, 12,34; N, 6,19; S, 7,09%. Нађено: C, 69,06; H, 5,37%. Применом *one-pot* поступка производ **198a** је добијен у приносу од 84%.

3-(*o*-Толлил)-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имин (**198б**). Принос: 77%, Т.Т. 132 °С;



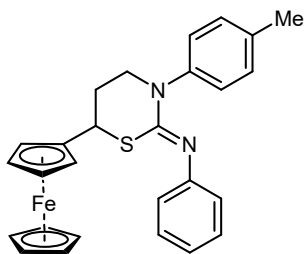
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3444, 2923, 1605, 1568, 1490, 1320, 696;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 – 7,23 (m, 3H, Ar), 7,21 – 7,13 (m, 3H, Ar), 6,95 – 6,89 (m, 1H, Ar), 6,83 – 6,77 (m, 2H, Ar), 4,38 – 4,28 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,27 – 4,23 (m, 1H,  $\text{CH}$ , Cp), 4,18 – 4,12 (m, 3H,  $3 \times \text{CH}$ , Cp), 4,12 (s, 5H, Cp), 3,86 – 3,50 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,61 – 2,50 (m, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ ), 2,40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,34 – 2,21 (m, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,7, 145,3, 135,5, 131,0, 128,3, 127,3, 127,2, 127,1, 122,9, 122,7, 122,4, 88,6, 68,8, 68,1, 68,0, 67,5, 66,7, 50,6, 42,8, 33,8, 18,2. Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{S}$ : C, 69,53; H, 5,62; Fe, 11,97; N, 6,01; S, 6,87%. Нађено: C, 69,59; H, 5,60%.

3-(*m*-Толлил)-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имин (**198в**). Принос: 85%, Т.Т. 151 °С;



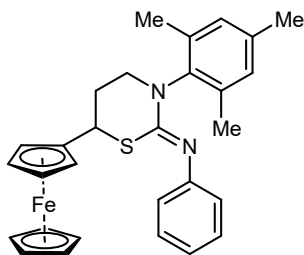
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3665, 2919, 1604, 1591, 1575, 1489, 1279, 1207, 694;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 – 7,23 (m, 1H, Ar), 7,22 – 7,16 (m, 4H, Ar), 7,01 – 6,97 (m, 1H, Ar), 6,97 – 6,91 (m, 1H, Ar), 6,86 – 6,80 (m, 2H, Ar), 4,29 (dd,  $J = 10,1, 4,5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,23 – 4,21 (m, 1H,  $\text{CH}$ , Cp), 4,16 – 4,11 (m, 3H,  $3 \times \text{CH}$ , Cp), 4,10 (s, 5H, Cp), 3,84 – 3,76 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,57 – 2,49 (m, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ ), 2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,32 – 2,19 (m, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,7, 149,6, 146,4, 138,9, 128,9, 128,4, 126,9, 126,6, 123,5, 122,5, 122,4, 88,7, 68,8, 68,2, 68,0, 67,5, 66,7, 51,0, 42,9, 33,5, 21,5. Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{S}$ : C, 69,53; H, 5,62; Fe, 11,97; N, 6,01; S, 6,87%. Нађено: C, 69,49; H, 5,64%.

3-(*p*-Толлил)-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имин (**198г**). Принос: 77%, Т.Т. 159 °С;



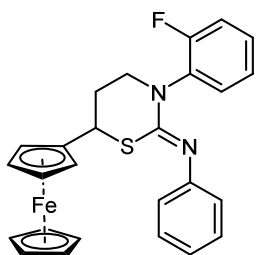
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3469, 2920, 1611, 1583, 1512, 1416, 1272, 1155, 823, 695;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 – 7,24 (m, 2H, Ar), 7,21 – 7,15 (m, 4H, Ar), 6,96 – 6,90 (m, 1H, Ar), 6,83 – 6,79 (m, 2H, Ar), 4,29 (dd,  $J = 10,1, 4,6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,22 (dt,  $J = 2,5, 1,3$  Hz, 1H, CH, Cp), 4,16 – 4,14 (m, 1H, CH, Cp), 4,13 – 4,11 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,10 (s, 5H, Cp), 3,82 – 3,76 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,53 (pseudo dq,  $J = 13,7, 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,27 (dddd,  $J = 13,7, 10,1, 6,7, 3,5$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,5, 149,7, 143,9, 135,4, 129,7, 128,3, 126,2, 122,4, 122,4, 88,8, 68,8, 68,2, 68,0, 67,5, 66,7, 51,0, 42,8, 33,5, 21,0;. Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{S}$ : C, 69,53; H, 5,62; Fe, 11,97; N, 6,01; S, 6,87%. Нађено: C, 69,50; H, 5,65%.

3-(Мезитил)-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имин (**198д**). Принос: 63%, Т.Т. 155 °С;



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3437, 2909, 1611, 1578, 1476, 1408, 1320, 1257, 1156, 841, 694;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,18 – 7,08 (m, 2H, Ar), 6,92 – 6,86 (m, 3H, Ar), 6,80 – 6,72 (m, 2H, Ar), 4,26 (dd,  $J = 10,3, 3,6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,23 – 4,20 (m, 1H, CH, Cp), 4,14 – 4,11 (m, 1H, CH, Cp), 4,11 – 4,08 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,08 (s, 5H, Cp), 3,57 (ddd,  $J = 12,9, 10,6, 2,8$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}$ ), 3,42 (ddd,  $J = 12,9, 5,2, 3,5$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}$ ), 2,54 – 2,46 (m, 1H,  $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,27 – 2,18 (преклопљени m, 1H,  $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,1, 149,6, 141,0, 136,7, 135,0, 134,9, 129,4, 129,3, 128,2, 122,9, 122,1, 88,6, 68,7, 68,1, 68,0, 67,5, 66,5, 48,9, 42,6, 33,5, 21,0, 18,2, 18,1. Израчунато за:  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FeN}_2\text{S}$ : C, 70,44; H, 6,12; Fe, 11,29; N, 5,67; S, 6,48%. Нађено: C, 70,39; H, 6,09%.

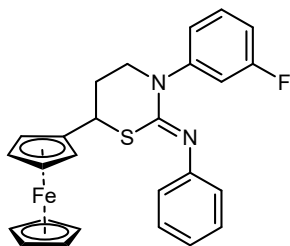
*N*-Фенил-6-фероценил-3-(2-флуорфенил)-1,3-тиазинан-2-имин (**198ђ**). Принос: 59%,



Т.Т. 156 °С; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3428, 2918, 1693, 1614, 1570, 1497, 1487, 1320, 756, 693;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 – 7,35 (m, 1H, Ar), 7,24 – 7,10 (m, 5H, Ar), 6,97 – 6,91 (m, 1H, Ar), 6,85 – 6,80 (m, 2H, Ar), 4,33 (dd,  $J = 10,2, 4,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,25 (dt,  $J = 2,5, 1,3$  Hz, 1H, CH, Cp), 4,17 – 4,12 (m, 3H,  $3 \times \text{CH}$ , Cp), 4,11 (s, 5H, Cp), 3,83 – 3,69 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,57 (pseudo ddt,  $J = 13,7, 5,6, 4,0$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,36 – 2,25 (m, 1H,  $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

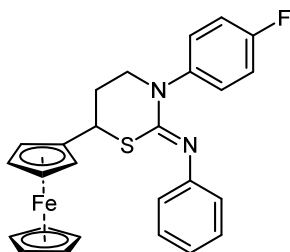
$\delta$  157,7 (d,  $J_{C-F} = 250,0$  Hz), 151,9, 149,5, 133,8 (d,  $J_{C-F} = 12,4$  Hz), 128,9 (d,  $J_{C-F} = 1,9$  Hz), 128,4, 127,9 (d,  $J_{C-F} = 8,0$  Hz), 124,7 (d,  $J_{C-F} = 3,6$  Hz), 122,6, 122,4, 116,6 (d,  $J_{C-F} = 20,2$  Hz), 88,6, 68,8, 68,2, 68,0, 67,6, 66,8, 50,5, 42,9, 33,5. Израчунато за  $C_{26}H_{23}FFeN_2S$ : C, 66,39; H, 4,93; F, 4,04; Fe, 11,87; N, 5,96; S, 6,82%. Нађено: C, 66,42; H, 4,89%.

*N*-Фенил-6-фероценил-3-(3-флуорфенил)-1,3-тиазинан-2-имин (**198е**). Принос: 61%,



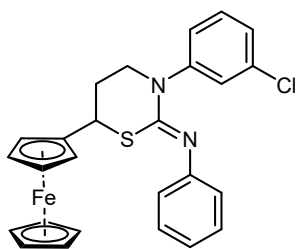
Т.Т. 148 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3368, 3077, 2916, 1607, 1589, 1562, 1485, 1322, 1201, 691;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,34 – 7,26 (m, 1H, Ar), 7,24 – 7,11 (m, 4H, Ar), 6,99 – 6,93 (m, 1H, Ar), 6,90 – 6,80 (m, 3H, Ar), 4,29 (dd,  $J = 10,1, 4,6$  Hz, 1H,  $CH_2CH-S$ ), 4,22 – 4,19 (m, 1H, CH, Cp), 4,17 – 4,14 (m, 1H, CH, Cp), 4,14 – 4,11 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,10 (s, 5H, Cp), 3,83 – 3,78 (m, 2H,  $CHCH_2CH_2N$ ), 2,55 (pseudo dq,  $J = 13,9, 4,6$  Hz, 1H,  $CHCHaHbCH_2N$ ), 2,31 – 2,21 (m, 1H,  $CHCHaHbCH_2N$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  162,8 (d,  $J_{C-F} = 245,9$  Hz), 152,6, 147,8 (d,  $J_{C-F} = 9,9$  Hz), 149,2, 129,9 (d,  $J_{C-F} = 9,4$  Hz), 128,5, 122,8, 122,1, 121,6 (d,  $J_{C-F} = 3,3$  Hz), 113,5 (d,  $J_{C-F} = 22,9$  Hz), 112,4 (d,  $J_{C-F} = 21,2$  Hz). 88,4, 68,8, 68,3, 68,1, 67,5, 66,7, 50,6, 42,8, 33,5. Израчунато за  $C_{26}H_{23}FFeN_2S$ : C, 66,39; H, 4,93; F, 4,04; Fe, 11,87; N, 5,96; S, 6,82%. Нађено: C, 66,44; H, 4,95%.

*N*-Фенил-6-фероценил-3-(4-флуорфенил)-1,3-тиазинан-2-имин (**198ж**). Принос: 77%,



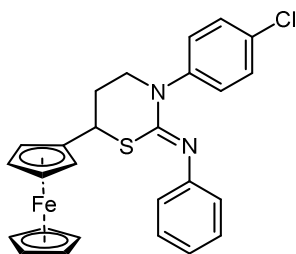
Т.Т. 174 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3444, 2867, 1607, 1578, 1508, 1319, 1217, 1154, 825, 695;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,37 – 7,30 (m, 2H, Ar), 7,23 – 7,17 (m, 2H, Ar), 7,10 – 7,03 (m, 2H, Ar), 6,97 – 6,92 (m, 1H, Ar), 6,83 – 6,78 (m, 2H, Ar), 4,30 (dd,  $J = 10,2, 4,5$  Hz, 1H,  $CH_2CH-S$ ), 4,22 (dt,  $J = 2,5, 1,3$  Hz, 1H, CH, Cp), 4,17 – 4,15 (m, 1H, CH, Cp), 4,15 – 4,12 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,11 (s, 5H, Cp), 3,82 – 3,75 (m, 2H,  $CHCH_2CH_2N$ ), 2,55 (pseudo dq,  $J = 9,3, 4,3$  Hz, 1H,  $CHCHaHbCH_2N$ ), 2,28 (dddd,  $J = 13,7, 10,2, 7,9, 5,8$  Hz, 1H,  $CHCHaHbCH_2N$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160,4 (d,  $J_{C-F} = 245,1$  Hz), 152,6, 149,4, 142,4 (d,  $J_{C-F} = 3,4$  Hz), 128,5, 128,2 (d,  $J_{C-F} = 8,5$  Hz), 115,9 (d,  $J_{C-F} = 22,6$  Hz), 122,6, 122,3, 88,6, 68,8, 68,3, 68,1, 67,5, 66,7, 51,2, 42,9, 33,6. Израчунато за  $C_{26}H_{23}FFeN_2S$ : C, 66,39; H, 4,93; F, 4,04; Fe, 11,87; N, 5,96; S, 6,82%. Нађено: C, 66,33; H, 4,95%.

*N*-Фенил-6-фероценил-3-(3-хлорфенил)-1,3-тиазинан-2-имин (**198и**). Принос: 52 %; IR (чисто,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3434, 2922, 1601, 1575, 1474, 1317, 1150, 767, 695;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,45 – 7,43 (m, 1H, Ar), 7,36 – 7,33 (m, 2H, Ar), 7,30 – 7,25 (m, 2H, Ar), 7,22 –



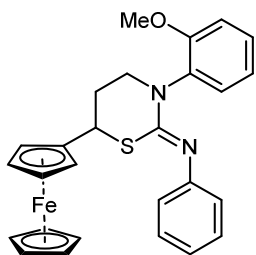
7,18 (m, 1H, Ar), 7,05 – 6,99 (m, 1H, Ar), 6,92 – 6,86 (m, 2H, Ar), 4,34 (dd,  $J = 10,2, 4,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,26 (dt,  $J = 2,5, 1,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ , Cp), 4,23 – 4,20 (m, 1H,  $\text{CH}$ , Cp), 4,20 – 4,17 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,16 (s, 5H, Cp), 3,89 – 3,79 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,59 (pseudo dq,  $J = 13,9, 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ ), 2,31 (dddd,  $J = 13,6, 10,2, 7,5, 6,1$  Hz, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,7, 149,2, 147,5, 134,3, 129,9, 128,6, 126,5, 125,8, 124,7, 122,8, 122,2, 88,5, 68,9, 68,4, 68,2, 67,6, 66,8, 50,7, 42,9, 33,5. Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClFeN}_2\text{S}$ : C, 64,15; H, 4,76; Cl, 7,28; Fe, 11,47; N, 5,75; S, 6,59%. Нађено: C, 64,20; H, 4,81%.

*N*-Фенил-6-фероценил-3-(4-хлорфенил)-1,3-тиазинан-2-имин (**198j**). Принос: 75 %, Т.Т.



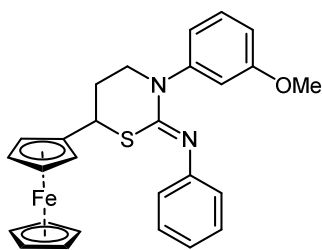
191 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 2867, 1603, 1575, 1490, 1318, 1274, 1154, 824, 697;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 – 7,29 (m, 4H, Ar), 7,24 – 7,17 (m, 2H, Ar), 6,99 – 6,92 (m, 1H, Ar), 6,84 – 6,78 (m, 2H, Ar), 4,31 (dd,  $J = 10,1, 4,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,22 (dt,  $J = 2,5, 1,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ , Cp), 4,18 – 4,15 (m, 1H,  $\text{CH}$ , Cp), 4,15 – 4,12 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,11 (s, 5H, Cp), 3,83 – 3,78 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,56 (pseudo dq,  $J = 13,8, 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ ), 2,28 (pseudo ddt,  $J = 13,7, 10,2, 6,6$  Hz, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,6, 149,2, 144,9, 131,0, 129,2, 128,5, 127,6, 122,7, 122,2, 88,5, 68,8, 68,3, 68,1, 67,5, 66,7, 50,8, 42,9, 33,5;. Израчунато за  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClFeN}_2\text{S}$ : C, 64,15; H, 4,76; Cl, 7,28; Fe, 11,47; N, 5,75; S, 6,59%. Нађено: C, 64,17; H, 4,79%.

