



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Јована П. Бугариновић

***N,N'*-ЦИКЛИЧНИ АЗОМЕТИНИМИНИ
КАО ПРЕКУРСОРИ У СИНТЕЗИ НОВИХ
ДЕРИВАТА ПИРАЗОЛОПИРАЗОЛОНА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2021.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

FACULTY OF SCIENCE

Jovana P. Bugarinović

***N,N'*-CYCLIC AZOMETHINE IMINES AS
PRECURSORS IN THE SYNTHESIS OF
NOVEL DERIVATIVES OF
PYRAZOLOPYRAZOLONES**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2021.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор

Име и презиме: Јована П. Бугариновић

Датум и место рођења: 15.05.1989. Крагујевац

Садашње запослење: истраживач-сарадник, Природно-математички факултет у Крагујевцу, Универзитет у Крагујевцу

Докторска дисертација

Наслов: *N,N'*-Циклични азометинимини као прекурсори у синтези нових деривата пиразолопиразолоне

Број страница: 152

Број слика: 26

Број схема: 80

Број табела: 20

Број библиографских јединица: 258

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

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

Ментор: др Иван Дамљановић, доцент, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

Оцена и одбрана

Датум пријаве теме: 26.09.2018.

Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-01-18/13; 23.01.2019.

Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:

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

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

1. Др Милан Јоксовић, редовни професор (*председник комисије*)
Природно-математички факултет, Крагујевац, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Органска хемија
2. Др Владимир Михаиловић, доцент (*члан комисије*)
Природно-математички факултет, Крагујевац, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Биохемија
3. Др Данијела Илић Коматина, ванредни професор (*члан комисије*)
Факултет техничких наука, Косовска Митровица, Универзитет у Приштини
Ужа научна област: Органска хемија и биохемија

Датум одбране докторске дисертације: 2021.

Посвећено мојим родитељима

*„Ништа не чини човека
толико срећним као његово
поштено уверење да је учинио све
што је могао, улажући у свој рад
своје најбоље способности.“*

Михајло Пупин

Захвалница

Ова докторска дисертација представља плод мог рада у Институту за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, али и доприноса много људи који су уложили знање, време, труд и љубав у моје професионалне и људске темеље, на чему им се свесрдно захваљујем.

Истраживања урађена током израде ове докторске дисертације део су пројекта бр. ОИ 172034, који се финансирао средствима Министарства просвете, науке и технолошког развоја на чему се срдечно захваљујем Министарству. Тему овог рада је предложио ментор др Иван Дамљановић, доцент Природно-математичког факултета. Овом приликом неизмерно се захваљујем ментору на многобројним идејама и сугестијама, свим дискусијама које су поставиле темељ овој дисертацији, на пренетом знању, указаном поверењу, пријатељству и за сву помоћ и безрезервну подршку током рада. Захваљујем се мојим колегама из лабораторије: Драгани Стевановић, која ме је током мастер студија увела у свет експерименталне хемије и хемије фероцена, на пренетом знању, као и колегама Марку Пешићу, Анки Пејовић и Александри Минић на указаној помоћи, дружењу и пријатној атмосфери током рада на дисертацији. Такође, захваљујем се и свим колегама из Института за хемију који су ми на било који начин помогли. Било је задовољство сарађивати са вама.

Захвалност дугујем и члановима комисије за оцену и одбрану докторске дисертације: др Милану Јоксовићу, редовном професору Природно-математичког факултета у Крагујевцу, др Владимиру Михаиловићу, доценту Природно-математичког факултета у Крагујевцу и Данијели Илић Коматини, ванредном професору Факултета техничких наука у Косовској Митровици, за корисне савете и сугестије током писања ове тезе.

Сва биолошка испитивања су рађена у лабораторији за биохемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, под руководством др Владимира Михаиловића и др Јелене Катанић Станковић, којима се захваљујем на изванредној сарадњи. Захваљујем се и др Горану Богдановићу и др Слађани Новаковић из Института за нуклеарне науке „Винча“ на урађеним кристалографским анализама.

Велико хвала и свим дивним професорима са којима сам имала прилике да се сусретнем током школовања. Посебно бих издвојила професоре и асистенте са катедре за органску хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, уз које сам заволела ову област, а међу њима нарочито проф. др Растка Вукићевића, који ми је пружио прилику да постанем део његове групе и тако уђем у разнолик свет органске синтезе.

Мојим драгим пријатељима, а нарочито Милени и Катарини се захваљујем на пријатељству, разумевању и саветима. Захвалност дугујем и мом супругу Марку и сину Петру на љубави и позитивној енергији коју ми свакодневно пружају. Захваљујем се и мом млађем брату Марку и мојим дивним теткама и њиховим породицама Милевић, Лукић и Тодоровић на љубави и подршци током свих ових година.

Ову дисертацију посвећујем мојим родитељима, мајци Драгици и оцу Предрагу. Хвала вам на свој љубави и разумевању коју сте ми пружили, вредностима које сте ми усадили и на свему чега сте се одрекли зарад моје среће.

Јована Бугариновић

Крагујевац, 2021.

Апстракт

N,N'-Бициклични хетероцикли попут пиразолопиразолоне су чест структурни фрагмент бројних фармацеутских, агрохемијских и других биолошки активних једињења. Једна од најефикаснијих стратегија за синтезу овог типа једињења се заснива на 1,3-диполарној циклоадицији азометинимина. Иако су проучаване бројне циклоадиције азометинимина са различитим диполарофилима, нисмо наишли на радове о примени енона који садрже винил-групу као диполарофил.

Реакција различитих винил-енона и *N,N'*-цикличних азометинимина са $AlCl_3$ као катализатором се показала као одличан начин за синтезу серије 6-ацил-5-фенилтетраhidропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-она у умереним до одличним приносима (до 98%). Како је добро познато да увођење фероценске групе у молекул, може побољшати биолошку активност код неких једињења, у наставку истраживања смо проучавали циклоадицију акрилоилфероцена са различитим *N,N'*-цикличним азометиниминима. Добијена је серија тетраhydroпиразолопиразолоне који садрже фероцен у добрим приносима (до 70%).

Сва новосинтетисана једињења су окарактерисана спектроскопским техникама (1H NMR, ^{13}C NMR и IR), а четири производа су била погодна и за кристалографска испитивања. Такође, испитивана је и антимикробна активност свих једињења, а пиразолони са фероценом су проучавани и у погледу антиоксидативне активности, електрохемијских својстава и интеракције са COX-2 помоћу студија молекулског доковања. Одлична активност неутралисања DPPH $^{\cdot}$ и ABTS $^{2+}$ радикала је примећена код већине тестираних једињења, а студије молекулског доковања су показале да нека једињења имају потенцијал да постану водећи молекули у процесу стварања нових лекова.

Кључне речи: 1,3-Диполарна циклоадиција, *N,N'*-Циклични азометинимини, Винил-енони, Акрилоилфероцен, Тетраhydroпиразолопиразолони, Луисове киселине, Антимикробна активност, Антиоксидативна активност, Циклична волтаметрија, Молекулско доковање

Abstract

Numerous pharmaceuticals, agrochemicals, and other biologically active compounds have *N,N'*-bicyclic heterocycles such as pyrazolopyrazolones in the role of a frequent structural fragment. One of the most efficient strategies for the construction of such fused skeletons relies on the 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine imines. Despite the wide range of the investigated cycloadditions of azomethine imines with various dipolarophiles, we have not found any report on the usage of enones that contain vinyl group.

The reaction of different vinyl enones and *N,N'*-cyclic azomethine imines with AlCl_3 as catalyst proved to be an excellent way to synthesize series of 6-acyl-5-phenyltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(5*H*)-ones in moderate to excellent chemical yields (up to 98%). Moreover, it is well known that the presence of ferrocene moiety increases a bioactivity of some compounds and consequently we decided to explore the cycloaddition of acryloylferrocene with various *N,N'*-cyclic azomethine imines. A series of ferrocene-containing tetrahydropyrazolopyrazolones was obtained in good yields (up to 70%).

All the newly synthesized compounds are characterized by spectroscopic techniques (^1H NMR, ^{13}C NMR and IR), and four examples were suitable for the crystallographic examinations. Antifungal and antibacterial activity were inspected for all products, and ferrocene-containing pyrazolones were also investigated in terms of antioxidant activity, electrochemical properties, and interaction with COX-2 by molecular docking studies. An excellent DPPH $^{\bullet}$ and ABTS $^{\bullet+}$ radical scavenging activity were observed for majority of tested compounds and molecular docking studies revealed that some compounds have potential to become leading molecules in drug discovery process.

Key words: 1,3-Dipolar cycloaddition, *N,N'*-Cyclic azomethine imines, Vinyl enones, Acryloylferrocene, Tetrahydropyrazolopyrazolones, Lewis acids, Antimicrobial activity, Antioxidant activity, Cyclic voltammetry, Molecular docking studies

Садржај

	Увод	
1.	Увод	1
	Општи део	
2.	1,3-Диполарна циклоадиција азометинимина	3
2.1.	Структура и добијање азометинимина	3
2.2.	Реакције ацикличних азометинимина	6
2.3.	Реакције <i>C,N</i> -цикличних азометинимина	16
2.4.	Реакције <i>N,N'</i> -цикличних азометинимина	26
2.5.	Азометинимини у синтези биолошки активних једињења	45
	Наши радови	
3.	<i>N,N'</i> -циклични азометинимини као прекурсори у синтези нових деривата пиразолопиразолоне	50
3.1.	Синтетички профил тетрахидропиразолопиразолоне	50
3.1.1.	Винил-енони у диполарној циклоадицији	50
3.1.2.	Синтеза серије тетрахидропиразолопиразолоне	51
3.1.3.	Спектроскопска карактеризација и рендгенструктурна анализа нових тетрахидропиразолопиразолоне	61
3.1.4.	Синтеза фероценских деривата тетрахидропиразолопиразолоне	64
3.1.5.	Спектроскопска карактеризација и рендгенструктурна анализа нових фероценских деривата пиразолопиразолоне	72
3.1.6.	Синтетички профил са аспекта „зелене хемије“	75
3.1.7.	Синтеза тетрахидропиразолопиразолоне у ултразвучном купатилу	78
3.1.8.	Синтеза тетрахидропиразолопиразолоне у микроталасном реактору	80
3.2.	Биолошки профил синтетисаних једињења	82
3.2.1.	Антифунгална активност нових пиразолопиразолоне	82
3.2.2.	Антибактеријска активност нових пиразолопиразолоне	86
3.2.3.	Антиоксидативна активност нових фероценских деривата пиразолопиразолоне	91
3.2.4.	Студије молекулског доковања пиразолопиразолоне унутар активног места простагландинског прекурсора COX-2	95
3.3.	Електрохемијски профил нових фероценских деривата тетрахидропиразолопиразолоне	97

Експериментални део		
4.	Експериментални део	100
4.1.	Опште напомене	100
4.2.	Синтетички протоколи коришћени у дисертацији	101
4.2.1.	Општа процедура за синтезу азометинимина	101
4.2.2.	Општа процедура за синтезу енона	101
4.2.3.	Општа процедура за синтезу акрилоилфероцена	102
4.2.4.	Општа процедура за синтезу пиразолопиразолоне	102
4.2.5.	Општа процедура за синтезу фероценских деривата пиразолопиразолоне	102
4.2.6.	Општа процедура за синтезу пиразолопиразолоне са сирћетном киселином	102
4.2.7.	Општа процедура за синтезу пиразолопиразолоне у ултразвучном купатилу	103
4.2.8.	Општа процедура за синтезу пиразолопиразолоне у микроталасном реактору	103
4.3.	Кристалографска испитивања	103
4.4.	Молекулско доковање	103
4.5.	Биолошка испитивања	104
4.5.1.	Антиоксидативна активност	104
4.5.1.1.	Одређивање укупног антиоксидативног капацитета	104
4.5.1.2.	Неутралисање DPPH [•] слободних радикала	104
4.5.1.3.	Способност неутрализације ABTS ^{•+} радикала	104
4.5.1.4.	Статистичка анализа	105
4.5.2.	Антимикробна активност	105
4.5.2.1.	Тестирани микроорганизми	105
4.5.2.2.	Антибактеријска активност	105
4.5.2.3.	Антифунгална активност	106
4.6.	Спектроскопска карактеризација	107
Закључак		
5.	Закључак	134
	Литература	136
	Прилог	148
	Биографија	152

Скраћенице

AA	Аскорбинска киселина
ABTS ^{•+}	2,2'-Азинобис(3-етилбензотиазолин-6-сулфонат)
Ac	Ацетил-група
An	Анизол
Ar	Арил-група
BINOL	1,1'-Би-2-нафтол
BHT	Бутилхидрокситолуен
Bn	Бензил-група
Bz	Бензоил-група
BPDS	Сулфонилбатофенантролин
Boc	<i>терц</i> -Бутоксикарбонил-група
Cbz	Бензилоксикарбонил-група
CDCl ₃	Деутерисани хлороформ
CFU	Број формираних колонија (eng. <i>Colony Forming Unit</i>)
COX	Ензим циклооксигеназа
CPMe	Циклопентил-метил-етар
DABCO	1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан
DCE	1,2-Дихлоретан
DCM	Дихлорметан
DFT	Теорија функционала густине
DMAD	Диметил-ацетилен-карбоксилат
DDQ	2,3-Дихлоро-5,6-дицијано-1,4-бензохинон
DMAc	<i>N,N</i> -Диметилацетамид
DIPEA	Диизопропилетиламин
DIPT	Диизопропил-(<i>R,R</i>)-тартарат
DMSO	Диметилсулфоксид
DMF	<i>N,N</i> -Диметилформаид
DPPH [•]	2'-Дифенил-1-пикрилхидразил радикал
DTMP	2,6-Ди- <i>терц</i> -бутил-4-метилпиридин
Et	Етил-група
HIS	Хистидин

HOMO	Највиша попуњена молекулска орбитала (eng. <i>Highest occupied molecular orbital</i>)
HMDS	Бис(триметилсилил)амин
Gln	Глутамин
IC ₅₀	Половина максималне инхибиторне концентрације
IED	Инверзна електрон-зависна циклоадиција (eng. <i>Inverse electron-demand</i>)
IL	Јонска течност (eng. <i>ionic liquid</i>)
<i>i</i> -Pr	Изопропил-група
IR	Инфрацрвена спектроскопија
LUMO	Најнижа непопуњена молекулска орбитала (eng. <i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>)
L _n	Лиганд
MALDI-TOF	Матрицом потпомогнута ласерска десорпција/јонизација са TOF анализатором (енг. <i>matrix-assisted laser desorption/ionization, time of flight</i>)
MW	Микроталасно зрачење (eng. <i>Microwave</i>)
Me	Метил-група
MeO	Метокси-група
МИК	Минимална инхибиторска концентрација
MHB	Müller–Hinton-ов бујон (течна подлога)
MS	Молекулска сита
MS-153	(<i>R</i>)-(-)-5-Метил-1-никотиноил-2-пиразолин, неурозащитни агенс
Naph	Нафтил-група
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NED	Нормална електрон-зависна циклоадиција (eng. <i>Normal electron-demand</i>)
NMR	Нуклеарна магнетна резонанција
NPM	<i>N</i> -Фенилмалеимид
NSAID	Нестероидни антиинфламаторни лекови (eng. <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>)
NMP	<i>N</i> -Метил-2-пиролидон
PDB 3LN1	Шифра кристалне структуре ензима COX-2 у бази протеинских структура (eng. <i>Protein Data Base 3LN1</i>)
Pу	Пиридин
PуBOX	Пиридин-бисоксазолински лиганд

Pybodine (L-Ala)	Бис(оксазолидин)пиридински лиганд (аналог PyBOX лиганда)
Ph	Фенил-група
Phe	Фенилаланин
Rf	Ретенциони фактор (eng. <i>Retention factor</i>)
с.т.	Собна температура
SD	Стандардна девијација
SDB	Sabouraud-декстрозни бујон (течна подлога)
(S)-DIP-BINAP	(S)-(-)-2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
<i>t</i> -Bu	<i>тери</i> -Бутил-група
TBS	<i>тери</i> -Бутилдиметилсилил-група
TFAA	Трифлуорацетински анхидрид
TMM	Триметиленметан
TIPBA	2,4,6-Триизопропилбензенсулфонска киселина
TLC	Танкослојна хроматографија
TFA	Трифлуорсирћетна киселина
Tf	Трифлил-група
Th	Тиофенил-група
THF	Тетрахидрофуран
Tol	Толил-група
Тролокс	6-Хидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоксилна киселина
Troc	2,2,2-Трихлоретоксикарбонил-група
Ts	<i>p</i> -Толуенсулфонил-група
UV-Vis	Ултраљубичасти и видљиви регион апсорпционог спектра
Fc	Фероценил-група

Увод

1. Увод

Хетероцикли су изузетно значајна и јединствена класа једињења, која чини више од половине познатих органских једињења и имају јако широк спектар физичких, хемијских и биолошких карактеристика, као и различиту стабилност и реактивност [1]. Веома су распрострањени у природи и активно учествују у метаболизму, јер се њихове структурне субјединице налазе у многим природним производима попут витамина, хормона, антибиотика и алкалоида, као и у многим бојама, фармацеутским, агрохемијским и другим производима [2]. Поред једињења која се налазе у природи, познат је и велики број синтетисаних хетероцикличних једињења са интересантним фармаколошким особинама [3]. Хетероциклични прстенови су основа фармакофора које су саставни део ефикасних и селективних лекова [4]. Такође, једињења која у својој структури садрже хетероциклични део су боље растворна у води и могу да граде соли, што олакшава њихову оралну примену и биолошку доступност [5].

Међу хетероциклима, нарочито су важна једињења која садрже азот будући да представљају есенцијални део многих биолошки активних једињења [6], а имају и значајну улогу у координационој хемији [7]. Веома интересантан структурни фрагмент у биолошки активним једињењима представљају диазотни бициклични хетероцикли који су, између осталог, проучавани као агенси у борби са Алцхајмеровом болешћу [8], антибактеријски, антиинфламаторни и антипиретски агенси [9]. Из свега наведеног не чуди што синтеза нових хетероцикличних једињења представља актуелно поље истраживања у области органске хемије.

Како се показало да увођење фероценског језгра у неки биоактивни молекул може да побољша биолошку активност [10-12], тежње синтетичара се крећу и у правцу добијања нових једињења која ће поред хетероцикличних прстенова обухватати и фероценску јединицу, па је и фероцен са својим дериватима постао јако интересантан за проучавање. Деривати фероцена су своју примену нашли у многим областима савремене хемије, као што су: органска синтеза [13], координациона хемија [14], наука о материјалима [13, 15, 16] и медицинска хемија [17-22]. Овај органометал је превасходно стекао славу у хемији материјала, међутим све више истраживача истиче потенцијал фероцена и његових деривата за фармаколошку примену. Све наведене примене су последица јединствених карактеристика ових једињења као што су: лакоћа добијања, изузетна стабилност у воденим и неводеним растворима и веома интересантне редокс особине. Као почетак хемије биоактивних деривата фероцена може се узети синтеза β -фероценилаланина и *p*-фероценилфенилаланина 1957. године [23]. Откриће повезаности антитуморске активности и фероценске јединице [24], као и чињеница да се велики број новосинтетисаних деривата фероцена одликује антимикуробном активношћу [25-33], утицали су да фероценски фрагмент постане још атрактивнији на пољу медицинске хемије. Данас је познат велики број биоактивних једињења која у свом молекулу садрже ову органометалну јединицу. Најзначајније је поменути фероцифен (фероценски аналог тамоксифена и хидрокситамоксифена, лекова за канцер дојке) и ферохин, (аналог хлорохина, лека против маларије) који су показали изванредне резултате у биолошким испитивањима [34-36].

Могућност за синтезу широког спектра различитих хетероцикличних једињења нам нуде и реакције диполарне циклоадиције [37]. Истраживања у оквиру ове дисертације су усмерена ка синтези и карактеризацији нових деривата пиразолопиразолоне добијених реакцијом [3+2] диполарне циклоадиције полазећи од *N,N'*-цикличних азометинимина. *N,N'*-Циклични азометинимини су се показали као одлични прекурсори за синтезу диазотних хетероцикала реакцијама диполарне циклоадиције [38]. У *Општем делу* ће бити представљена досадашња истраживања која говоре о огромном потенцијалу азометинимина као дипола у реакцијама диполарне циклоадиције.

У делу *Наши радови* биће представљени резултати наших истраживања утемељени на реакцији *N,N'*-цикличних азометинимина са винил-енонима, који представљају слабо испитане супstrate, нарочито у реакцијама диполарне циклоадиције. Како ова реакција представља потпуно нову методу за добијање потенцијално нових биолошки активних молекула, биће детаљно описана оптимизација реакционих услова за успешно извођење реакције, као и разматрање механистичких путева по којима се ова реакција одиграва. Истраживања обухватају и испитивање диверзитета саме реакције којом је омогућена синтеза серије нових деривата пиразолопиразолоне. Како је такође познато и да увођење фероценског језгра у неки сложени молекул може дати производ који показује неочекиване особине и значајно утиче на биолошку активност једињења, један део истраживања је посвећен и синтези фероценских бицикличних хетероцикала коришћењем акрилоилфероцена као супстрата. Део истраживања је посвећен и усавршавању ове методе у погледу еколошке одрживости, применом мање токсичних растварача и коришћењем савремених процедура базираних на употреби различитих извора енергије (попут ултразвучне каде и микроталасног реактора) у циљу постизања реакционих услова који су више у складу са зеленом хемијом. За добијена једињења су урађена биолошка испитивања на антифунгалну и антибактеријску активност, па ће бити дат и кратак осврт на резултате тих истраживања. Како фероценско језгро представља интересантну електрофору, биће приказане и електрохемијске особине синтетисаних фероценских једињења испитане цикличном волтаметријом, као и резултати антиоксидативне активности.

У *Експерименталном делу* ће бити детаљно описани поступци синтезе свих новосинтетисаних једињења. Поред тога, биће приказане физичке особине нових једињења, као и спектрални подаци на основу којих су производи окарактерисани.

Докторска дисертација се бави синтезом нових једињења, деривата пиразолопиразолоне, употребом нове синтетичке методологије. Како је развој нових метода за синтезу хетероцикличних једињења константно у жижи интересовања многих истраживачких група, ова дисертација ће имати значајан допринос у области органске синтетичке хемије. Значајну улогу би могла имати и у области медицинске хемије, будући да су циљни молекули потенцијална биолошки активна једињења.

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

Onum u deo

2. 1,3-Диполарна циклоадиција азометинимина

2.1. Структура и добијање азометинимина

1,3-Диполарна циклоадиција, такође позната као Huisgen-ова (Хјузгенова) циклоадиција припада великој групи концертованих, перицикличних реакција. Одвија се између 1,3-дипола и диполарофила (Схема 1), при чему, као и свака циклоадиција, за резултат има формирање прстена. Основни услов за успешно одигравање ове реакције лежи у структури 1,3-дипола. Да би ова врста једињења учествовала у реакцији на одговарајући начин, неопходно је да поседује атом који има електронски секстет (у Схеми 1 означен са „a“), односно непопуњену валентну орбиталу удружену са позитивним наелектрисањем, као и центар негативног наелектрисања (у Схеми 1 означен са „c“) који има слободан електронски пар [39]. Реакциони партнери 1,3-дипола се називају диполарофилима и ту улогу углавном имају супституисани алкени, алкини и алени [40].

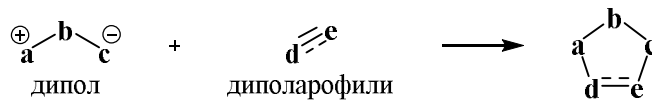
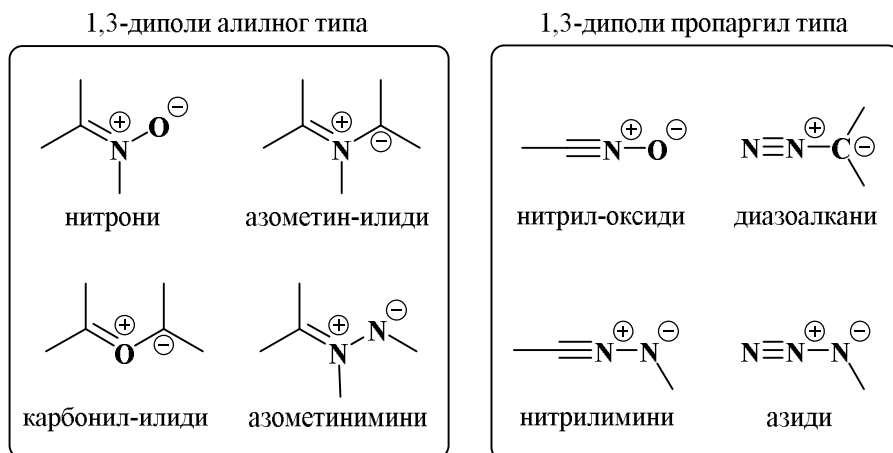


Схема 1. 1,3-Диполарна циклоадиција

Прву поделу 1,3-дипола дао је Huisgen-ова који их је сврстао у две групе: диполе алилног и пропаргил типа [39]. Опште структуре обе врсте су дате на Слици 1. Диполи алилног типа су савијени и имају 4π -електроне који се налазе унутар три паралелне атомске p_z орбитале. Са друге стране, диполи пропаргил типа поседују троструку везу, која истовремено дефинише њихову линеарну структуру. У диполе алилног типа спадају нитрони, азометин-илиди, азометинимини и карбонил-илиди, док се у другу групу сврставају нитрил-оксиди, диазоалкани, нитрилимини и азиди [39].



Слика 1. Диполи алилног и пропаргил типа

У реакцију диполарне циклоадиције 1,3-дипола са алкенима или алкинима укључени су 4π -електрони дипола и 2π -електрони алкена. Један од првих предлога по питању механизма диполарних циклоадиција је био да се реакције одвијају по

концертованом механизму, што је у сагласју са Woodward-Hoffmann-овим (Вудвард-Хофмановим) правилима [41]. Међутим, врло брзо, механизам ових реакција је постао предмет многобројних дебата [42]. Huisgen је први спровео серију истраживања, током које је сакупљена велика количина података, на основу које је предложен концертовани механизам реакције (Схема 2, реакција I). Након тога Firestoun (Фајрстоун) је предложио да се реакција одвија преко синглетног дирадикалског интермедијера (Схема 2, реакција II). Иако су обе групе имале велики број експерименталних података да поткрепе своје тврдње, у научним круговима се усталила претпоставка о концертованом механизму, заснована на стереоспецифичности 1,3-диполарних циклоадиција. Рецимо, при циклоадицији бензонитрила (1) са *транс*-дидеутерисаним етиленом (2), добија се искључиво *транс*-изоксазолин (3) (Схема 2, реакција III). Дирадикалски интермедијер би у овом случају омогућио ротацију за 180° терминалне везе што би довело до добијања смеше *цис*- и *транс*-изомера. Ипак, Huisgen и његови сарадници су касније потврдили да ове реакције могу у неким случајевима да иду и по вишестепеном механизму преко интермедијера, при чему може доћи до изостанка стереоспецифичности реакције.

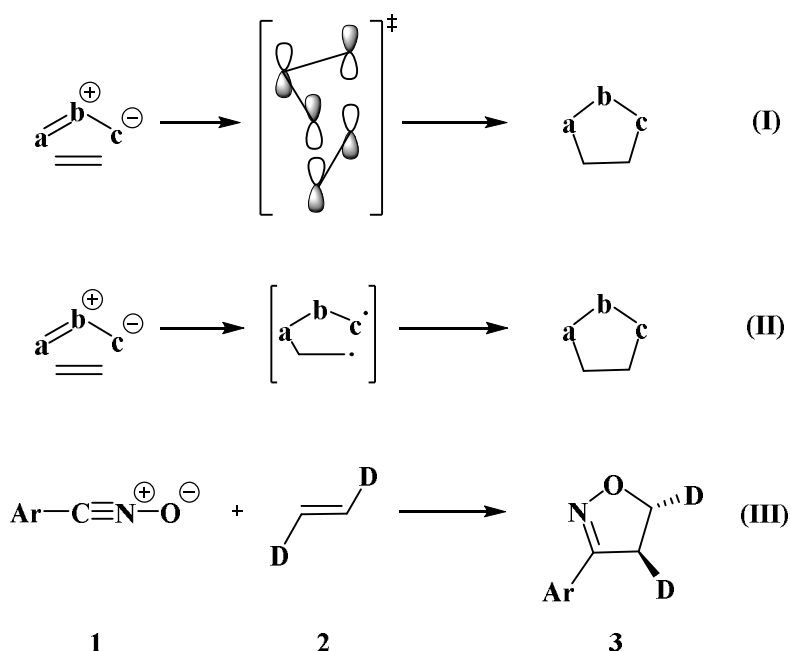
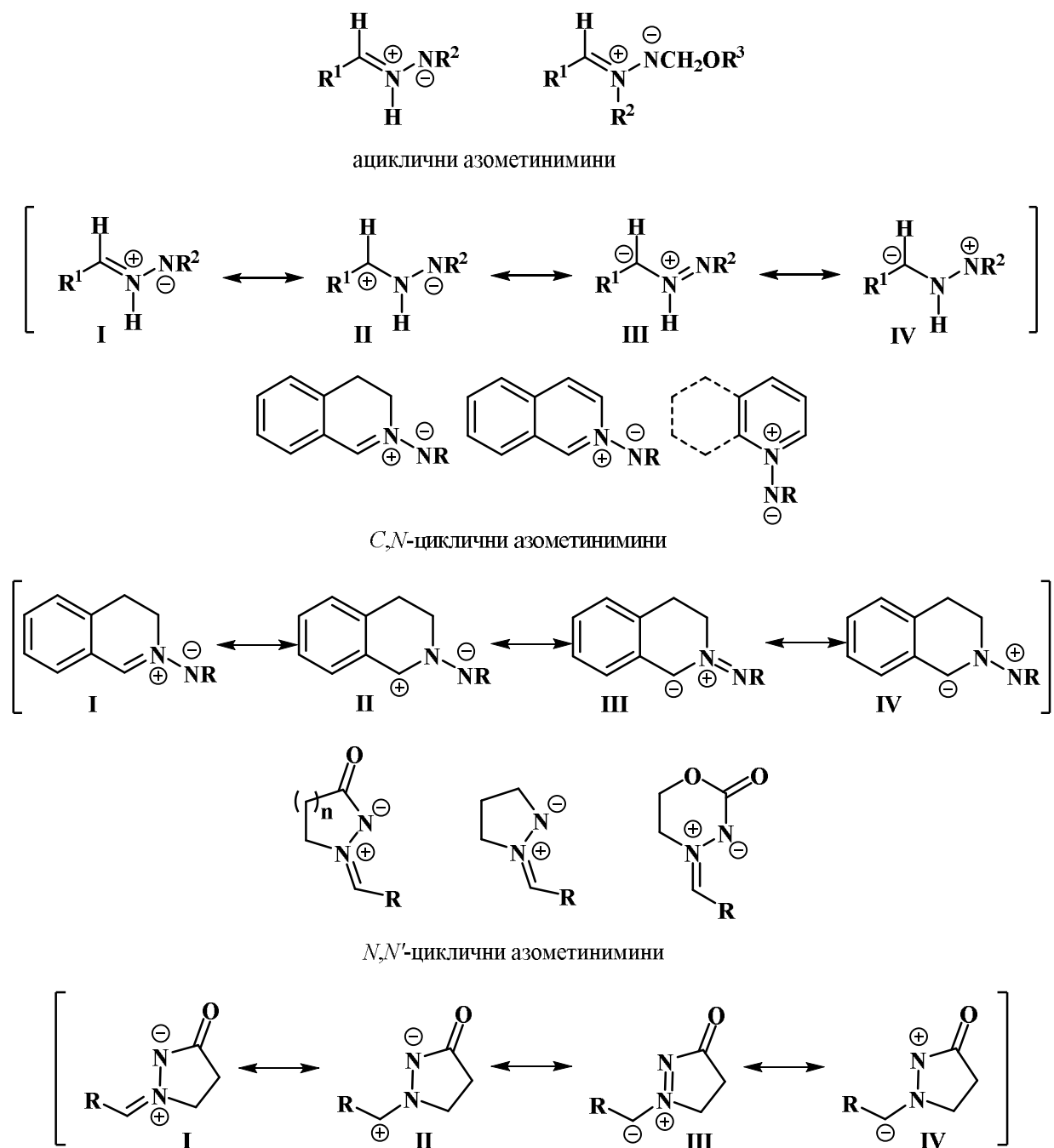


Схема 2. Предложени механизми реакције диполарне циклоадиције

На основу теорије граничних орбитала, 1,3-диполарне циклоадиције су подељене у три групе [43-46]. Код првог типа у реакцији интерагују НОМО орбитала дипола и LUMO орбитала алкена, односно диполарофила. Код другог типа постоје сличности између дипола и диполарофила које указују на важност и НОМО и LUMO интеракција. 1,3-Диполарне циклоадиције трећег типа имају доминантне интеракције између LUMO орбитала дипола и НОМО орбитала алкена. 1,3-Диполарне циклоадиције првог типа су типичне за азометин-илиде и азометинимине, док су реакције нитрона класификоване као други тип. У други тип такође спадају и нитрил-оксиди, међутим често се класификују и као гранични тип, који је између другог и трећег. У трећи тип спадају реакције озона и азот-субоксида. Такође, треба напоменути и да увођење електрон-донорске или електрон-акцепторске групе на дипол или диполарофил може утицати на енергије орбитала, а тиме и на тип интеракција. Исто тако, присуство јона метала, попут Lewis-ових (Луисових)

киселина, у циклоадицијама може утицати на енергију граничних орбитала и дипола и диполарофила зависно од електронских особина реагенаса и Lewis-ових киселина. Координација Lewis-ових киселина са диполима и диполарофилима је значајна јер јони метала истовремено катализују реакцију и могу утицати и на селективност реакције [47].