3-(2-Метоксифенил)-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имин (**198м**). Принос: 77%,



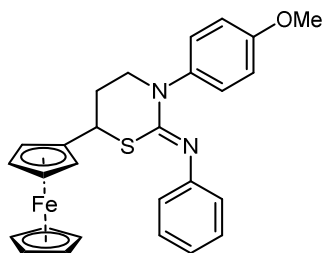
Т.Т. 97 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3458, 2921, 1640, 1575, 1496, 1268, 1154, 745, 695;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 – 7,30 (m, 1H, Ar), 7,24 – 7,14 (m, 3H, Ar), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 6,94 – 6,88 (m, 1H, Ar), 6,82 – 6,77 (m, 2H, Ar), 4,31 (dd,  $J = 10,1, 4,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,26 (dt,  $J = 2,4, 1,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ , Cp), 4,17 – 4,13 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4,13 – 4,10 (преклопљен m, 1H,  $\text{CH}$ , Cp), 4,12 (s, 5H, Cp), 3,92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,76 – 3,61 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,57 – 2,49 (m, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ ), 2,38 – 2,23 (m, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154,7, 152,0, 150,1, 135,1, 129,1, 128,3, 128,0, 122,7, 122,2, 121,2, 112,5, 89,2, 68,8, 68,1, 67,9, 67,6, 66,7, 55,7, 50,4, 42,8, 33,4. Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{OS}$ : C, 67,22; H, 5,43; Fe, 11,58; N, 5,81; O, 3,32; S, 6,65%. Нађено: C, 67,24; H, 5,41%.

3-(3-Метоксифенил)-N-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имин (**198н**). Принос: 89%;



IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 2919, 1606, 1574, 1489, 1320, 1209, 1164, 694;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, Ar), 7,22 – 7,16 (m, 2H, Ar), 7,00 – 6,92 (m, 3H, Ar), 6,87 – 6,80 (m, 2H, Ar), 6,76 – 6,68 (m, 1H, Ar), 4,33 – 4,25 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,23 – 4,20 (m, 1H, CH, Cp), 4,17 – 4,11 (m, 3H, 3  $\times$  CH, Cp), 4,10 (s, 5H, Cp), 3,88 – 3,75 (преклопљен m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,57 – 2,48 (m, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ ), 2,35 – 2,17 (m, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,0, 152,7, 149,4, 147,6, 129,6, 128,4, 122,6, 122,3, 118,6, 112,5, 111,2, 88,6, 68,8, 68,2, 68,0, 67,5, 66,7, 55,3, 50,9, 42,8, 33,5. Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{OS}$ : C, 67,22; H, 5,43; Fe, 11,58; N, 5,81; O, 3,32; S, 6,65%. Нађено: C, 67,19; H, 5,46%.

3-(4-Метоксифенил)-N-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имин (**198њ**). Принос: 75%;



Т.Т. 153 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3445, 2934, 1610, 1576, 1507, 1247, 1228, 1023, 827, 695;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 – 7,25 (m, 2H, Ar), 7,21 – 7,15 (m, 2H, Ar), 6,95 – 6,87 (m, 3H, Ar), 6,84 – 6,78 (m, 2H, Ar), 4,26 (dd,  $J = 10,2, 4,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH-S-}$ ), 4,20 (dt,  $J = 2,4, 1,2$  Hz, 1H, CH, Cp), 4,14 – 4,12 (m, 1H, CH, Cp), 4,12 – 4,10 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,09 (s, 5H, Cp), 3,80 – 3,71 (преклопљен m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,54 – 2,46 (m, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ ), 2,24 (dddd,  $J = 13,7, 10,2, 7,9, 5,9$  Hz, 1H,  $\text{CHCHaHbCH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,4, 152,5, 149,7, 139,4, 128,3, 127,6, 122,4, 122,3, 114,4, 88,7, 68,8, 68,2, 68,0, 67,5, 66,7, 55,4, 51,3, 42,8, 33,5; Израчунато за  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{OS}$ : C, 67,22; H, 5,43; Fe, 11,58; N, 5,81; O, 3,32; S, 6,65%. Нађено: C, 67,23; H, 5,45%.

## Извод

У оквиру овог рада испитан је синтетички потенцијал 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она као прекурсора у синтези нових хетероцикличних деривата фероцена. Истраживања током израде ове дисертације обухватила су синтезу полазних супстрата (одговарајућих Манихових база) и развој методологија за њихову синтетичку трансформацију до одговарајућих хетероцикличних система. За синтезу 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она **194** коришћена је једноставна метода, која је претходно развијена у нашој лабораторији [7]. Поменути протокол обухвата аза-Мајклову реакцију акрилоилфероцена (**200**) (добијеног Фридел-Крафтсовим ациловањем) као Мајкловог акцептора и ароматичних амина (супституисаних анилина) као донора. Реакција се изводила у ултразвучној кади, применом глине – монтморилонита К-10 као катализатора и без присуства растварача. Одговарајући β-аминокетони **194** добијени су у високим приносима (до 88%). Спектрални подаци за Манихове базе **194a-j** су у складу са литературним подацима [6, 7], док су новосинтетисана једињења **194k-h** (припремљена за потребе ове дисертације) у потпуности окарактерисана стандардним спектроскопским методама.

3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они **194** су препознати као погодни полазни супстрати за добијање сложених ацикличних система и хетероцикличних једињења која садрже фероценско језгро захваљујући хемијским особинама присутне карбонилне и амино-групе. Стога, у овом раду су развијене и детаљно описане синтетичке методе за припрему деривата фероцена полазећи од одговарајућих β-аминокетона **194**, а са циљем затварања хетероцикличних прстенова:

- 1-Арил-3-фенил-4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1*H*)-она;
- 4-Фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолина;
- 4-Фероценилхинолина;
- 3-Арил-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имина.

Синтеза прве серије једињења – фероценских деривата пиримидин-2(1*H*)-она планирана је интрамолекулском циклизацијом одговарајућих ацикличних 1,3-кетоуреа – 1-арил-3-фенил-1-(3-фероценил-3-оксопропил)уреа **201**. Стога је осмишљена и изведена њихова синтеза. 1,3-Кетоуреа **201** су добијене применом ефикасног и једноставног протокола уз употребу једноставне опреме. Овај протокол се заснивао на

реакцији између одговарајућих 1,3-аминокетона **194** и фенил-изоцијаната (реакција је потпомогнута ултразвучном ирадијацијом). Успешно су оптимизовани реакциони услови и циљана једињења **201** добијена су у високим приносима (до 99%). Како о овој групи једињења нису пронађени подаци у литератури, њиховој структурној карактеризацији је посвећена посебна пажња. Новосинтетисана једињења су изолована и детаљно окарактерисана физичким и спектроскопским подацима (тачке топљења, микроанализа, IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR), а чак три једињења (**201в**, **201г** и **201ј**) су била подесна за рендгенску структурну анализу, па им је на тај начин недвосмислено потврђена структура. Редокс особине свих фероценских деривата 1,3-кетоуреа **201** испитане су техником цикличне волтаметрије. Нађено је да у прозору потенцијала од 0,000-1,300 V једину електрофору у њиховој структури представља фероценско језгро. 1,3-Кетоуреа **201а-г** показују само један оксидациони (на 0,839-0,928 V) и један редукциони талас (на 0,693-0,754 V) који су на знатно вишем потенцијалу од вредности потенцијала за несупституисани фероцен. Овако електрохемијско понашање се приписује утицају електрон-привлачне карбонилне групе која је директно везана за фероценил-групу. Такође, електрохемијска мерења су показала да је редокс процес контролисан дифузијом и указала на квази-реверзибилну природу система. Фероценски деривати 1,3-кетоуреа **201** препознати су као погодни синтетички интермедијери за интрамолекулску циклизацију и грађење пиримидин-2(1H)-онског прстена. Нажалост, сви покушаји да се оствари синтеза хетероцикличних деривата **202** полазећи од **201** били су неуспешни, због чега је изабран алтернативни приступ.

Синтеза деривата пиримидин-2(1H)-она је поново детаљно испланирана полазећи од Манихових база **194**. Након још неких неуспешних покушаја добијени су деривати пиримидин-2(1H)-она типа **195**. Развијена је нова метода која је обухватала редукцију полазних Манихових база **194** до одговарајућих 1,3-аминоалкохола **204**, а потом сукцесивно третирање **204** фенил-изоцијанатом и сирћетном киселином. Реакција је извођена тако што је смеша алкохола **204** и фенил-изоцијаната хомогенизована и изложена дејству ултразвучног зрачења. Након озрачивања у кратком временском периоду (30 минута), у реакциону смешу је додата сирћетна киселина и озрачивање настављено (90 минута). Применом овог *one-pot* протокола, седамнаест нових фероценил-деривата пиримидин-2(1H)-она **195а-њ** је добијено у одличним приносима (до 99%). Синтеза се одиграва преко интермедијерних  $\beta$ -хидроксиуреа **205** које настају реакцијом редукованих Манихових база **204** и фенил-изоцијаната.  $\beta$ -Хидроксиуреа **205** у присуству сирћетне киселине подлежу

интрамолекулској циклизацији градећи производе **195**. Формирање интермедијера **205а-њ** потврђено је детаљном анализом  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектра реакционе смеше на примеру формирања интермедијера **205j**. Такође, структуре свих синтетисаних цикличних уреа **195а-њ** потврђене су детаљном анализом  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и 2D NMR спектра, док су структуре једињења **195в** и **195д** потврђене и рендгенском структурном анализом. Анализом NMR спектра неких *орто*-супституисаних деривата (**195ђ**, **195з**, **195к** и **195м**) запажено је присуство смеше два дијастереоизомера што је објашњено појавом конформационе хиралности (атропоизомерије).

У оквиру ове докторске дисертације развије су две методе за синтезу 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196а-г**, **ђ-њ** полазећи од 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она **194а-г**, **ђ-њ**. Прва метода обухватала је редукцију 1,3-аминокетона **194а-г**, **ђ-њ** вишком натријум-борхидрида у метанолу до одговарајућих алкохола **204а-г**, **ђ-њ** који су изоловани у квантитативним приносима. Третирањем добијених алкохола **204а-г**, **ђ-њ** сирћетном киселином под дејством ултразвучних таласа (2 h), синтетисани су производи **196а-г**, **ђ-њ** у високим приносима (до 99%). Друга метода је *one-pot* протокол за добијање 1,2,3,4-тетрахидрохинолинског система типа **196** полазећи од 1,3-аминокетона **194** преко интермедијерних 1,3-аминоалкохола **204**. Након редукције Манихових база **194а-г**, **ђ-њ** вишком натријум-борхидрида у метанолу, сирћетна киселина је додата директно у ову реакциону смешу и смеша је загревана уз рефлукс током 2 сата. Резултати који су постигнути *one-pot* реакцијом су у сагласности са резултатима добијеним првом методом. На основу свих постигнутих резултата може се закључити да 3-фероценил-1,3-аминоалкохоли **204а-г**, **ђ-њ** лако подлежу интрамолекулској Фридел-Крафтсовој реакцији у присуству сирћетне киселине. Треба истаћи да супстрати који садрже *орто*- и *пара*-супституисане фенил-групе дају одговарајуће 1,2,3,4-тетрахидрохинолине **196б**, **ђ**, **з**, **к**, **м** са супституентима у положају С8, односно производе **196г**, **ж**, **ј**, **љ**, **њ** са супституентима у положају С6, док супстрати са *мета*-супституисаним фенил-групама дају смеше одговарајућих региоизомера (5- и 7-супституисани производи одговарајућих 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196в/в'**, **е/е'**, **и/и'**, **л/л'**, **н/н'**). Претпостављене структуре производа **196а-г**, **ђ-њ** су потврђене стандардним спектроскопским техникама (IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR), а молекулска структура једињења **196ђ** је додатно потврђена анализом X-зрацима.

Оксидација предходно описаних 1,2,3,4-тетрахидрохинолина **196а-г**, **ђ-њ** до хинолинских деривата фероцена типа **197а-г**, **ђ-њ** је детаљно описана у овој докторској дисертацији. За оксидацију једињења **196** примењени су благи реакциони услови.



Заправо, 1,2,3,4-тетрахидрохинолини **196а-г, ђ-њ** су третирани DDQ-ом (2 мол-еквивалента) у толуолу. Реакциона смеша је најпре мешана на собној температури 30 минута, а потом је мешање настављено уз рефлукс додатних 90 минута. Овом синтетичком процедуром, 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини **196а-г, ђ-њ** ефикасно се преводе у њихове ароматичне аналоге **197а-г, ђ-њ** у приносу и до 93%. Међутим, одступање је уочено код оксидације једињења **196г**, где се поред очекиваног производа **197г** добија и алдехид **206** као производ конкуретне реакције – оксидације метил-групе у бензилном положају. Однос ова два производа је био  $197г/206 = 72 : 28$ . На основу додатних експеримената утврђено је да су оксидације метил-групе и тетраhydroхинолинског прстена конкуретни процеси, али да је ипак фаворизована реакција оксидације тетраhydroхинолина до ароматичног система. Сва једињења **197а-г, ђ-њ** су изолована хроматографијом на стубу и посебна пажња је посвећена њиховој карактеризацији стандардним спектроскопским методама. Већина хинолинских деривата **197а-г, ђ-њ** су чврсте кристалне супстанце погодне за рендгенску структурну анализу, тако да је структура једињење **197ј** потврђена дифракцијом X-зрака.

3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они **194** су успешно примењени као полазни супстрати у хемоселективној синтези фероценил-деривата 1,3-тиазинан-2-имина **198**. У оквиру ове докторске дисертације, детаљно је описана оптимизација реакционих услова за *one-pot* синтезу 1,3-тиазинан-2-имина **198** полазећи од редукованих Манихових база **204**. *One-pot* реакциони протокол укључује *in situ* генерисање интермедијерних  $\beta$ -хидрокситиоуреа **209** из 1,3-аминоалкохола **204** и фенил-изотиоцијаната (1,5 мол-еквивалената) под дејством ултразвучних таласа, након чега се у реакциону смешу додаје сирћетна киселина и озрачивање наставља додатних сат времена. *In situ* генерисање  $\beta$ -хидрокситиоуреа **209** је од посебног значаја за овај синтетички пут јер награђени интермедијери **209** подлежу реакцији циклизације у присуству сирћетне киселине формирајући *S*-хетероцикличне производе **198**. Добијени резултати указују да је кључни корак у синтези 1,3-тиазинан-2-имина **198** настајање  $\beta$ -хидрокситиоуреа **209** и да реакционо време њиховог формирања зависи од електронских и стерних особина полазних супстрата **204**. Структуре 3-арил-*N*-фенил-6-фероценил-1,3-тиазинан-2-имина **198а-ј, м-њ** су потврђене стандардним спектроскопским техникама (IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR), а структура молекула **198а** је додатно потврђена рендген-структурном анализом.

Током рада, посебна пажња посвећена је реакционим механизмима развијених синтетичких метода. На основу постигнутих резултата, може се закључити да су све синтезе хетероцикличних деривата фeroцена успешно остварене преко редукованих Манихових база **204**. На основу претпостављених механизма ових синтетичких трансформација, формирање одговарајућих  $\alpha$ -фероценил-карбокатиона представља кључни корак за грађење хетероцикличног прстена.

Остварени резултати у оквиру ове докторске дисертације представљају значајан допринос органској синтези, нарочито у области хемије фeroцена. Описани су оригинални поступци за синтезу великог броја хетероцикличних деривата фeroцена и ацикличних 1,3-кетоуреа које садрже фeroценско језгро. Фероценил-деривати 1,3-кетоуреа представљају одличан полазни материјал за даље синтетичке трансформације, а посебно треба нагласити да су сва новосинтетисана једињења (укупно 112 једињења) веома занимљива за медицинска и биолошка испитивања.



## Summary

Within this study, the synthetic potential of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones as suitable precursors for the synthesis of novel ferrocene-containing heterocyclic compounds was evaluated. This research included the synthesis of the starting substrates (corresponding Mannich bases) and the development of new methodologies for their further transformation to the corresponding heterocyclic systems. The synthesis of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones was achieved using an elegant and simple method, which was previously developed in our laboratory [7]. This protocol included aza-Michael reaction of acryloylferrocene (**200**) and aromatic amines (substituted anilines). Moreover, Michael acceptor – acryloylferrocene (**200**) was obtained by the Friedel-Crafts' acylation. This reaction was performed in an ultrasonic bath without the presence of solvent using clay – montmorillonite K-10 as a catalyst. The  $\beta$ -aminoketones **194** were synthesized in high yields (up to 88%). Spectral data for Mannich bases **194a-j** were in accordance with the literature data [6, 7], while the newly synthesized compounds **194k-h** (prepared for the purposes of this dissertation) were fully characterized by the standard spectroscopic methods.

Due to the chemical properties of the carbonyl and amino group, 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones **194** were recognized as suitable starting substrates for the preparation of ferrocene-containing acyclic and heterocyclic systems. Therefore, synthetic transformation of corresponding  $\beta$ -aminoketones **194** in novel ferrocene-containing heterocyclic systems are performed and include:

- 1-Aryl-3-phenyl-4-ferrocenyltetrahydropyrimidin-2(1*H*)-ones;
- 4-Ferrocenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines;
- 4-Ferrocenylquinolines;
- 3-Aryl-*N*-phenyl-6-ferrocenyl-1,3-thiazinan-2-imines.

Synthesis of ferrocene-containing pyrimidin-2(1*H*)-ones was planned by intramolecular cyclization of the corresponding acyclic 1,3-ketoureas **201**. Thus, the first task was optimization of reaction conditions for the synthesis of 1-aryl-3-phenyl-1-(3-ferrocenyl-3-oxopropyl)ureas **201**. The 1,3-ketoureas **201** were obtained using an efficient and simple protocol with the usage of simple equipment. This protocol was based on the reaction between the corresponding 1,3-aminoketones **194** and phenyl isocyanate (the reaction was prompted by ultrasound irradiation). The reaction conditions were successfully optimized,

and the compounds **201** were synthesized in the high yields (up to 99%). Since, there is no literature data for this class of compounds, a special attention was given to their structural characterization. The newly synthesized products were isolated pure and thoroughly characterized by the physical and spectroscopic data (melting points, microanalysis, IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR). Additionally, the structures of compounds **201b**, **201r** and **201j** were unambiguously confirmed by the X-ray analysis. The redox properties for all novel ferrocene-containing 1,3-ketoureas **201** were evaluated by the cyclic voltammetry technique. It was found that all 1,3-ketoureas **201** exhibit a reversible one-electron redox process at the similar potential (oxidation waves appear at 0.839–0.928 V and the reduction ones at 0.693–0.745 V) attributed to the ferrocene core. These potentials are considerably more positive than the one of the unsubstituted ferrocene, as a consequence of the presence of an electron-withdrawing carbonyl group. Both, anodic and cathodic peak currents are proportional to the square root of the scan rate, and their ratio is independent of the scan rate, indicating a diffusion-controlled process. Moreover, the difference between the oxidation and reduction maxima was around 0.156 V, which confirms the quasi reversible nature of the system.

As it was previously mentioned, ferrocene-containing 1,3-ketoureas **201** were recognized as suitable intermediates for the synthesis of pyrimidine-2(1*H*)-one ring. Unfortunately, all attempts to synthesize these heterocyclic derivatives **202**, starting from **201**, were unsuccessful, which led us to find an alternative ways. The approach for the synthesis of pyrimidine-2(1*H*)-one derivatives was reconsidered, starting from the Mannich bases **194**. After a few unsuccessful attempts, the procedure for the synthesis of wanted heterocyclic derivatives **195** was developed. This method included the reduction of the starting Mannich bases **194** to the corresponding 1,3-aminoalcohols **204**, followed by a successive treatment of the obtained **204** with phenyl isocyanate and acetic acid. The reaction was carried out in such a way that the mixture of alcohol **204** and phenyl isocyanate was homogenized and placed in an ultrasound bath. After irradiation for 30 minutes, acetic acid was added, and irradiation was continued (90 minutes). Seventeen novel ferrocene derivatives of pyrimidine-2(1*H*)-one **195a-h** were obtained in excellent yields (up to 99%) using this *one-pot* protocol. The synthesis took a place *via* intermediate  $\beta$ -hydroxyureas **205** formed by the reaction of the reduced Mannich bases **204** and phenyl isocyanate. In the presence of acetic acid,  $\beta$ -hydroxyureas **205** underwent the intramolecular cyclization providing the products **195**. The generation of intermediates **205a-h** was confirmed on the example **205j**, by the detailed analysis of the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of the reaction mixture. Also, the structures of all synthesized cyclic ureas **195a-h** were established by the

Careful analysis of  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and 2D NMR spectra, while the structures of compounds **195b** and **195d** were additionally confirmed by the X-ray analysis. The presence of mixture of two diastereoisomers was determined by the analysis of the NMR spectra of some *ortho*-substituted derivatives **195h**, **195z**, **195k** and **195m**. This interesting occurrence of diastereoisomerism was caused by the conformational chirality (atropisomerism).

In this study, two new methods for the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines **196a-g**, **h-n** were developed starting from the Mannich bases **194a-g**, **h-n**. The first method included the reduction of 1,3-aminoketones **194a-g**, **h-n** with the excess of sodium borohydride in methanol to the corresponding alcohols **204a-g**, **h-n**. 3-(Arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ols **204a-g**, **h-n** were isolated in quantitative yields and treated with acetic acid in ultrasonic bath (2 h). Using this protocol, the products **196a-g**, **h-n** were successfully synthesized in the excellent yields (up to 99%). The second method was a *one-pot* procedure for the preparation of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines **196** starting directly from 1,3-aminoketones **194**. Moreover, after the reduction of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones (**194a-g**, **h-n**) in the previously described conditions, acetic acid was directly added to the reaction mixture and the mixture was heated under reflux for 2 hours. The results achieved by *one-pot* reaction were in general agreement with the results obtained by the first method. Based on all isolated products, it can be concluded that the 1,3-aminoalcohols **204a-g**, **h-n** smoothly underwent the intramolecular Friedel-Crafts' reaction in the presence of acetic acid. The substrates that contain *ortho*- and *para*-substituted phenyl groups gave the corresponding 1,2,3,4-tetrahydroquinoline **196b**, **h**, **z**, **k**, **m** with substituents in position C8 and **196g**, **ж**, **j**, **ь**, **н** with substituents at position C6, respectively. It should be noted that substituents with *meta*-substituted phenyl groups gave mixtures of the corresponding regioisomers (5- and 7-substituted products of the 1,2,3,4-tetrahydroquinoline **196b/b'**, **e/e'**, **и/и'**, **л/л'**, **н/н'**). The structures of products **196a-g**, **h-n** were confirmed by standard spectroscopic techniques (IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR). Furthermore, the X-ray analysis of compound **196h** was also done.

Further investigation was devoted to find suitable approach for the oxidation of the previously obtained 1,2,3,4-tetrahydroquinolines **196a-g**, **h-n**. This oxidation was carried out under mild reaction conditions; 1,2,3,4-tetrahydroquinolines **196a-g**, **h-n** were treated with DDQ (2 mol-equivalents) in toluene. The reaction mixture was first stirred at room temperature for 30 minutes, and then stirring was continued under the reflux for an additional 90 minutes. Using this procedure, 4-ferrocenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines **196a-g**, **h-n** were efficiently transformed into their aromatic analogues **197a-g**, **h-n** in yields up to 93%.

However, the difference was observed in the oxidation of the compound **196r**. Namely, in this reaction beside expected product **197r**, a side product – aldehyde **206** was also isolated. This result was explained by the presence of a competitive reaction – a methyl group oxidation at a benzylic position. The ratio of these two products was  $197r/206 = 72: 28$ . Based on additional experiments it was found that the oxidation of the methyl group and the tetrahydroquinoline ring were competitive processes, but the oxidation of tetrahydroquinoline to the aromatic system was the main reaction. All compounds **197a-g**, **h-n** were isolated pure by the column chromatography and special attention was paid to their characterization by the usage of standard spectroscopic methods. Most of the products **197a-g**, **h-n** were solid substances suitable for X-ray analysis and the structure of compound **197j** was unambiguously confirmed by the X-ray technique.

3-(Arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones **194** were successfully used as starting substrates in the chemoselective synthesis of ferrocene-containing 1,3-thiazinan-2-imines **198**. The reaction conditions for a *one-pot* synthesis of 1,3-thiazinan-2-imines **198**, starting from reduced Mannich bases **204**, were optimised. This protocol included an *in situ* generation of  $\beta$ -hydroxy thioureas **209** by the reaction of 1,3-aminoalcohol **204** and phenyl isothiocyanate (1.5 mol-equivalents) in an ultrasonic bath and the subsequent intramolecular cyclization of **209** in the presence of acetic acid. The formation of  $\beta$ -hydroxythioureas **209** was of particular importance for this synthetic route, because further cyclization of these intermediates **209** provided only *S*-alkylated heterocycles **198**. The obtained results indicated that the key step in the synthesis of 1,3-thiazinan-imines **198** was the preparation of  $\beta$ -hydroxythiourea **209** and that the reaction time for their generation depends on the electronical and steric properties of the starting substrates **204**. The structures of 3-aryl-*N*-phenyl-6-ferrocenyl-1,3-thiazinan-2-imines **198a-j**, **m-n** were confirmed by the spectroscopic techniques (IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR). Moreover, the molecular structure of **198a** was confirmed by the X-ray analysis.

The proposed reaction mechanisms for the developed synthetic methods were considered in detail. Based on the obtained results, it can be concluded that all target syntheses were successfully achieved starting from Mannich bases **194**. Actually, the ferrocene-containing heterocyclic compounds were synthesized *via* suitable intermediates – reduced Mannich bases **204**. Based on the plausible mechanisms of these synthetic transformations, the key step in the heterocyclic ring-closing reactions was formation of the corresponding  $\alpha$ -ferrocenyl carbocations.

The obtained results within this study gave a significant contribution to the organic synthesis, especially in the field of ferrocene chemistry. The original methods for the synthesis of numerous ferrocene-containing heterocyclic derivatives and ferrocene-containing acyclic 1,3-ketoureas have been described. The ferrocene-containing 1,3-ketoureas represent an excellent starting material for additional synthetic transformations, and it should be particularly emphasized that all newly synthesized compounds (a total of 112 compounds) are very interesting for further medical and biological evaluation.





## Литература

- [1] A. P. Taylor, R. P. Robinson, Y. M. Fobian, D. C. Blakemore, L. H. Jones, O. Fadeyi, *Org. Biomol. Chem.* 14 (2016) 6611.
- [2] P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, H. Köpf, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 96 (1984) 446
- [3] S. Ø. Scottwell, J. D. Crowley, *Chem. Commun.* 52 (2016) 2451.
- [4] M. Patra, G. Gasser, *Nat. Rev. Chem.* 1 (2017) 0066.
- [5] M. F. R. Fouda, M. M. Abd-Elzاهر, R. A. Abdelsamaia, A. A. Labib, *Appl. Organometal. Chem.* 21 (2007) 613.
- [6] I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 3703.
- [7] A. Pejović, D. Stevanović, I. Damljanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, *Helv. Chim. Acta* 95 (2012) 1425.
- [8] A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35 (1996) 1475.
- [9] F. Carso, M. Rossi, *Mini-Rev. Med. Chem.* 4 (2004) 49.
- [10] P.-O. Schwartz, S. Fortsch, E. Mena-Osteritz, D. Weirather-Kostner, M. Wachtler, P. Bauerle, *RSC Adv.* 8 (2018) 14193.
- [11] P. Stepnicka, *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, EPNI, Prague, 2008.
- [12] A. Togni, T. Hayashi, *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science*, VCH, Weinheim, 1995.
- [13] D. Schaarschmidt, H. Lang, *Organometallics* 32 (2013) 5668.
- [14] J.-C. Zhu, D.-X. Cui, Y.-D. Li, R. Jiang, W.-P. Chen, P.-A. Wang, *ChemCatChem* 10 (2017) 907
- [15] M. Drusan, R. Šebesta, *Tetrahedron* 70 (2014) 759.
- [16] G. Jaouen, *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*, John Wiley, 2006.
- [17] Z. Dai, J. Ni, X. Huang, G. Lu, J. Bao, *Bioelectrochemistry* 70 (2007) 250.
- [18] S. Top, J. Tang, A. Vessieres, C. Carrez, C. Provot, G. Jaouen, *Chem. Commun.* 8 (1996) 955.
- [19] C. L. Ferreira, C. B. Ewart, C. A. Barta, S. Little, V. Yardley, C. Martins, C. E. Polishchuk, P. J. Smith, J. R. Moss, M. Merkel, *Inorg. Chem.* 45 (2006) 8414.

- [20] P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 23, (1984) 456.
- [21] A. Houlton, R.M.G. Roberts, J. Silver, *J. Organomet. Chem.* 418 (1991) 107.
- [22] R. Epton, M. E. Hobson, G. Marr, *J. Organomet. Chem.* 149 (1978) 231.
- [23] S. S. Braga, A. M. S. Silva, *Organometallics* 32 (2013) 5626.
- [24] K. Kowalski, *Coordination Chemistry Reviews* 366 (2018) 91.
- [25] M. Carney, J. Lesniak, M. Likar, J. Pladziewicz, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2565.
- [26] M. A. Fuertes, C. Alonso, J. M. Pérez, *Chem. Rev.* 103 (2003) 645.
- [27] A. Goel, D. Savage, S. R. Alley, P. N. Kelly, D. O'Sullivan, H. M. Bunz, P. T. M. Kenny, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 1292.
- [28] E. W. Neuse, J. R. Woodhouse, G. Montaudo, C. Puglisi, *Appl. Organomet. Chem.* 2 (1988) 53.
- [29] B. X. Ye, L. J. Yuan, C. Chen, J. C. Tao, *Electroanalysis* 17 (2005) 1523.
- [30] D. Li, S. Song, C. Fan, *Acc. Chem. Res.* 43 (2010) 631.
- [31] Y. Wu, S. Liu, L. He, *Anal. Chem.* 81 (2009) 7015.
- [32] H. N. Cheng, R. A. Gross, *ACS Symp. Ser.* 1 (2005) 900.
- [33] A. Pearson, J. Wiley, *Angew. Chem. Int. Ed.* 11 (1985) 313.
- [34] R. B. Woodward, M. Rosenblum, M. C. Whiting, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 3458.
- [35] H. Vogel, M. D. Rausch, H. Rosenberg, *J. Org. Chem.* 22 (1957) 1016.
- [36] S. González-Pelayo, E. López, J. Borge, N. de-los-Santos-Álvarez, L. A. López, *Eur. J. Org. Chem.* 22 (2018), 2858.
- [37] A. Wrona-Piotrowicz, D. Cegliński, J. Zakrzewski, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 5270.
- [38] G. Liu, B. Xu, *Tetrahedron Lett.* 59 (2018), 869.
- [39] Z. Ratković, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, D. Šegan, R. D. Vukićević, *Polyhedron* 29 (2010) 2311.
- [40] C. J. Donahue, E. R. Donahue, *J. Chem. Educ.* 90 (2013) 1688.
- [41] M. Cais, A. Eisenstadt, *Org. Chem.* 30 (1965) 1148.
- [42] Y.-P. Wang, T.-S. Lin, R.-S. Shyu, J.-M. Hwu, Y. Wang, M.-C. Cheng, *J. Organomet. Chem.* 371 (1989) 57.
- [43] R. Shi, H. Wang, P. Tang, Y. Bin, *Front. Chem. Sci. Eng.* 8 (2014) 171.
- [44] A. B. Nalbandjan, V. A. Sazonova, V. N. Drozd, N. A. Radionova, G. I. Zudkova, *Dokl. Akad.Nauk SSSR* 160 (1965) 355.
- [45] R. M. Gleixner, K. M. Joly, M. Tremayne, B. M. Kariuki, L. Male, D. M. Coe, L. R. Cox, *Chem. Eur. J.* 16 (2010) 5769.
- [46] J. Feinberg, M. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 4324.