Слика 2. Типови и мезомерне структуре азометинимина

Азометинимини су 1,3-диполи аза-алилног типа и подељени су у три групе: ациклични азометинимини, *C,N*-циклични азометинимини и *N,N'*-циклични азометинимини које су представљене на Слици 2 [39, 48-52]. Они се могу представити са четири мезомерне структуре, две диазонијум-илидне I и II и две иминијум-амидне III и IV.

У литератури се најчешће приказују иминијум-амидном структуром I која има негативну шаржу на последњем атому азота и позитивну шаржу на централном атому азота. Ова мезомерна структура је у сагласју са расподелом наелектрисања по квантно-хемијским методама [44, 45, 53-55].

Ациклични азометинимини су нестабилни због чега се генеришу *in situ* методом која се заснива на кондензацији *N*-ацил-*N'*-алкилхидразина са алдехидима (Схема 3) [56]. Насупрот њима, *C,N*-циклични азометинимини се најчешће синтетишу интрамолекулском S_N2 циклизацијом одговарајућих хидразона [57]. Њихова стабилност зависи од целокупне структуре, као и од тенденције ка формирању хемиаминала у присуству воде. Трећа група, *N,N'*-циклични азометинимини (3-оксопирозолидин-1-ијум-2-иди) представљају најстабилнију групу азометинимина која се добија кондензацијом одговарајућих диазотних прстенова (најчешће 3-пирозолидинона) и алдехида [49, 50].

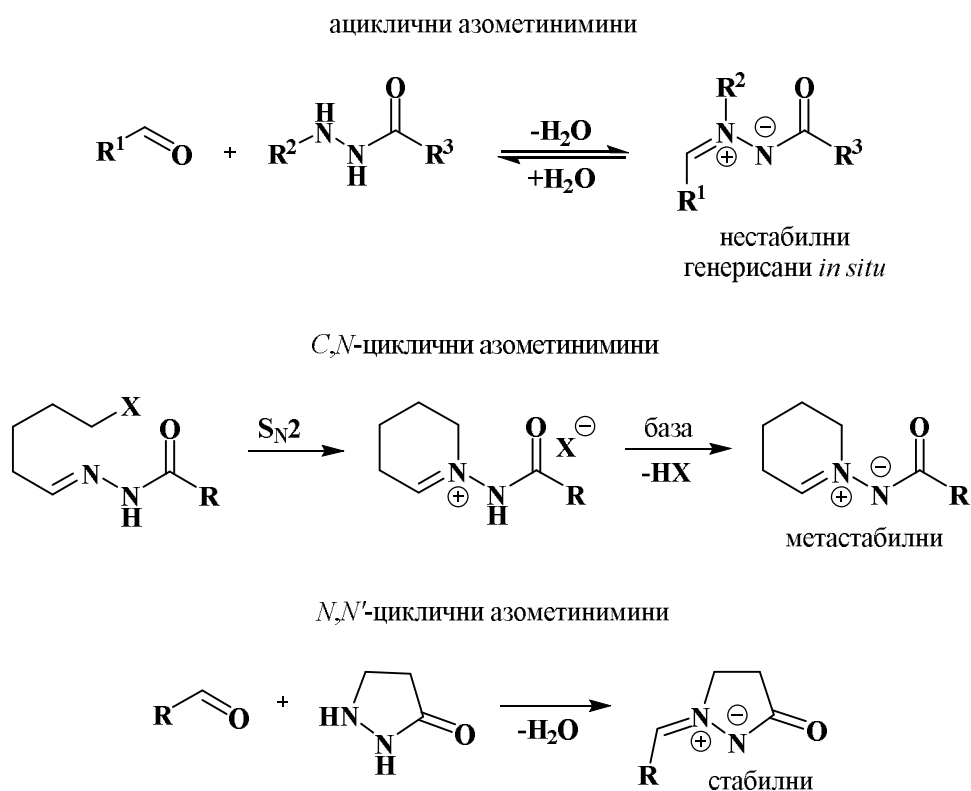


Схема 3. Добијање азометинимина

2.2. Реакције ацикличних азометинимина

Ациклични азометинимини су диполи који се добијају из моносупституисаних или 1,2-дисупституисаних хидразина. Подлежу реакцијама [3+2] циклоадиције при чему настају синтетички и биолошки веома значајна једињења попут пирозолина, пирозолидина и њихових деривата. Хирална органска једињења која садрже хидразински део у структури се налазе у многим природним и синтетичким биолошки активним једињењима попут пиперазимицина [58, 59] изузетног цитотоксина ћелија рака и атазанавира, антиретровирусног лека [60, 61]. Такође, оваква једињења имају и огроман значај у

органској синтези као синтетички прекурсори хиралних амина, који се лако добијају редуктивним цепањем N-N везе. Најпознатија метода за асиметричну синтезу оваквих једињења је каталитичка асиметрична адиција нуклеофила на прохиралне хидразоне [62-66]. Међутим, како су хидразони значајно мање електрофилни од одговарајућих имиња [67], што представља недостатак у асиметричној катализи, било је неопходно развити реактивније и електрофилније супstrate који су структурно сродни хидразонима. У овом контексту, *N*-ацил-азометинимини представљају идеалне супstrate као сурогате хидразона.

Ациклични азометинимини се могу генерисати *in situ* кондензацијом 1,2-дисупституисаних хидразина или *N*-супституисаних карбазата (или хидразида) са карбонилним једињењима [68]. У реакцијама са ацикличним азометиниминима се најчешће користе електрон-дефицирарни диполарофили, али се у случају интрамолекуларних процеса могу успешно користити и једноставнији алкени [52]. Први и једини пример енантиокаталитичке трокомпонентне 1,3-диполарне циклоадиције алдехида, хидразида и алкина изведена је у присуству катализатора Cu(I)-комплекса са пиридин-бисоксазолинским лигандом **8** (PyBOX), као и кокатализатора хиралне бинафтил-дикарбоксилне киселине **9** (Схема 4) [69].

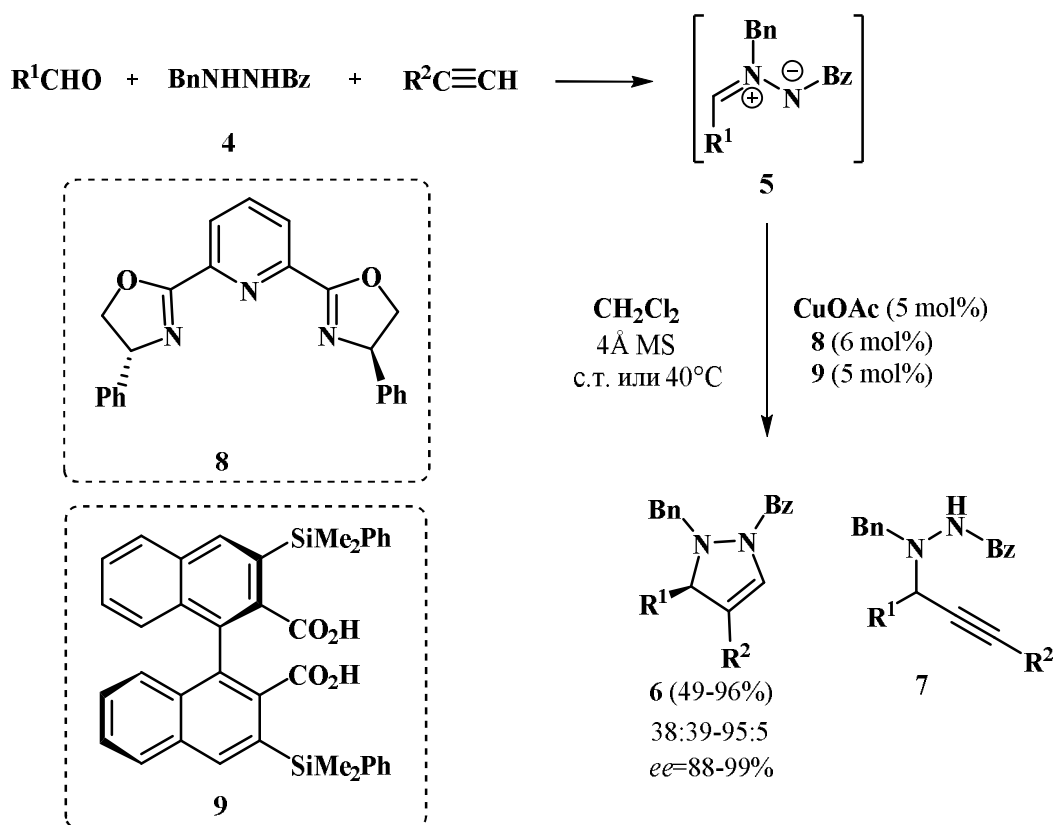


Схема 4. 1,3-Диполарна циклоадиција хидразида **4** са алдехидима и ацетиленима

PyBOX лиганд се састоји од пиридинског прстена који има са бочних страна две оксазолинске групе. Улога хиралне дикарбоксилне киселине је да генерише протоновани ациклични азометинимин који потом реагује са хиралним бакар-ацетилидом. Реакциони услови су пажљиво прилагођени како би се минимизирало формирање производа **7**, а да се

при том осигура висока енантиселективност за широк опсег супстрата [70]. Тако је *N*¹-бензилбензоилхидразид **4** коришћен за генерисање одговарајућих интермедијерних азометинимина **5**, који хемоселективно реагују са терминалним алкинима дајући пиразолине **6** (>95:5), при чему настаје јако мала количина једињења **7** нуклеофилном адицијом бакар-ацетилида на **5**. У овој реакцији могу се користити ароматични и алифатични алдехиди у присуству 4 Å MS која су употребљена за елиминацију воде настале током кондензације. Такође се могу користити ароматични и алифатични алкини при чему настају одговарајући пиразолини **6** са високом енантиселективношћу (Схема 4).

У реакцијама са олефинима, ови диполи директно подлежу интермолекулској или интрамолекулској [3+2] циклоадицији са најразличитијим диполарофилима [52]. Код ових циклоадиција, првенствено су извођене реакције са електрон-дефицирним диполарофилима које захтевају загревање. Тако се интермолекулска 1,3-диполарна циклоадиција ових диполарофила и азометинимина **11**, генерисаног *in situ* реакцијом алдехида и *N*¹-алкил-*N*²-ацилхидразина **10**, одвија под рефлуксом у толуену као растварачу, при чему се обично користи Dean-Stark-ов (Дин-Штарков) наставак за одвођење воде (Схема 5) [71]. Одговарајући 3,4-дисупституисани пиразолидини **12-14**, добијени су као смеша *цис/транс*-дијастереоизомера у ниским приносима.

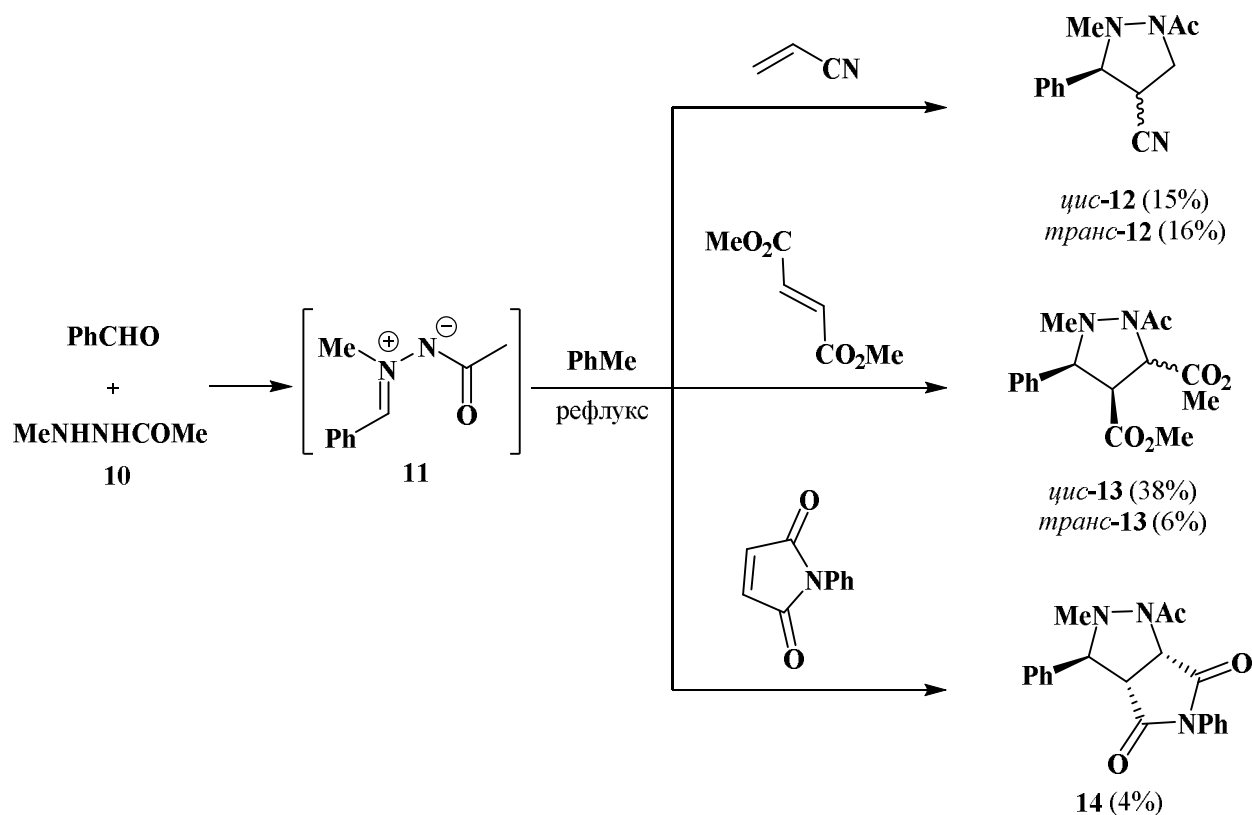


Схема 5. 1,3-Диполарна циклоадиција азометинимина добијеног из хидразина **10**

Азометинимини се такође добијају врло лако загревањем ацикличних хидразона у присуству неког катализатора, најчешће Lewis-ове киселине, услед 1,2-прототропије која се том приликом јавља. Иако је код овог типа таутомерије, равнотежа померена на страну хидразона, реакције диполарне циклоадиције служе као реакције траповања којима се хватају ови изомери и тиме се равнотежа помера на страну формирања азометинимина.

Ови азометинимини могу директно реаговати са различитим диполарофилима и тада настају петочлани диазотни хетероцикли било да је у питању интермолекулска или интрамолекулска циклоадиција [72-75].

Интрамолекулске трансформације често показују висок степен региоселективности и стереоселективности услед ограничене конформационе флексибилности у прелазном стању. Синтеза андростенарилпиразолина **17**, у ком је као Lewis-ова киселина коришћен $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ представља пример једне овакве циклоадиције (Схема 6) [75]. Ова реакција се одвија стереоселективно на 0°C , мешањем током 3 сата и карактерише је висок принос производа. Још бољи приноси се добијају када се реакција изводи на собној температури, али са дужим реакционим временом од 24 сата. Полазни супстрат је заправо хидразон **15** који под дејством BF_3 даје интермеђерни азометинимин **16** да би у наредном кораку дошло до интрамолекулске циклоадиције у којој настаје крајњи производ **17**. Ова једињења су структурно слична андростендиону, мушком полном хормону, што указује на додатну димензију ове реакције. Такође, добијени стероидни агенси показују антипролиферативни ефекат на ћелијама рака дојке.

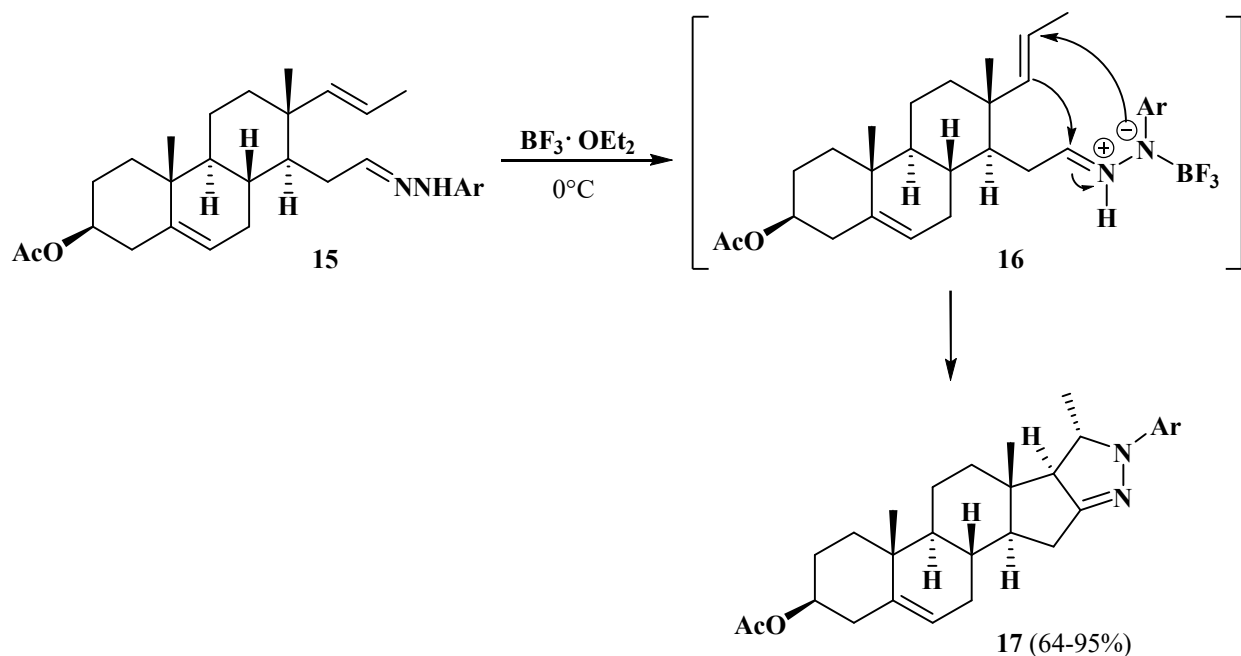


Схема 6. Интрамолекулска [3+2] циклоадиција хидразона са алкенима

Као пример трокомпонентне, узастопне интермолекулске 1,3-диполарне циклоадиције може се извојити реакција азометинимина са α -оксокетенима **19** која се одвија уз загревање. Секвенцијално формирање више веза које укључује узастопне и домино мултикомпонентне реакције омогућава добијање различитих и често импресивних комплексних молекула у једној хемијској операцији, што значајно доприноси развоју одрживе хемије [76]. У овом случају хидразон и диполарофил који се генеришу *in situ* стереоселективно дају одговарајући пиразолидинон **20** (Схема 7) [77]. Реакција омогућава формирање четири ковалентне везе и два суседна хирална центра са одличном стереоселективношћу. Са фундаменталне тачке гледишта, ова реакција уводи α -оксокетене као функционалне диполарофиле у реакције диполарне циклоадиције. Поступак подразумева генерисање интермеђерног диполарофила **19** из 2-диазо-1,3-диона

18 микроталасним загревањем. Као карбонилни прекурсори могу се користити и изатини, при чему се стереоселективно добијају одговарајући спирооксиндоли **21** (Схема 7). Микроталасно зрачење као извор енергије у реакцијама може знатно утицати на скраћење времена потребног за реакцију.

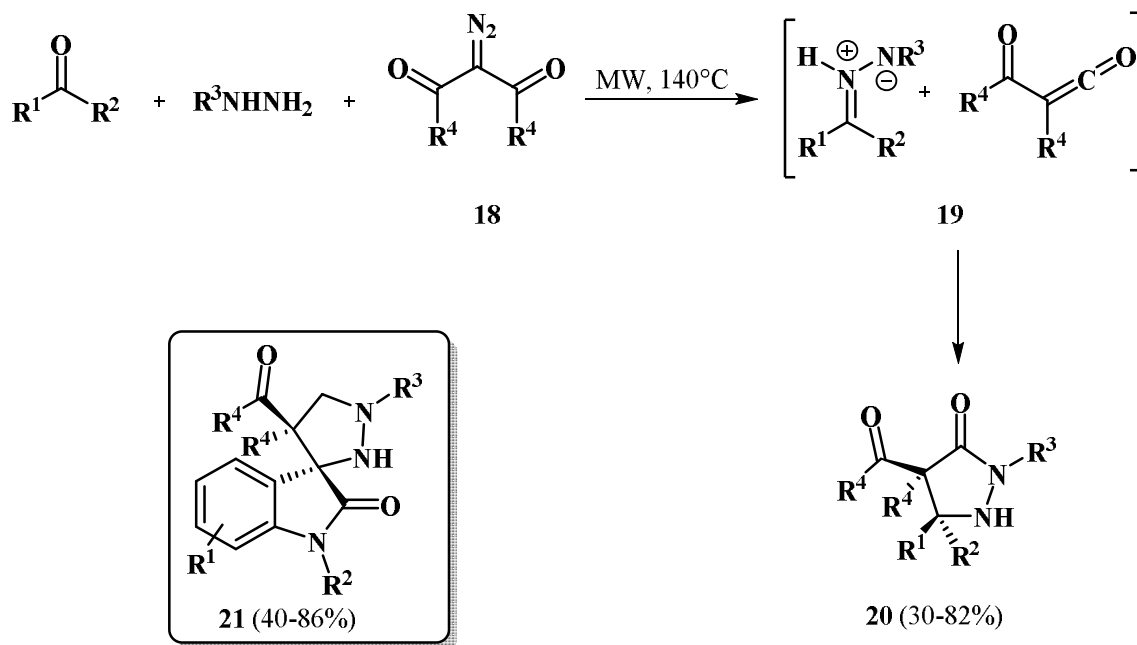


Схема 7. 1,3-Диполарна циклоадиција хидразона са α -оксокетенима

Као пример стереоконтролисаних синтеза значајно је поменути добијање *цис*-циклопентанопиразолидина полазећи од α -метокси- α,β -незасићеног естра **22** који садржи α -кето-естарску групу на крају ланца (Схема 8) [78]. Ова реакција је била део истраживања тоталне синтезе дигуаноидног алкалоида масадина који има инхибиторско дејство на геранилгеранилтрансферазу, један од три ензима из групе пренилтрансфераза које утичу на процес пренилације (адиције хидрофобних молекула на протеин).

У реакцијама једињења **22** са тиосемикарбазидом, загревањем се генерише интермедијерни азометинимин који даје трициклични тиохидантоин **23**. Међутим, када се као реагенси уз загревање користе *N*-ацил- или *N*-алкоксикарбонилхидразин, тада настаје одговарајући циклоадукт **24** у задовољавајућим приносима.

Висока стереоселективност која је примећена код ових циклоадиција се може објаснити формирањем столчастог прелазног стања **25**, које олакшава преклапање π -орбитала дипола и диполарофила.

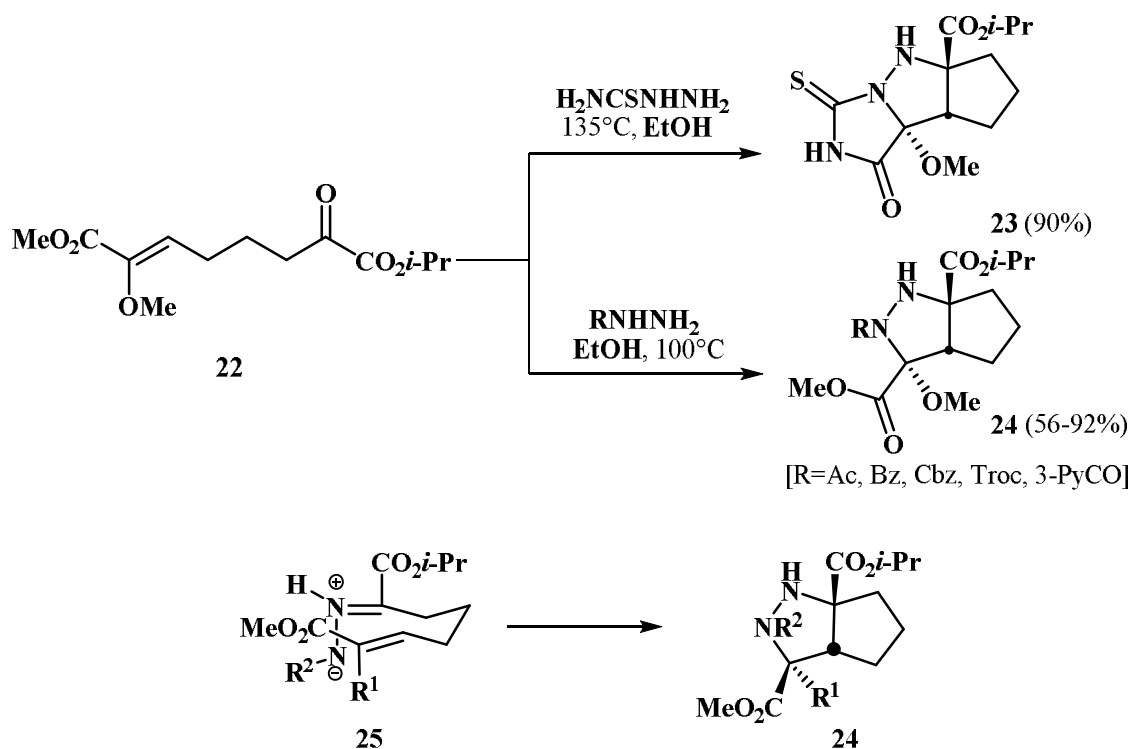


Схема 8. Синтеза цис-циклопентанопиразолидина

Овај приступ је примењен и приликом добијања потенцијалних прекурсора **27** за синтезу палауamina (Схема 9) [79]. Овај гуаноидни алкалоид, иначе изолован из морских сунђера, показује имуносупресивну активност и ниску токсичност што га чини врло интересантним за тоталну синтезу [80].

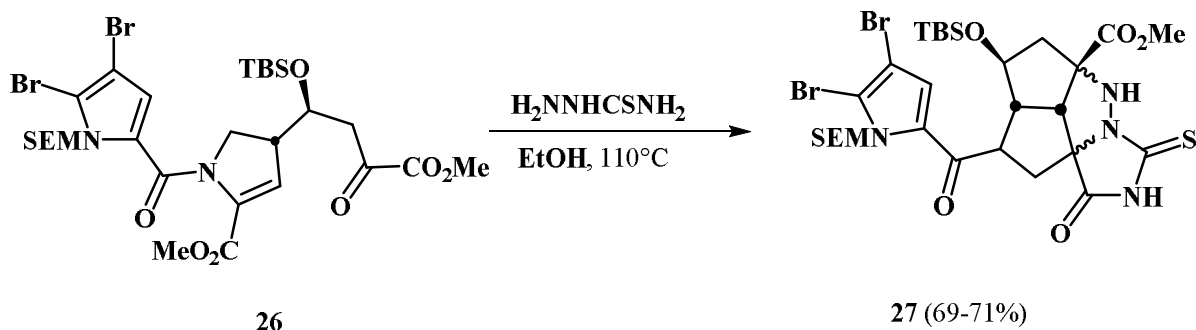


Схема 9. Синтеза прекурсора палауamina

Lewis-ове киселине попут $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ и $\text{Zr}(\text{OTf})_4$ имају огроман каталинички потенцијал у реакцијама циклоадиција *N*-ацил-хидразона са електрон-богатим алкенима [81]. На темељу ових открића успешно је изведен први пример каталиничке асиметричне интрамолекулске [3+2] циклоадиције хидразона са олефинима у присуству хиралног цирконијумовог катализатора [82]. Различити 4-нитробензоил-хидразони **28** у присуству $\text{Zr}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (10 mol%) и деривата BINOL-а **30** на собној температури у дихлорметану дају *транс*-пиразолидине **29** са високом дијастереоселективношћу и енантиселективношћу (Схема 10).

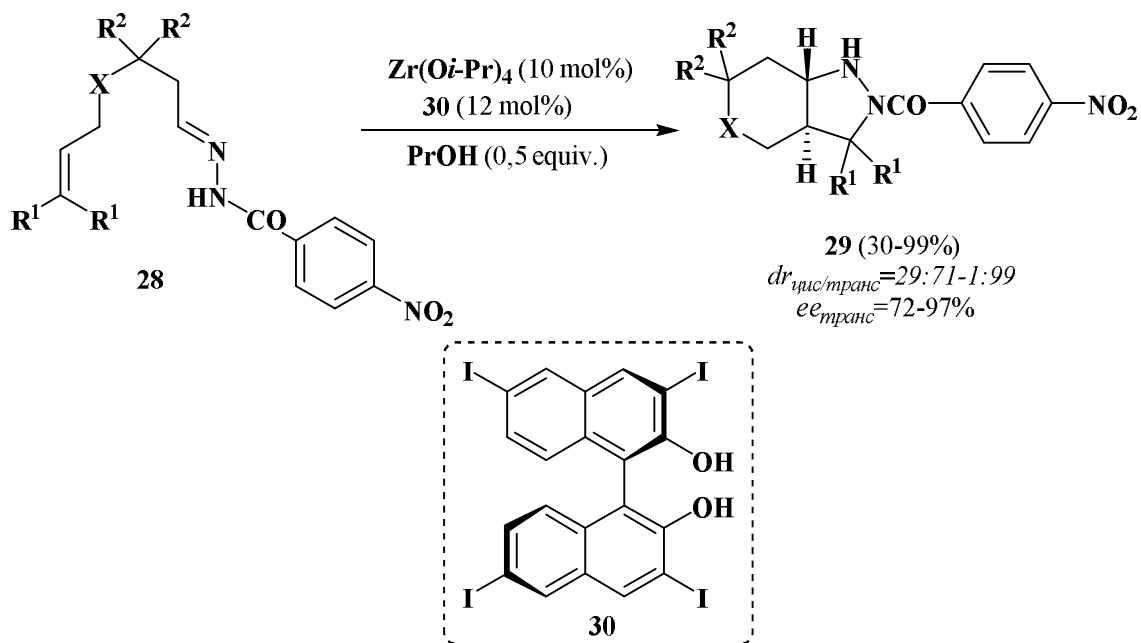
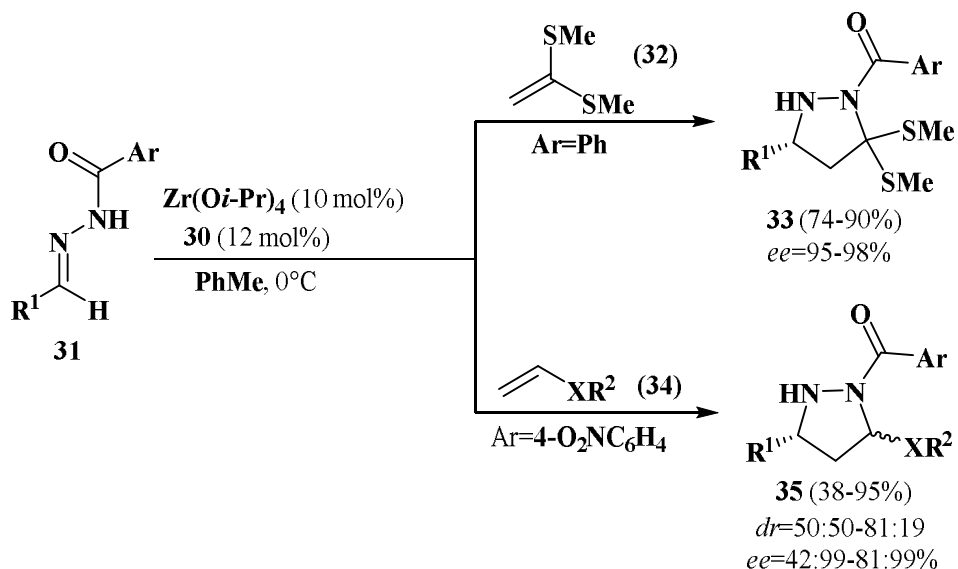


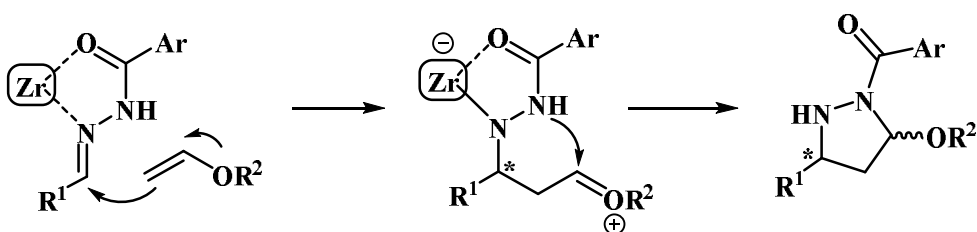
Схема 10. Zr(IV)-катализована 1,3-диполарна циклоадиција

Ова стратегија је проширена и на интермолекулску реакцију. Исти хирални катализатор, формиран из Zr(Oi-Pr)_4 и BINOL-а **30**, је коришћен у интермолекулској [3+2] циклоадицији бензоил-хидразона **31** и алкена богатих електронима попут диметил-дитиоацетал-кетена (**32**). Том приликом су добијени одговарајући 3,5-дисупституисани пиразолидини **33** у добром приносу и са високом енантиселективношћу (Схема 11) [83]. У случају винил-(тио)етара **34**, једињења **35** су добијена са слабом до умереном дијастереоселективношћу и са високом енантиселективношћу. У зависности од диполарофила, била је неопходна мала промена реакционих услова. За постизање високе енантиселективности у реакцији са **32** нарочито је било делотворно коришћење *N*-бензоил-хидразона. Међутим, у реакцији са винил-(тио)етром **34** коришћен је реактивнији *N*-4-нитробензоил-хидразон.