- [47] P. Ashkenazi, S. Lupan, A. Schwarz, M. Cais, *Tetrahedron Lett.* 10 (1969) 817.
- [48] A. DeHope, D. Mendoza-Espinosa, B. Donnadieu, G. Bertrand, *New J. Chem.* 35 (2011) 2037.
- [49] J. Polin, H. Schottenberger, *Organic Syntheses*, 73 (1996) 262.
- [50] V. N. Kulikov, R. S. Nikulin, D. E. Arkhipov, A. N. Rodionov, E. S. Babusenko, L. V. Kovalenko, Yu. A. Belousov, *Russian Chemical Bulletin* 66 (2017) 537.
- [51] E. E. Roman, R. Dabard, C. Moinet, D. Astruc, *Tetrahedron Lett.* 16 (1979) 1433.
- [52] J. M. Osgerby, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc.* (1958) 656.
- [53] D. Lednicer, C. R. Hause, *Organic Syntheses*, 40 (1960) 31.
- [54] S. Masaru, K. Hiromichi, S. Mikio, M. Izumi, H. Kazuo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 41 (1968) 252.
- [55] V. Kovač, A. Višnjevac, V. Rapić, B. Kojić-Prodić, *Journal of Molecular Structure* 687 (2004) 107.
- [56] C. Imrie, V. O. Nyamori, T. I. A. Gerber, *Journal of Organometallic Chemistry* 689 (2004) 1617.
- [57] M. A. Sierra, M. J. Mancheño, R. Vicente, M. Gómez-Gallego, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 8920.
- [58] S. K. Pal, A. Krishnan, P. K. Das, A. G. Samuelson, *J. Organomet. Chem.* 604 (2000) 248.
- [59] E. Gál, C. Cristea, L. Silaghi-Dumitrescu, T. Lovász, A. Csámpai, *Tetrahedron* 66 (2010) 9938.
- [60] G. Valero, A.-N. Balaguer, A. Moyano, R. Rios, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 6559.
- [61] S. Gouthaman, P. Shanmugam, A. B. Mandal, *Tetrahedron Lett.* 54 (2013) 3007.
- [62] D. C. Aldridge, J. R. Hanson, T. P. C. Mulholland, *J Chem Soc* 650 (1965) 3539.
- [63] K. Schlögl, *Monatsh Chem* 88 (1957) 601.
- [64] C. R. Hauser, J. K. Lindsay, *J Org Chem* 22 (1957) 906.
- [65] P. J. Graham, R. V. Lindsey, G. W. Parshall, M. L. Peterson, G. M. Whitman, *J Am Chem Soc* 79 (1957) 3416.
- [66] H. Kono, M. Shiga, I. Motoyama, K. Mata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 42 (1969) 3273.
- [67] Y. Kitazawa, R. Takita, K. Yoshida, A. Muranaka, S. Matsubara, M. Uchiyama, *J. Org. Chem.* 82 (2017) 10623.
- [68] M. D. Rausch, D. J. Ciappenelli, *J. Organomet. Chem.* 10 (1967) 127.
- [69] D. A. Khobragade, S. G. Mahamulkar, L. Pospíšil, I. Císařová, L. Rulíšek, U. Jahn, *Chem. Eur. J.* 18 (2012) 12267.

- [70] F. Rebiere, O. Samuel, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 3121.
- [71] D. Guillaneux, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* 60 (1995) 2502.
- [72] S. Chen, L. Li, H. Zhao, B. Li, *Tetrahedron* 69 (2013) 6223.
- [73] G. Podolan, L. Hettmanczyk, P. Hommes, B. Sarkar, H. U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* 6 (2015) 7317.
- [74] O. Karagollu, M. Gorur, F. Gode, B. Sennik, F. Yilmaz, *Sens. Actuators B* 193 (2014) 788.
- [75] R. Maragani, T. Jadhav, S. M. Mobin, R. Misra, *Tetrahedron* 68 (2012) 7302.
- [76] C. Fehér, A. Kuik, L. Márk, L. Kollár, R. Skoda-Földes, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 4036.
- [77] V. H. Purecha, N. S. Nandurkar, B. M. Bhanage, J. M. Nagarkar, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 1384.
- [78] K. Kowalski, A. Koceva-Chyła, L. Szczupak, P. Hikisz, J. Bernasińska, A. Rajnisz, J. Solecka, B. Therrien, *J. Organomet. Chem.* 741 (2013) 153.
- [79] R. Jiang, X.-Q. Chu, X.-P. Xu, B. Wu, S.-J. Ji, *Aust. J. Chem.* 64 (2011) 1530.
- [80] R. A. Howie, G. M. de Lima, J. L. Wardell, S. M. S. V. Wardell, W. T. A. Harrison *Organomet. Chem.* 26 (2012) 62.
- [81] P. G. Cozzi, L. Zoli, *Green. Chem.* 9 (2007) 1292.
- [82] R. Jiang, Y. Shen, Y. Zhang, X. Xu, J. Shao, S. Ji, *Chin. J. Chem.* 29 (2011) 1887.
- [83] A. N. Rodionov, K. Y. Zhrebker, A. A. Korlyukov, D. E. Arhipov, A. S. Peregodov, M. M. Ilyin, O. M. Nikitin, N. B. Morozova, A. A. Simenel, *J. Organomet. Chem.* 783 (2015) 83.
- [84] C. Quintana, A. H. Klahn, V. Artigas, M. Fuentealba, C. Biot, I. Halloum, L. Kremer, R. Arancibia, *Inorg. Chem. Commun.* 55 (2015) 48.
- [85] F. Zapata, A. Caballero, P. Molina, A. Tarraga, *Sensors* 10 (2010) 11311.
- [86] A. Juneja, T. S. Macedo, D. R. Moreira, M. B. P. Soares, A. C. L. Leite, J. K. Neves, A. L. Pereira, F. Avecilla, A. Azam, *Eur. J. Med. Chem.* 75 (2014) 203.
- [87] J. Jadhav, A. Juvekar, R. Kurane, S. Khanapure, R. Salunkhe, G. Rashinkar, *Eur. J. Med. Chem.* 65 (2013) 232.
- [88] W. Y. Liu, Y. S. Xie, B. X. Zhao, B. S. Wang, H. S. Lv, Z. L. Gong, S. Lian, L. W. Zheng, *J. Photochem. Photobiol A* 214 (2010) 135.
- [89] I. El-Deen, R. Elshaarawy, R. Metwally, A. Taha, *Int. J. Sci. Eng. Res.* 6 (2015) 1602.
- [90] L. Chevolut, S. Padua, B. N. Ravi, P. C. Blyth, P. J. Scheuer, *Heterocycles* 7 (1977) 891.

- [91] R. Fathi-Afshar, T. M. Allen, *Can. J. Chem.* 66 (1988) 45.
- [92] I.-S. Chena, C.-T. Changa, W.-S. Sheena, C.-M. Teng, I.-L. Tsaia, C.-Y. Duh, F.-N. Ko, *Phytochemistry* 41 (1996) 525.
- [93] A. Balog, M. E. Salvati, W. Shan, A. Mathur, L. W. Leith, D. D. Wei, R. M. Attar, J. Geng, C. A. Rizzo, C. Wang, S. R. Krystek, J. S. Tokarski, J. T. Hunt, M. Gottardis, R. Weinmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 6107.
- [94] X. Zhang, G. F. Allan, T. Sbriscia, O. Linton, S. G. Lundeen, Z. Sui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 5763.
- [95] G. G. Muccioli, D. Martin, G. K. E. Scriba, W. Poppitz, J. H. Poupaert, J. Wouters, D. M. Lambert, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 2509.
- [96] T. Dyla, M. Zygmunt, D. Macia, J. Handzlik, M. Bednarski, B. Filipek, K. Kieć-Kononowicz, *Eur. J. Med. Chem.* 39 (2004) 1013.
- [97] J. P. Monserrat, K. N. Tiwari, L. Quentin, P. Pigeon, G. Jaouen, A. Vessières, G. G. Chabot, E. A. Hillard, *J. Organomet. Chem.* 734 (2013) 78.
- [98] S. J. Tu, S. Yan, X. D. Cao, S. S. Wu, X. H. Zhang, W. J. Hao, Z. G. Han, F. Shi, *J. Organomet. Chem.* 649 (2009) 91.
- [99] L. E. Orgel, J. D. Dunitz, *Nature*, 171 (1953) 121.
- [100] A. Togni, T. Hayashi, *Ferrocenes*, Wiley-VCH, Weinheim, 1994.
- [101] S. J. Higgins, C. L. Jones, S. M. Francis, *Synthetic Metals* 98 (1999) 211.
- [102] A. Labande, J. Ruiz, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 1782.
- [103] M. C. Daniel, J. Ruiz, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 1150.
- [104] M. Saleem, H. Yu, L. Wang, Z. Abdin, H. Khalid, M. Akram, N. M. Abbasi, J. Huang, *Analytica Chim. Acta*, 875 (2015) 9.
- [105] D. Braga, M. Polito, M. Braccacini, D. D'Addario, E. Tagliavini, L. Sturba, *Organometallics*. 22 (2003) 2142.
- [106] J. S. Miller, A. J. Epstein, W. M. Reiff, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 114.
- [107] M. Sakakida, K. Nishida, M. Shichiri, *Sensors and Actuators*, 13-14 (1993) 319.
- [108] E. Neuse, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 15 (2005) 3.
- [109] A. I. Mufula, B. A. Aderibigbe, E. W. Neuse, H. E. Mukaya, *J. Inorg. Organomet. Polym.* 22 (2012) 423.
- [110] J. C. Swarts, E. W. Neuse, G. J. Lamprecht, *J. Inorg. Organomet. Polym.* 4 (1994) 143.
- [111] D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* 104 (2004) 5931.

- [112] C. S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, P. J. Dyson, *Appl. Organomet. Chem.* 19 (2005) 1.
- [113] L. V. Snegur, V. N. Babin, A. A. Simenel, Y. S. Nekrasov, L. A. Ostrovskaya, N. S. Sergeeva, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 59 (2010) 2167.
- [114] M. F. R. Fouda, M. M. Abd-Elzaher, R. A. Abdelsamaia, A. A. Labib, *Appl. Organomet. Chem.* 21 (2007) 613.
- [115] A. Nguyen, A. Vessieres, E. A. Hillard, S. Top, P. Pigeon, G. Jaouen, *Chimia*, 61 (2007) 716.
- [116] E. A. Hillard, A. Vessieres, G. Jaouen, *Top. Organomet. Chem.* 32 (2010) 81.
- [117] C. Biot, N. Francois, L. Maciejewski, J. Brocard, D. Poulain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000) 839.
- [118] J. Zhang, *Appl. Organomet. Chem.* 22 (2008) 6.
- [119] C. Biot, G. Glorian, L. Maciejewski, J. Brocard, O. Domarle, G. Blampain, P. Millet, A. J. Georges, H. Abessolo, D. Dive, J. Lebibi, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 3715.
- [120] L. Delhaes, C. Biot, L. Berry, L. Maciejewski, D. Camus, J. Brocard, D. Dive, *Bioorg. Med. Chem.* 8 (2000) 2739.
- [121] T. Itoh, S. Shirakami, N. Ishida, Y. Yamashita, T. Yoshida, H. S. Kim, Y. Wataya, *Bioorg. Med. Chem Lett.* 10 (2000) 1657.
- [122] A. K. Kondapi, N. Satyanarayana, A. Saikrishna, *Arch. Biochem. Biophys.* 450 (2006) 123.
- [123] V. J. Fiorina, R. J. Dubois, S. Brynes, *J. Med. Chem.* 21 (1978) 393.
- [124] F. M. da Silva, M. Zasloff, *Nature* 415 (2002) 389.
- [125] A. Schmitt, B. Weisblum, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 6848.
- [126] S. Fernandez-Lopez, H.-S. Kim, E. C. Choi, M. Delgado, J. R. Granja, A. Khasanov, K. Kraehenbuehl, G. Long, D. A. Weinberger, K. M. Wilcoxon, M. R. Ghadiri, *Nature* 412 (2001) 452.
- [127] S. Kaur, M. Kaur, P. Kaur, K. Clays, K. Singh, *Coordination Chemistry Reviews* 343 (2017) 185.
- [128] R. Sun, L. Wang, H. Yu, Z. Abdin, Y. Chen, J. Huang, R. Tong, *Organometallics* 33 (2014) 4560.
- [129] R. Agarwal, S. B. Kaye, *Nat. Rev. Cancer.* 3 (2003) 516.
- [130] Y. Ueno, H. Sano, M. Okawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1 (1980) 28.
- [131] A. J. Moore, P. J. Skabara, M. R. Bryce, A. S. Batsanov, J. A. Howard, S. T. Daley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1993) 417.

- [132] J. Xu, Y. Tian, R. Peng, Y. Xian, Q. Ran, L. Jin, *Electrochem. Commun.* 11 (2009) 1972.
- [133] K. Naka, T. Uemura, Y. Chujo, *Macromolecules* 33 (2000) 6965.
- [134] A. Salmon, P. Jutzi, *J. Organomet. Chem.* 637 (2001) 595.
- [135] J. Y. Wang, L. C. Chen, K. C. Ho, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 5 (2013) 7852.
- [136] P. Chinapang, V. Ruangpornvisuti, M. Sukwattanasinitt, P. Rashatasakhon, *Dyes Pigm.* 112 (2015) 236.
- [137] Z. Su, C. X. Lin, Y. T. Zhou, L. L. Xie, Y. F. Yuan, *J. Organomet. Chem.* 788 (2015) 17.
- [138] X. Zhou, X. Li, A. Cao, L. Qiao, A. Yu, S. Zhang, Y. Wu, *Talanta* 144 (2015) 1044.
- [139] H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* 19 (2002) 3.
- [140] H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, *J. Mol. Catal. A* 231 (2005) 1.
- [141] T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* 15 (1974) 4405.
- [142] T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 113.
- [143] T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, T. Mise, M. Kagotani, M. Tajika, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 180.
- [144] T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 8153.
- [145] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6405.
- [146] R. Peters, D. Fischer, S. Jautze, *Iron Catalysis*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2011.
- [147] W.-P. Deng, V. Snieckus, C. Metallinos, *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2010.
- [148] J.-C. Zhu, D.-X. Cui, Y.-D. Li, R. Jiang, W.-P. Chen, P.-A. Wang, *ChemCatChem*, 10 (2018) 907
- [149] Š. Toma, J. Csizmadiová, M. Mečiarová, R. Šebesta, *Dalton Trans.* 43 (2014) 16557.
- [150] M. Drusan, R. Šebesta, *Tetrahedron* 70 (2014) 759.
- [151] Z. Sorádová, J. Máziková, M. Mečiarová, R. Šebesta, *Tetrahedron Asymm.* 26 (2015) 271.
- [152] M. E. Hanhan, R. Martínez-Máñez, J. V. Ros-Lis, *Tetrahedron Letters* 53 (2012) 2388.
- [153] G. A. Grasa, A. C. Hillier, S. P. Nolan, *Org. Lett.* 3 (2001) 1077.
- [154] T. J. Colacot, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3101
- [155] N. Debono, A. Labande, E. Manoury, J.-C. Daran, R. Poli, *Organometallics* 29 (2010) 1879.



- [156] I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, D. Ilić, M. Živković, J. Jovanović, M. Vukićević, G. A. Bogdanović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *RSC Adv.* 4 (2014) 43792.
- [157] M. M. Beromi, A. Nova, D. Balcells, A. M. Brasacchio, G. W. Brudvig, L. M. Guard, N. Hazari, D. J. Vinyard, *J. Am. Chem. Soc.* 139 (2017) 922.
- [158] M. Zábranský, I. Císařová, P. Štěpnička, *Organometallics* 37 (2018) 1615.
- [159] I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S.-i. Fukuzawa, *Org. Lett.*, 12 (2010) 1752.
- [160] W.-P. Deng, X.-L. Hou, L.-X. Dai, Y.-H. Yu, W. Xia, *Chem. Commun.*, (2000) 285.
- [161] B. Mu, T. Li, W. Xu, G. Zeng, P. Liu, Y. Wu, *Tetrahedron* 63 (2007) 11475.
- [162] S. Yu, Z. Zhang, Z. Yu, Y. Shang, *Appl. Organometal. Chem.* 28 (2014) 657.
- [163] J. X. Fang, Z. Jin, Z. M. Li, W. Liu, *Appl. Organomet. Chem.* 17 (2003) 145.
- [164] Z. Jin, Y. Hu, A. Huo, W. Tao, L. Shao, J. Liu, J. Fang, *Journal of Organometallic Chemistry* 691 (2006) 2340.
- [165] J. Fang, Z. Jin, Y. Hu, W. Tao, L. Shao, *Appl. Organometal. Chem.* 20 (2006) 813.
- [166] C. Biot, N. François, L. Maciejewski, J. Brocard, D. Poulain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000) 839.
- [167] Z. Jin, Y. Hu, L. Shao, J. Fang, *Synth. React. Inorg. Metal-Org. Nano-Met. Chem.* 37 (2007) 601.
- [168] C. Swearingen, J. Wu, J. Stucki, A. Fitch, *Environ. Sci. Technol.* 38 (2004) 5598.
- [169] E. W. Neuse, F. Kanzawa, *Applied Organometallic Chemistry* 4 (1990) 19.
- [170] T. Hiroshi, M. Masahiro, *Chem. Lett.* 26 (1997) 1177.
- [171] D. Osella, M. Ferrali, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervi, G. Cavigliolo, *Inorganica Chimica Acta* 306 (2000) 42.
- [172] B. Loev, M. Flores, *J. Org. Chem.* 26 (1961) 3595.
- [173] H. Huynh, X. Yang, M. Pollak, *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 1016.
- [174] U. Schatzschneider, N. Metzler-Nolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 (2006) 1504.
- [175] E. A. Hillard, P. Pigeon, A. Vessières, C. Amatore, G. Jaouen, *Dalton Trans.* 43 (2007) 5073.
- [176] O. Zekri, E. A. Hillard, S. Top, A. Vessières, P. Pigeon, M.-A. Plamont, M. Huché, S. Boutamine, M. J. McGlinchey, H. Müller-Bunz, G. Jaouen, *Dalton Trans.* 22 (2009) 4318.
- [177] A. Nguyen, S. Top, P. Pigeon, A. Vessières, E. A. Hillard, M.-A. Plamont, M. Huché, C. Rigamonti, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.* 15 (2009) 684.
- [178] A. Vessières, S. Top, W. Beck, E. Hillard, G. Jaouen, *Dalton Trans.* 4 (2006) 529.

- [179] J. B. Heilmann, E. A. Hillard, M.-A. Plamont, P. Pigeon, M. Bolte, G. Jaouen, A. Vessières, *Journal of Organometallic Chemistry* 693 (2008) 1716.
- [180] A. Nguyen, S. Top, A. Vessières, P. Pigeon, M. Huché, E. A. Hillard, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 1219.
- [181] E. Hillard, A. Vessières, L. Thouin, G. Jaouen, C. Amatore, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 (2006) 285.
- [182] D. Osella, H. Mahboobi, D. Colangelo, G. Cavigiolo, A. Vessières, G. Jaouen, *Inorg. Chim. Acta* 358 (2005) 1993.
- [183] A. Vessières, C. Corbet, J. M. Heldt, N. Lories, N. Jouy, I. Laios, G. Leclercq, G. Jaouen, R. A. Toillon. *J. Inorg. Biochem.* 104 (2010) 503.
- [184] A. C. de Oliveira, E. A. Hillard, P. Pigeon, D. D. Rocha, F. A. Rodrigues, R. C. Montenegro, L. V. Costa-Lotuf, M. O. Goulart, G. Jaouen, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 3778.
- [185] W. A. Wlassoff, C. D. Albright, M. S. Sivashinski, A. Ivanova, J. G. Appelbaum, R. I. Salganik, *J. Pharm. Pharmacol.* 59 (2007) 1549.
- [186] G. Jaouen, A. Vessières, S. Top, *Chem. Soc. Rev.* 44 (2015) 8802.
- [187] J. Zhang, X. Li, X. Han, R. Liu, J. Fang, *J. Med. Chem.* 57 (2014) 8849.
- [188] E. A. Hillard, A. Vessieres, S. Top, P. Pigeon, K. Kowalki, M. Huche, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 1315.
- [189] J. B. Heilmann, E. A. Hillard, M. Plamont, P. Pigeon, M. Bolte, G. Jaouen, A. Vessieres, *J. Organomet. Chem.* 693 (2008) 1716.
- [190] G. Jaouen, S. Top, A. Vessieres, P. Pigeon, G. Leclercq, I. Laois, *Chem. Commun.* (2001) 383
- [191] P. Pigeon, S. Top, O. Zekri, E. Hillard, A. Vessieres, M. Plamont, O. Buriez, E. Labbe, M. Huche, S. Boutamine, C. Amatore, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 895.
- [192] G. Erker, *Macromol. Symp.* 236 (2006) 1.
- [193] D. Plazuk, A. Vessières, E. A. Hillard, O. Buriez, E. Labbé, P. Pigeon, M.-A. Plamont, C. Amatore, J. Zakrzewski, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* 52 (2009) 4964
- [194] S. R. Land, D. L. Wickerham, J. P. Costantino, M. W. Ritter, V. G. Vogel, M. Lee, E. R. Pajon, J. L. Wade, S. Dakhil, J. B. Lockhart, N. Wolmark, P. A. Ganz, *J. Am. Med. Assoc.* 295 (2006) 2742.
- [195] V. G. Vogel, J. P. Costantino, D. L. Wickerham, W. M. Cronin, R. S. Cecchini, J.N. Atkins, T. B. Bevers, L. Fehrenbacher, E. R. Jr Pajon, J. L. 3rd Wade, A. Robidoux,

- R. G. Margolese, J. James, S. M. Lippman, C. D. Runowicz, P. A. Ganz, S. E. Reis, W. McCaskill-Stevens, L. G. Ford, V. C. Jordan, N. Wolmark, *J. Am. Med. Assoc.* 295 (2006) 2727.
- [196] A. P. Ferreira, J. L. F. da Silva, M. T. Duarte, M. F. M. da Piedade, M. P. Robalo, S. G. Harjivan, C. Marzano, V. Gandin, M. M. Marques, *Organometallics* 28 (2009) 5412.
- [197] J.-P. Monserrat, K. N. Tiwari, L. Quentin, P. Pigeon, G. Jaouen, A. Vessières, G. G. Chabot, E. A. Hillard, *J. Organomet. Chem.* 734 (2013) 78.
- [198] A. Arezki, G. G. Chabot, L. Quentin, D. Scherman, G. Jaouen, E. Brulé, *Med. Chem. Commun.* 2 (2011) 190.
- [199] P.-Z. Li, Z.-Q. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 1821.
- [200] T. R. Bal, B. Anand, P. Yogeewari, D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 4451.
- [201] V. C. Silveira, J. S. Luz, C. C. Oliveir, I. Graziani, M. Rosa, C. A. M. da Costa Ferreira, *J. Inorg. Biochem.* 102 (2008) 1090.
- [202] A. Amal Raja, R. Raghunathana, M. R. Sridevi Kumarib, N. Raman, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003) 407.
- [203] K. Kumar, S. Carrère-Kremer, L. Kremer, Y. Guérardel, C. Biot, Vipin Kumar, *Organometallics* 32 (2013) 5713.
- [204] K. Kumar, C. Biot, S. Carrère-Kremer, L. Kremer, Y. Guérardel, P. Roussel, V. Kumar, *Organometallics* 32 (2013) 7386.
- [205] K. Kumar, B. Pradines, M. Madamet, R. Amalvict, N. Benoit, V. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* 87 (2014) 801.
- [206] J. M. Ghuyssen, *Trends Microbiol.* 2 (1994) 372.
- [207] E. I. Edwards, R. Epton, G. Marr, *J. Organomet. Chem.* 85 (1975) C23–C25
- [208] M. F. R. Fouda, M. M. Abd-Elzaher, R. A. Abdelsamaia, A. A. Labib, *Appl. Organomet. Chem.* 7 (1993) 225.
- [209] B. Long, C. He, Y. Yang, J. Xiang, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 1181.
- [210] J. Skiba, A. Rajniesz, K. N. de Oliveira, I. Ott, J. Soleck, K. Kowalsk, *Eur. J. Med. Chem.* 57 (2012) 234.
- [211] E. M. Lewandowski, Ł. Szczupak, S. Wong, J. Skiba, A. Guśpiel, J. Solecka, V. Vrček, K. Kowalski, Y. Chen, *Organometallics* 36 (2017) 1673.
- [212] [www.who.int](http://www.who.int)
- [213] G. Jaouen, N. Metzler-Nolte, *Medicinal Organometallic Chemistry*, Springer, 2010.

- [214] C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 3715.
- [215] O. Domarle, G. Blampain, H. Agnani, T. Nzadiyabi, J. Lebibi, J. Brocard, L. Maciejewski, C. Biot, A. J. Georges, P. Millet, *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (1998) 540.
- [216] L. Delhaes, C. Biot, L. Berry, P. Delcourt, L. A. Maciejewski, D. Camus, J. S. Brocard, D. Dive, *ChemBioChem* 3 (2002) 418.
- [217] W. Weigand, *Bioorganometallic Chemistry: Applications in Drug Discovery, Biocatalysis, and Imaging*, Wiley, 2015.
- [218] C. Biot, D. Taramelli, I. Forfar-Bares, L. A. Maciejewski, M. Boyce, G. Nowogrocki, J. S. Brocard, N. Basilico, P. Olliaro, T. J. Egan, *Molecular Pharmaceutics* 2 (2005) 185.
- [219] F. Dubar, T. J. Egan, B. Pradines, D. Kuter, K. K. Ncokazi, D. Forge, J-F. Paul, C. Pierrot, H. Kalamou, J. Khalife, E. Buisine, C. Rogier, H. Vezin, I. Forfar, C. Slomianny, X. Trivelli, S. Kapishnikov, L. Leiserowitz, D. Dive, C. Biot, *ACS Chem. Biol.* 6 (2011) 275.
- [220] V. A. Ashwood, M. J. Field, D. C. Horwell, C. Julien-Larose, R. A. Lewthwaite, S. McCleary, M. C. Pritchard, J. Raphy, L. Singh, *J. Med. Chem.* 44 (2001) 2276.
- [221] D. Dive, C. Biot, *Current Topics in Medicinal Chemistry* 14 (2014) 1684.
- [222] C. Lange, D. Coertzen, F. J. Smit, J. F. Wentzel, H. N. Wong, L.-M. Birkholtz, R. K. Haynes, D. D. N'Da, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 28 (2018) 289.
- [223] G. Rücker, *Synthetische Arzneimittel*, VCH, Weinheim, 1979.
- [224] P. Traxler, U. Trinks, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer, M. Müller, U. Regenass, J. Rösel, N. Lydon, *J. Med. Chem.* 38 (1995) 2441.
- [225] J. R. Dimmock, K.K. Sidhu, M. Chen, R.S. Reid, T.M. Allen, G.Y. Kao, G.A. Truitt, *Eur. J. Med. Chem.* 28 (1993) 313.
- [226] M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* 46 (1990) 1791.
- [227] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 37 (1998) 1044.
- [228] P. Perlmutter, *Conjugated Addition Reactions in Organic Synthesis*. Pergamon Press, Oxford, 1992.
- [229] X. Ai, X. Wang, J. Liu, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron*, 66 (2010) 5373.
- [230] A.-G. Ying, L. Liu, G.-F. Wua, G. Chen, X.-Z. Chen, W.-D. Ye, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 1653.
- [231] K. De, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *J. Organomet. Chem.* 74 (2009) 6260.

- [232] H. Pessoa-Mahana, M. González, M. González, D. Pessoa-Mahana, R.N. Araya-Maturana, N. Ron, C. Saitz, *Arkivoc xi* (2009) 316.
- [233] R. Trivedi, P. Lalitha, S. Roy, *Synth. Commun.* 38 (2008) 3556.
- [234] B. M. Reddy, M. K. Patil, B.T. Reddy, *Catal. Lett.* 126 (2008) 413.
- [235] M. L. Kantam, M. Roy, S. Roy, B. Sreedhar, R. L. De, *Catal. Commun.* 9 (2008) 2226.
- [236] M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, S. R. Jagtap, B. M. Bhanage, *Catal. Commun.* 9 (2008) 1189.
- [237] A.V. Narsaiah, *Lett. Org. Chem.* 4 (2007) 462.
- [238] J.-M. Xu, Q. Wu, Q.-Y. Zhang, F. Zhang, F. X.-F. Lin, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 1798.
- [239] K. Surendra, N.S. Krishnaveni, R. Sridhar, K.R. Rao, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 2125.
- [240] M. M. Hashemi, B. Eftekhari-Sis, A. Abdollahifar, B. Khalili, *Tetrahedron*, 62 (2006) 672.
- [241] M. Chaudhuri, K.S. Hussain, M.L. Kantam, B. Neelima, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 8329.
- [242] J.-M. Yang, S.-J. Ji, D.-G. Gu, Z.-L. Shen, S.-Y. Wang, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 2989.
- [243] G. Bartoli, M. Bartolacci, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi, E. Torregiani, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 169.
- [244] M. L. Kantam, B. Neelima, C. V. Reddy, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 241 (2005) 147.
- [245] M.L. Kantam, V. Neeraja, B. Kavita, B. Neelima, M.K. Chaudhuri, S. Hussain, *Adv. Synth. Catal.* 347 (2005) 763.
- [246] L. Xu, L.-W. Li, C.-G. Xia, *Helv. Chim. Acta*, 87 (2004) 1522.
- [247] N. S. Shaikh, V. H. Deshpande, A. V. Bedekar, *Tetrahedron*, 57 (2001) 9045.
- [248] M. Vijender, P. Kishore, B. Satyanarayana, *Synth. Commun.* 37 (2007) 591.
- [249] G. Bartoli, M. Bosco, E. Marcantoni, M. Petrini, L. Sambri, E. Torregiani, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 9052.
- [250] L.-W. Xu, J.-W. Li, C.-G. Xia, S.-L. Zhou, X.-X. Hu, *Synlett* (2003) 2425.
- [251] B. C. Ranu, S. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 141.
- [252] R. Kumar, P. Chaudhary, S. Nimesh, R. Chandra, *Green Chem.* 8 (2006) 356.
- [253] J.-M. Yang, S.-J. Ji, D.-G. Gu, Z.-L. Shen, S.-Y. Wang, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 2989.