За поменути реакцију су предложена два реакциона механизма. Један укључује концертовани реакциони пут са симултаном циклизацијом 1,3-дипола са олефином, а други два корака при чему прво долази до нуклеофилне адиције иминског дела, а потом до циклизације (Схема 11). Разлика у енантиомерном вишку изомера указује на концертовани реакциони пут, јер би код вишестепеног механизма енантиселективност оба изомера била иста. Добијени деривати **35** подлежу редукцији са самаријум-дијодидом дајући одговарајуће 1,3-диамине, док се у случају редукције са LiAlH_4 добијају одговарајући пиразолидини.



вишестепени реакциони пут



концертовани реакциони пут

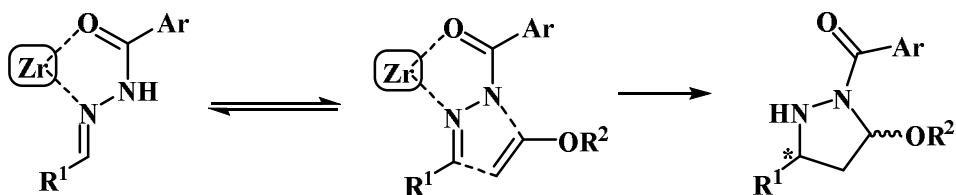


Схема 11. Интермолекуларна 1,3-диполарна циклоадиција бензоил-хидразона **48**

Поред већ наведених, коришћена је и хирална силицијумова Lewis-ова киселина **36** у интермолекуларној 1,3-диполарној циклоадицији бензоил-хидразона **31** и винил-етара **34** (Схема 12) [84]. Да би се овај процес иницирао потребно је присуство 1,5 еквивалената једињења **36**, добијеног из псеудоефедрина. У овој реакцији која се одвија на собној температури настају одговарајући пиразолидини **35** са високом *транс*-дијастереоселективношћу и одличном енантиомерном чистоћом. Интермеђерни комплекс је успешно изолован и окарактерисан рендгенском структурном анализом [85], па се на основу његове структуре може тврдити да се прилаз етра хидразону одвија са стране на којој се налази силицијум.

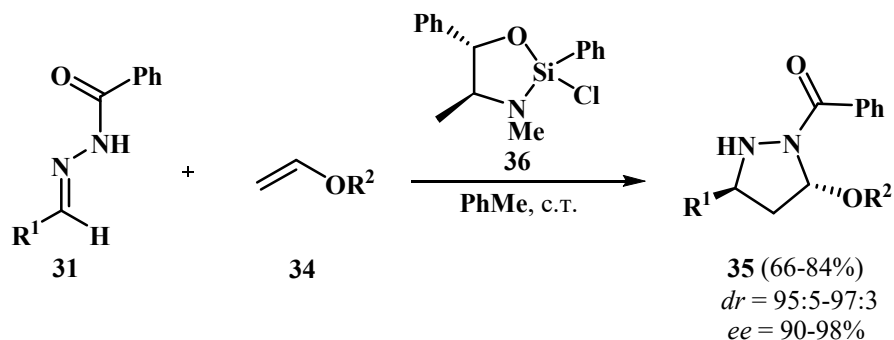


Схема 12. 1,3-Диполарна циклоадиција бензоил-хидразона **31** са хиралном силицијумовом Lewis-овом киселином

Иста процедура је примењена и за добијање више биолошки активних једињења. *N*-Ацил-хидразон **37** реагује са *терц*-бутил-винил-етром у присуству силицијумовог катализатора **38** при чему настаје пирозолидин **39** који се даље трансформише до неурозаштитног агенса MS-153 **40** (Схема 13) [86].

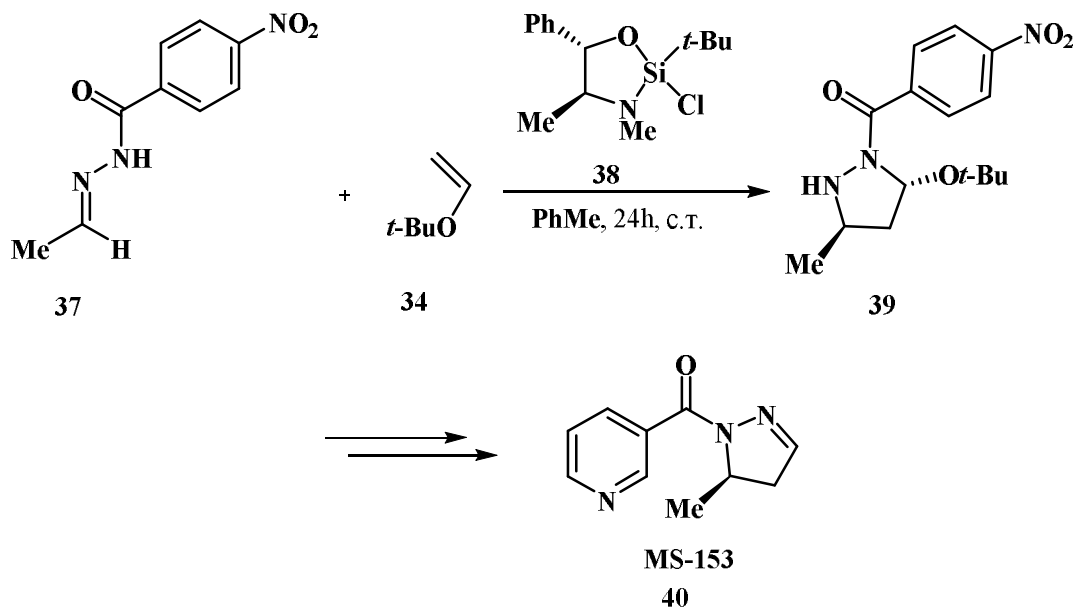


Схема 13. Синтеза неурозаштитног агенса MS-153

Асиметрична циклоадициона реакција *N*-ацил-хидразона **41** са силил-етром **42** представља круцијалну трансформацију у синтези манзацидина С (**45**), биолошки активног тетрахидропиримидинског алкалоида (Схема 14) [87].

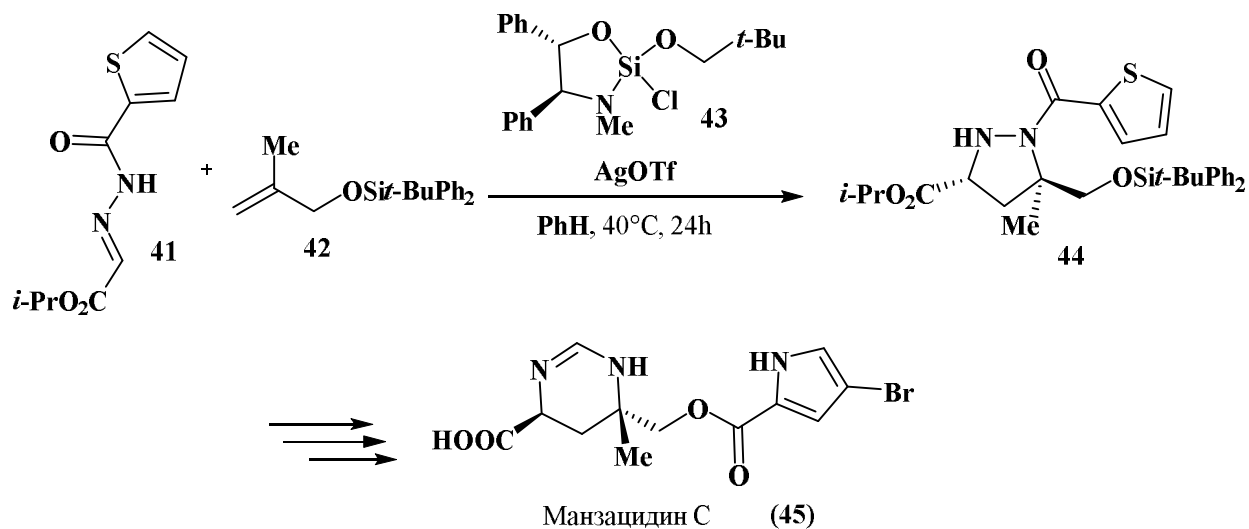


Схема 14. Синтеза манзацидина С

Осим катализе Lewis-овим киселинама, испитивана је и могућност употребе Brønsted-ових (Бронштедових) киселина у реакцијама 1,3-диполарне циклоадиције.

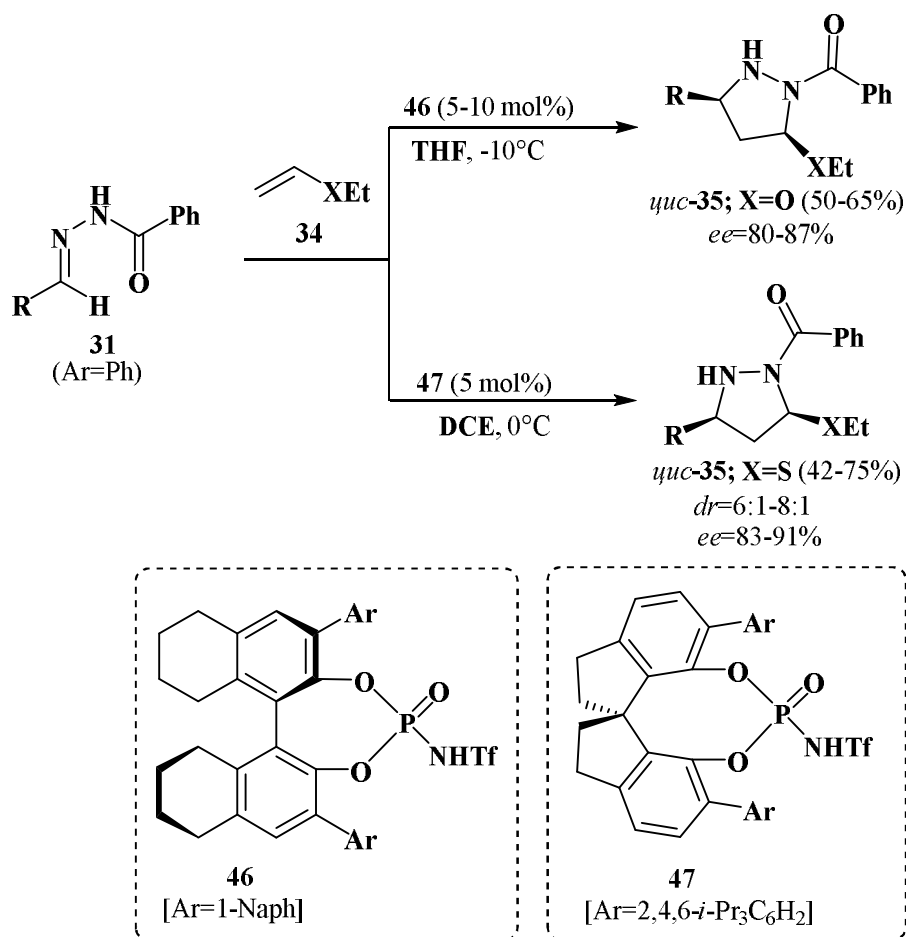


Схема 15. N-Трифлфилфосфоридами као хирални органокализатори

У [3+2] циклоадицији *N*-бензоил-хидразона **31** и етил-винил-етра (**34**; X=O), као оптималан катализатор се показао [H8]-бинолни дериват *N*-трифлуорфосфорамид **46**. Овом реакцијом су добијени одговарајући *цис*-пиразолидини **35** (X=O) у одличном приносу и са високом енантиселективношћу (Схема 15) [38, 88]. Са друге стране, циклоадицију са етил-винил-тиоетром (**34**; X=S), најбоље је катализовао *N*-трифлилфосфорамид **47** у чијем присуству су добијени одговарајући пиразолидини **35** (X=S) у добрим приносима, са високом дијастереоселективношћу и енантиселективношћу.

Механизам *N*-трифлилфосфорамид катализоване асиметричне [3+2] циклоадиције је испитан коришћењем DFT (МО6-2Х) калкулација и ови теоријски модели указују на формирање различитих прелазних комплекса у случају катализоване и некатализоване реакције [88]. Протоновањем хидразона **31** Brønsted-овим киселинама настају јонски комплекси као прелазно стање **II** који су реактивнији од прелазних стања **I** формираних у некатализованим реакцијама (Схема 16). Настали хидразонијум-фосфорамидни ањони су реактивни у [3⁺+2] циклоадицијама и веома мала дисторзија ових комплекса је потребна да се прелазно стање **II** преведе у одговарајуће производе, у овом случају *цис*-пиразолидине **35** [38, 55].

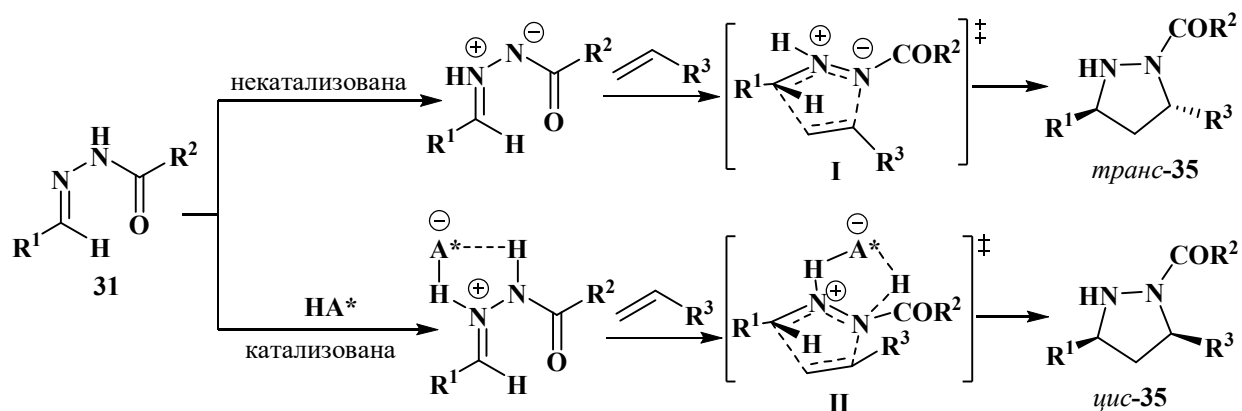


Схема 16. Некатализована и катализована 1,3-диполарна циклоадиција хидразона и олефина

2.3. Реакције *C,N*-цикличних азометинимина

Засебну поткласу азометинимина чини неколико типова хетероцикличних система са *C-N* двоструком везом инкорпорираном у прстен (Слика 2) [52]. Ту су азометинимински деривати хетероцикличних хидразона, пиридинијумимиди, хинолинијумимиди и изохинолинијум-*N*-арилимиди. Ови типови дипола су детаљно истраживани, као и њихова потенцијална примена у синтези различитих бицикличних пиразолидина, пиразолина и пиразола у реакцијама 1,3-диполарне циклоадиције.

Описано је неколико примера коришћења хетероцикличних азометинимина у 1,3-диполарним циклоадицијама, најчешће у интрамолекулским процесима. Хетероциклични азометинимини структуре **49** могу се добити из одговарајућих алдехида **48** који садрже атом халогена у γ - или δ -положају. Каскадном циклизацијом и 1,3-диполарном циклоадицијом, ова једињења дају искључиво *цис*-трициклична једињења **50** у високом приносу (Схема 17) [89].

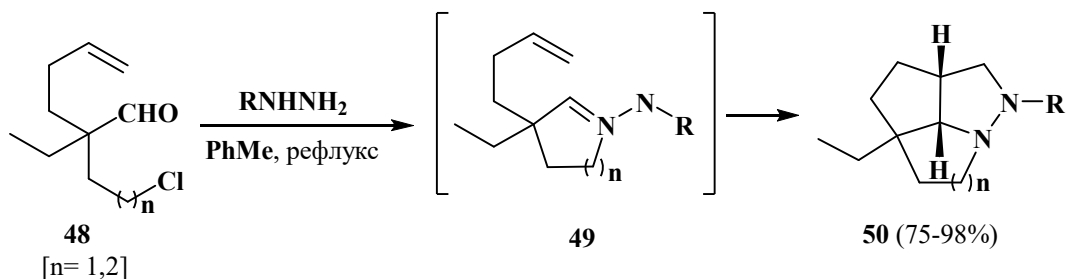


Схема 17. Каскадна циклизација и 1,3-диполарна циклоадиција хидразона добијених из једињења 48

Реакцијом интрамолекуларске хидроаминације уз микроталасно загревање могу се добити азометинимини **52** из бензоилхидразида **51** који садржи винил-групу (Схема 18) [38, 90]. Овај једноставан приступ омогућава формирање петочланих и шесточланих прстенова у умереним до одличним приносима. Реактивност овако добијених азометинимина је испитана кроз реакцију циклоадиције дипола **52a** са метил-ацетилен-дикарбоксилатом којом се добија бициклични пирозолин **53** у умереном приносу.

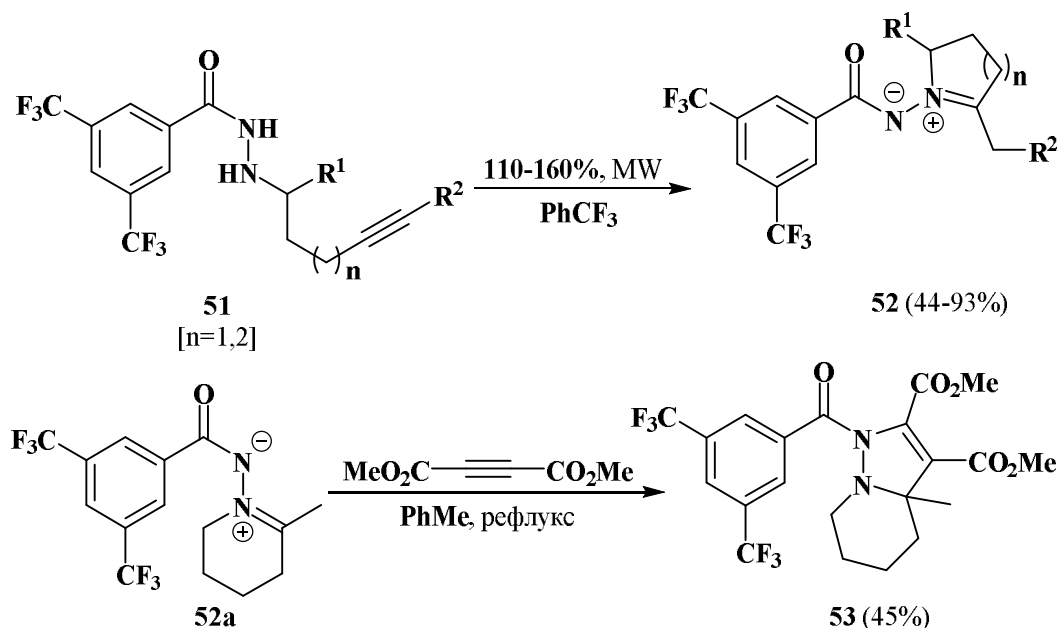


Схема 18. Синтеза азометинимина интрамолекуларском хидроаминацијом

Пиридинијумимиди **54** (*N*-иминопиридинијум-илиди или пиридин-*N*-имини) представљају маскиране цикличне азометинимине који углавном реагују са ацетиленским диполарофилима при чему се добија нови прстен са C-N везом [52]. Они су нестабилни и морају бити генерисани *in situ* из *N*-аминопиридинијум-халогенида. Обзиром да се ароматичност пиридина губи након циклоадиције, неопходно је извршити оксидацију како би се добили жељени производи. Већа стабилност се може постићи увођењем електрон-привлачне групе попут ацил-, алкоксикарбонил- или сулфонил-групе у циљу добијања илида **55**. *N*-Бензоилиминопиридинијум-илиди **57** су највише коришћени имини у овој фамилији. Они могу бити синтетисани бензоиловањем одговарајућих *N*-аминопиридинијум-соли **56** (Схема 19) које се лако добијају директном *N*-аминацијом пиридина помоћу хидроксиламин-*O*-сулфонске киселине [91-93]. Поред тога, *N*-аминопиридинијум-соли **54** се могу добити коришћењем различитих реагенаса за

електофилну аминацију међу којима је нарочито ефикасан *O*-(2,4-динитрофенил)-хидроксиламин. Овај реагенс даје добре приносе са различитим типовима супституисаних пиридина, хинолина и изохинолина [94].

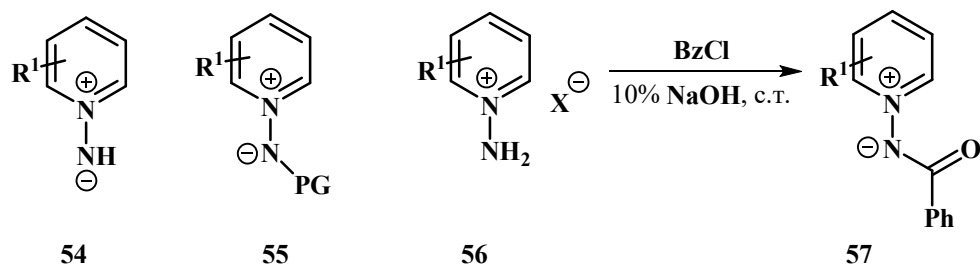


Схема 19. Синтеза *N*-бензоиминопиридијум-илица 57

Коришћењем алкина као диполарофила могу се добити пиразолопиридини [95] који показују широк спектар биолошке активности која укључује улогу антагониста и парцијалног агониста допамин D3 рецептора [96], антагониста допамин D4 рецептора [97], антагониста аденозин A1 рецептора [98], као и антихерпетска [99] и антиалергенска својства [100]. Стога, они имају примену у третману неуролошких поремећаја попут шизофреније, поремећаја недостатка пажње и Паркинсонове болести.

Алкини везани за полистирен попут 59 су коришћени за синтезу пиразолопиридина 60, где је пиридијумимид 54 генерисан *in situ* из *N*-аминопиридијум-соли 58 (Схема 20).

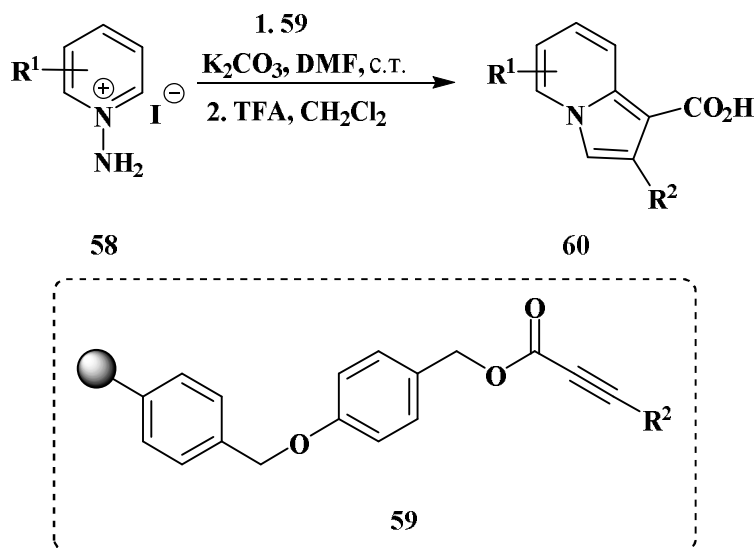


Схема 20. Синтеза пиразолопиридина 60 [3+2] циклоадицијом пиридијумимида са 59

У овој реакцији су коришћена два начина киданња веза са полимерним материјалом: i) помоћу TFA у дихлорметану при чему се добијају одговарајуће киселине и ii) коришћењем NaOMe у THF/MeOH који омогућава изоловање одговарајућих метил-естара [38, 101].

У случајевима када су као диполарофили коришћени арини и као диполи пиридијумимиди 55 са различитим електрон-привлачним групама на имидам азоту, добијени су пиридо[1,2-б]индазоли 62 у високом приносу (Схема 21). Нешто бољи резултати су остварени код тозил-деривата 61, док бензоил-, пивалоил-,

бензилоксикарбонил- и *терц*-бутилоксикарбонил-деривати дају лошије приносе [102]. Ова методологија је такође примењена при добијању индазола[3,2-а]изохинолина са *N*-тозилизохинолинијумимидима.

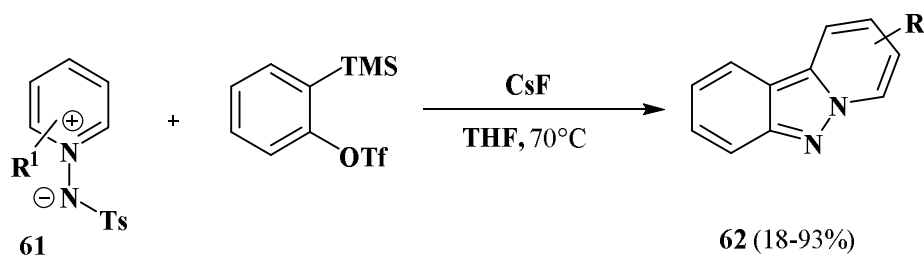


Схема 21. Синтеза пиридо[1,2-б]индазола **62** [3+2] циклоадицијом *N*-тозилпиридинијумимида

Недавно су *N*-2-иминоизохинолинијум-илиди **64** коришћени као циклични азометинимини са C-N везом у прстену [52]. Ова група једињења је примењивана у метал-катализованој [3+2] циклоадицији где су за реакционе партнере узимани не само електрон-дефицитарни диполарофили, већ и алкени богати електронима. Такође су испитивани и органокатализовани процеси, укључујући и асиметричне видове катализе. Метода обухвата каскадну реакцију у којој улоге реактаната имају *N*-фенилмалеимид (NPM) и азометинимини **64** [122], добијен *in situ* генерисањем из алдехида **63** и хидразина (Схема 22) [103]. Полазни алдехид представља комерцијално недоступно једињење и уобичајено се синтетише из изохромана *one pot* реакцијом [104]. Циклоадукти **65** су добијени као смеша *endo:exo* дијастереомера у молским односима од 2:1–3:1.

Испитивана је и реакција алдехида **63** са бензилхидразином у присуству диметил-малеата којом се добија циклоадукт **66** *cis*-конфигурације. Исти однос дијастереоизомера (3:1) је фигуришао код смеше циклоадуката **67** која је добијена реакцијом алдехида **63** са хидразин-хидратом у присуству диметил-малеата или фумарата. У случају када се користи ацетилен-дикарбоксилат у рефлуктујућем толуену, изолована је смеша дијастереомера (5:1) бицикличних пиразолина **68** (Схема 22).

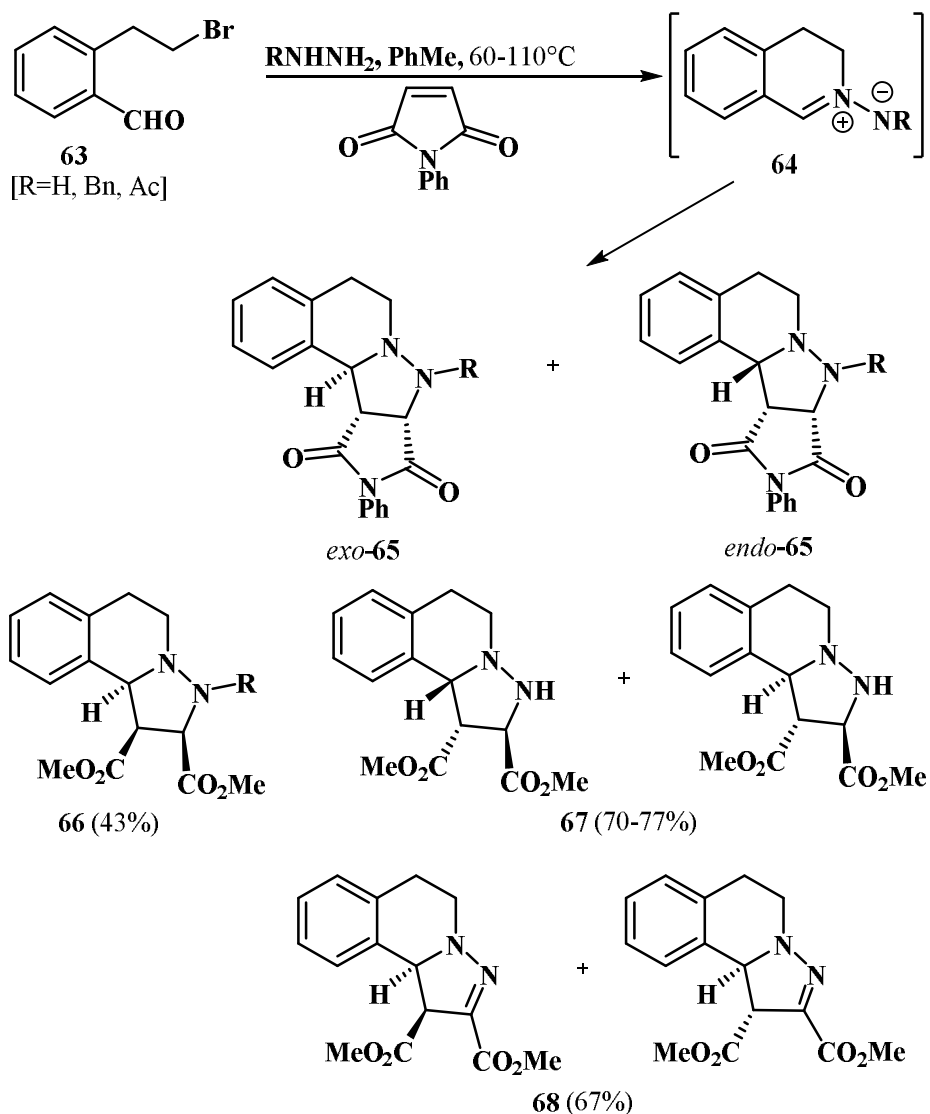


Схема 22. Каскадна циклизација алдехида 63

C,N-Циклични азометинимини 64 (R=Bz) су први пут коришћени као диполи приликом извођења [3+2] циклоадиције са еналима 69 у којима су титанијум(IV)-бинолатни комплекси употребљени као катализатори (Схема 23) [103]. Комплекс настао мешањем (*S*)-BINOL-а и титанијум(IV)-изопропоксида у молском односу 2:1 на 0°C даје одговарајући *exo*-циклоадукт 70 у високом приносу. Реакцију карактерише висока дијастереоселективност и енантиоселективност. Структурно слични *C,N*-циклични азометинимини 72 су синтетизовани *in situ* из једињења 71 користећи 2,6-ди-*терц*-бутил-4-метилпиридин (DTMP) као базу која је компатибилна са Lewis-овом киселином као катализатором. Резултујући циклоадукти 73 су у реакцијама са β-супституисаним еналима већином добијани као *exo*-адукти (69, R²=H), док β-несупституисани енали (69, R³=H) дају углавном *endo*-циклоадукте 74 (Схема 23).

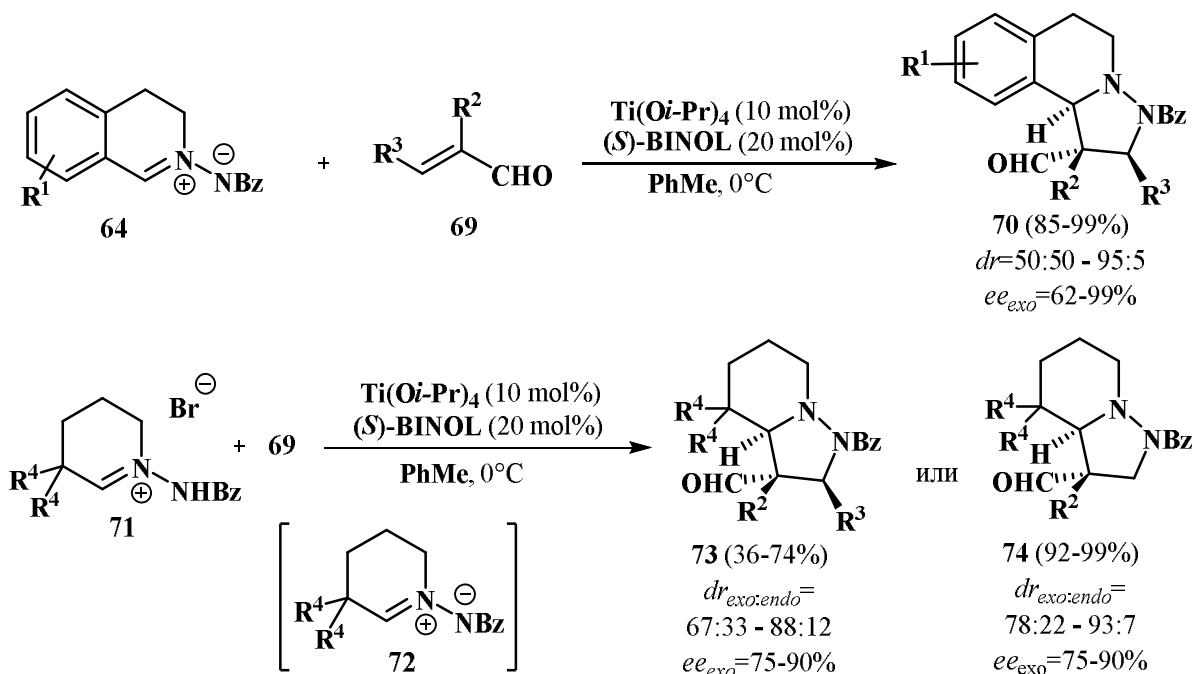


Схема 23. 1,3-Диполарна циклоадиција *C,N*-циклических азометинимина са еналима

Исти тип метал-катализоване 1,3-диполарне циклоадиције азометинимина **64** са α,β -незасићеним нитрилима **75** је извођена у присуству дикатјонског никл(II)-комплекса **77** као катализатора (Схема 24) [105].