- [254] T. Ullrich, K. Baumann, K. Welzenbach, S. Schmutz, G. Camenisch, J. G. Meingassner, G. Weitz-Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 2483.
- [255] M. Kurihara, A. S. S. Rouf, H. Kansui, H. Kagechika, H. Okuda, N. Miyata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 4131.
- [256] T. C. McMorris, R. Chimmmani, K. Alisala, G. Staake, M. Banda, J. Kelner, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 1109.
- [257] R. Kakadiya, H. Dong, A. Kumar, D. Narsinh, X. Zhang, T. C. Chou, T. C. Lee, A. Shah, T. L. Su, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 2285.
- [258] H. Q. Li, T. T. Zhu, T. Yan, Y. Luo, H. L. Zhu, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 453.
- [259] M. Fernandez, J. Caballero, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2006) 280.
- [260] C. Zhao, H. L. Sham, M. Sun, V. S. Stoll, K. D. Stewart, S. Lin, H. Mo, S. Vasavanonda, A. Saldivar, C. Park, E. J. McDonald, K. C. Marsh, L. L. Klein, D. J. Kempf, D. W. Norbeck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 5499.
- [261] P. P. Huang, J. T. Randolph, L. L. Klein, S. Vasavanonda, T. Dekhtyar, V. S. Stol, D. J. Kempf, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 4075.
- [262] M. Berlin, Y. J. Lee, C.W. Boyce, Y. Wang, R. Aslanian, K. D. McCormick, S. Sorota, S. M. Williams, R. E. West, W. Korfmacher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 2359.
- [263] R. J. Perner, S. Domenico, J. R. Koenig, A. Gomtsyan, E. K. Bayburt, R. G. Schmidt, I. Drizin, G. Z. Zheng, S.C. Turner, T. Jinkerson, B. S. Brown, R.G. Keddy, K. Lukin, H.A. McDonald, P. Honore, J. Mikusa, K. C. Marsh, J. M. Wetter, K. George, M. F. Jarvis, C. R. Faltynek, C. H. Lee, *J. Med. Chem.* 50 (2007) 3651.
- [264] M. W. Rowbottom, T. D. Vickers, B. Dyck, J. Tamiya, M. Zhang, L. Zhao, J. Grey, D. Provencal, D. Schwarz, C. E. Heise, M. Mistry, A. Fisher, T. Dong, T. Hu, J. Saunders, V. S. Goodfellowa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 3439.
- [265] M. Radić Stojković, S. Marczi, Lj. Glavaš-Obrovac, I. Piantanida, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 3281.
- [266] E.L. Luzina, A.V. Popov, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 5507.
- [267] R.H. Tale, A.H. Rodge, G.D. Hatnapure, A.P. Keche, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 4648.
- [268] P. Babczinski, G. Sandmann, R. R. Schmidt, K. Shiokawa, K. Yasui, *Pestic. Biochem. Physiol.* 52 (1995) 33.
- [269] P. Babczinski, M. Blunck, G. Sandmann, K. Shiokawa, K. Yasui, *Pestic. Biochem. Physiol.* 52 (1995) 45.

- [270] S. K. Kashawa, V. Kashawa, P. Mishra, N. K. Jain, J. P. Stables, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 4335.
- [271] S. A. Khan, N. Singh, K. Saleem, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 2272.
- [272] N. Selvakumar, G. G. Rajulu, K. C. S. Reddy, B. C. Chary, P. K. Kumar, T. Madhavi, K. Praveena, K. H. P. Reddy, M. Takhi, A. Mallick, P. V. S. Amarnath, S. Kandepu, J. Iqbal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 856.
- [273] T. Kaneko, W. McMillen, M. K. Lynch, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 (2007) 5013.
- [274] S. Hudson, M. Kiankarimi, M. W. Rowbottom, T. D. Vickers, D. Wu, J. Pontillo, B. Ching, W. Dwight, V. S. Goodfellow, D. Schwarz, C. E. Heise, A. Madan, J. Wen, W. Ban, H. Wang, W. S. Wade, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 4922.
- [275] H.Q. Li, P.C. Lv, T. Yan, H.L. Zhu, *Anticancer Agents Med. Chem.* 9 (2009) 471.
- [276] T. P. Vishnyakova, A. Golubeva, E. V. Glebova, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* 54 (1985) 249.
- [277] A. F. Hegarty, L. J. Drennan, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Pergamon, Oxford, 2003.
- [278] O. V. Denisko, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, Elsevier, Amsterdam, 2004.
- [279] P. Gayathri, V. Pande, R. Sivakumar, S. P. Gupta, *Bioorg. Med. Chem.* 9 (2001) 3059.
- [280] J. H. Saunders, R. J. Slocombe, *Chem. Rev.* 43 (1948) 203.
- [281] S. Ozaki, *Chem. Rev.* 72 (1972) 457.
- [282] R. A. Stachell, D. P. N. Stachell, *Chem. Soc. Rev.* 4 (1975) 231.
- [283] E. J. Lien, W. D. Kumler, *J. Med. Chem.* 11 (1968) 214.
- [284] M. H. Hussain, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* 14 (1971) 138.
- [285] M. A. Abdelaker, D. B. Srulevitch, E. J. Lien, *Acta Pharm. Jugosl.* 32 (1982) 79.
- [286] M. Kurihara, A. S. S. Rouf, H. Kansui, H. Kagechika, H. Okuda, N. Miyata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 4131.
- [287] P. Babczinski, G. Sandmann, R. R. Schmidt, K. Shiokawa, K. Yasui, *Pestic. Biochem. Physiol.* 52 (1995) 33.
- [288] P. Babczinski, M. Blunck, G. Sandmann, K. Shiokawa, K. Yasui, *Pestic. Biochem. Physiol.* 52 (1995) 45.
- [289] J. L. Adams, T. D. Meek, S.-M. Mong, R. K. Johnson, B. W. Metcalf, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1355.
- [290] P. Gayathri, V. Pande, R. Sivakumar, S. P. Gupta, *Bioorg. Med. Chem.* 9 (2001) 3059.

- [291] A. R. Katritzky, A. Oliferenko, A. Lomaka, M. Karelson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (2002) 3453.
- [292] W. J. Flosi, D. A. DeGoey, D. J. Grampovnik, H.-j. Chen, L. L. Klein, T. Dekhtyar, S. Masse, K.C. Marsh, H. M. Moand D. Kempf, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 6695.
- [293] H. L. Sham, D. A. Betebenner, W. Rosenbrook, T. Herrin, A. Saldivar, S. Vasavanonda, J. J. Plattner, D. W. Norbeck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 2643.
- [294] N. Alouane, A. Boutier, C. Baron, E. Vrancken, P. Mangeney, *Synthesis* (2006) 885.
- [295] S.-j. Fujita, H. Kanamaru, H. Senboku, M. Arai, *Int. J. Mol. Sci.* 7 (2006) 438.
- [296] S. R. Jagtap, Y. P. Pati, S.-j. Fujita, M. Arai, B. M. Bhanage, *Appl. Catal.* 341 (2008) 133.
- [297] D. Frain, F. Kirby, P. McArdle, P. O'Leary, *Org. Chem. Int.* (2012) Article ID 293945
- [298] M. Leung, J.-L. Lau, H.-h. Yu, H.-J Hsiao, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 4175.
- [299] K. Kondo, S. Yokohoma, N. Miyoshi, S. Murai, N. Sonoda, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 18 (1979) 691.
- [300] K. Kondo, S. Yokohoma, N. Miyoshi, S. Murai, N. Sonoda, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 692.
- [301] A. K. Darko, F. C. Curran, C. Copin, L. McElwee- White, *Tetrahedron* 67 (2011) 3976.
- [302] X. Wang, G. Ling, Y. Xue, S. Lu, *Eur. J. Org. Chem.* 8 (2005) 1675.
- [303] L. Alvey, S. Prado, V. Huteau, B. Saint-Joanis, S. Michel, M. Koch, S. T. Cole, F. Tillequin, Y. L. Janin, *J. Comb. Chem.* 10 (2008) 803.
- [304] Y. Hu, X. Lu, N. Xue, *J. Heterocyclic Chem.* 45 (2008) 1095.
- [305] R. Jiang, X.-Q. Chu, X.-P. Xu, B. Wu, S.-J. Ji, *Aust. J. Chem.* 64 (2011) 1530.
- [306] C. Bleiholder, F. Rominger, R. Gleiter, *Organometallics* 28 (2009) 1014.
- [307] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles* 2<sup>nd</sup> ed., Wiley-VCH Verlag, 2003.
- [308] V. Sridharan, P. A. Suryavanshi, J. Carlos Menéndez, *Chem. Rev.* 111 (2011) 7157.
- [309] C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, *J Med Chem.* 40 (1997) 3715.
- [310] D. Dive, C. Biot, *Chem Med Chem.* 3 (2008) 383.
- [311] C. Biot, L. Delhaes, L. A. Maciejewski, M. Mortuaire, D. Camus, D. Dive, J. S. Brocard, *Eur J Med Chem.* 35 (2000) 707.
- [312] A. Mahajan, L. Kremer, S. Louw, Y. Gueradel, K. Chibale, C. Biot, *Bioorg Med Chem Lett.* 21 (2011) 2866.



- [313] S. Quintal, T. S. Morais, C. P. Matos, M. P. Robalo, M. F. M. Piedadece, M. J. V. de Brito, M. H. Garcia, M. Marques, C. Maia, L. Campino, J. Madureira, *J Organomet Chem.* 745 (2013) 299.
- [314] G.-L. Xi, Z.-Q. Liu, *Eur J Med Chem.* 86 (2014) 759.
- [315] A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, N. Radulović, R. D. Vukićević, *Polyhedron* 31 (2012) 789.
- [316] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed. John Wiley & Sons, 2010.
- [317] A. J. Boulton, A. McKillop, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. vol. 2. Elsevier, 1997.
- [318] V. V. Kouznetsov, L. Y. Vargas Mendez, C. M. Melendez Gomez, *Curr Org Chem.* 9 (2005) 141.
- [319] S. A. Yamashkin, E. A. Oreshkina, *Chem Heterocycl Compd.* 42 (2006) 701.
- [320] S. Madapa, Z. Tusi, S. Batra, *Curr Org Chem.* 12 (2008) 1116.
- [321] S. M. Prajapati, K. D. Patel, R. H. Vekariya, S. N. Panchal, H. D. Patel, *RSC Adv.* 4 (2014) 2446.
- [322] C. Bleiholder, F. Rominger, R. Gleiter, *Organometallics.* 28 (2009) 1014.
- [323] A. Yoshimura, M. T. Shea, C. L. Makitalo, M. E. Jarvi, G. T. Rohde, A. Saito, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 110 (2013) 4206.
- [324] E. A. Braude, A. G. Brook, R. P. Linstead, *J Chem Soc.* (1954) 3569.
- [325] E. Borrione, M. Prato, G. Scorrano, M. Stivanello, *J Heterocycl Chem.* 25 (1988) 1831.
- [326] A. Sahin, O. Cakmak, I. Demirtas, S. Okten, A. Tutar, *Tetrahedron* 64 (2008) 10068.
- [327] V. M. Naidu, K. G. S. Rao, *Synthesis.* (1979) 144.
- [328] C. W. Bird, Y-PS Chauhan, *Org Prep Proced Int.* 12 (1980) 201.
- [329] H. Lee, R. G. Harvey, *J Org Chem.* 48 (1983) 749.
- [330] B. Lal, R. M. Gidwani, J. Reden, N. J. de Souza, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2901.
- [331] H. Lee, R. G. Harvey, *J Org Chem.* 53 (1988) 4587.
- [332] P. P. Fu, R. G. Harvey, *Chem Rev.* 78 (1978) 317.
- [333] V. S. Batista, R. H. Crabtree, S. J. Konezny, O.R. Luca, J. M. Praetorius, *New J Chem.* 36 (2012) 1141.
- [334] J. H. P. Utley, G. G. Rozenberg, *Tetrahedron* 58 (2002) 5251.
- [335] L. Zhai, R. Shukla, S. H. Wadumethrige, R. Rathore, *J Org Chem.* 75 (2010) 4748.
- [336] P. Beresford, D. H. Iles, L. J. Kricka, A. Ledwith, *J Chem Soc Perkin Trans.* 1 (1974) 276.

- [337] J. H. P. Utley, G. G. Rozenberg, *J Appl Electrochem.* 33 (2003) 525.
- [338] S. Li, Z. Jia, K. Nakajima, K. Kanno, T. Takahashi, *J Org Chem.* 76 (2011) 9983.
- [339] E. Simerpreet, C. S. Damanjit, *Pharmacophore* 4 (2013) 70.
- [340] P.K. Sharma, *J. Asian, Pharm. Clin. Res.* 10 (2017) 47.
- [341] P. Majumdar, A. Pati, M. Patra, R.K. Behera, A.K. Behera, *Chem. Rev.* 114 (2014) 2942.
- [342] M. Koketsu, K. Tanaka, Y. Takenaka, C. D. Kwong, H. Ishihara, *Eur. J. Pharm. Sci.* 15 (2002) 307.
- [343] H. I. El-Subbagh, A. Abadi, I. E. Al-Khawad, K. Al-Pashood, *Arch. Pharm.* 332 (1999) 19.
- [344] W. Malinka, M. Kaczmarz, B. Filipek, J. Sepa, B. Gold, *Farmaco* 57 (2002) 737.
- [345] D. Bonzsing, P. Sohar, G. Giggler, G. Kovacs, *Eur. J. Med. Chem.* 31 (1996) 663.
- [346] R. J. Lavilla, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 (2002) 1141.
- [347] S. Tu, C. Miao, F. Fang, F. Youjian, T. Li, Q. Zhuang, X. Zhang, S. Zhu, D. Shi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 1533.
- [348] S. R. Radhakrishnan, P. T. Perumal, *Tetrahedron* 61 (2005) 2465.
- [349] J. T. Nguyen, C. A. Velazquez, E.E. Knaus, *Bioorg. Med. Chem.* 13 (2005) 1725.
- [350] S. Margarita, N. Hecor, V. Yamila, O. Estael, A. Amury, P. Rolando, M. A. Roberto, M. Dolores, S. Carlos, M. O. Norbert, M. P. Oswald, M. Nuzario, *Tetrahedron* 62 (2006) 1365.
- [351] Oxford Diffraction, CrysAlis CCD and CrysAlis RED Versions 1.171.32.24. Oxford Diffraction Ltd., Abington, England, (2008).
- [352] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* 64 (2008) 112.