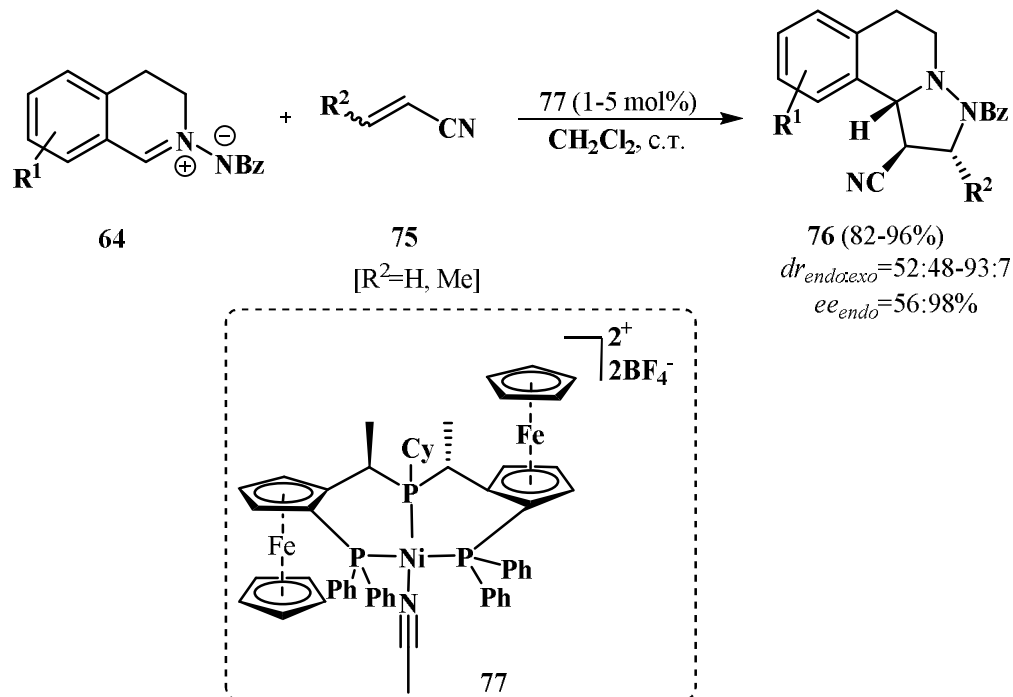


Схема 24. 1,3-Диполарна циклоадиција азометинимина **64** са α,β -незасићеним нитрилима

Ова [3+2] циклоадиција даје једињења **76** већином као *endo*-дијастереомер у високом приносу и са добром енантиселективношћу. Висока ефикасност овог

катализатора је демонстрирана и смањењем удела катализатора од 5 на 1 mol%, где се реакција одвија без значајног губитка приноса, дијастереоселективности и енантиоселективности.

Асиметрична инверзна електрон-зависна (eng. *Inverse electron-demand* – IED) 1,3-диполарна циклоадиција *C,N*-цикличних азометинимина **64** са *tert*-бутил-винил-етром може бити извођена у присуству хиралне дикарбоксилне киселине **80** као Brønsted-ове киселине (Схема 25) [106]. Ова реакција је јако интересантна са становишта синтетичке хемије, јер се већина 1,3-диполарних циклоадиција одвијају по механизму нормалне електрон-зависне циклоадиције (eng. *Normal electron-demand* – NED), где каталитички активирана LUMO орбитала електрон-дефицирних алкена интерагује са НОМО орбиталом дипола. Код инверзне електрон-зависне циклоадиције попут ове, одговарајући адукти **78** су добијени са различитом региоселективношћу, интеракцијом LUMO орбитале дипола активирание Brønsted-овом киселином са НОМО орбиталом електрон-богатих алкена. Штавише, *exo*-циклоадукти **78** су добијени у високом приносу и са високом енантиоселективношћу. Винил-азаенамини **81** дају већином *exo*-циклоадукте **79** у високом приносу и са добром енантиоселективношћу. Хидразонски део једињења **79** (са $R^1=Br$, $R^2=H$) се помоћу магнезијум-монопероксифталата може трансформисати у одговарајућу цијано-групу у приносу од 80%.

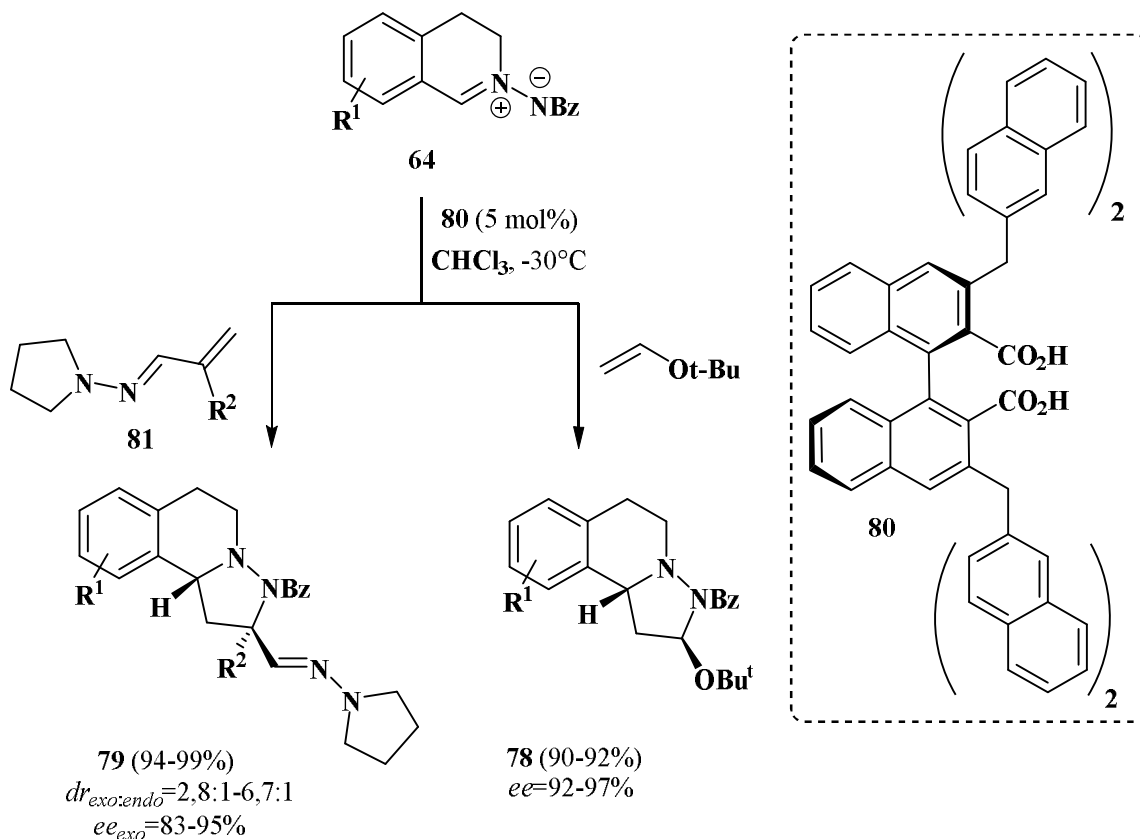


Схема 25. Органокатализована 1,3-диполарна циклоадиција цикличних азометинимина **64**

Алени представљају јако корисне 1,2-пропадиенске системе. Обе двоструке везе су погодни центри за напад дипола, па врло лако ступају у реакције диполарне циклоадиције, нарочито алени који поседују електрон-привлачне супституенте. Реакција [3+2]

циклоадиције азометинимина **64** са α -супституисаним аленоатима **82** одвија се при благим реакционим условима при чему се добијају адукти **83** као смеше дијастереомера са високом региоселективношћу (Схема 26) [107]. Главни *endo*-дијастереомер може бити издвојен и изолован флеш хроматографијом или рекристализацијом. У случају γ -супституисаних аленоата **84**, 1,3-диполарна циклоадиција се одвија са нижим приносима дајући претежно *exo*-циклоадукте **85**.

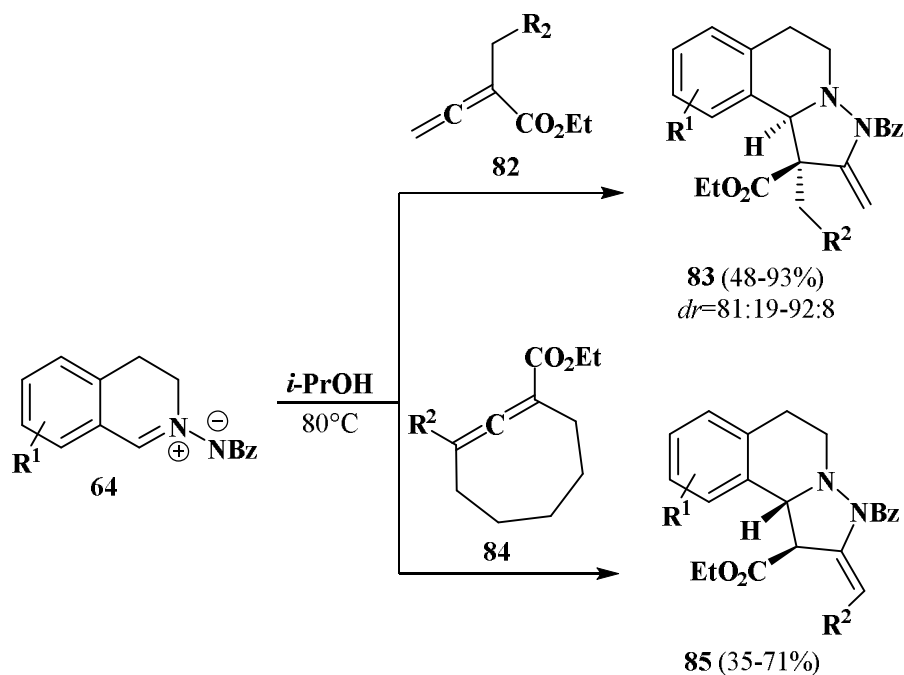


Схема 26. [3+2] Циклоадиција азометинимина **64** са аленоатима

Трифлил-алкини **86** такође подлежу 1,3-диполарној циклоадицији са азометиниминима **64** на собној температури, при чему се након оксидативне ароматизације региоселективно добијају пиразолоизохинолинтрифлони **87** (Схема 27) [108].

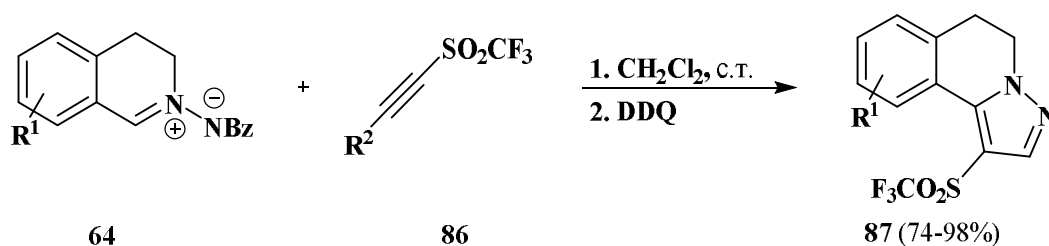


Схема 27. [3+2] Циклоадиција трифлил-алкина **86**

Још једна група изохинолинијум-илида представља одговарајуће незасићене системе који могу учествовати у циклоадицијама и који се могу добити *in situ* двокомпонентном или трокомпонентном реакцијом. Према томе, *N'*-(2-алкинил-бензилиден)хидразид **88** реагује са бромом и α,β -незасићеним кетонима и трокомпонентном реакцијом даје или 6-бромо-4*H*-пиразоло[5,1-*a*]изохинолине **90** или 6-бромо-1,2,3-10*b*-тетрахидропиразоло[5,1-*a*]изохинолине **91** (Схема 28) [38, 109]. Када се реакција изводи у NMP-у на 70°C у присуству DABCO-а као базе, добијају се **91**, док

алтернативни поступак, који подразумева употребу DMAc као растварача на собној температури и калијум-фосфата као базе, даје **90**.

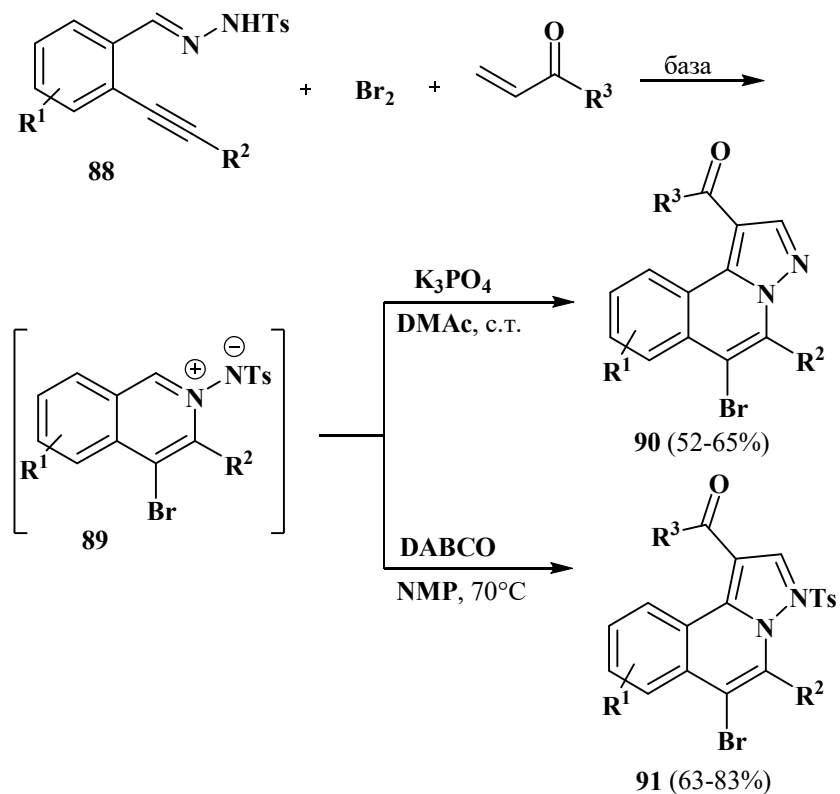


Схема 28. Трокомпонентна реакција хидразида **88** са бромом и енонима

Овај процес започиње 6-*endo*-циклизацијом (при чему се добија изохинолинијум-2-иламид **89**) која је праћена [3+2] циклоадицијом са α,β -незасићеним карбонилним једињењима и ароматизацијом. Такође, истраживања су показала да *H*-пиразоло-[5,1-*a*]изохинолини имају обећавајућу активност као инхибитори протеинске тирозинске фосфатазе.

Када се претходни процес изводи са 2-алкинил-бензалдехидима **92**, *p*-толуенсулфонилхидразидом и α,β -незасићеним карбонилним једињењима у присуству брома или јода, добијају се изохинолини **90** са алкил-групама у положајима 1 и 5 [110].

Сличан поступак је извршен у присуству AgOTf као катализатора, који након 6-*endo-dig*-циклизације даје изохинолинијум-2-илимид **93**. Трокомпонентна реакција између 2-алкинил-бензалдехида **92**, тозилхидразида и α,β -незасићених карбонилних једињења даје функционализоване *H*-пиразоло[5,1-*a*]изохинолин-1-карбоксилате **94** (Схема 29) [111].

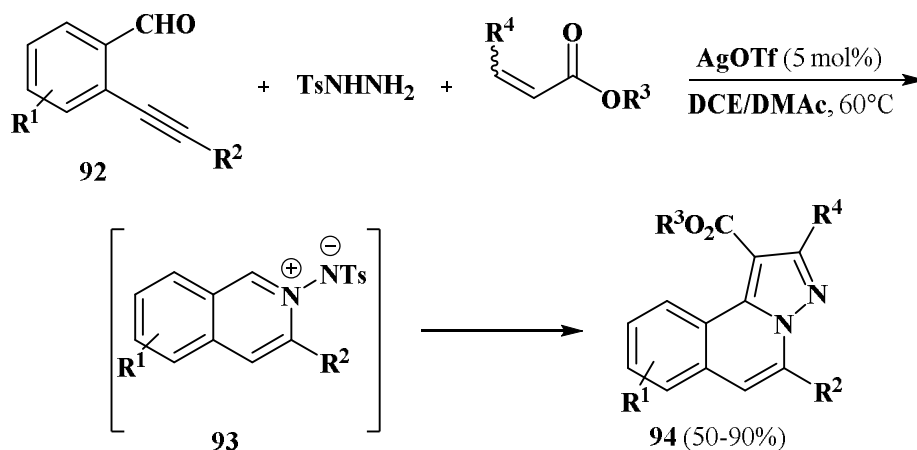


Схема 29. Сребро-трифлат катализована трокомпонентна реакција

Код ацетиленских диполарофила, [3+2] циклоадицију могу промовисати халоген или сребро-трифлат. У складу са тим, *N'*-2-алкинил-бензилиденхидразида **88** реагују са ацетиленским етрима у присуству сребро-трифлата као катализатора или са бромом односно јодом у присуству NaOAc. Када се користи диметил-ацетилен-карбоксилат (DMAD) у присуству AgOTf или брома, бициклични дихидроизохинолини подлежу премештању које укључују хомолитичко цепање N-N везе при чему настају једињења **95**, односно **96** (Схема 30) [112] док су у присуству јода добијени бициклични 1,2-дихидроизохинолини **97**.

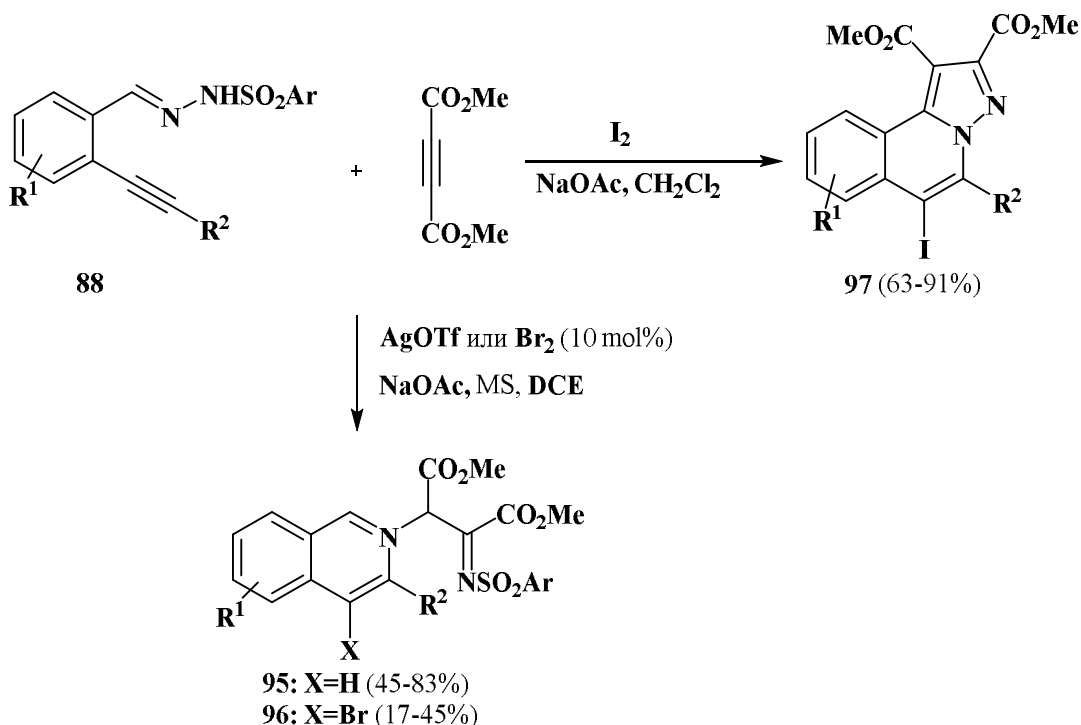


Схема 30. Реакција једињења **88** са диметил-ацетилен-дикарбоксилатом

Мултикомпонентна реакција 2-алкинил-бензалдехида **92**, тозилхидразида, метанола и α,β -незасићених алдехида катализована сребро-трифлатом даје *H*-пирозоло[5,1-*a*]-

изохинолине **98** са одличном региоселективношћу (Схема 31) [38, 113]. Прелиминарне биолошке анализе ових једињења показују обећавајућу активност као инхибитори фосфатаза CDC25B, TC-PTP и PTP1B.

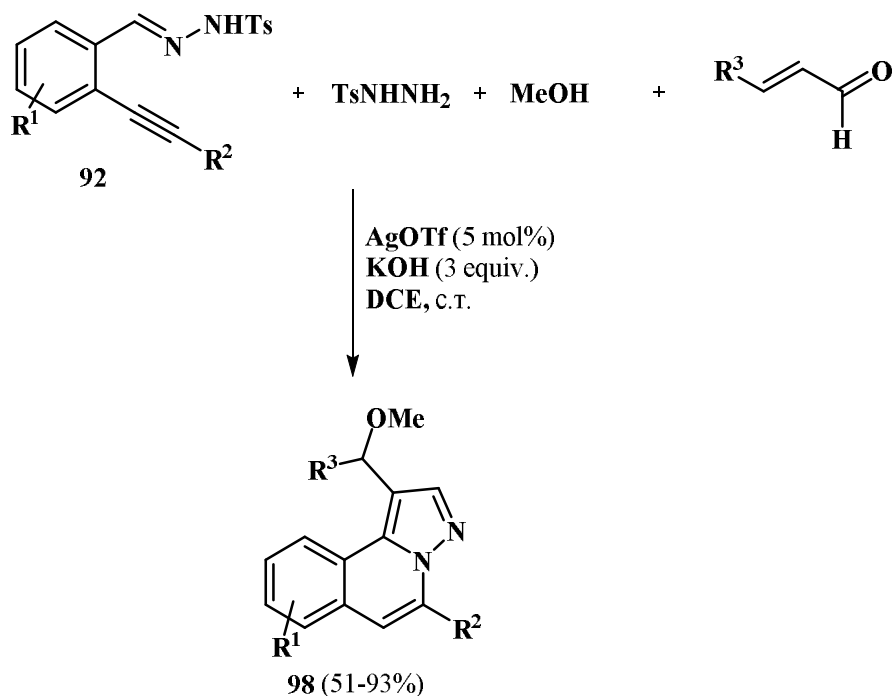


Схема 31. Синтеза једињења **98** из 2-алкинил-бензалдехида **92**

Катализа са сребро-трифлатом и бакар(II)-ацетатом је коришћена за циклизацију/[3+2] циклоадицију *N'*-2-алкинил-бензилиденхидразида **88** са аленоатима **84** у присуству кисеоника при чему се добијају *H*-пиразоло[5,1-*a*]изохинолини **99** (Схема 32) [114a]. Предложени механизам укључује перокси бакар(III)-интермеђер **101**, који даје једињење **102**, а након елиминације бакар(II)-хидроксида се генерише карбонилно једињење **103**. Крајња ароматизација даје производе **99** у приносима до 71%. Када се реакција изводи у присуству Ph_3P као катализатора, одговарајући изохинолини **99** садрже R_3CH_2 -групу уместо кето-групе [114b].

2.4. Реакције *N,N'*-цикличних азометинимина

Постоји више типова једињења која припадају овој групи азометинимина. Ту спадају *N*-алкилиден-3-оксодиазолидин-1-ијум-2-иди, *N*-алкилиден-пиразолидин-1-ијум-2-иди и *N*-алкилиден-3-оксопиразолидин-1-ијум-2-иди.

N-Алкилиден-3-оксодиазолидин-1-ијум-2-иди, исто као и азометинимини су мање проучавани од пиразолидинијумимида. Проучавани су само глиоксил-азометинимини добијени из **104**. Хирални шесточлани хидразиди **104** реагују са алифатичним и ароматичним алдехидима и дају одговарајуће азометинимине, способне да преузму улогу дипола у циклоадицији са диетил-ацетилен-дикарбоксилатом и олефинским диполарофилима при чему се добијају пиразоло[1,2-*a*]пиридазин-5(6*H*)-они [38, 52, 115, 116].

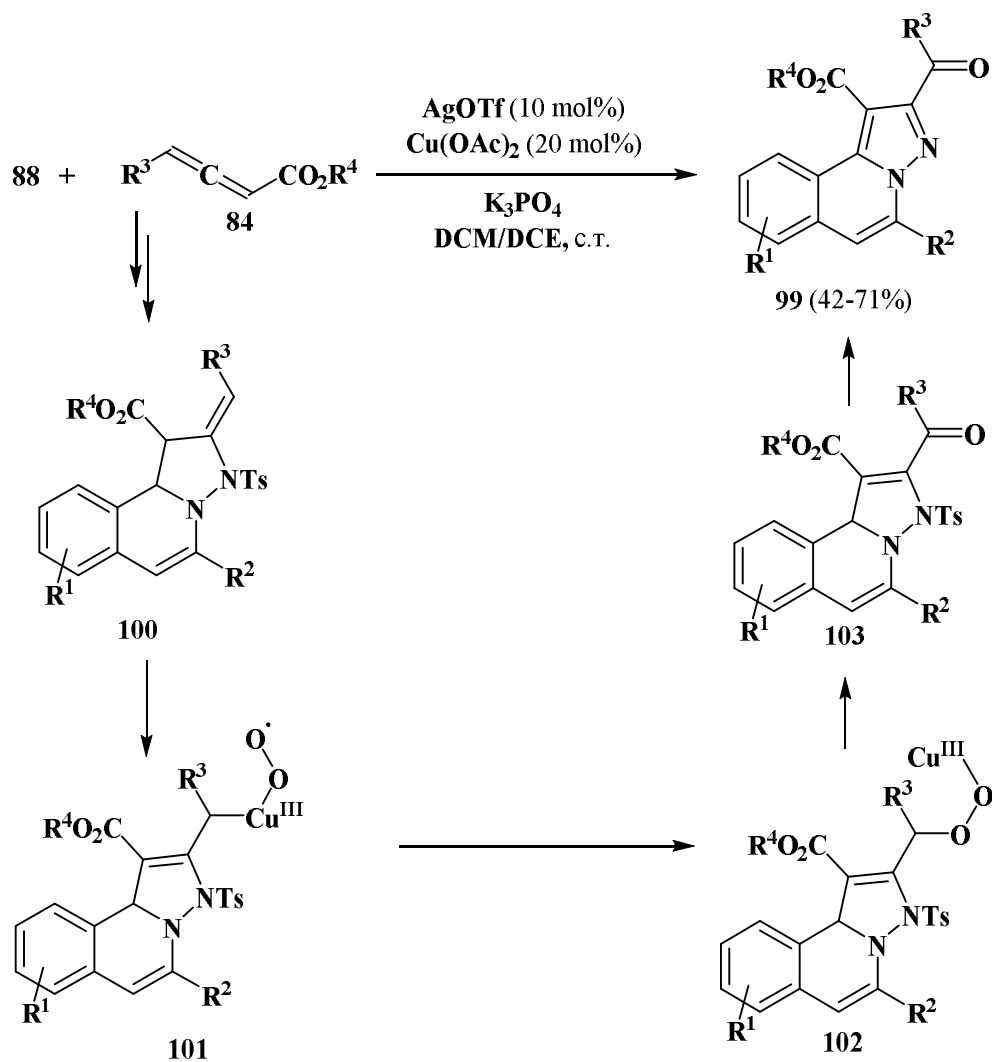


Схема 32. Реакција хидразида **88** са аленоатима **84**

Када се етил-глиоксилат користи као карбонилно једињење у присуству вишка магнезијум-бромид-етерата, формирају се одговарајући оксадиазолидини **105**, који подлежу циклореверсној адицији у присуству различитих електрон-дефицитарних диполарофила, попут стирена, дајући циклоадукте **106** (Схема 33) [117]. Метил-малеат, метил-фумарат и метил-кротонат као и *N*-фенилмалеимид дају циклоадукте **107-110** са скромном дијастереоселективношћу у добрим приносима.

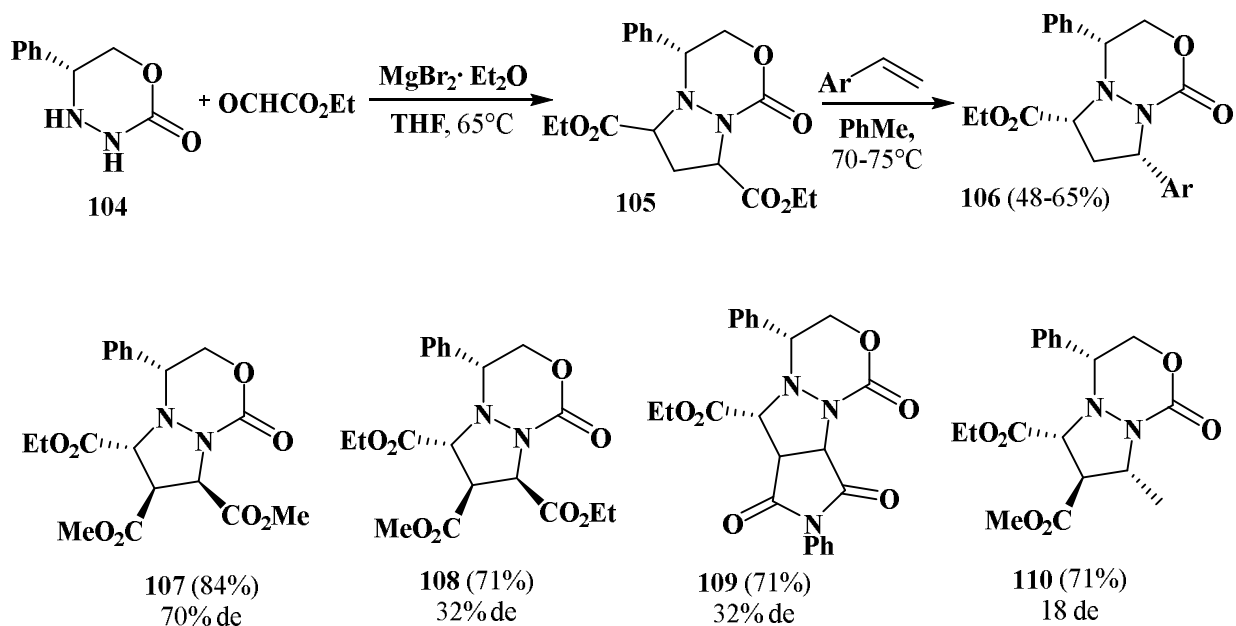


Схема 33. Дијастереоселективне [3+2] циклоадиције хиралних глиоксалних азометинимина

Азометинимини *N*-алкилиденпиразолидин-1-ијум-2-иди **112** настају отварањем диазиридинског прстена 1,5-диазабицикло[3.1.0]хексана **111**, термолизом [118-120] или скандијум-трифлатом [121, 122], при чему у реакцији са диполарофилом дају производе **113** (Схема 34).

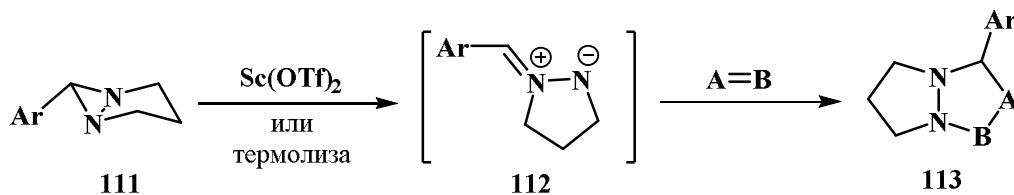


Схема 34. [3+2] Циклоадиција азометинимина **112** генерисаних из **111**

Овај процес се одвија и у јонским течностима (IL) у присуству $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, а резултујући нестабилни азометинимини могу одмах реаговати са нитростиреном или халконом при чему се добијају одговарајући [3+2] циклоадукти **114**, односно **115** (Схема 35) [123].

Највише проучавани циклични азометинимини су они који имају N-N везу у прстену (*N*-алкилиден-3-оксопиразолидинијумимиди **134**) јер су стабилни и лако доступни. Они учествују као 1,3-диполи у термалним и металокатализованим или органокатализованим циклоадицијама, не само [3+2], већ и [3+3], [4+3] и [3+2+3] типа. Ове реакције омогућавају добијање диазотних бицикличних хетероцикала попут тетрахидропиразолопиразолоне, тетрахидропиразолопиридазиноне, тетрахидропиразоло-диазепиноне и тетрахидропиразолодиазоциноне који су значајни продукти или интермедијери за добијање синтетички корисних једињења, као и различитих биоактивних молекула [8, 9].

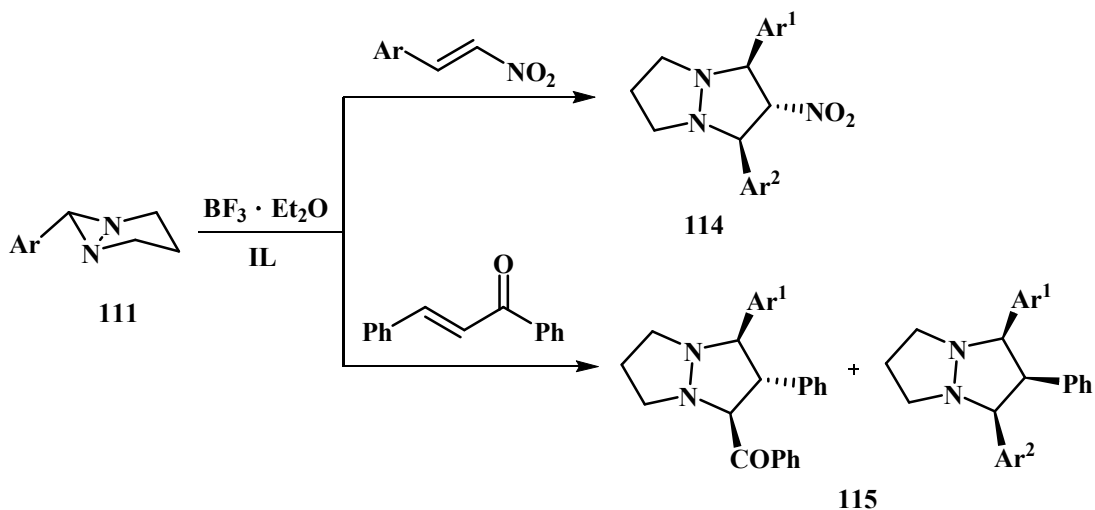


Схема 35. [3+2] Циклоадиција азометинимина **111** са нитростиреном и халконом

Азометинимини *N*-алкилиден-3-оксопиразолидин-1-ијум-2-иди **117**, добијени из пиразолидин-3-она **116** се обично добијају кондензацијом са карбонилним једињењима [52]. Они могу бити изоловани, нарочито у случају ароматичних алдехида, загревањем у анхидрованом метанолу у реакцији катализованој трифлуоросирћетном киселином (Схема 36) [38, 52, 124].

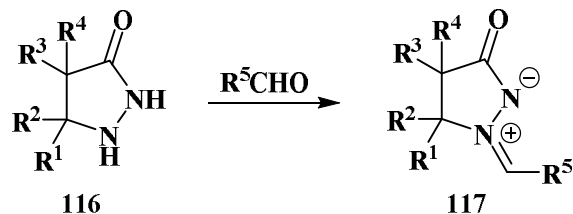


Схема 36. Синтеза азометинимина **117** из пиразолидин-3-она **116**

Нова рута ка азометиниминима је недавно описана и подразумева коришћење хидразона добијених из кетона и *N*-алкоксикарбонилхидразина **118** и алкена (Схема 37) [125]. При микроталасном загревању на 150°C формира се интермедијерни изоцијанат, а потом концертованом алкенском аминокарбонилацијом се добијају одговарајући азометинимини **119** у добрим приносима. За овај тип синтезе се може користити више типова ацикличних и цикличних алкена, укључујући винил-етре и енамиде. Код терминалних алкена ($R^4=H$) примећена је тотална региоселективност.

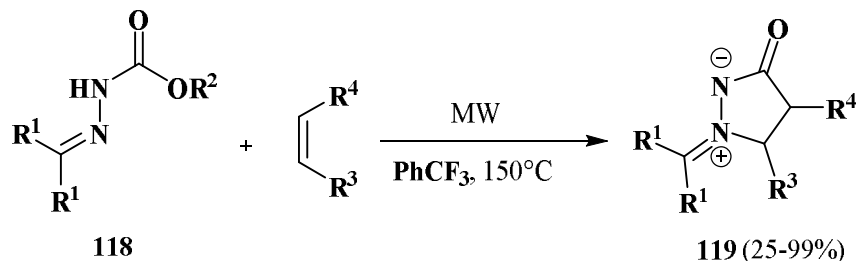


Схема 37. Синтеза азометинимина **119** из хидразона **118** и алкена

За разлику од ацикличних азометинимина код којих су циклоадиције са ацетиленима велика непознаница и *C,N*-цикличних азометинимина чије реакције са ацетиленима су нешто боље истражене у односу на ацикличне, бројне реакције *N,N'*-цикличних азометинимина са овом врстом диполарофила су познате у литератури. Реакција азометинимина **120** са диполарофилима попут метил-пропиолата даје одговарајуће циклоадукте 2,3-дихидро-1*H*,5*H*-пиразоло[1,2-*a*]пиразол-1-оне **121** термалном циклоадицијом (Схема 38) [124].

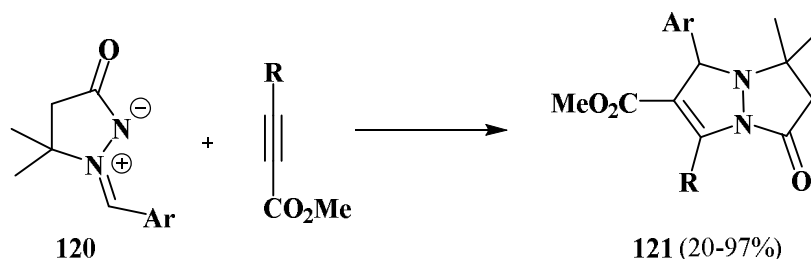


Схема 38. [3+2] Циклоадиција азометинимина **120** са алкинима

Азометинимини **117** добијени из несупституисаних пиразолидин-3-она **116** (види Схему 36) користе се као диполи у реакцији са α -трифлуорметилакрилатом дајући одговарајуће адукте са умереном дијастереоселективношћу [126]. Применом алкинил-Fischer-овог (Фишеровог) карбенског комплекса, [3+2] циклоадиција се одвија региоселективно, при чему након оксидативне деметалације, настају одговарајући функционализовани деривати пиразолопиразолоне **123** (Схема 39) [127].

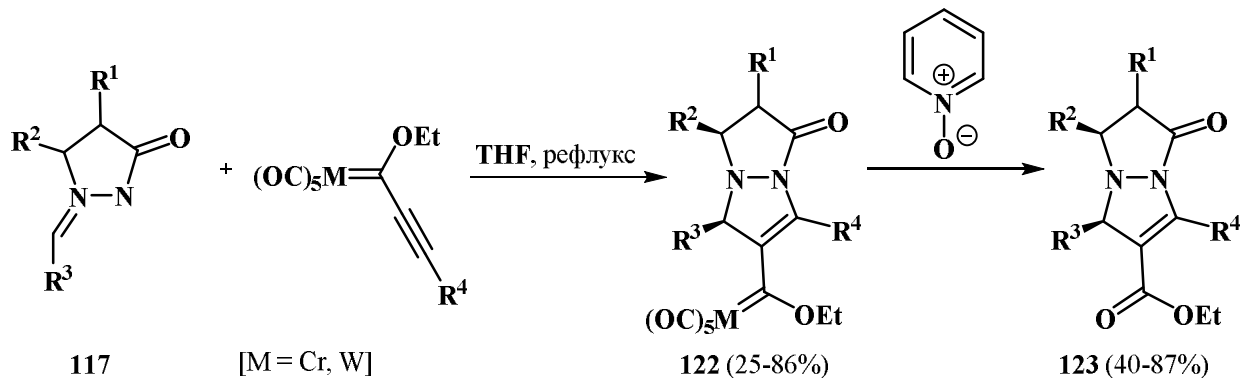


Схема 39. [3+2] Циклоадиција азометинимина **117** са Фишеровим карбенским комплексом

Циклоадиција азометинимина **117** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$) са етил-акрилатом, катализована помоћу CuI (5 mol%) на собној температури се одвија у присуству 0,5 еквивалента Cu_2NMe у дихлорметану. Одговарајући циклоадукт настаје региоселективно у приносу од 88%. Након што су утврђени реакциони услови, тестирани су различити хирални лиганди при чему је највиша енантиселективност постигнута у присуству фосфафероцен-оксазолина **125** у реакцији терминалних алкина (Схема 40) [128].

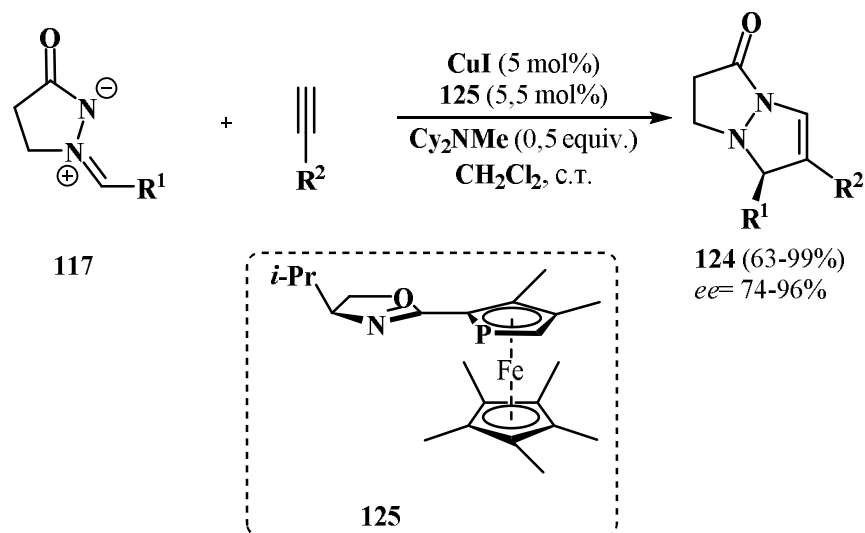


Схема 40. Енантиоселективна бакар(I)-катализована [3+2] циклоадиција азометиниминских илида **117** са терминалним алкинима

Као катализатор за [3+2] циклоадиције азометинимина **120** са пропиолатима коришћен је комплекс настао из хиралног бисимидазолидина **127** и CuOAc при чему су добијени циклоадукти **126** са скромном енантиоселективношћу (Схема 41) [129].

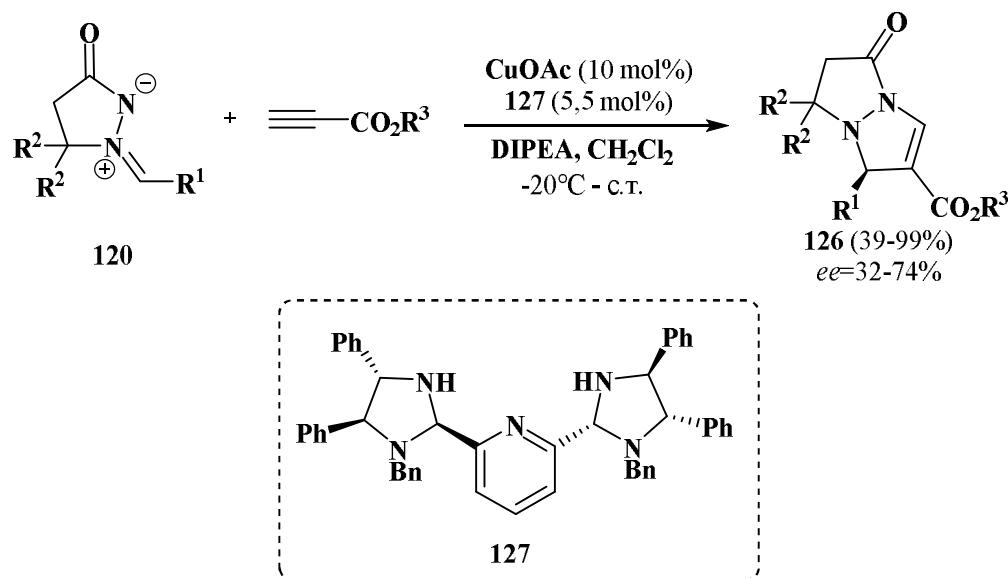


Схема 41. Енантиоселективна бакар(I)-катализована [3+2] циклоадиција азометинимина **120** са пропиолатима помоћу лиганда **127**

Такође, у истој реакцији су коришћени и лиганди RuVodine (L-Ala) **128** који су још погоднији за циклоадицију у присуству Cu(OAc)₂ која је дала боље резултате у погледу приноса и енантиоселективности (Схема 42) [130].

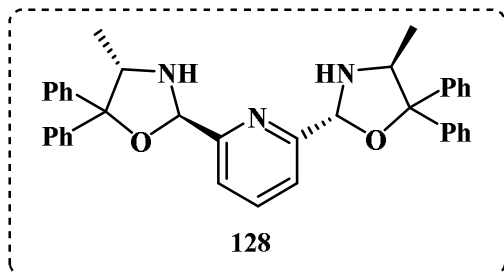
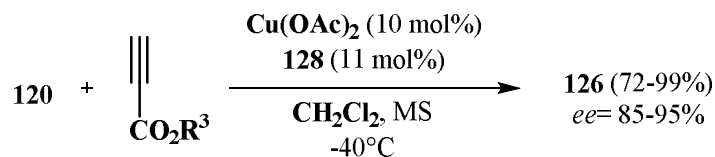


Схема 42. Енантиселективна бакар(II)-катализована [3+2] циклоадиција једињења **120** са пропиолатима помоћу лиганда **128**

Амиди метала групе 11, бакар(I)- и сребро(I)-бис(триметилсилил)амиди (HMDS), у THF-у су засебно коришћени при катализи [3+2] циклоадиције једињења **117** и терминалних алкена. Интересантно је да су се ова два катализатора показала успешно, али су обезбеђивали супротну региоселективност. Овај процес се одвија и енантиселективно када се користе лиганд (*S*)-DIP-BINAP **130** и CuHMDS. Пратећи ову методологију, енантиселективно су добијени одговарајући 5,7-дисупституисани циклоадукти **129** у добрим приносима (Схема 43) [38, 131, 132]. Оваква региоселективност се објашњава 1,2-адицијом бакар-ацетилида на иминијумски фрагмент која је праћена интрамолекулском циклизацијом.

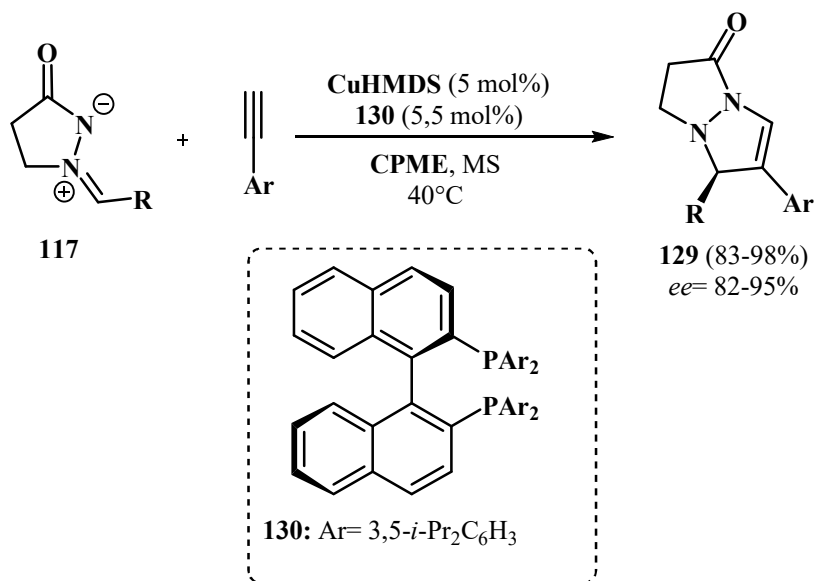


Схема 43. Енантиселективна бакар(I)-катализована [3+2] циклоадиција азометинимина **117** са терминалним алкенима

У реакцијама [3+2] циклоадиције азометинимина са пропиолилпиразолима **131** као диполарофилима, постигнута је веома добра енантиселективност помоћу катализатора **133** (Схема 44) [38, 133].

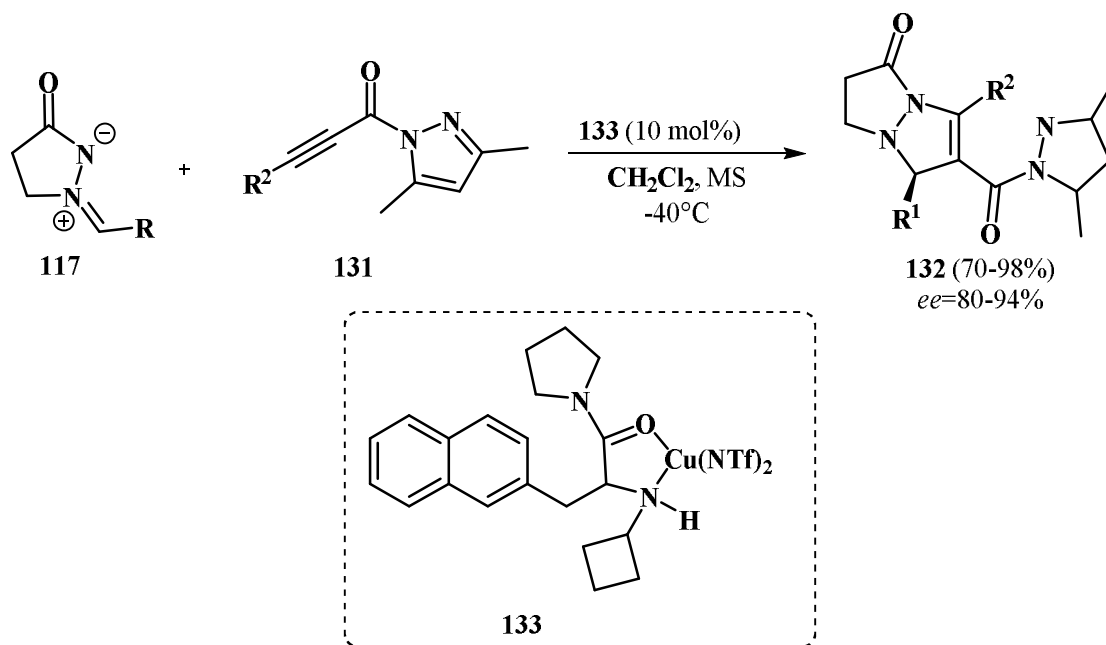


Схема 44. [3+2] Циклоадиција **117** са пропиолпиразолима катализована хиралним комплексом **133**

Главна разлика у механизму ове реакције је да се чак и код терминалних алкина реакција не одвија преко бакар-ацетилида (пут А), већ се катализа остварује координовањем јона бакра (пут Б) за кисеоник карбонилне групе (Схема 45). [38]

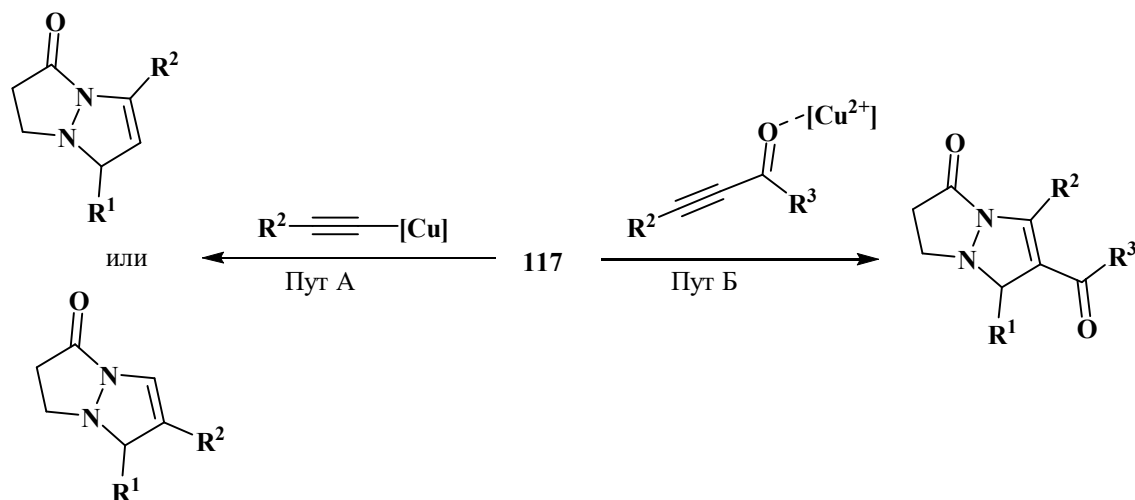


Схема 45. Путеви синтезе бакар(I)-катализованих [3+2] циклоадиција **117** са алкинима

Поред реакција са ацетиленима, постоје и бројни интересантни литературни примери реакција N,N' -циклических азометинимина са различитим олефинима. Поред термалне циклоадиције, реакције са олефинима су катализоване најразличитијим металним јонима, као и бројним органокатализаторима. Такође постоје и примери базне катализе.

Интрамолекуларном [3+2] циклоадицијом азометинимина **135** добијеног из пиразолидин-3-она **116** ($R^1=R^2=R^3=R^4=H$) и алдехида деривата глукозе **134** настају диазатрикинани **136** (Схема 46) [134]. Ова метода је проучавана са различитим хексен-5-ал

дериватима шећера при чему су добијени одговарајући диазатрикинани у високим приносима уз потпуну стереоселективност, који су даље коришћени за биолошка испитивања. Поликинани су побудили велико интересовање синтетичара захваљујући фасцинантној молекулској архитектури и интересантној биолошкој активности [135]. До сада је развијено неколико метода за синтезу овог типа природних производа које су већином засноване на каскадном радикалском механизму [136]. Из тог разлога, примена циклоадиција за синтезу кинана као алтернативних метода има још већи значај.

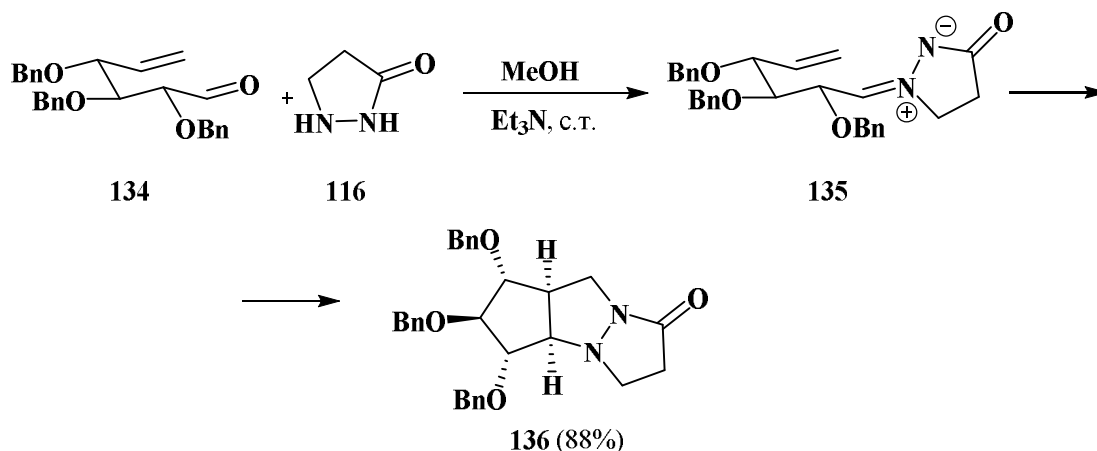


Схема 46. Синтеза полиоксијенованих диазатрикинана **136** путем интрамолекуларне дијастереоселективне [3+2] циклоадиције

Различити типови диполарофила су испитивани са азометиниминима **117** добијених из незасићеног **116** као што су на пример ацетиленски сулфони [137], арини [138], β -нитростирени [139], циклични винил-сулфони [140] и трифлуоретилиден-малонати [141]. У случају када су азалактони **137** коришћени као диполарофили, [3+2] циклоадиција, праћена премештањем на собној температури, даје деривате пиразолопиразолоне **138** (Схема 47) [142]. Интермедијерни циклоадукти **139** су нестабилни и подлежу премештању до **138** са високом дијастереоселективношћу (>20:1).

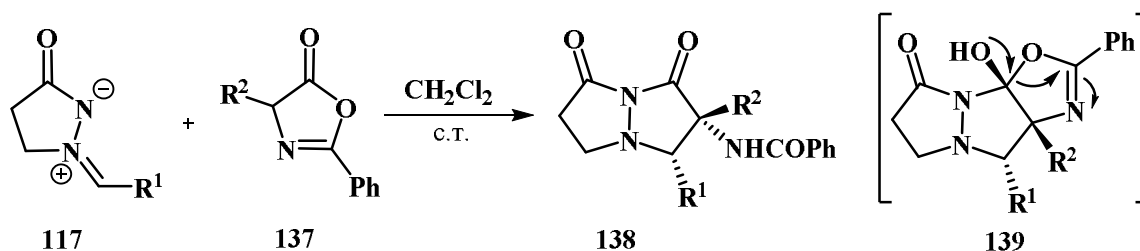


Схема 47. [3+2] Циклоадиција азометинимина **117** са азалактонима

[3+2] Циклоадиција азометинимина са *N*-акрилоилпиразолидиноном **140** катализована хиралним комплексом $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\mathbf{142}$ даје региоселективно и дијастереоселективно *exo*-циклоадукте **141** у добрим приносима (Схема 48) [143]. При изучавању овог реакционог поступка коришћени су искључиво пиразолидинони **140**.

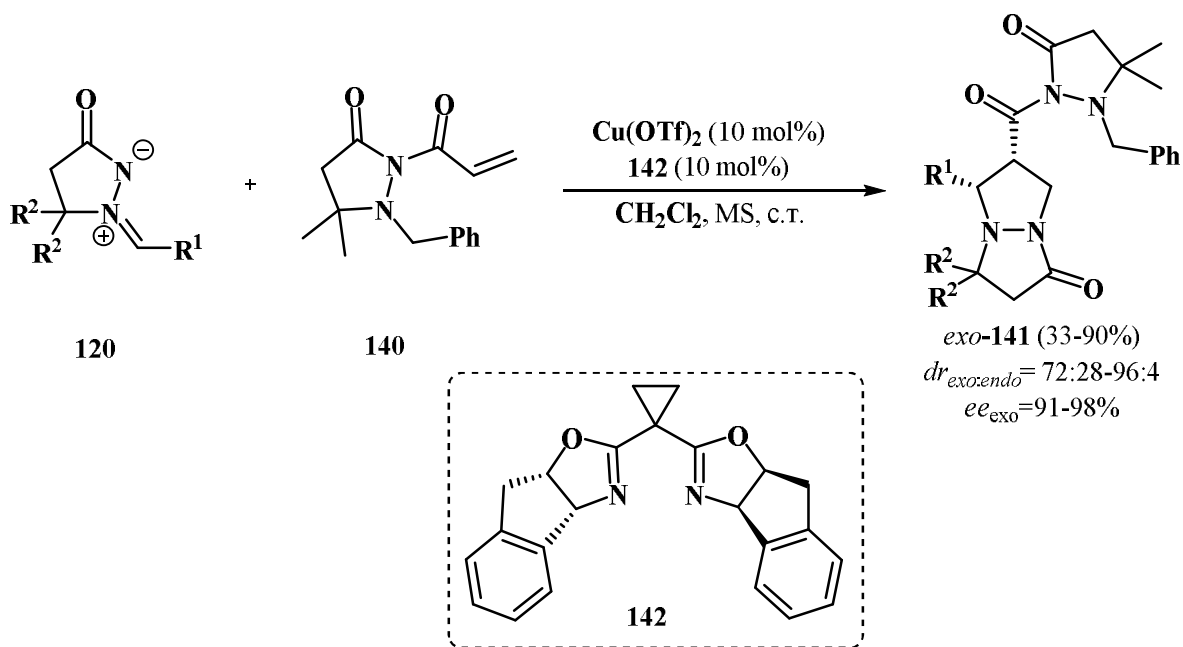


Схема 48. Енантиоселективна $\text{Cu}(\text{II})$ -катализована [3+2] *exo*-циклоадиција азометинимиона $\mathbf{120}$ са пирозолидиноном $\mathbf{140}$

Енантиоселективна никл(II)-катализована 1,3-диполарна циклоадиција азометинимиона $\mathbf{120}$ и 3-акрилоил-2-оксазолидинона $\mathbf{143}$ одвија се у присуству (*R*)-бинафтилдиимиона $\mathbf{145}$ као хиралног лиганда при чему се добијају циклоадукти *транс*- и *цис*- $\mathbf{144}$ (Схема 49) [144]. Процес даје углавном *транс*-дијастереоизомер са високим нивоом енантиоиндуције, при чему се метални комплекс понаша као хирална Lewis-ова киселина и координује за молекулу акрилоилоксазолидинона. Реакција се највероватније одвија по механизму дипол-НОМО/диполарофил-LUMO контролисане асиметричне 1,3-диполарна циклоадиције.

Недавно је описана Ni(II)-катализована енантиоселективна [3+2] циклоадиција азометинимиона $\mathbf{117}$ и алкилиден-малоната као диполарофила (Схема 50). У овом случају *транс*-пирозолонски деривати $\mathbf{146}$ су добијени са потпуном дијастереоселективношћу коришћењем хиралног *N,N'*-диоксида $\mathbf{147}$ као хиралног лиганда [145]. Реакција се такође одвија дипол-НОМО/диполарофил-LUMO интеракцијом, при чему се комплекс никла понаша као хирална Lewis-ова киселина, што је узроковано координацијом металног јона за две карбонилне групе алкилиден-малоната.

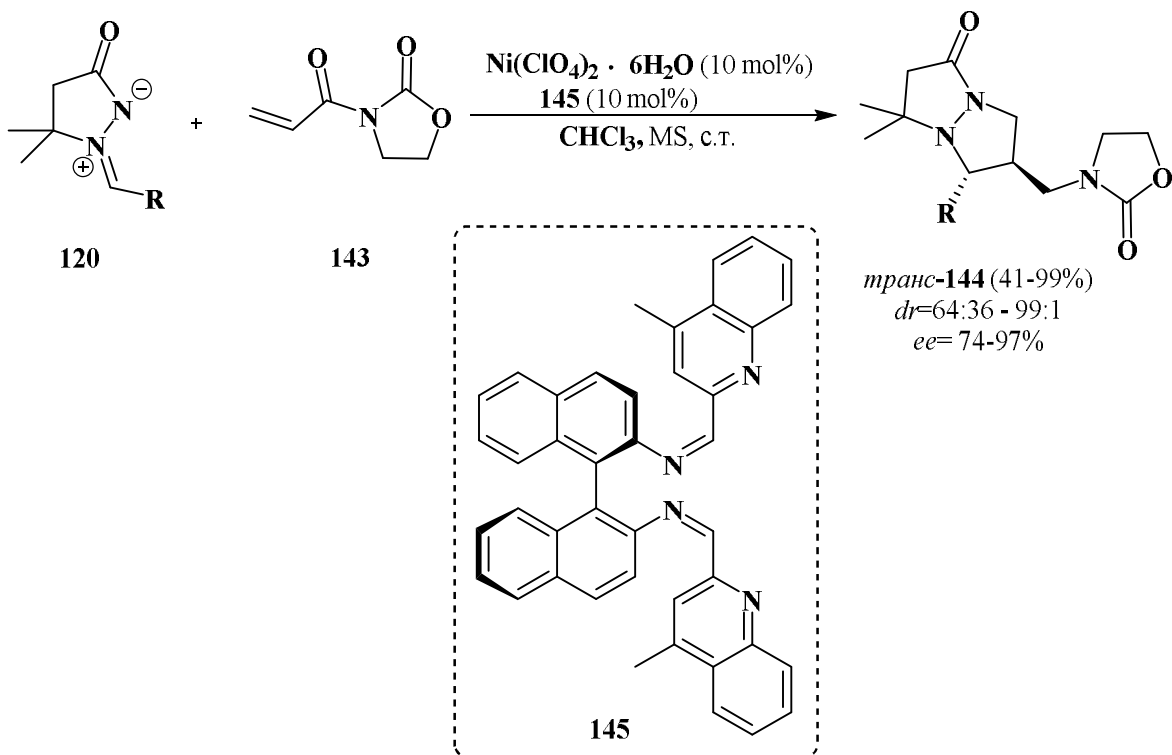


Схема 49. Енантиселективна Ni(II)-катализована [3+2] циклоадиција азометинимина **120** и 3-акрилоил-2-оксазолидинона **143**

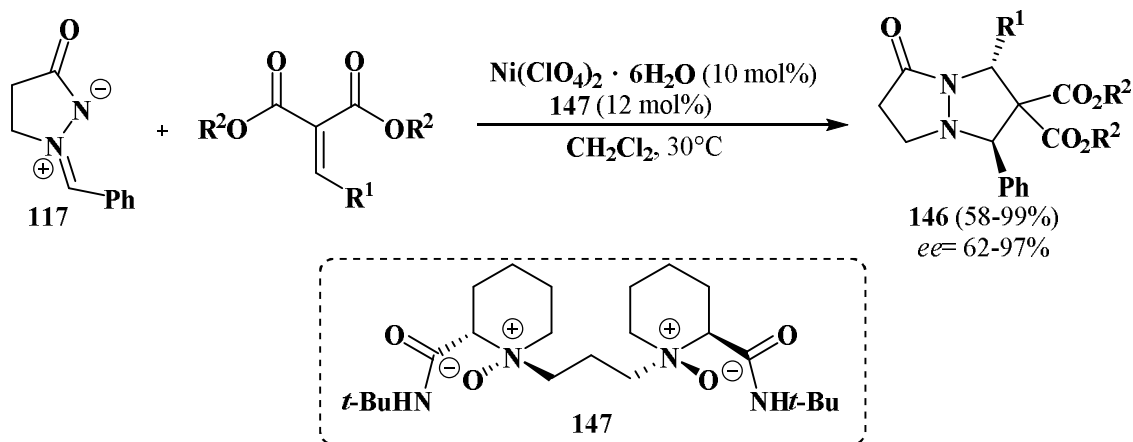


Схема 50. Енантиселективна Ni(II)-катализована [3+2] циклоадиција **117** и алкилиден-малоната

Паладијум-катализована [3+3] циклоадиција триметиленметана (ТММ) са азометиниминима **117** води до формирања шесточланих циклоадуката **149** (Схема 51) [146]. Азометинимини који имају супституенте на пирозолидинонском прстену се такође могу користити у овој [3+3] циклоадицији дајући хексахидропиридазин са високим дијастереоселективношћу.