## Биографија

Александра Минић је рођена 26.06.1989. године у Крагујевцу где је завршила основну школу, а потом и Прву крагујевачку гимназију. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, смер истраживање и развој, уписала се школске 2008/09. године, а дипломирала 9. јула 2013. године, стекавши звање *дипломирани хемичар за истраживање и развој*. Исте године уписала је мастер академске студије хемије (Модул истраживање и развој) које је завршила септембра 2014. године са просечном оценом 9,78. Мастер рад под називом „*Синтеза 1-арил-3-фенил-1-(фероценил-3-оксопропил)уреа*“, чијом израдом је руководио професор др Растко Д. Вукићевић, одбранила је 25. септембра 2014. године са оценом 10. Докторске академске студије, смер Органска хемија, на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уписала је школске 2014/15. Изабрана је у звање истраживач-приправник 28. јануара 2015. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу (Одлука бр. 80/IV-7) и од марта исте године ангажована је на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије – „*Нове електрохемијске и хемијске методе у синтези органских једињења од интереса за медицину и хемију материјала*“, бр. 172034, 2011-, руководилац проф. др Растко Вукићевић (2011-2016), па др Иван Дамљановић (2017-). Александра Минић је 06.12.2017. године изабрана у звање истраживач-сарадник (Одлука бр. 880/IX-1). Школске 2018/2019 Александра Минић изабрана је у звање асистента за ужу научну област *Органска хемија и биохемија* на Факултету техничких наука у Косовској Митровици. До сада је водила вежбе из предмета Органске синтезе 1 (у Институту за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу), Органска хемија 1, Основи органске хемије, Органске загађујуће материје и Анализа трагова загађујућих материја (на Факултету техничких наука у Косовској Митровици), где је показала смисао за наставно-педагошки рад за који је од студената добила високе оцене (преко 4,50).

Александра Минић је такође била истраживач на једном међународном пројекту „*SupraMedChem@Balkans.Net: Biomedical Dimension of Supramolecular Chemistry in the training and research in the Balkans area*“ бр. IZ74ZO\_160515, руководилац српског тима професор др Милош Ђуран.

Александра Минић се активно бави научно-истраживачким радом у области органске хемије. Њена истраживања обухватају добијање органских једињења која

садрже фeroценско језгро коришћењем класичних реакција и техника органске синтезе, као и развој нових синтетичких метода. Како су синтетисана једињења углавном нова, њиховој карактеризацији (физички и спектроскопски подаци, електрохемијске особине и биолошка активност) посвећује неопходну пажњу.

Александра Минић је до сада објавила десет научних радова у познатим часописима од међународног значаја (два рада из категорије **M21** и осам радова из категорије **M22**), седам саопштења на међународним научним конференцијама штампаним у изводу (**M34**), седам саопштења на националним научним конференцијама штампаним у изводу (**M64**) и одржала је једно предавање по позиву на интернационалној пролећној школи ”*INTERNATIONAL SPRING SCHOOL Supramolecular Chemistry Methods, Concepts and Applications*”, у Пловдиву, Бугарска (**M32**).

Поред матерњег, говори и енглески језик (напредни ниво), а служи се и немачким (основни ниво) и француским језиком (основни ниво).

Добитница је награде коју додељује FCA фондација за најбољи мастер рад (2014), награде за најбољи постер на интернационалној конференцији (Боровец, Бугарска, Јун, 2016.), као и IUPAC-ове награде на националној конференцији (Београд, Србија, Септембар, 2017). Александра Минић је добитница стипендије за постдокторско усавршавање коју финансира Универзитет у Генту, Белгија, у трајању од шест месеци (01.04.2018. – 01.10.2018.) на Институту за одрживу органску хемију и технологију Факултета биотехничких наука, Универзитет у Генту, у групи професора Матијаса Доха (Matthias D'hooghe).

## Списак радова и саопштења Александре Г. Минић

### 1. Списак научних радова

\*Радови под бројем 1.1, 1.4, 1.5, 1.8, 2.1.1, 2.1.6, 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.5 и 2.3.1 су у оквиру теме докторске дисертације.

- 1.1 A. Minić, D. Stevanović, I. Damljanović, A. Pejović, M. Vukićević, G. A. Bogdanović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, „Synthesis of ferrocene-containing six-membered cyclic ureas via  $\alpha$ -ferrocenyl carbocations“, *RSC Adv.* **5** (2015) 24915-24919.
- 1.2 D. Stevanović, A. Pejović, I. Damljanović, A. Minić, G. A. Bogdanović, M. Vukićević, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, „Ferrier rearrangement promoted by an electrochemically generated zirconium catalyst“, *Carbohydr. Res.* **407** (2015) 111-121.
- 1.3 A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, A. Minić, J. Jovanović, V. Mihailović, J. Katanić, G. A. Bogdanović, „Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel ferrocene containing quinolines: 2-ferrocenyl-4-methoxyquinolines, 1-benzyl-2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones and 1-benzyl-2-ferrocenylquinolin-4(1H)-ones“, *J. Organomet. Chem.* **846** (2017) 6-17.
- 1.4 A. Minić, D. Stevanović, M. Vukićević, G. A. Bogdanović, M. D'hooghe, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, „Synthesis of novel 4-ferrocenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and 4-ferrocenylquinolines via  $\alpha$ -ferrocenyl carbenium ions as key intermediates“ *Tetrahedron* **73** (2017) 6268-6274.
- 1.5 A. Minić, J. P. Jovanović, G. A. Bogdanović, A. Pejović, N. Radulović, I. Damljanović, D. Stevanović, „Synthesis, structural and electrochemical characterisation of novel 1,3-ketoureas bearing a ferrocenyl group“, *Polyhedron* **141** (2018) 343-351.
- 1.6 A. Pejović, A. Minić, J. Jovanović, M. Pešić, D. Ilić Komatina, I. Damljanović, D. Stevanović, V. Mihailović, J. Katanić, G. A. Bogdanović, „Synthesis, characterization, antioxidant and antimicrobial activity of novel 5-arylidene-2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones“ *J. Organomet. Chem.* **869** (2018) 1-10.
- 1.7 J. P. Jovanović, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, A. Minić, A. Pejović, J. Katanić, V. Mihailović, B. Nastasijević, D. Stevanović, I. Damljanović, „Acryloylferrocene as a convenient precursor of tetrahydropyrazolopyrazolones: [3+2] cycloaddition with *N,N'*-cyclic azomethine imines“, *J. Organomet. Chem.* **860** (2018) 85-97.

- 1.8** A. Minić, J. Bugarinović, A. Pejović, D. Ilić-Komatina, G. A. Bogdanović, I. Damljanović, D. Stevanović, „Synthesis of novel ferrocene-containing 1,3-thiazinan-2-imines: One-pot reaction promoted by ultrasound irradiation“ *Tetrahedron Lett.*, **59** (2018) 3499-3502.
- 1.9** J. P. Bugarinović, M. S. Pešić, A. Minić, J. Katanić, D. Ilić-Komatina, A. Pejović, V. Mihailović, D. Stevanović, B. Nastasijević, I. Damljanović, „Ferrocene-containing tetrahydropyrazolopyrazolones: Antioxidant and antimicrobial activity“ *J. Inorg. Biochem.* **189** (2018) 134-142.
- 1.10** A. Pejović, A. Minić, J. Bugarinović, M. Pešić, I. Damljanović, D. Stevanović, V. Mihailović, J. Katanić, G. A. Bogdanović, „Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel 3-ferrocenyl-2-pyrazolyl-1,3-thiazolidin-4-ones“, *Polyhedron*, **155** (2018) 382-389.

## **2. Списак научних саопштења**

### **2.1 Списак саопштења на међународним научним скуповима**

- 2.1.1** A. Minić, J. Jovanović, A. Pejović, D. Stevanović, R. Vukićević, ”**Synthesis of novel 4-ferrocenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and quinolines**”, Supramolecular Chemistry Ideas, Design and Methods for Investigations, Borovets, Bulgaria, June 16-18, 2016, Book of Abstracts P3.
- 2.1.2** A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, A. Minić, J. Jovanović, ”**Synthesis of novel 1-benzyl-2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones and 1-benzyl-2-ferrocenyl-quinolin-4(1H)-ones**”, 59<sup>th</sup> Meeting of the Polish Chemical Society, Poznan, Poland 19-23 September, 2016 Book of Abstracts S01K08 p. 69.
- 2.1.3** A. Pejović, D. Stevanović, I. Damljanović, A. Minić, J. Jovanović, S. Kazmierski, J. Drabowicz, ”**Synthesis and antimicrobial/cytotoxic assessment of ferrocenyl oxazinanes, oxazinan-2-ones, and tetrahydropyrimidin-2-ones**”, XIX International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Lodz, Poland 25 November, 2016 Book of Abstracts IL-1.
- 2.1.4** A. Minić, D. Stevanović, A. Pejović, R. D. Vukićević, ”**Ultrasound-assisted synthesis of ferrocene-containing tetrahydropyrimidin-2(1H)-ones**”, 24<sup>th</sup> Young Research Fellows' Meeting, Paris, France, 8-10 February 2017 Book of Abstracts PC-054.

- 2.1.5** J. Jovanović, A. Minić, A. Pejović, D. Stevanović, I. Damljanović, ”**[3+2] Dipolar cycloaddition of *N, N'*-cyclic azomethine imines to enones – facile way to tetrahydro-pyrazolopyrazolones**”, Supramolecular Chemistry Ideas, Design and Methods for Investigations, 19.04 – 21.04.2017. Plovdiv, Bulgaria Book of Abstracts P5.
- 2.1.6** A. Minić, D. Stevanović, I. Damljanović, A. Pejović, J. Jovanović, G. A. Bogdanovic, N. Radulović, ”**Synthesis and electrochemical properties of a series of ureas containing ferrocenyl group**”, International meeting of medicinal and bio(in)organic chemistry, 26–31 August 2017. Vrnjačka Banja, Serbia Book of Abstracts p.26.
- 2.1.7** A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, A. Minić, J. Jovanović, ”**Synthesis, spectral and electrochemical characterisation of 2-ferrocenyl-4-methoxyquinolines, 1-allyl-2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones and 1-allyl-2-ferrocenylquinolin-4(1*H*)-ones**”, International meeting of medicinal and bio(in)organic chemistry, 26–31 August 2017. Vrnjačka Banja, Serbia Book of Abstracts p.19.

## **2.2 Списак саопштења на националним научним скуповима**

- 2.2.1** A. Minić, I. Damljanović, D. Stevanović, D. Ilić-Komatina, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, ”**Synthesis of 1-aryl-1-(3-ferrocenyl-3-oxopropyl)-3-phenylureas**”, 51<sup>st</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Niš, Serbia June 5-7, 2014 Book of Abstracts OH P 12 p. 102.
- 2.2.2** A. Minić, D. Stevanović, N. Radulović, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, ”**Synthesis of novel 4-ferrocenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines**”, 52<sup>rd</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Novi Sad, Serbia May 29 and 30, 2015 Book of Abstracts OH P 11 p. 125.
- 2.2.3** A. Minić, D. Stevanović, N. Radulović, R. D. Vukićević, ”**Synthesis of novel 4-ferrocenylquinolines**”, Third Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, October 24, 2015 Book of Abstracts HS P 10 p. 37.
- 2.2.4** A. Minić, D. Stevanović, A. Pejović, N. Radulović, R. D. Vukićević, ”**Synthesis of 1-aryl-4-ferrocenyltetrahydropyrimidin-2(1*H*)-ones**”, 53<sup>rd</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia, June 10-11, 2016 Book of Abstracts OH P15 p. 113.



- 2.2.5 A. Minić, D. Stevanović, A. Pejović, R. D. Vukićević, "Synthesis of novel ferrocene-containing 1,3-thiazinan-2-imines", Fourth Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, November 5, 2016. Book of Abstracts p. 46.**
- 2.2.6 A. Minić, I. Damljanović, A. Pejović, J. Jovanović, D. Stevanović, , N. Radulović, G. Bogdanović, "Atropoisomerism in novel 1-aryl-4-ferrocenyl-3-phenyltetrahydropyrimidin-2(1H)-ones", 54<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, September 29-30, 2017 Book of Abstracts OH P04 p. 84.**
- 2.2.7 A. Z. Pejović, A. G. Minić, D. D. Stevanović, V. B. Mihailović, J. S. Katanić" 5-Arylidene-2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones: The synthesis, electrochemical characterization and antimicrobial activity", 55<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Novi Sad, Serbia, June 8-9. 2018 Book of Abstracts OH P07 p. 95.**

### **2.3 Предавање по позиву на међународном скупу**

- 2.3.1 A. Minić, "Application of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ols in the synthesis of novel ferrocene-containing heterocycles", Supramolecular Chemistry Ideas, Design and Methods for Investigations, 19.04 – 21.04.2017. Plovdiv, Bulgaria.**

# Прилог

*Публиковани научни радови који су ушли у састав ове докторске дисертације.*

## COMMUNICATION

Cite this: *RSC Adv.*, 2015, 5, 24915Received 23rd January 2015  
Accepted 2nd March 2015

DOI: 10.1039/c5ra01383f

www.rsc.org/advances

## Synthesis of ferrocene-containing six-membered cyclic ureas *via* $\alpha$ -ferrocenyl carbocations†

Aleksandra Minić,<sup>a</sup> Dragana Stevanović,<sup>a</sup> Ivan Damljanović,<sup>a</sup> Anka Pejović,<sup>a</sup> Mirjana Vukićević,<sup>b</sup> Goran A. Bogdanović,<sup>c</sup> Niko S. Radulović<sup>d</sup> and Rastko D. Vukićević<sup>\*a</sup>

A series of ferrocene-containing six-membered cyclic ureas (1-aryl-4-ferrocenyl-3-phenyltetrahydropyrimidin-2(1*H*)-ones) was synthesized (in high-to-excellent yields) by reacting the corresponding amino-propanols with phenyl isocyanate and the subsequent intramolecular cyclization of the thus obtained  $\beta$ -hydroxy ureas (prompted by acetic acid), *via* an  $\alpha$ -ferrocenyl carbocation.

Six-membered cyclic ureas make up the core structure of a number of molecules possessing interesting biological features (Fig. 1), such as action on the central nervous system (1),<sup>1</sup> retinoidal (2)<sup>2</sup> and herbicidal (3)<sup>3</sup> activities, as well as dihydroorotase (4)<sup>4</sup> and HIV protease (5)<sup>5</sup> inhibiting activities. Furthermore, while some readily accessible and re-isolable representatives of five-membered cyclic ureas were used as efficient chiral auxiliaries in asymmetric organic synthesis,<sup>6</sup> a six-membered urea, 3-decyl-4-hydroxymethyltetrahydropyrimidin-2-one, was exploited in the chiral resolution of some polyfunctional xanthone derivatives.<sup>7</sup> Therefore, considerable interest exists among synthetic and medicinal chemists in the development of this class of compounds, and a multitude of reports dealing with these compounds appeared in the literature.

As extensively summarized ten years ago,<sup>8</sup> most of the reported methods for the synthesis of cyclic ureas refer to the oldest method based on the reaction of diamines with carbonic

acid derivatives (phosgene chiefly, but also urea and dialkyl carbonates), carbon monoxide and carbon dioxide; recently published protocols mainly represent (improved) variants of earlier ones (see, for example, ref. 9).