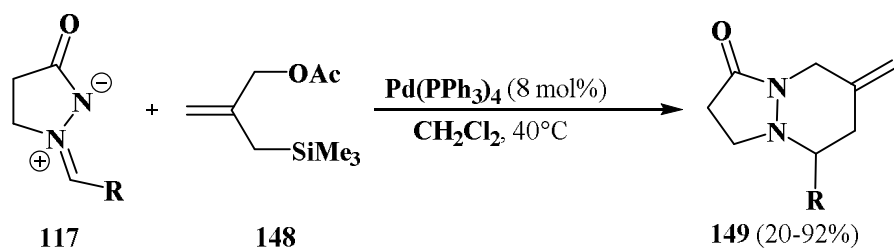


Схема 51. Паладијум-катализована [3+3] циклоадиција триметиленметана са 117

N-Алениламиди **150** подлежу 1,3-диполарној циклоадицији азометинимина **117** катализованој злато(I)-јонима и дају производе [3+2] циклоадиције **151** (Схема 52) [147].

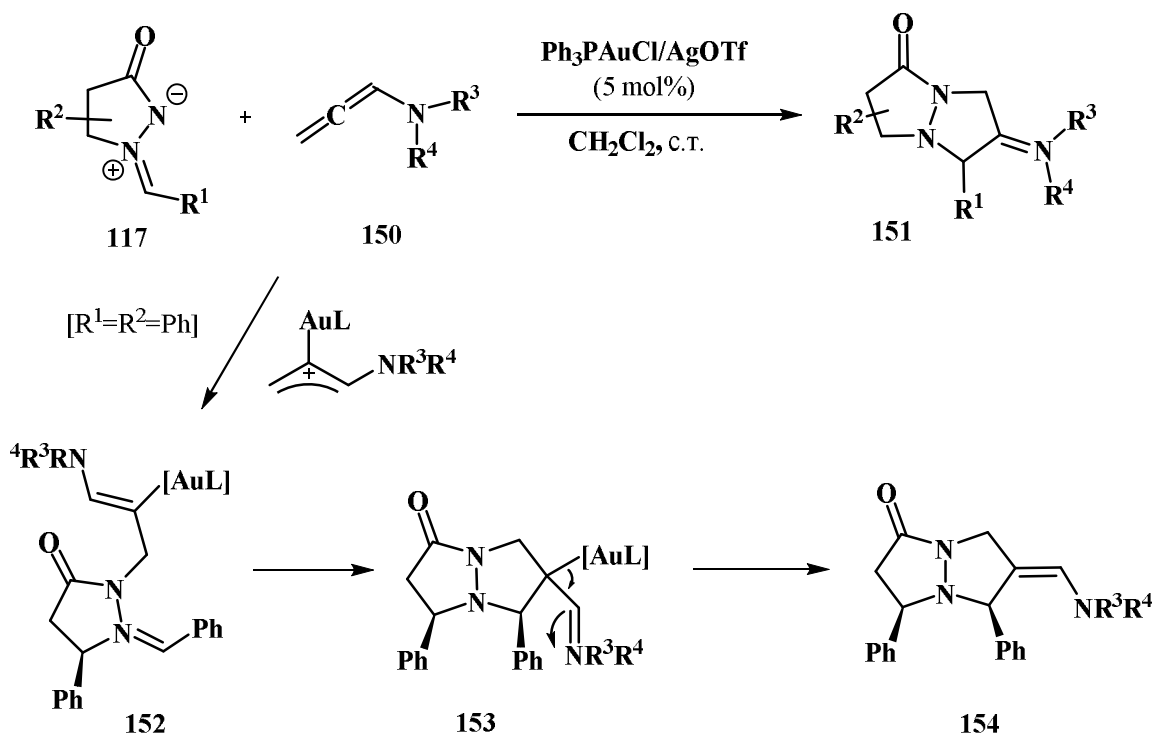


Схема 52. Злато(I)-катализована [3+2] циклоадиција једињења 117 са *N*-алениламидима 150

Овај процес се одвија преко злато-аленског интермедијера, који може дати још један интермедијер **152**. Накнадном интрамолекулском циклоадицијом једињења **152** се формира иминијумски интермедијер **153**, који након деаурације даје коначан циклоадукт **154**.

Асиметрична 1,3-диполарна циклоадиција азометинимина **117** и алил-алкохола је омогућена коришћењем стехиометријских количина јаке Lewis-ове киселине формиране из (*R,R*)-диизопропил-тартарата (DIPT) (Схема 53). Такође, неопходан је вишак (3 еквивалента) *n*-бутилмагнезијум-бромида за депротоновање алил-алкохола у циљу формирања интермедијера **156**. Реакција се одвија на 80°C у ацетонитрилу, дајући само одговарајући *транс*-**155** [148, 149].

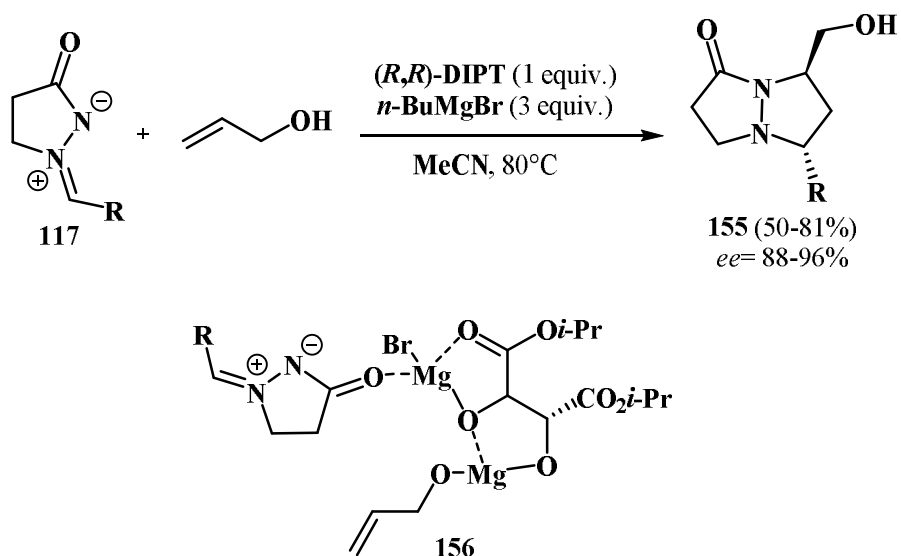


Схема 53. Енантиселективна [3+2] циклоадиција азометинимина **117** са алил-алкохолом

Doyle (Дојл) и сарадници су проучавали еолни диазоацетат **157** као диполарофил у [3+2] циклоадицији са азометиниминима **117** катализованој Sc(OTf)₃ или In(OTf)₃ коришћеним као Lewis-ове киселине [38, 150]. Одговарајући циклоадукти **159** су добијени дијастереоселективно у добрим приносима. Иницијално је проучавана селективна 1,2-C→C и N→C миграција катализована родијум(II)-солима или CuPF₆ која води до формирања шесточланих прстенова. Међутим, коришћењем родијум(II)-ацетата, региоселективно и дијастереоселективно су добијени одговарајући [3+3] аелациони производи *цис*-**158** (Схема 54) [151]. Азометинимин напада винилне позиције Rh(II)-винилкарбина **159** и даје интермеђијер **160**. Истискивањем катализатора долази до формирања прстена и као крајњи производ настаје бициклични пирозолидинон **158**.

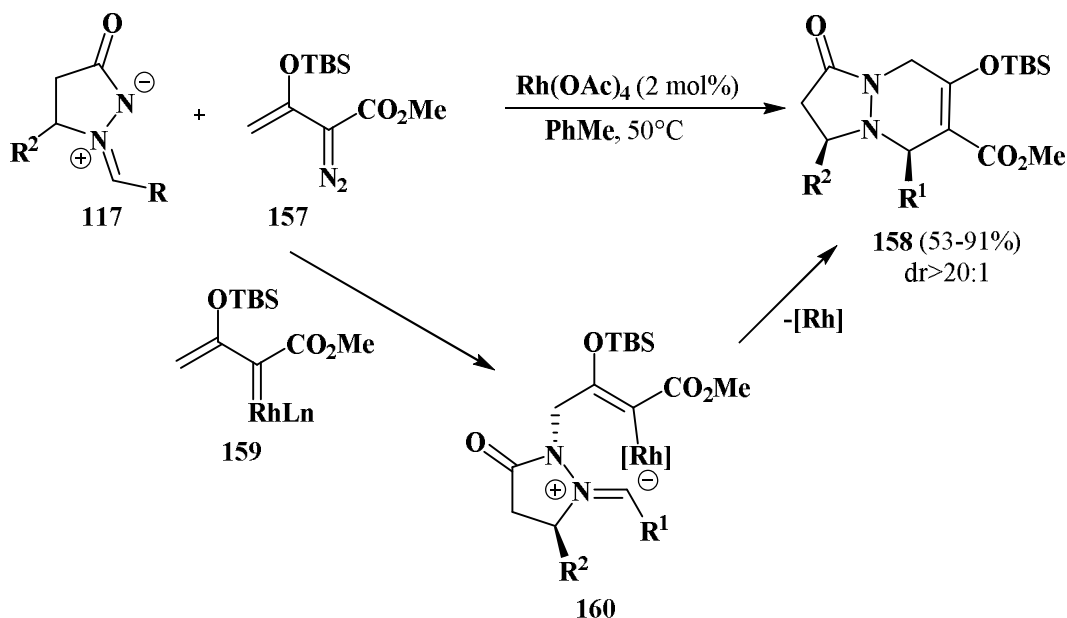


Схема 54. Rh(II)-катализована [3+3] циклизација еолних диазоацетата **157** са **117**

Различити типови Lewis-ових база попут амина, фосфина, као и Lewis-ових и Brønsted-ових киселина су коришћени како у рацемским тако и у асиметричним 1,3-диполарним циклоадицијима азометинимина са различитим диполарофилима.

У случајевима [3+2] циклоадиције електрон-богатих алкена, попут винил-етра **34**, и азометинимина **117**, неопходна је била примена врло реактивних нитрозонијум-хексафлуорфосфата као катализатора (Схема 55). Овом реакцијом су добијени одговарајући бициклични пиридазинони **161** при чему је остварена слаба до умерена *cis/trans*-дијастереоселективност [152].

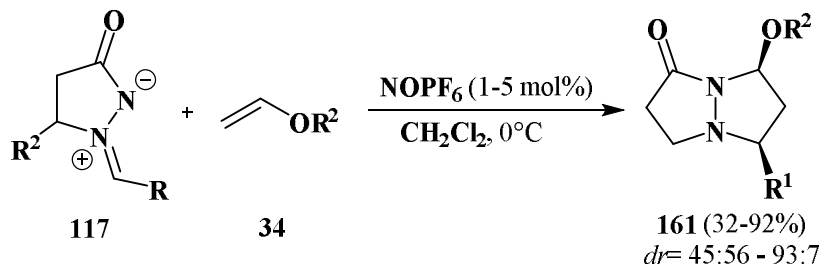


Схема 55. NO-катјон-катализоване [3+2] циклоадиције азометинимина **117** са винил-етрима

Прва органокатализована асиметрична [3+2] циклоадиција α,β -незасићених алдехида са азометиниминима **117** је спроведена коришћењем α,α -диарилпролинол-соли **163**. Активација енала се одвија са формирањем кондензационог производа са катализатором који лакше подлеже циклоадицији дајући одговарајуће бицикличне пиразолидиноне **162**. Реакција се одликује израженом *exo*-селективношћу и високом енантиселективношћу (Схема 56) [153].

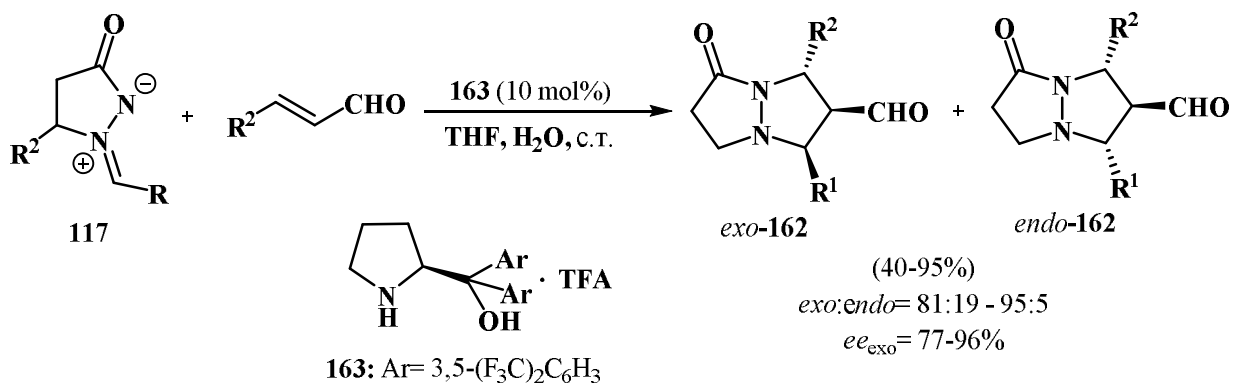


Схема 56. Органокатализована енантиселективна [3+2] циклоадиција **117** са еналима

Енантиселективна [3+2] циклоадиција цикличних енона са азометиниминима **117** се одвија у присуству хиралног примарног амина, 9-амино-9-деоксиепикинина **165** и 2,4,6-триизопропилбензенсулфонске киселине (ТИРВА) као катализатора (Схема 57) [154]. Одговарајући трициклични пиразолидинони **164** су добијени у добрим приносима, са високом дијастереоселективношћу и енантиселективношћу. Катализатори, деривати хинхона, су способни да активирају еноне захваљујући хидроксилној и амино-групи. Генерално, утицај на реактивност се остварује формирањем кетиминијум-катјона, док је интеракција ОН са С=О групом у виду водоничне везе есенцијални фактор приликом постизања стереоконтроле саме реакције.

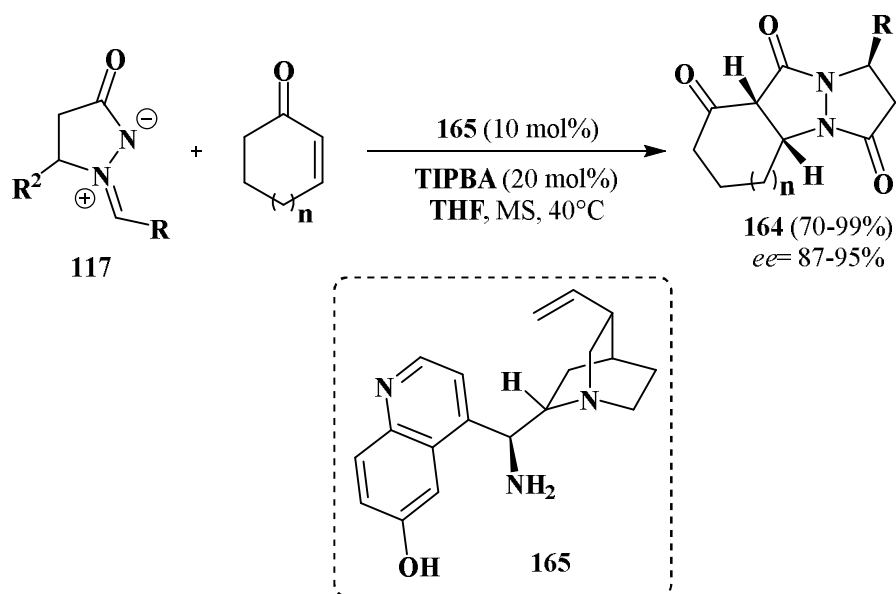


Схема 57. Енантиселективна органокатализована [3+2] циклоадиција цикличних енона на **117**

Базно-катализована дијастереоселективна [3+3] аелација 3-изотиоцијанатооксиндола **166** на азометинимине **117** даје 3,3'-триазинил-спирооксиндоле **165** (Схема 58) [155]. Коришћењем 1 mol% триетиламина на собној температури, овом реакцијом настају производи **165** након пет минута у високим приносима и дијастереоселективно.

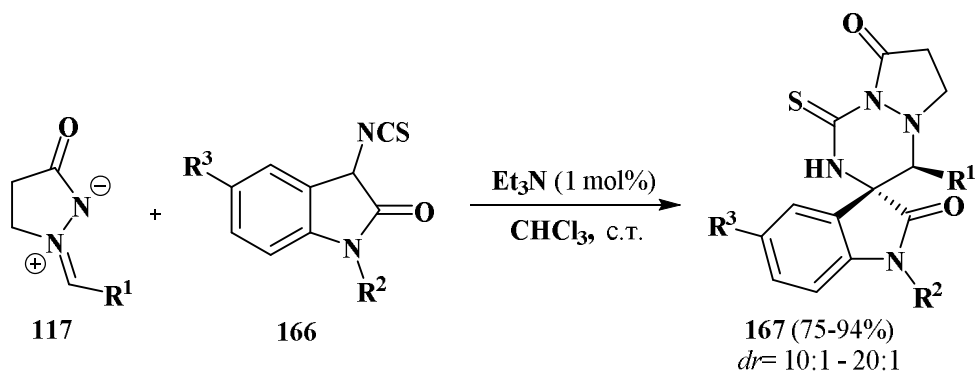


Схема 58. Базно-катализована [3+3] циклоадиција изотиоцијанатооксиндола **166** са **117**

Још један пример базно-катализоване [3+3] циклоадиције азометинимина **117** одвија се са 1,4-дистиан-2,5-диолом **168** (Схема 59). DABCO катализује овај процес у метанолу дајући продукте **169** добијене нападом базе на меркаптоацеталдехид праћен адицијом азометинимина и потом интрамолекулском циклизацијом, при чему је дијастереоселективност контролисана аномерним ефектом [156]. 5-Метил- и 5-фенил-супституисани азометинимини **117** дају искључиво *цис*-циклоадукте **169**.

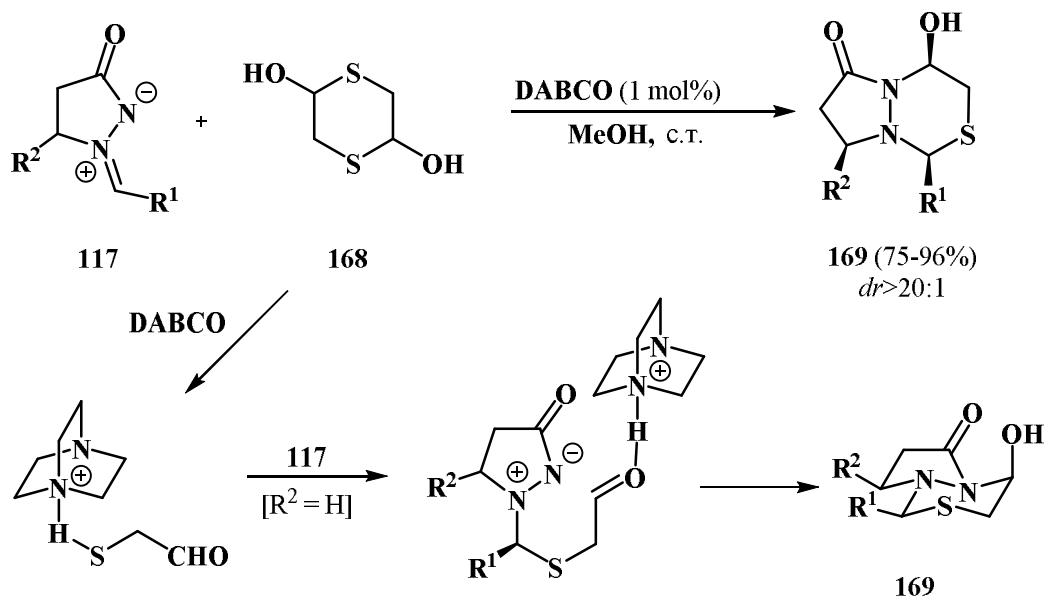


Схема 59. DABCO-катализована [3+3] циклоадиција меркаптоацеталдехида и једињења 117

Вишекомпонентна синтеза пиразолидинона **170** је остварена полазећи од **116**, алдехида и мелдрумове киселине. Овај процес је органокатализован помоћу (DHQ)₂PHAL **171** као хиралне базе. Домино Кноevenagel-аза-Michael-ова циклокондензација (Кневенагел-аза-Мајклова) даје енантиселективне циклоадукте **170** у добрим приносима (Схема 60) [157].

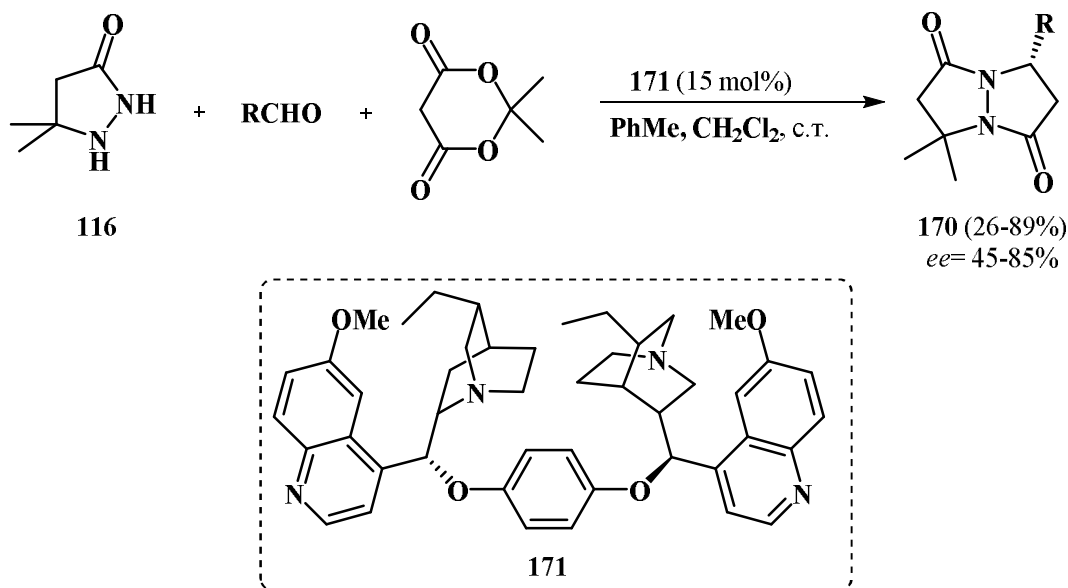


Схема 60. [3+2] Циклоадиција пиразолидинона 116 са алдехидима и мелдрумовом киселином

Нуклеофилна катализа фосфинама је коришћена за различите типове [3+n] циклоадиција азометинимина **117** са алкеноатима **84** (Схема 61). Ове реакције се одвијају формирањем различитих цвтерјонских инетрмедијера адицијом фосфина као Lewis-ове базе на β-угљеник α-аленског естра, дајући пето-, шесто-, седмо- и осмочлане диазотне хетероцикле [158].

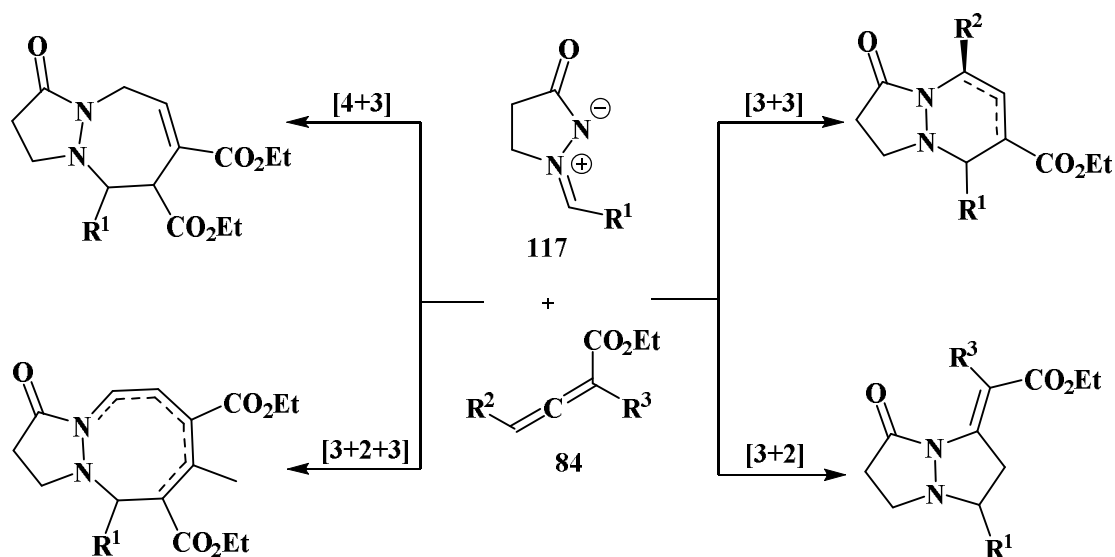


Схема 61. Фосфин-катализована $[3+n]$ циклизација азометинимина **117** са аленоатима

Електрон-дефицитарни алкени попут (*Z*)-1,2-бис(фенилсулфонил)етилена **172** дају, при Ph_2PMe -катализи на собној температури, одговарајуће $[3+2]$ циклоадиционе производе **173** у реакцији са азометиниминима **117** (Схема 62) [159]. Производи **173** су добијени са високом дијастереоселективношћу и истом релативном конфигурацијом када је коришћен (*E*)-**172**. У овом случају, претпоставља се да реакција тече преко цвитерјонског интермедијера **174** који напада азометинимин, након чега долази до интрамолекулске циклизације уз регенерацију фосфина.

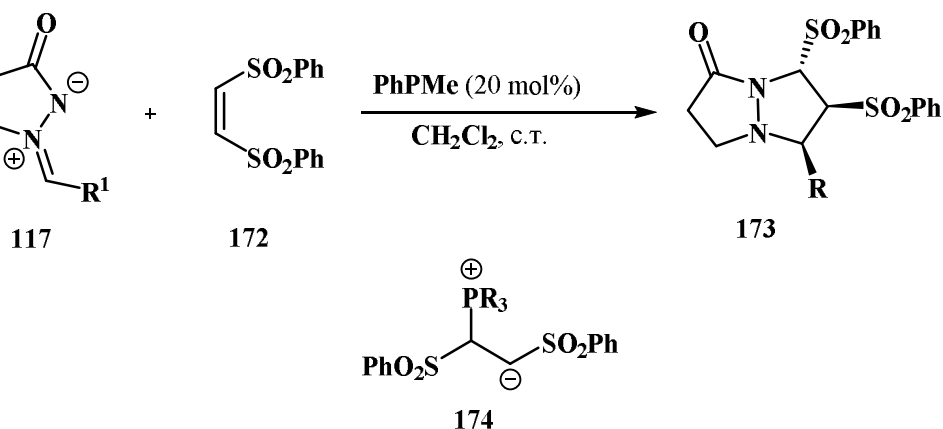


Схема 62. Фосфин-катализована $[3+2]$ циклоадиција **117** са (*Z*)-**172**

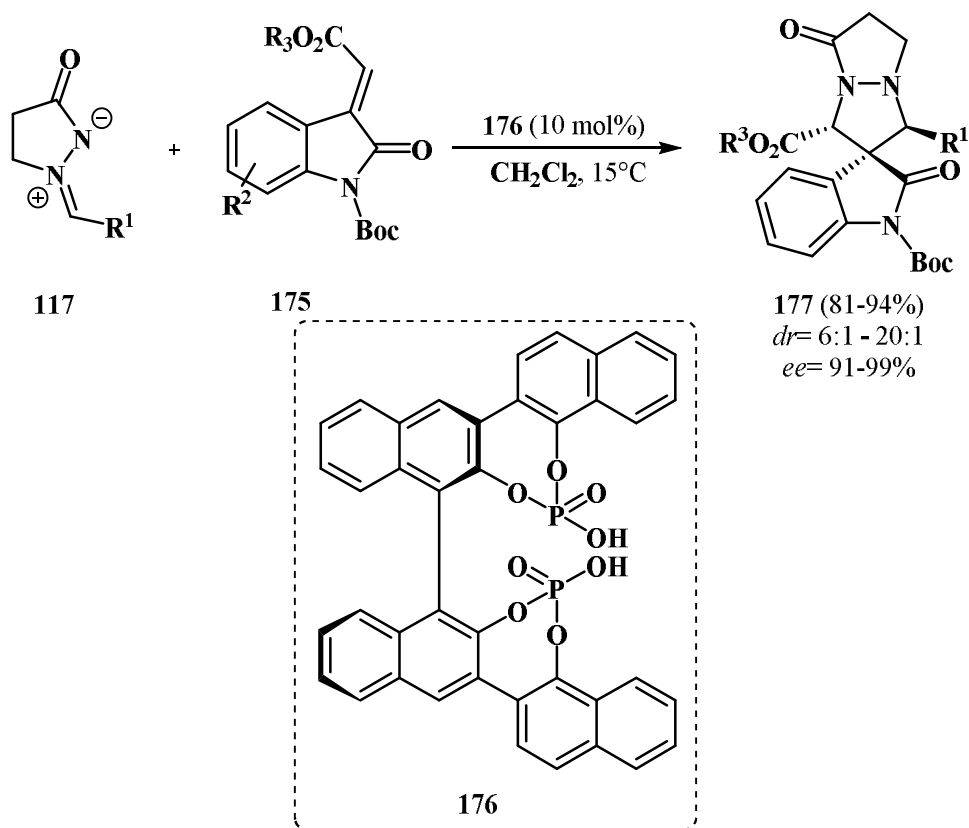


Схема 63. Енантиселективна [3+2] циклоадиција једињења **117** са алкилидениндолинима катализована хиралном фосфорном киселином **176**

Хирална бисфосфорна киселина **176** је коришћена као катализатор (Brønsted-ова киселина) у 1,3-диполарној циклоадицији алкилидениндолинона **175** са азометиниминима **117** при којој се добијају спиро-пиразолидин-3,3'-оксиндоли **177** (Схема 63) [160]. Масеном спектрометријом и DFT калкулацијама установљено је највероватније прелазно стање у ком су и алкилидениндолини и азометинимини везани водоничним везама за ОН групе фосфорне киселине.

У последње време у литератури се појавила још једна подгрупа азометинимина названа *S,N,N'*-циклични азометинимини **178**. Они такође учествују у реакцијама [3+2] циклоадиције, али су слабо истражени и до сада је познато само пар реакција у којима учествују. Један од тих примера је реакција са метил-пропиолатом катализована са CuI [161]. Ова трансформација се одиграва на собној температури и води до настанка смеше изомера **179** (Схема 64). Посебан значај ове реакције лежи у могућности за синтезу диазациклопента[*cd*]инден-3-карбоксилата, који представљају неистражену групу zasiћених хетероцикала, са великим потенцијалом за откривање нових једињења са водећом улогом у медицинској хемији, хемијској биологији и хемији материјала.

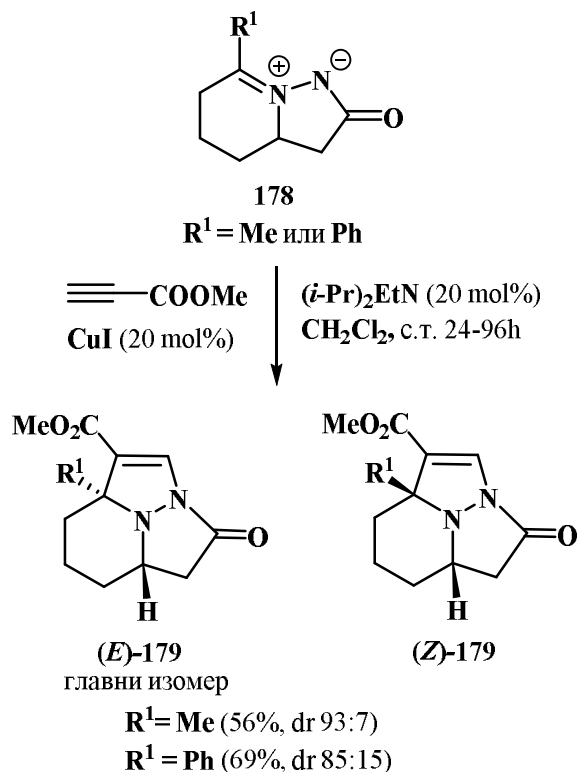


Схема 64. Циклоадиција *C,N,N'*-цикличних азометинимина са ацетиленима

Занимљиво је поменути и реакције 1,3-диполарне циклоадиције сиднона са алкинима које представљају атрактивну алтернативу за синтезу пиразола. Недостатак ових реакција је што су ограничене на електрон-дефицитарне алкине, слаба региоселективност и честа потреба за драстичним реакционим условима. Пример ових реакција је *one pot* синтеза 1,4-дисупституисаних пиразола **181** од арилглицина **180** путем бакар(II)-катализоване сиднон-алкин циклоадиције. Различити *N*-арилсиднони, како они дефицитарни електронима, тако и електрон-богати, настају од арилглицина **180** и потом реагују са ацетиленима, дајући 1,4-пиразоле **181** као једини производ (Схема 65) [162].

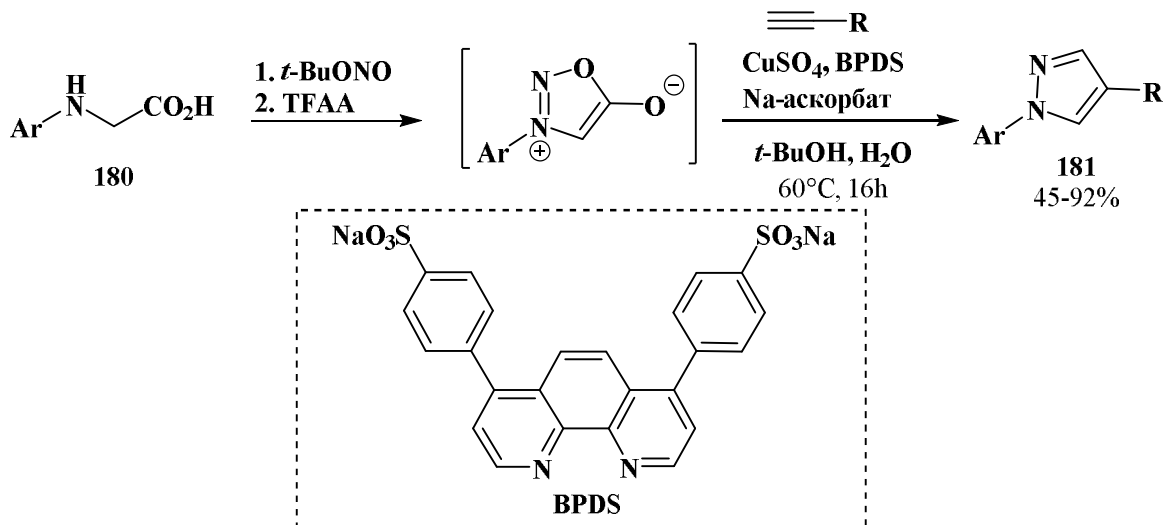


Схема 65. Циклоадиција сиднона са ацетиленима

2.5. Азометинимини у синтези биолошки активних једињења

Реакције 1,3-диполарне циклоадиције представљају једну од најзначајнијих метода за добијање широког спектра хетероцикала различитих структура. Азометинимини су важни диполи у синтези различитих диазотних хетероцикала базираној на термички или хемијски катализованој 1,3-диполарној циклоадицији [39, 49-52, 163-168]. У погледу асиметричних процеса значајни резултати су постигнути коришћењем хиралних супстрата, хиралних металних комплекса, као и органокатализатора [169-171]. Многе фармацеутске, агрохемијске и друге биолошки активне супстанце могу бити добијене различитим врстама [3+2] циклоадиције, углавном са алкенима и алкинима, као и циклоадицијама вишег реда ([3+3], [4+3] и [3+2+3]) које су скорије развијене.

[3+2] Циклоадиција азометинимина са олефинима и ацетиленима омогућава директан пут до пиразолина, односно пиразолидина. Истом реакцијом са другим диполарофилима попут нитрила, имиона и тиона могу се добити и други петочлани хетероцикли са N-N везом. Велики број једињења која садрже пиразолински део поседује значајне фармаколошке ефекте и у литератури се могу наћи бројна једињења овог типа које карактерише аналгетска, антипиретска, антиреуматска, антиинфламаторна и антидијабетска активност [172].

Деривати пиразолидина, који се такође могу добити реакцијама циклоадиције азометинимина, могу се превести у деривате 1,3-диаминна раскидањем N-N везе помоћу SmI_2 [83, 173, 174]. Ови деривати 1,3-диаминна имају значајну улогу у катализи јонима метала као лиганди, али и као биолошки значајна једињења и градивни блокови за нова биоактивна једињења [175]. Пиразолидини међутим, најчешће нису довољно стабилни и лако подлежу дехидрогенизацији до одговарајућих пиразолина или пиразола при одговарајућим реакционим условима или приликом преишћавања [176].

Поред азометинимина, диазоалкани и нитрилимини су такође корисни 1,3-диполи за синтезу деривата пиразола. Међутим, азометинимини имају предност захваљујући могућности за синтезу делимично или потпуно засићених пиразола у једном синтетичком кораку *in situ* оксидацијом примарно формираног пиразолина до одговарајућих деривата пиразола (Схема 66) [177].

Природни производи који садрже пиразолски прстен су врло ретки. Делује да је у процесу еволуције организама настало свега неколико ензима који омогућавају формирање N-N везе. Иако је ретко присутан у природним производима, пиразолски прстен је као аналог пирола и имидазола који су у природи јако распрострањени, веома атрактиван у синтези нових синтетичких биоактивних молекула [178-180]. На Слици 3 је дат приказ неких природних производа који садрже пиразолски прстен. Један од њих, алкалоид витасомнин **182** има својства депресанта централног нервног система, као и циркулације. Такође, има својства благог аналгетика, као и способност да инхибира различите ензиме [181]. Пиразофуриин **183** (пиразомицин или 4-хирокси-3- β -D-рибофуранозилпиразол-5-карбоксамид) је C-нуклеозид пиразола и има својства антибиотика [182]. C-Нуклеозид формицин **184** такође поседује антибиотска својства и добија се као производ одређених гљивица. Представља природни изомер аденозин нуклеозида са пиразолским прстеном уместо имидазоловог и показује како антитуморску тако и антивиралну активност [183-186].

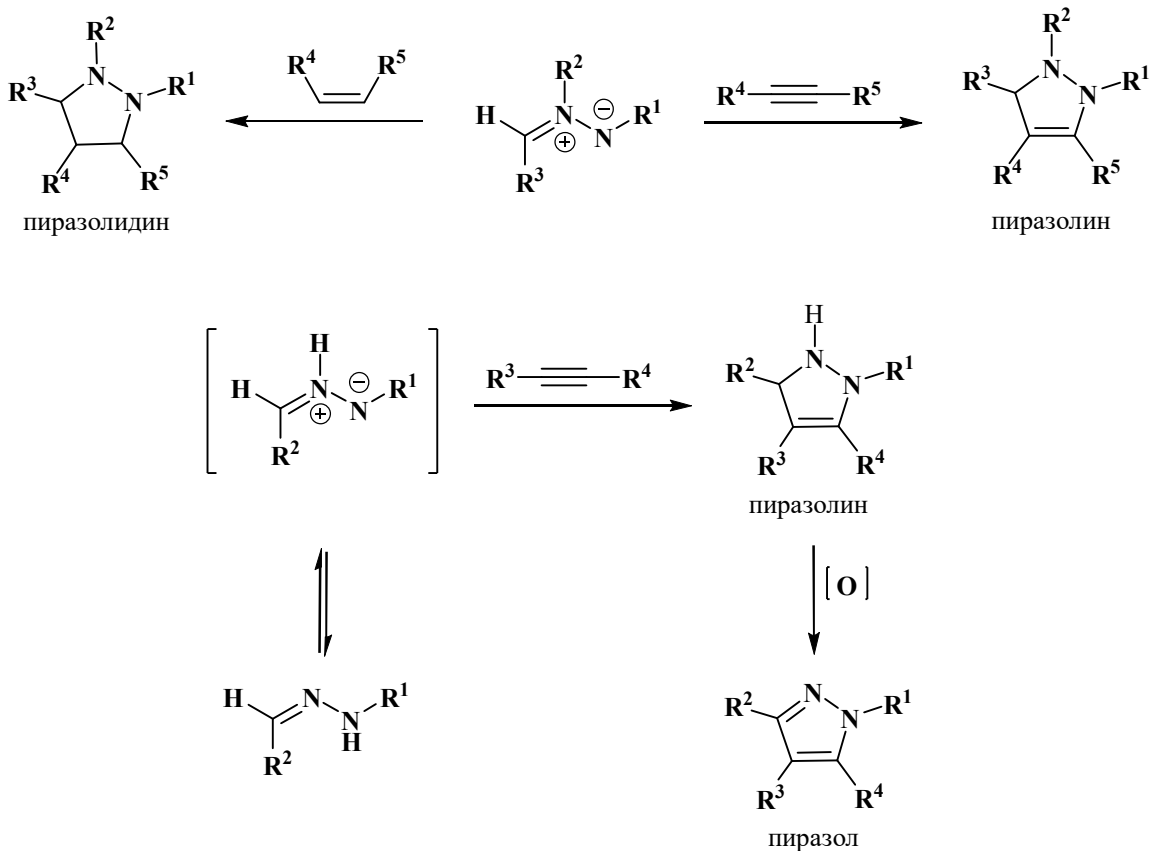
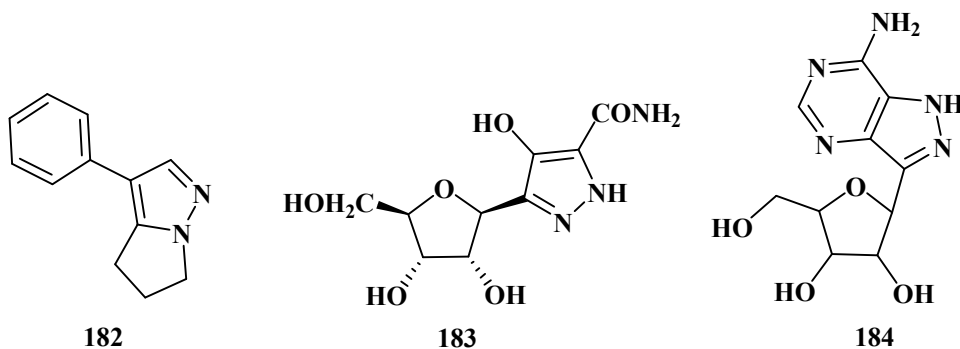


Схема 66. Добијање диазотриена реакцијом диполарне циклоадиције са азометиниминима

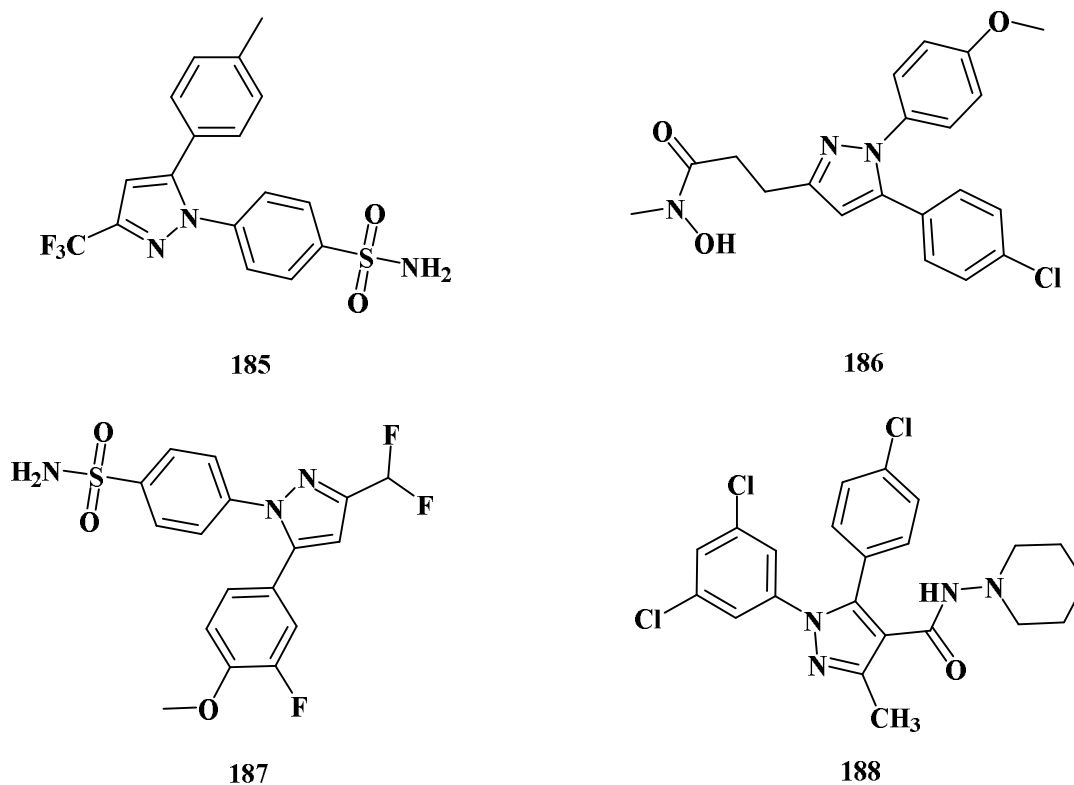


Слика 3. Природни производи који у својој структури садрже пиразолов прстен

Постоје две методе за синтезу једињења која садрже пиразолов прстен. То су циклокондензација дикарбонилних једињења са дериватима хидразина и [3+2] циклоадиција азометинимина, диазоалкана или нитрилимина са олефинима или ацетиленима. Иако су обе методе сличне по питању једноставности и доступности полазних једињења, циклокондензације се генерално користе за добијање незасићених пиразола, док је циклоадиција прикладнија за синтезу делимично или потпуно засићених

пиразола. Обе методе могу бити слабо региоселективне, уколико се користе несиметрични дикарбонили или диполарофили. У том погледу циклоадиције имају предност, јер се региоселективност може значајно побољшати катализом јонима метала. За разлику од циклокондензације, циклоадиције су последњих година доживеле огроман прогрес имплементирањем нових варијанти хиралне катализе јонима метала, које су високо региоселективне и стереоселективне. Поред мноштва термалних циклоадиција, познато је и око 50 различитих [3+2] циклоадиција азометинимина, катализованих јонима метала. Циклоадиције са ацетиленима су углавном катализоване металима I_B групе, док се за катализу реакција са олефинима користи широк спектар метала попут: Co, Cu, Au, La, Mg, Ni, Pd, Ag, Si, Ti, Zn и Zr. За разлику од термалних циклоадиција, за које је познато да имају концертовани реакциони пут, метал-катализоване реакције су често боље објашњене вишестепеним механизмом [177]. Поред ових, све више је и примера циклоадиција катализованих органокатализаторима којима се постижу значајно бољи резултати на пољу контроле региоселективности и стереоселективности реакције.

Бројна једињења која у својој структури садрже пиразолски прстен, показују биолошку активност, попут антидијабетске, антитуморне, антиинфламаторне, антибактеријске и антимикробне. Неки од лекова који у својој структури садрже прстен пиразола попут целекоксиба (**185**), антипирина, новалгина, рамифеназона, апиксабана, фипронила, римонабанта (**188**) и пиразофурина су већ доступни на тржишту. Структуре неких од ових лекова су приказане на Слици 4.

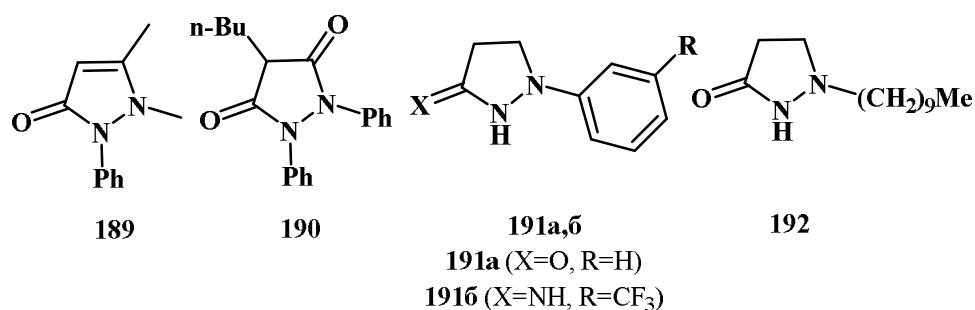


Слика 4. Лекови који садрже пиразолски прстен

Целекоксиб (**185**) се показао као изврстан, гастроинтестинално сигуран антиинфламаторни и аналгетски агенс. Овај лек је одобрен и за лечење реуматоидног

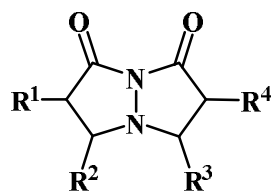
артритиса и остеопорозе, а у експерименталној фази је и проучавање његовог утицаја на смањење тумора простате [187]. Тепоксалин (**186**) је нестероидни антиинфламаторни лек. Такође је коришћен за смањење бола и упале везане за остеоартритис. Деракоксіб (**187**) се користи у ветерини за лечење остеоартритиса код паса [188]. Рибонабант (**188**) је лек који се тренутно налази на клиничком испитивању и показује висок афинитет ка лечењу гојазности [189].

Код цикличних азотетимина, пошто већ садрже у својој структури прстен, као производи циклоадиције настају бициклична једињења. Диазотни хетероцикли спојених прстенова попут тетрахидропиразолопиразолоне, пиридазинона, диазепинона и диазоцинона су градивне јединице многих фармацеутских, агрохемијских и биолошки активних једињења. Међу диазотним хетероциклима, деривати пиразолоне су често коришћени као боје у прехранбеној, текстилној и козметичкој индустрији [190]. Пиразолони такође показује биоактивност и структуре неких од њих су представљене на Слици 5. Рецимо, феназон (**189**) се користи као синтетички лек [191], фенилбутазон (**190**) поседује антиинфламаторну активност [191], фенидон (**191a**) и BW755C (**191b**) су инхибитори липоксигеназе и циклооксигеназе [192, 193], BW357U (**192**) показује аноректичку активност [194] (Слика 5).



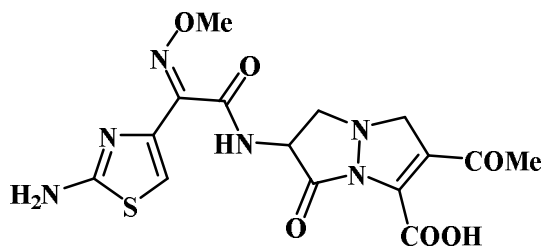
Слика 5. Биолошки активни пиразолони

И остали диазотни хетероциклични кондензовани прстенови показују биолошку активност и имају најразличитије примене. Тетрахидропиразолопиразолони **193** су истраживани као антибактеријски агенси [191], хербициди, пестициди [195], антитуморски агенси [196], агонисти калцитонина [197] и моћни лекови за лечење тегоба узрокованих Алцхајмеровом болешћу [198]. Након открића једињења са антибактеријским својствима која не припадају класи β -лактама попут LY186826 (**194**), нарочита пажња је посвећена развоју метода за синтезу аналога ових антибиотика. Такође, деривати пиразолопиридазинона су обимно проучавани као пестициди, и то нарочито хербициди. Добре резултате на пољу проучавања хербицида, инсектицида и акарицида [199] су показали и деривати пиразолодиазепинона **195** и пиразолодиазоцинона **196** који су истраживани и као инхибитори ацетил-СоА карбоксилазе (Слика 6) [200].

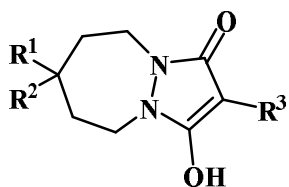


193

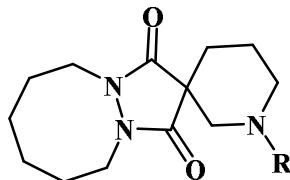
$R^1, R^2 = H, \text{ алкил, арил}$



194



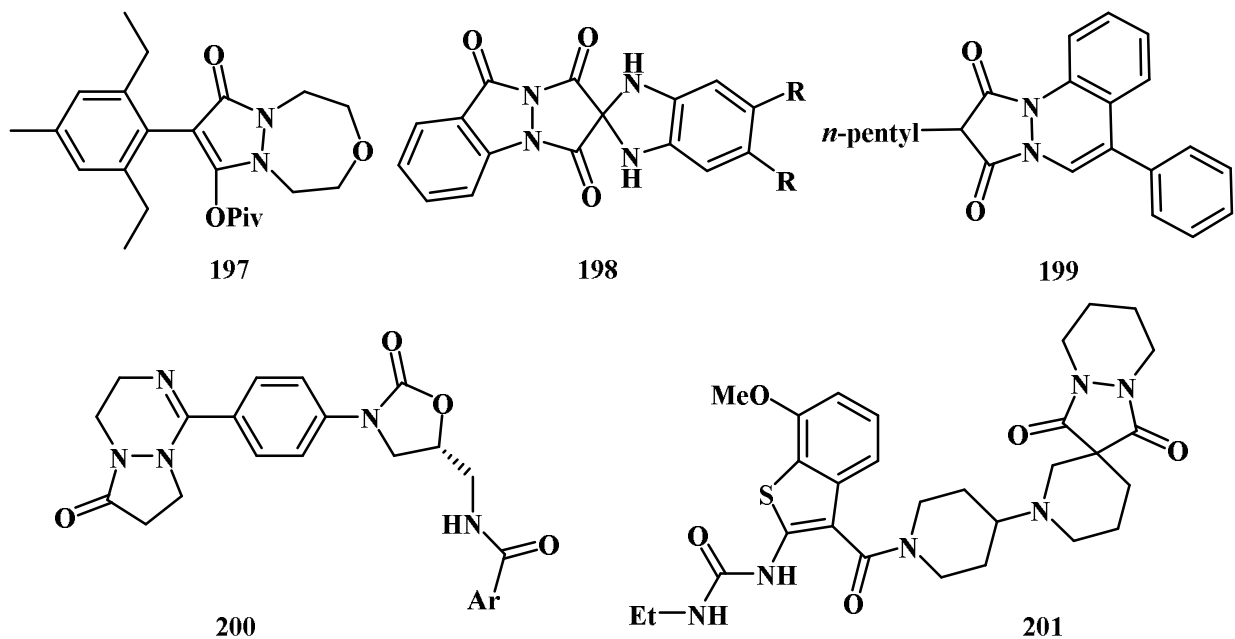
195



196

Слика 6. Тетрахидропиразолопиразолони, пиразолодизапениони и пиразолодизазиони

Пиноксаден (**197**) је високо селективан системски хербицид коришћен у контроли монокотиледоних биљака у пољима [201]. Пиразолоиндазолони **198** су показали антиинфламаторну активност [202]. Деривати цикличних амидоксима **200** су антикоагуланти за инхибицију фактора згрушњавања Ха који се користи у третману тромбоемболизма [203]. Спиропиразолидиндиони **201** су откривени помоћу дизајна лекова према структури и окарактерисани као моћни инхибитори ацетил-СоА карбоксилазе [204]. Цинопентазон (**199**) показује антиинфламаторну и антипиретску активност (Слика 7) [205].



Слика 7. Биолошки активни диазотни хетероцикли

Наши радости

3. *N,N'*-Циклични азометинимини као прекурсорни у синтези нових деривата пиразолопиразолона

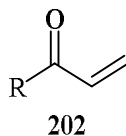
3.1. Синтетички профил тетрахидропиразолопиразолона

3.1.1. Винил-енони у диполарној циклоадицији

Циклоадиција *N,N'*-цикличних азометинимина представља један од најједноставнијих путева за синтезу хетероцикличних једињења која садрже два међусобно везана азота. Ови стабилни 1,3-диполи алилног типа су откривени 1968. године [206], али њихова употреба као супстрата у диполарној циклоадицији постаје атрактивна тек тридесетак година касније, када је Фу са сарадницима развио методу енантоселективне каталитичке реакције ових једињења са алкинима [207]. У претходне две деценије, циклоадиције ове врсте азометинимина су препознате као погодан синтетички пут до структурно различитих *N,N'*-бицикличних хетероцикала које карактерише потенцијална биолошка активност.

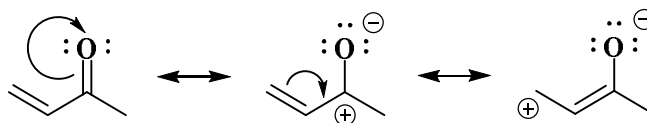
На другој страни, диполарофили су молекули способни да истовремено реагују са два супротно наелектрисана дела реактанта и као такви најчешће се користе различито супституисани алкени, алкини и алени. Велики број једињења је употребљаван у ту сврху и они се сви могу сврстати у три групе: електрон-богате (пропен, 1-октен, 2-бутен итд.), електрон-дефицитарне (метил-акрилат, етил-акрилат, акролеин итд.) и коњуговане диполарофиле (бутадиен, антрацен, изопрен итд.) [208, 209].

Нарочито је експлоатисана група електрон-дефицитарних алкена попут енамида, енала и енона која је, између осталог, и нама била занимљива. Заправо, истраживања која улазе у оквир ове дисертације су базирана на испитивању енона, органских молекула који у својој структури садрже двоструку везу коњуговану са кето-групом. Уколико би хтели да прецизније дефинишемо структуру изучаваних енона, могло би се рећи да се ова дисертација бави винил-енонима **202** – групом α,β -незасићених кетона која има терминалну двоструку $C=C$ везу, односно винил-групу (Слика 8).



Слика 8. Винил-енони

Енони представљају изузетно стабилне системе који се најчешће добијају реакцијама алдолне кондензације. Основни узрок њихове стабилности је формирање великог електронског облака преклапањем π -молекулских орбитала карбонилне и олефинске групе. Другим речима, ова једињења су стабилизована резонанцијом услед чега се јавља и делокализација парцијално позитивног наелектрисања угљениковог атома карбонилне групе на начин као што је илустровано на Слици 9.



Слика 9. Резонантне структуре метил-винил-кетона

Захваљујући наглашеним центрима наелектрисања енони учествују у великом броју реакција, како оним карактеристичним за двоструку везу алкена и кето-групу, тако и оним у којима учествује цео систем, попут 1,4-адиције. Карактеристично за њих је да садрже два електрофилна угљеника, карбонилни и β -угљеник двоструке везе, што се може видети и на Слици 9. Оба ова центра могу бити мета напада нуклеофила у зависности од саме реакције и структуре реактанта. Поред тога, енони представљају одличне диенофиле, па се неретко срећу као реагенси у Diels-Alder-овој (Диелс-Алдеровој) реакцији.

Енони су као диполарофили коришћени у једној од пионирских стереоселективних 1,3-диполарних циклоадиција Канемаса-е (Канемасае) и његових сарадника (Схема 67) [210]. Ово истраживање се бавило реакцијом енона **204** који садржи α -бензилокси-групу са нитроном **203**. У реакцији је коришћен $\text{TiCl}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ као Lewis-ова киселина у циљу активирања LUMO орбитале алкена. Када се реакција одвија на 0°C , добија се искључиво *endo*-изомер **205**. Међутим, како је ова реакција такође термодинамички контролисана, када се одвија на 80°C у одсуству комплекса метала, добија се смеша *endo/exo*-изомера **205** и **206**.

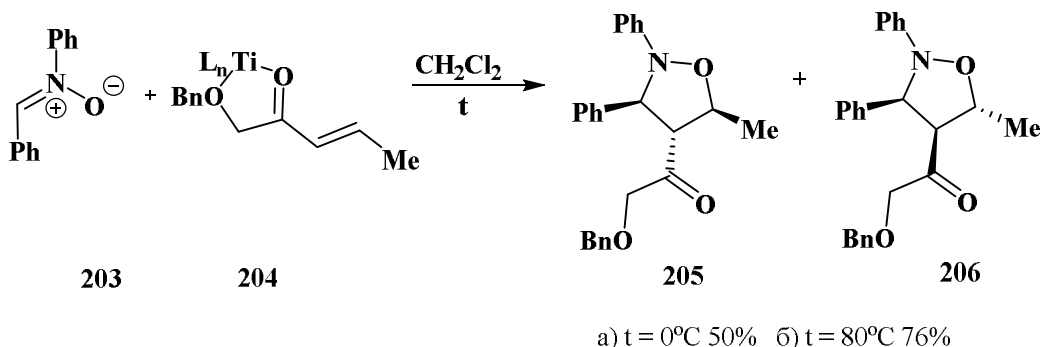


Схема 67. Диполарна циклоадиција енона и нитрона

Винил-енони, иако су подгрупа једне од најреактивнијих врста молекула, у суштини представљају слабо испитане супstrate, нарочито у реакцијама диполарне циклоадиције. Разлог за то је веома лака полимеризација којој подлежу у нормалним условима. Према нашим сазнањима до сада у литератури нису описани примери истраживања у којима су N,N' -циклични азометинимини третирано овом врстом незасићених кетона. Стога смо сматрали да испитивање ове реакције може значајно допринети изучавању реактивности пре свега азометинских диполних врста, а потом и производа њихових реакција [211].

3.1.2. Синтеза серије тетрахидропиразолопиразолоне

Истраживање смо започели синтезом полазног азометинимина **210** (Схема 68), при чему смо се определили да тест-једињење **210a** буде синтетизовано из најједноставнијег

ароматичног алдехида – бензалдехида (**211a**). Коришћен је пропис већ познат у литератури који захтева једноставне реакционе услове [212].

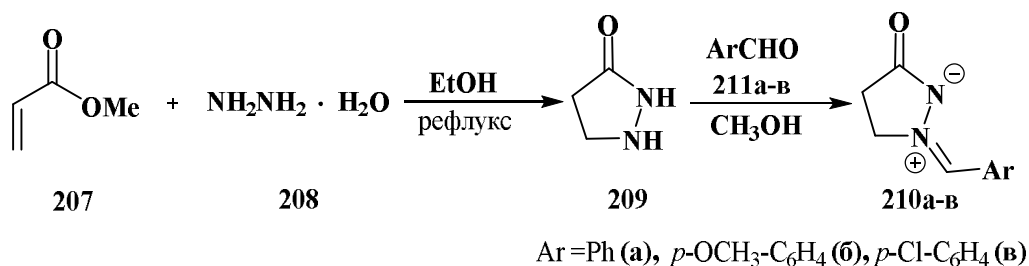


Схема 68. Синтеза полазног азометинимина

Основа поступка је реакција хидразина са дериватима α,β -незасићених киселина (најчешће естрима или халогенидима) којом се добијају пиразолидинонски деривати попут једињења **209**. Ови прстенови даље реагују са алдехидима дајући одговарајуће азометинимине у добрим приносима (63% у реакцији са бензалдехидом) [213]. У оквиру наших истраживања, први корак је подразумевао искључиво коришћење метил-акрилата (**207**) чиме смо желели да избегнемо настајање енантиомерних 4-супституисаних или 5-супституисаних пиразолидин-3-она. Несупституисани пиразолидин-3-он (**209**) је потом третиран бензалдехидом (**211a**) при чему је као чврста супстанца изолован само *цис*-облик азометинимина **210a**. Поред **210a** за потребе првог сета реакција на истоветан начин су синтетисани *цис*-облици азометинимина **210б** и **210в** из *p*-метоксибензалдехида (**211б**) и *p*-хлорбензалдехида (**211в**). Велика предност овог поступка лежи у чињеници да се добијају искључиво стабилнији, *цис*-облици дипола **210**, што је потврђено NMR спектрима сирових производа који су указивали на присуство само једног изомера азометинимина.

У складу са генералним планом да се изучи реакција винил-енона са азометиниминима, синтетисани бензилиден-5-оксопиразолидин-2-ијум-1-ид (**210a**) је подвргнут реакцији без катализатора са најједноставнијим и комерцијално доступним винил-еноном – метил-винил-кетонем (**202a**) у дихлорметану на собној температури при чему је након 48 h као производ добијен 6-ацетил-5-фенилтетрахидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он у приносу од 32% (Схема 69). Овај производ је заправо представљао смешу два (*цис/транс*) дијастереоизомера чије је понашање при извођењу танкослојне хроматографије упућивало на лако раздвајање хроматографијом на стубу силика-гела (елуент: *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1–2:3) [211].

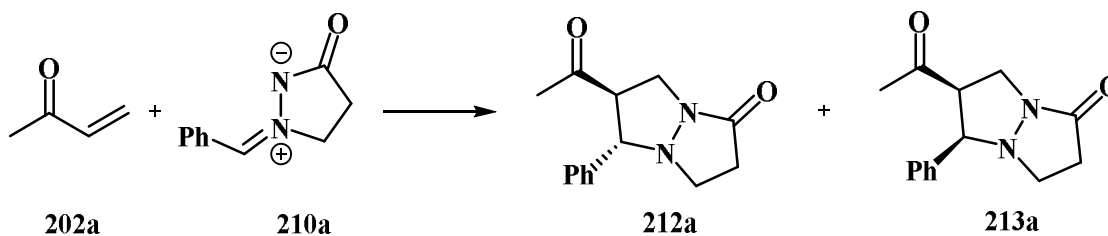
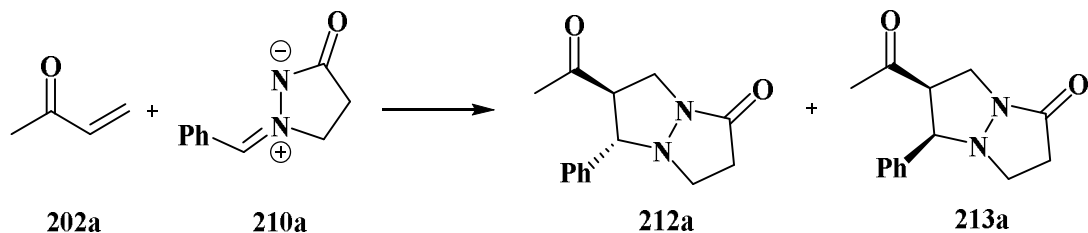


Схема 69. Тест-реакција диполарне циклоадиције

Овакав исход иницијалних експеримената нас је охрабрио, јер је показано да реакција тече чак и без катализатора. Међутим, релативно низак принос је указивао на потребу за даљом оптимизацијом услова (Табела 1).