In continuation of our permanent interest in the synthesis of ferrocene derivatives, particularly those that are potentially bioactive, we decided to synthesize a series of new ferrocene-containing six-membered cyclic ureas (tetrahydropyrimidin-2-ones). The following two main motives stimulated us to undertake this project: (i) a general notion exists that increased lipophilicity of cyclic ureas enhances their biological activity (incorporation of a ferrocene unit into organic molecules, such as six-membered cyclic ureas, will certainly cause an increase of the lipophilicity of these compounds, that, in turn, could be beneficial to their biological activity);<sup>1b,2,10</sup> (ii) we recently reported a versatile synthesis of a series of ferrocene-containing  $\beta$ -aminoketones (Mannich bases, 2-ferrocenylethyl aryl amines) by aza-Michael addition of aryl amines to the conjugated ketone acryloylferrocene, catalyzed by montmorillonite K-10 and assisted by microwave or ultrasound irradiation.<sup>11</sup> Considering the known carbonyl group reactivity, we realized that these ketones could serve as precursors of the

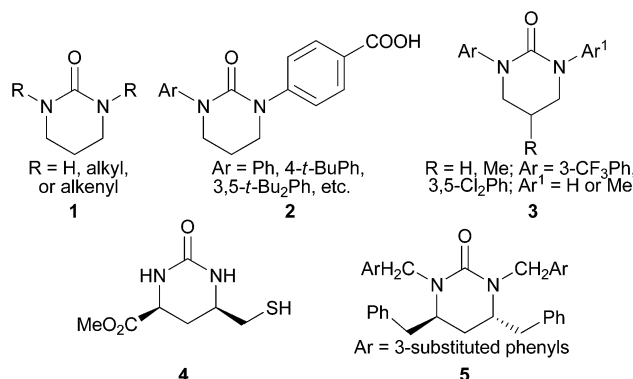


Fig. 1 Some bioactive six-membered cyclic ureas.

<sup>a</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia. E-mail: vuk@kg.ac.rs; Fax: +381 34 335040; Tel: +381 34 300268

<sup>b</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Medicinal Sciences, University of Kragujevac, S. Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>c</sup>Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>d</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia

† Electronic supplementary information (ESI) available: Detailed experimental procedures, spectral characterisation (including copies of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra) of all new compounds, crystallographic data and CIF files. CCDC 1043324 and 1043325. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c5ra01383f



# Synthesis of novel 4-ferrocenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and 4-ferrocenylquinolines via $\alpha$ -ferrocenyl carbenium ions as key intermediates



Aleksandra Minić<sup>a</sup>, Dragana Stevanović<sup>a</sup>, Mirjana Vukićević<sup>b</sup>, Goran A. Bogdanović<sup>c</sup>, Matthias D'hooghe<sup>d</sup>, Niko S. Radulović<sup>e,\*</sup>, Rastko D. Vukićević<sup>a,\*\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>b</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Medicinal Sciences, University of Kragujevac, S. Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>c</sup> Vinča Institute of Nuclear Science, University of Belgrade, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>d</sup> Department of Sustainable Organic Chemistry and Technology, Faculty of Bioscience Engineering, Ghent University, Coupure Links 653, B-9000 Ghent, Belgium

<sup>e</sup> Department of Chemistry, Faculty of Sciences and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 13 April 2017

Received in revised form

19 August 2017

Accepted 11 September 2017

Available online 13 September 2017

### Keywords:

$\alpha$ -Ferrocenyl carbenium ion

Quinolines

Tetrahydroquinolines

DDQ aromatization

Intramolecular cyclization

## ABSTRACT

A series of novel 4-ferrocenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines were synthesized in high-to-excellent yields (up to 99%) starting from the corresponding ferrocenylethyl aryl amines. These Mannich bases were reduced ( $\text{NaBH}_4$ ) to the corresponding 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ols and submitted to an intramolecular cyclization prompted by acetic acid, proceeding via the corresponding  $\alpha$ -ferrocenyl carbenium ion intermediates. Subsequently, the obtained tetrahydroquinolines were smoothly oxidized (aromatized) by means of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) to provide the corresponding 4-ferrocenylquinolines (up to 93%).

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

As the largest group of organic compounds, heterocycles play an important role in many fields of applied chemistry. For example, the majority of currently prescribed medicines in health care accommodates small heterocyclic molecules (with diverse functional groups) or more complex structures, containing a heterocyclic core fragment. Being nitrogen heterocycles, quinolines, and their hydrogenated derivatives, are of particular importance, since they are known to possess a plethora of biological activities, in addition to their chemical relevance in organic synthesis. A huge number of publications on syntheses and applications of these heterocycles testifies to the great interest of chemists in these compounds in the past,<sup>1</sup> as well as today.<sup>2</sup> Ferrocene-containing analogues of these

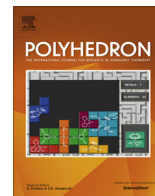
heterocycles have also attracted much attention due to their high pharmacological potential. Ferroquine (**1**, R = CH<sub>3</sub>, Fig. 1),<sup>3</sup> an antimalarial drug candidate which entered phase II clinical trials in 2007,<sup>4</sup> and its derivatives (**1**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R, R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- and -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-) are certainly the most well-known examples. Several other ferrocenyl-substituted quinolines are also known to exhibit diverse biological activities, such as antimalarial derivatives of mefloquine (**2**, R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R, R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- and -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CF<sub>3</sub>) and quinine (**2**, R = CH<sub>3</sub>, and R, R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H),<sup>5</sup> antitubercular hydrazone **3**,<sup>6</sup> leishmanicidal amide **4**,<sup>7</sup> antioxidant 4-ferrocenylquinolines **5**,<sup>8</sup> antimicrobial dihydroquinolones **6**,<sup>9</sup> etc.

Diverse approaches to the synthesis of quinolines from non-heterocyclic precursors are available, and these methods generally include two or three steps: (i) the synthesis of a benzene derivative capable of undergoing cyclization, (ii) the cyclization reaction (these two steps might proceed in a one-pot manner as well), and (iii) the oxidation of the obtained products (if the cyclization gave di- or tetrahydro derivatives of quinoline).<sup>1, 2a-d</sup> The

\* Corresponding author.

\*\* Corresponding author.

E-mail addresses: [nikoradulovic@yahoo.com](mailto:nikoradulovic@yahoo.com) (N.S. Radulović), [vuk@kg.ac.rs](mailto:vuk@kg.ac.rs) (R.D. Vukićević).



## Synthesis, structural and electrochemical characterization of novel 1,3-ketoureas bearing a ferrocenyl group

Aleksandra Minić<sup>a,\*</sup>, Jovana P. Jovanović<sup>a</sup>, Goran A. Bogdanović<sup>b</sup>, Anka Pejović<sup>a</sup>, Niko Radulović<sup>c</sup>, Ivan Damljanović<sup>a</sup>, Dragana Stevanović<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>b</sup> Vinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, University of Belgrade, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>c</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 8 November 2017

Accepted 13 December 2017

Available online 20 December 2017

#### Keywords:

Ferrocene

1,3-Ketoureas derivatives

Solvent-free synthesis

Catalyst-free synthesis

Crystal structure

### ABSTRACT

Twenty-two novel 1,3-ketourea derivatives bearing ferrocene moiety were synthesized in good-to-excellent yields (up to 99%) via simple and efficient protocol. This solvent- and catalyst-free synthesis was achieved by additions of different ferrocene-containing Mannich bases – 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones to phenyl isocyanate promoted only by ultrasound irradiations at ambient temperature. All synthesized 1-aryl-3-phenyl-1-(3-ferrocenyl-3-oxopropyl)ureas were characterized by standard spectral data (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and IR), and their electrochemical behavior were investigated by cyclic voltammetry. Detailed single-crystal X-ray diffraction analysis of three representative ferrocene-containing 1,3-ketoureas, among which one crystallized with two independent molecules in an asymmetric unit, were done.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Urea derivatives have been synthesized widely in recent years and have become of particular interest to chemists and biologists. High interest for this class of compounds is caused by their wide range of the biological activities, such as anticonvulsant [1], antibacterial [2], antitumor [3], anti-HIV [4], antagonistic activity [5], anti-proliferative [6], anticancer (renal cancer, colon cancer, lungs cancer, prostate cancer and breast cancer) [7], and antifungal [8]. In that context, aromatic ureas are proven as good anticancer agents due to their good inhibitory abilities against receptor tyrosine kinases (RTKs) [9]. Likewise, a hydroxyurea which contain oxazinane core has been investigated in the treatment of a wide range of solid tumors as well as acute and chronic leukemia [10]. Furthermore, urea derivatives have been used as organocatalysts in organic synthesis [11] and have many applications in material sciences [12]. They are also used as dyes for cellulose fibers, antioxidants in gasoline or as plant growth regulators, pesticides and herbicides [13].

On the other hand, ferrocene is interesting for chemists due to its aromaticity, neutral behavior, stability, hydrophobicity, redox properties, low cytotoxicity and biologically non-toxic effect [14–

18]. Its derivatives found applications as antimalarial [19], antifungal [20], cytotoxic [21,22], antitoxoplasmic [21] and DNA cleavage reagents [23]. Some of them particularly have been used in a treatment of cancer [24–27]. Anticancer activity of ferrocenyl derivatives generally depends upon the oxidation state of iron [28–30], and according to Osella et al. [31], it arises due to generation of the oxygen active radicals by reduction of ferrocenium ion. Moreover, the incorporation of the ferrocene moiety in basic structure of drug increases lipophilicity of the molecule whereby the anticancer activity has been significantly changed. In addition, the presence of ferrocene unit in an organic compound is a beautiful electrochemical marker during cyclic voltammetric studies.

Inspired by the broad applications of both – ferrocene and urea derivatives separately, we decided to synthesize a new class of compounds – ferrocene-containing 1,3-ketoureas. It is well known that the additions of amines to isocyanates, phosgene or carbamates [32] are the most commonly used methods for the synthesis of ureas. Since two new methods for the synthesis of ferrocene-containing Mannich bases – 2-ferrocenylethyl aryl amines (**1a–v**) were recently developed by us [33], we considered that these compounds in reaction with phenyl isocyanate could provide easy access to the valuable synthetic material. Therefore, herein we report the synthesis, structural and electrochemical characterization of twenty-two novel 1-aryl-3-phenyl-1-(3-ferrocenyl-3-oxopropyl)ureas (**3a–v**). This solvent- and catalyst-free synthesis

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: [aleksandra.minic.989@gmail.com](mailto:aleksandra.minic.989@gmail.com) (A. Minić), [dstevanovic@kg.ac.rs](mailto:dstevanovic@kg.ac.rs) (D. Stevanović).



## Synthesis of novel ferrocene-containing 1,3-thiazinan-2-imines: One-pot reaction promoted by ultrasound irradiation

Aleksandra Minić<sup>a,\*</sup>, Jovana P. Bugarinović<sup>a</sup>, Anka Pejović<sup>a</sup>, Danijela Ilić Komatina<sup>b</sup>, Goran A. Bogdanović<sup>c</sup>, Ivan Damljanović<sup>a</sup>, Dragana Stevanović<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>b</sup> Faculty of Technical Sciences, University of Priština, Kneza Miloša 7, Kosovska Mitrovica 38220 Serbia

<sup>c</sup> Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, P.O. Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 13 June 2018

Revised 10 August 2018

Accepted 14 August 2018

Available online 17 August 2018

#### Keywords:

One-pot reaction

Intramolecular cyclization

Ferrocene

$\alpha$ -Ferrocenyl carbocation

1,3-Thiazinane ring

### ABSTRACT

A simple one-pot synthesis of new ferrocene-containing 1,3-thiazinan-2-imines from 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ols and phenyl isothiocyanate has been developed. The key intermediate  $\beta$ -hydroxy thioureas were generated *in situ* using ultrasound irradiation and subsequent cyclization was achieved by the addition of acetic acid. The scope of the reaction towards various 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ols has been explored and the corresponding 3-aryl-6-ferrocenyl-*N*-phenyl-1,3-thiazinan-2-imines were obtained in moderate to high yields (52–90%).

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Since its discovery in 1951 [1], ferrocene and its derivatives have found applications in many areas, among which the most important are materials science, asymmetric catalysis, bioorganometallic chemistry, and organic synthesis [2]. Due to their unique properties, such as thermal and hydrolytic stability, and the presence of a reversible redox  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  center, the ferrocene unit has been recognized as an attractive pharmacophore in drug design [3]. Incorporation of this moiety into biologically relevant molecules, such as heterocyclic compounds, represents a popular approach for the synthesis of medicinally promising compounds. Among heterocycles, the 1,3-thiazine framework represents an important structural motif which is present in natural products and bioactive compounds with diverse activities [4], such as antimicrobial [5], antitumor [6], antioxidant [7], calcium channel modulator [8], and antipyretic [5,9]. Consequently, there is significant interest in the development of new synthetic methodologies for the construction of this heterocyclic ring.

As part of our ongoing project oriented toward the development of new methods for the synthesis of potentially bioactive ferrocene-containing heterocyclic compounds [10,11], we recently reported the synthesis of several classes of ferrocene-containing heterocyclic compounds [12,13]. 3-Arylamino-1-ferrocenyl-

propan-1-ols were recognized as useful intermediates in the syntheses of diverse ferrocene heterocycles [11,12]. Starting from these 1,3-aminoalcohols, ferrocene derivatives of six-membered cyclic ureas [11], tetrahydroquinolines [12], and quinolines [12] were synthesized (Scheme 1, previous work). Therefore, we considered employing them in the reaction with phenyl isothiocyanate, expecting, by analogy with our previous work, to obtain the corresponding  $\beta$ -hydroxy thioureas. Further cyclization of these intermediates would then provide either *N*- and/or *S*-alkylated heterocycles (Scheme 1, this work). Therefore, in the present work, we report the chemoselective synthesis of ferrocene-containing 1,3-thiazinan-2-imines – 3-aryl-6-ferrocenyl-*N*-phenyl-1,3-thiazinan-2-imines (**7a–n**) via the reaction between 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ols and phenyl isothiocyanate. To the best of our knowledge, there are no reported examples of ferrocene-containing 1,3-thiazinan-2-imines in the literature.

Based on our previous work we postulated that the previously optimized conditions [11,14] might be applicable for this synthetic pathway. Therefore, 1,3-aminoalcohol **1a** (1 mmol) was reacted with phenyl isothiocyanate (1.2 mmol), in the absence of solvent and catalyst. The reaction mixture was irradiated for 2 h in an ultrasound bath at ambient temperature and the reaction was monitored by TLC. Then, the crude product was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2/n$ -hexane–EtOAc, 7:3, *v/v*) to give 1-(3-ferrocenyl-3-hydroxypropyl)-1,3-diphenylthiourea (**5a**) in 87% yield. In the next step, the obtained  $\beta$ -hydroxy thiourea **5a** was treated

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: [aleksandra.minic.989@gmail.com](mailto:aleksandra.minic.989@gmail.com) (A. Minić), [dstevanovic@kg.ac.rs](mailto:dstevanovic@kg.ac.rs) (D. Stevanović).



**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Александра Г. Минић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

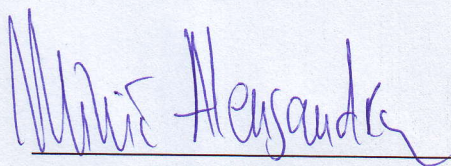
3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они као прекурсорни у синтези нових хетероцикличних деривата фероцена

која је одбрањена на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_ године,



потпис аутора



**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Александра Г. Минић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они као прекурсори у синтези нових хетероцикличних деривата фероцена

која је одбрањена на Природно-математичком факултету

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

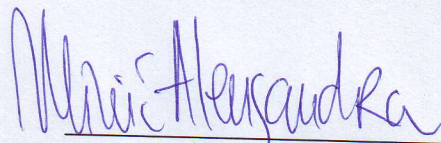
<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.



припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ године,



\_\_\_\_\_  
потпис аутора

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>