Табела 1. Оптимизација услова реакције азометинимина **210a** са 3-бутен-2-оном (**202a**)^a



Унос	Катализатор	Растварач	Удео катализатора (mol%)	Принос (%) ^B	Однос <i>цис/транс</i> ^Г
1	-	CH ₂ Cl ₂	-	32	20:80
2	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	5	57	42:58
3	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	10	85	51:49
4	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	20	94	42:58
5	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂ ^б	20	93	57:43
6	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	50	68	77:23
7	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	100	52	85:15
8	ZrCl ₄	CH ₂ Cl ₂	20	89	61:39
9	FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	20	46	40:60
10	HBF ₄	CH ₂ Cl ₂	20	33	57:43
11	CH ₃ COOH	CH ₂ Cl ₂	20	94	24:76
12	L-Винска киселина	CH ₂ Cl ₂	20	68	20:80
13	(S)-Млечна киселина	CH ₂ Cl ₂	20	85	54:46
14	<i>p</i> -Толуенсулфонска киселина	CH ₂ Cl ₂	20	49	52:48
15	Ph ₃ P	CH ₂ Cl ₂	10	-	-
16	Ph ₃ P	CH ₂ Cl ₂	20	-	-
17	Ph ₃ P	CH ₂ Cl ₂	50	-	-

^a **202a** (0,6 mmol; 1,2 equiv.), **210a** (0,5 mmol; 1 equiv.), катализатор у растварачу 5 ml током 48 h на собној температури

^б рефлукујући дихлорметан

^B изоловани производ (укупан принос оба дијастереоизомера)

^Г рачунато на основу изолованог дијастереоизомера

Имајући у виду литературне податке који говоре о успешној примени Lewis-ових киселина као катализатора у реакцијама диполарне циклоадиције [38], у реакцију је укључен и алуминијум(III)-хлорид, чијим додавањем је значајно повећан принос производа реакције. Установљено је да је оптимална количина AlCl_3 20 mol%, док су ниже и више концентрације овог катализатора давале ниже приносе. Такође, различите количине катализатора су утицале на *цис/транс* однос дијастереоизомерних производа. Веће количине AlCl_3 фаворизовале су настајање *цис*-изомера **213a**, док су у случајевима нижих концентрација катализатора, а нарочито у одсуству истог, добијане смеше богатије *транс*-изомером **212a**. Током оптимизације услова је примећено да повећање температуре не утиче на однос *цис/транс*-изомера [211].

Са намером да се утврди и каталитички потенцијал још неких једињења, тестирано је још осам различитих катализатора који су нам били доступни (Табела 1). Њихова активност је одређивана праћењем утицаја испитиваног катализатора на исход тест-реакције између **202a** и **210a**. Уочено је да однос дијастереоизомера значајно зависи од употребљеног катализатора. Резултати јасно показују да коришћене Lewis-ове киселине (AlCl_3 , ZrCl_4 , FeCl_3) фаворизују настајање *цис*-изомера **213a**, док код употребљених Brønsted-ових киселина (HBF_4 , CH_3COOH , L-винска киселина, (S)-млечна киселина, *p*-толуенсулфонска киселина) ситуација је зависила од случаја до случаја. Тако су сирћетна и винска киселина фаворизовале настајање *транс*-изомера **212a**, а остале Brønsted-ове киселине *цис*-изомера **213a**. Интересантно је да трифенилфосфин инхибира реакцију, будући да **202a** и **210a** нису реаговали у његовом присуству.

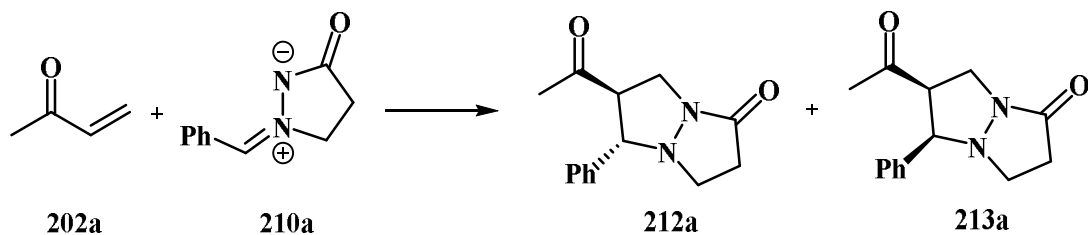
У погледу приноса, најбољи резултати су постигнути са AlCl_3 и ZrCl_4 , па су даља испитивања настављена са ова два катализатора упоредном анализом реакција у којима су примењивани. Мада је у прелиминарним истраживањима, одличне резултате у тест-реакцији дала и сирћетна киселина као катализатор, у даљим покушајима са другим супстратима, њен каталитички ефекат није био задовољавајући. Како је циљ наше студије био развој универзалне методе за синтезу тетрахидропиразолопиразолоне под благим условима, на даље смо се концентрисали на катализу помоћу AlCl_3 и ZrCl_4 [211].

Као што је назначено, реакционо време у прелиминарним истраживањима је било 48 h. Да би се оно скратило, реакција је праћена у току првих 24 h танкослојном хроматографијом. Међутим, резултати добијени након једног дана нису били задовољавајући.

Истраживање смо наставили анализом утицаја различитих растварача на циклоадицију (Табела 2). Испитиван је ефекат седам различитих растварача у којима је AlCl_3 коришћен као катализатор. Показано је да се реакција одвија у већини коришћених растварача, изузев метанола у ком одговарајући производи настају само у траговима. Нешто слабије резултате је дао једино толуен, у ком је принос реакције био 40%. У свим другим растварачима, приноси реакције су били високи. Ипак, најбоље резултате је и даље показивао првобитно коришћени дихлорметан [211].

Приказани резултати искристалисали су оптималне услове за извођење реакције. Зато су даља испитивања вршена у дихлорметану као растварачу, током 48 h. Као катализатори су упоредно коришћени AlCl_3 и ZrCl_4 у количини од 20 mol% (Схема 70).

Табела 2. Оптимизација услова за реакцију азометинимина **210a** са 3-бутен-2-оном **202a**^a

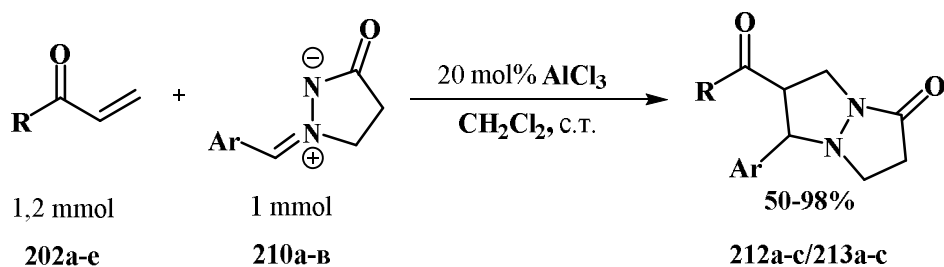


Унос	Катализатор	Растварач	Удео катализатора (mol%)	Принос (%) ^б	Однос <i>цис/транс</i> ^в
1	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	20	94	42:58
2	AlCl ₃	CHCl ₃	20	65	77:23
3	AlCl ₃	C ₂ H ₄ Cl ₂	20	88	70:30
4	AlCl ₃	THF	20	75	67:33
5	AlCl ₃	1,4-диоксан	20	77	55:45
6	AlCl ₃	CH ₃ CN	20	69	77:23
7	AlCl ₃	PhMe	20	40	61:39
8	AlCl ₃	CH ₃ OH	20	трагови	-

^a **202a** (0,6 mmol; 1,2 equiv.), **210a** (0,5 mmol; 1 equiv.), 20 mol% катализатора у 5 ml растварача током 48 h на собној температури

^б рачунат на основу масе изолованих производа (укупан принос оба дијастереоизомера)

^в рачунато на основу маса изолованих дијастереоизомера



Ar = Ph (**a**), *p*-CH₃O-C₆H₄ (**б**), *p*-Cl-C₆H₄ (**в**)

R = CH₃ (**a**), CH₃CH₂ (**б**), Ph (**в**), *p*-CH₃C₆H₄ (**г**),

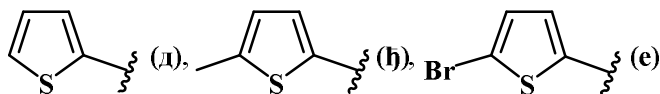


Схема 70. Диполарна циклоадиција винил-енона и азометинимина

Обим успешности реакције је проучаван на примерима три различита азометинимина **210a-v** и седам различитих енона **202a-e**. Поред метил-винил-кетона (**202a**) и етил-винил-кетона (**202b**), који су комерцијално доступни, коришћено је још пет различитих винил-енона **202v-e**. Ови енони су синтетисани двостепеним поступком који се „одомаћио“ у нашој лабораторији и подразумева Friedel-Crafts-ово (Фридел-Крафтсово) ациловање различитих ароматичних једињења **214a-d** хлоридом 3-хлорпропионске киселине (**215**), након чега се добијени 3-хлоркетоци **216a-d** преводе у винил-еноне **202v-e** дехидрохалогеновањем (Схема 71). Овом приликом дехидрохалогеновање је вршено у присуству триетиламина, мада су се још неке базе попут натријум-ацетата и калијум-ацетата, такође показале ефикасним [214].

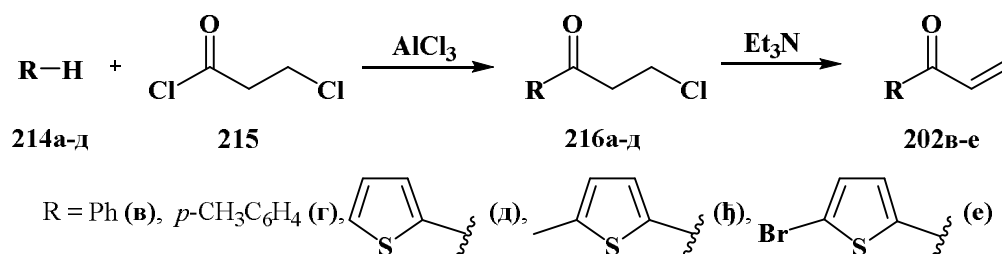
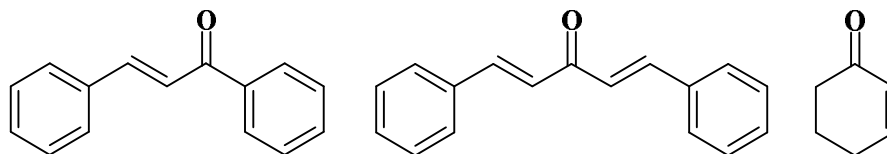


Схема 71. Синтеза полазних енона

Иако је генерални план био да се испитају реакције винил-енона, сматрали смо да би резултати добијени испитивањем диполарне циклоадиције између *N,N'*-цикличних азометинимина и халкона, као и цикличних енона, такође представљали значајан допринос овом пољу органске хемије. Реакција је испитивана на молекулима приказаним на Слици 10, али под условима примењеним на винил-кетоци се показала као неуспешна, па су истраживања на овом пољу одложена.

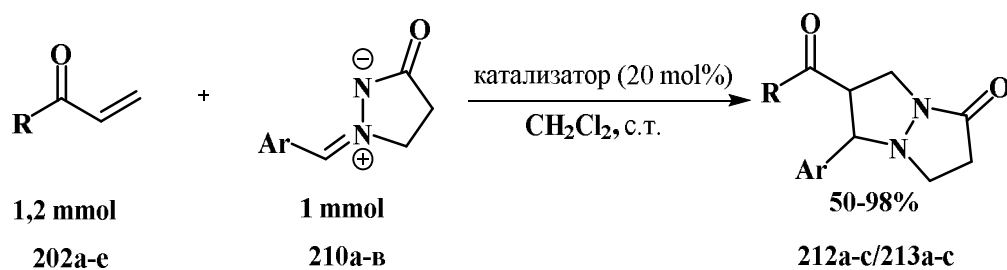


Слика 10. Халкони и циклични енони

Циклоадиција азометинимина **210a-v** и винил-кетона **202a-e** се истовремено показала као стратегија која води до потпуно нових једињења **212a-c** и **213a-c**. Заправо, на овај начин је синтетисана серија до сада у литератури непознатих пиразолопирозолон (Табела 3). Они су добијени у умереним до одличним приносима (50-98%), при чему се мора нагласити да су приноси рачунати на основу маса изолованих једињења (Табела 3). Изузетак је било једињење **213л** које није изоловано чисто, па су подаци о приносу израчунати на основу NMR спектра. Сви производи су упоредо синтетисани у присуству оба катализатора (20 mol% AlCl₃ и 20 mol% ZrCl₄), при чему су приноси били врло слични. У неким случајевима се бољи резултати добијају са AlCl₃, а у другим са ZrCl₄, што је зависило од случаја до случаја. Реакција тече глатко и при релативно благим условима независно од катализатора, али у погледу ефикасности малу предност ипак треба дати ZrCl₄. Још једна чињеница која фаворизује употребу ZrCl₄ јесте податак да је приликом

катализе помоћу $AlCl_3$, примећено око 5% арил-алдехида насталог деградацијом одговарајућег азометинимина **210а-в** [211].

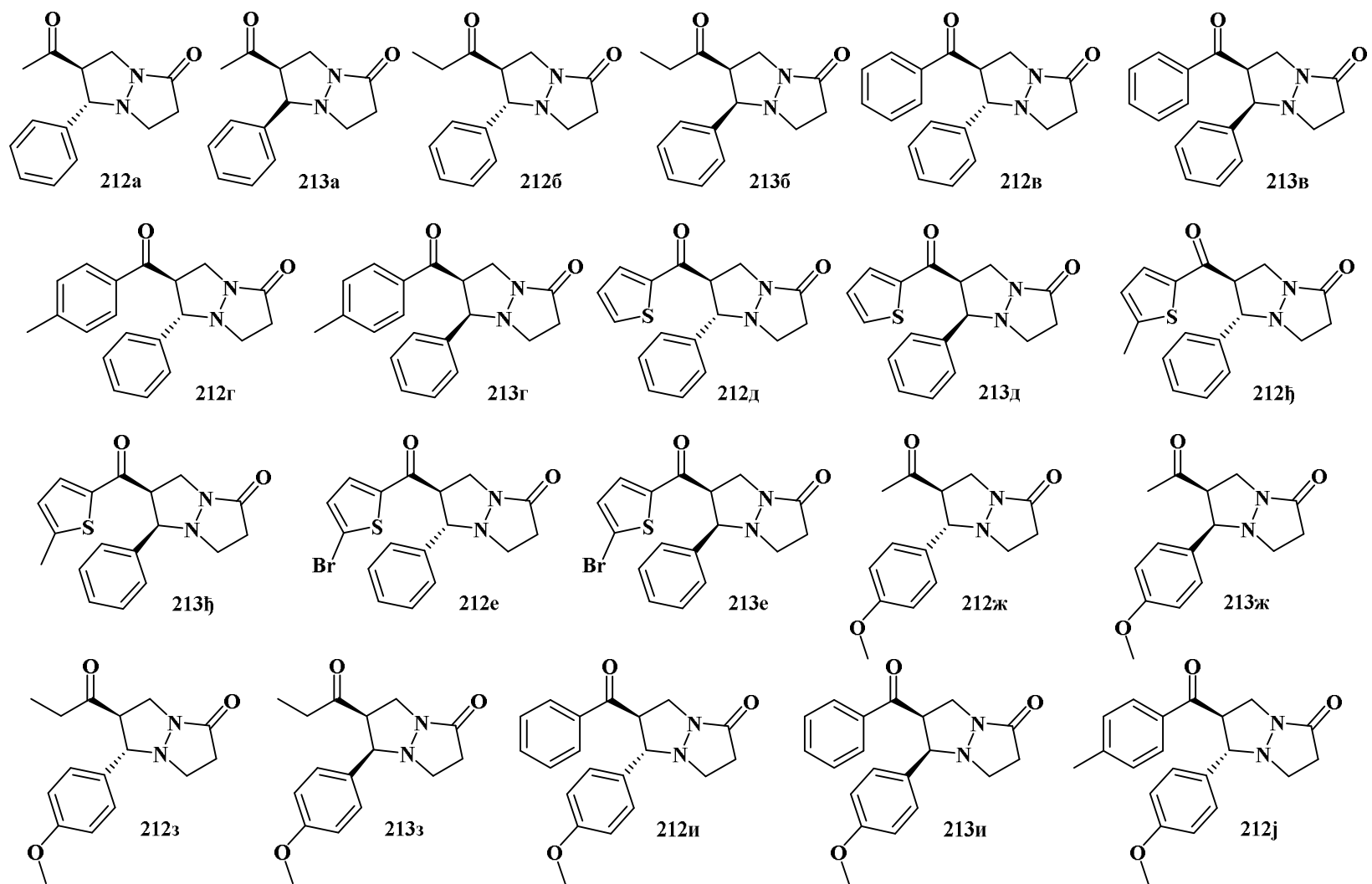
Табела 3. Приноси синтетисаних пиразолопиразолоне



Унос	Енон	Азометин имин	Производ	Принос ($AlCl_3$)	Однос <i>цис/транс</i>	Принос ($ZrCl_4$)	Однос <i>цис/транс</i>
1	202а	210а	212а/213а	94	58:42	89	60:40
2	202б	210а	212б/213б	85	31:69	84	28:72
3	202в	210а	212в/213в	91	27:73	94	36:64
4	202г	210а	212г/213г	84	33:67	71	23:77
5	202д	210а	212д/213д	90	38:62	69	21:79
6	202ђ	210а	212ђ/213ђ	71	38:62	76	29:71
7	202е	210а	212е/213е	75	59:41	76	56:44
8	202а	210б	212ж/213ж	69	38:62	51	41:59
9	202б	210б	212з/213з	81	34:66	76	29:71
10	202в	210б	212и/213и	98	38:62	98	30:70
11	202г	210б	212ј/213ј	89	36:64	74	26:74
12	202д	210б	212к/213к	79	39:61	86	46:54
13	202ђ	210б	212л	50	<i>транс</i>	53	<i>транс</i>
14	202е	210б	212љ/213љ	75	59:41	79	47:53
15	202а	210в	212м/213м	94	30:70	90	26:74
16	202б	210в	212н/213н	78	27:73	91	31:69
17	202в	210в	212њ/213њ	96	40:60	95	21:79
18	202г	210в	212о/213о	80	24:76	77	42:58
19	202д	210в	212п/213п	80	44:56	81	29:71
20	202ђ	210в	212р/213р	82	43:57	75	25:75
21	202е	210в	212с/213с	77	59:41	68	44:56

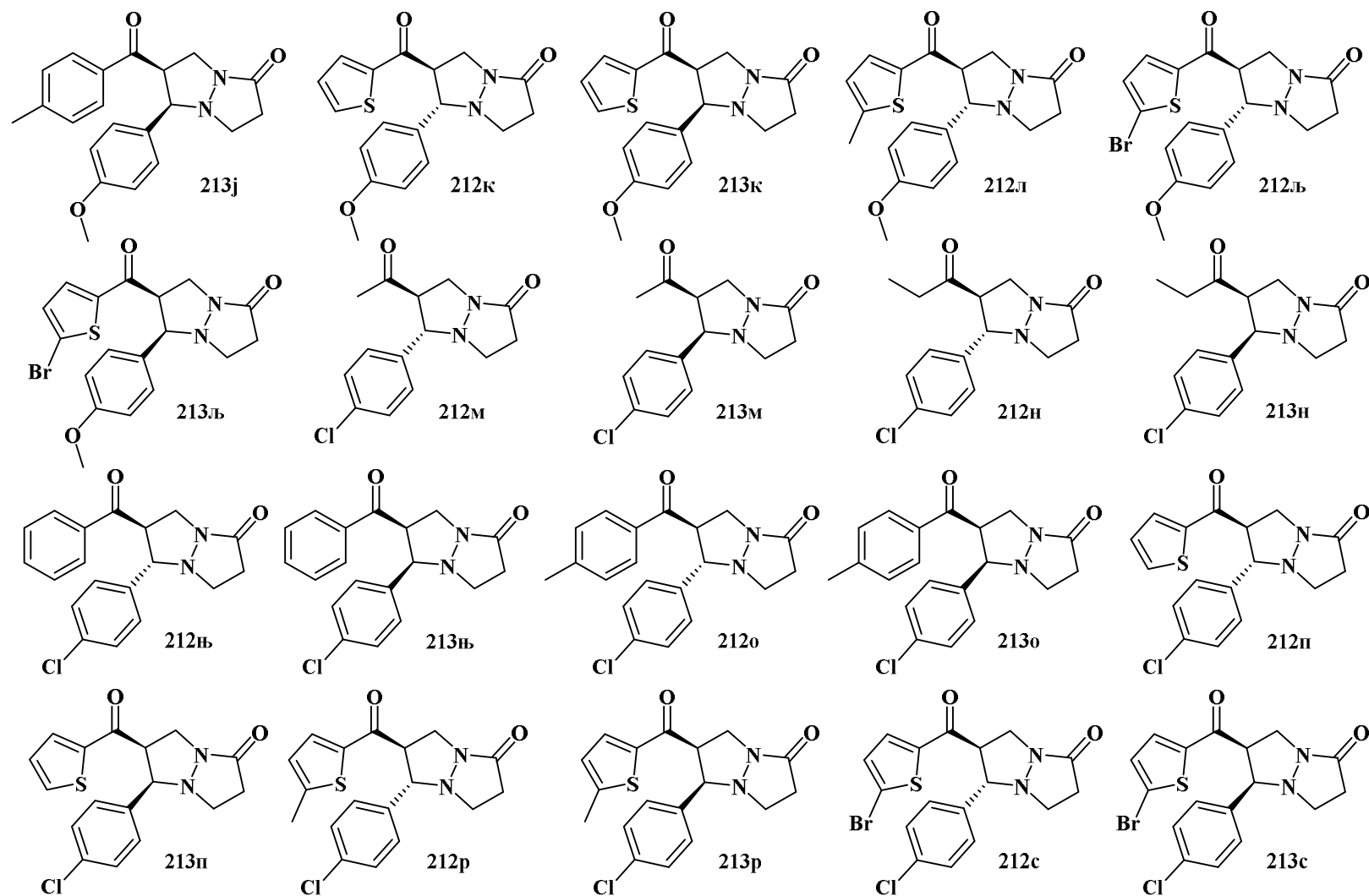
Структуре синтетисаних једињења су приказане на Слици 11.

6-Ацил-5-арилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-они



Слика 11. Структуре синтетисаних једињења

6-Ацил-5-арилтетрагидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-они



Слика 11. Структуре синтетисаних једињења (наставак)

У циљу одређивања утицаја катализатора на ову деградацију, спровели смо истраживање које је подразумевало мешање AlCl_3 и полазног азометинимина **210a** у дихлорметану током два дана, као и ZrCl_4 и азометинимина **210a** под истим условима. NMR спектри ових смеша су показали да у присуству AlCl_3 настаје 20% бензалдехида (**211a**) који се у смеси са ZrCl_4 јављао у траговима. Ипак знатно нижа цена AlCl_3 и већа доступност су били разлог због чега смо предност дали овом катализатору [211].

Као крајњи исход циклоадиција добијају се смеше *цис/транс*-изомера, при чему се у већини случајева у вишку добија *транс*-изомер. Смеше ових изомера се врло лако могу раздвојити хроматографијом на колони, при чему се изолују стабилни, дијастеремерно чисти 6-ацил-5-арилтетрахидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-они (*цис*-**213a-c** и *транс*-**212a-c**). Једини изузетак је једињење **213л** – *цис*-производ циклоадиције 1-(5-метилтиофен-2-ил)-проп-2-ен-1-она (**202h**) и азометинимина синтетисаног из *p*-анисалдехида (**210b**). У овом случају је успешно изолован само чист *транс*-дијастереоизомер **212л**.

Иако избор катализатора и његов молски удео утичу на стереоселективност, у већини случајева се добијају оба дијастереоизомера. У разматрању механизма реакције предложена су четири различита модела прелазног стања која воде до формирања *цис*-односно *транс*-изомера, у зависности од тога да ли је азометинимин *Z*- или *E*-конфигурације и да ли долази до *endo*- или *exo*-напада (Схема 72).

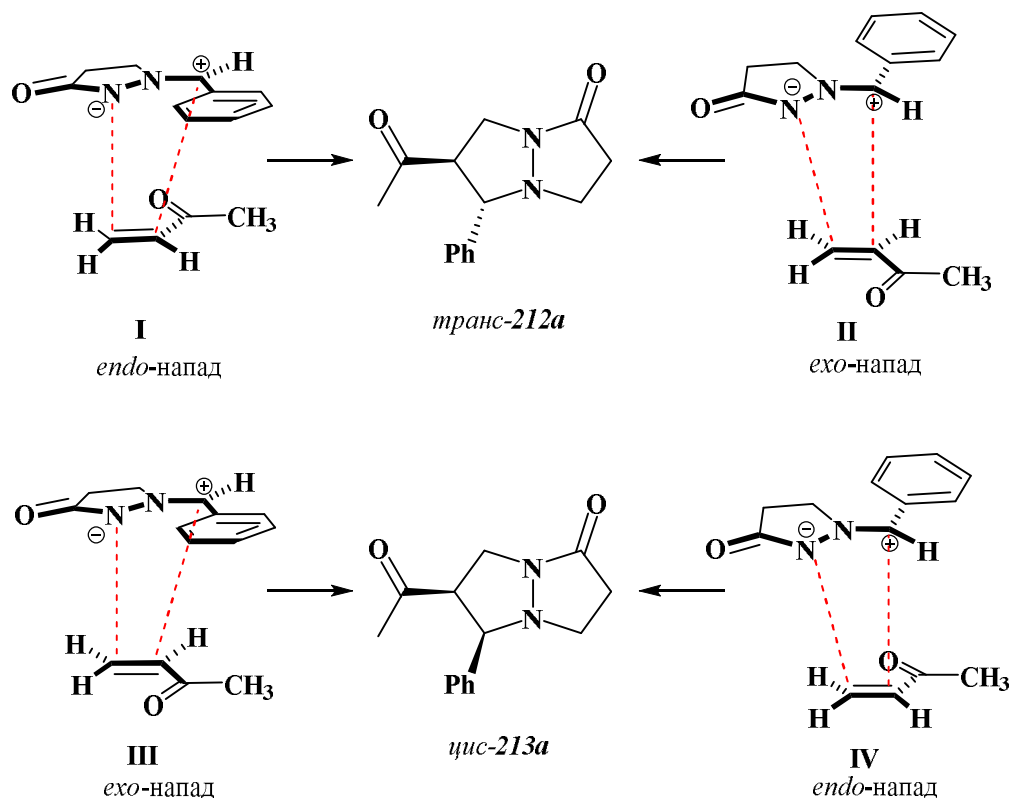


Схема 72. Предложени механизам реакције

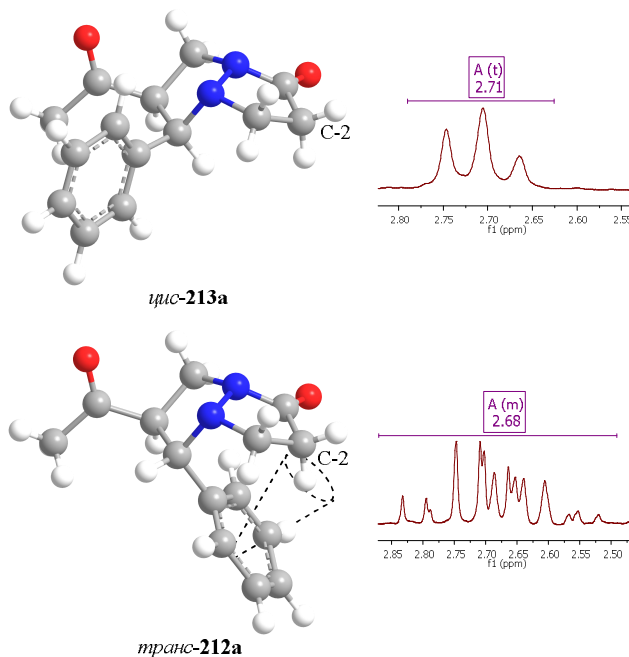
Будући да су NMR спектри указивали на присуство само једног *цис*-облика азометинимина, вероватноћа одигравања реакције преко прелазних стања II и IV је

минимизирана. Ови модели су међутим у домену претпоставки. За детаљно проучавање механизма била би неопходна додатна истраживања која би обухватила молекулско моделирање, што није предмет истраживања ове докторске дисертације [211].

3.1.3. Спектроскопска карактеризација и рендгенструктурна анализа нових тетрахидропиразолопиразолоне

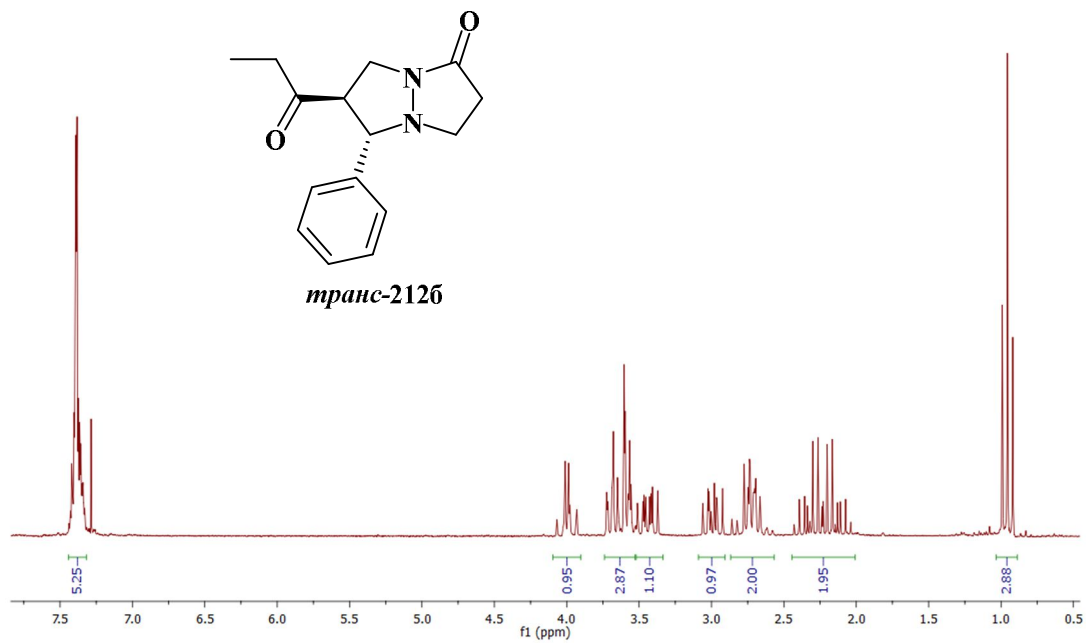
Да су добијена једињења заиста пиразолопиразолони, потврдили смо NMR спектроскопијом. Такође, један производ је био погодан за кристалографску анализу, којом је доказана исправност наше анализе структуре производа на основу података прикупљених спектроскопским техникама. Сва синтетисана једињења су окарактерисана ^1H NMR, ^{13}C NMR и IR спектрима.

Снимљени спектри су нам послужили да потврдимо структуру синтетисаних једињења. На основу ^1H NMR спектра потврђено је и постојање два дијастереоизомера. Наиме, код *цис*-изомера **213a** пиразолидинонски прстен се налази изван магнетног утицаја ароматичног прстена. Последица тога је релативно једноставан сигнал (псеудо триплет) који потиче од протона везаног за угљеник C-2 (Слика 12) који се у ^1H NMR спектру појављује на хемијском померању 2,71 ppm. Са друге стране, сигнал протона аналогне метиленске групе *транс*-изомера **212a** се јавља као мултиплет вишег реда на 2,68 ppm.

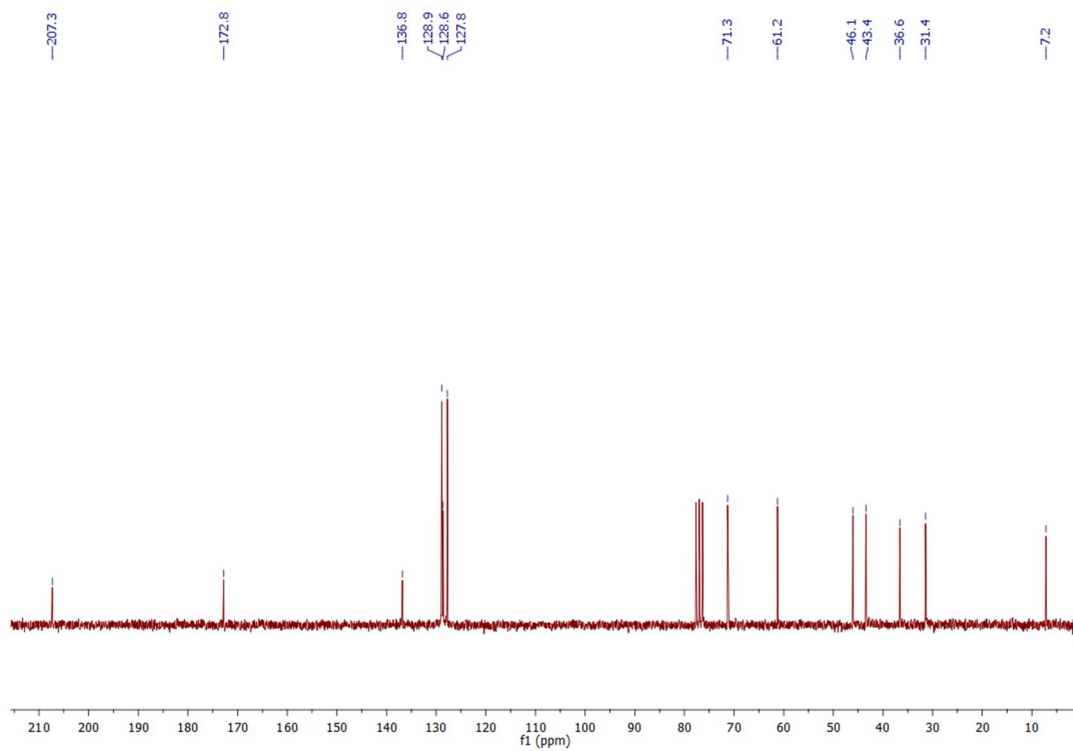


Слика 12. Модели **212a** и **213a** (на основу кристалографске анализе) и одговарајући сигнали у протонском NMR спектру

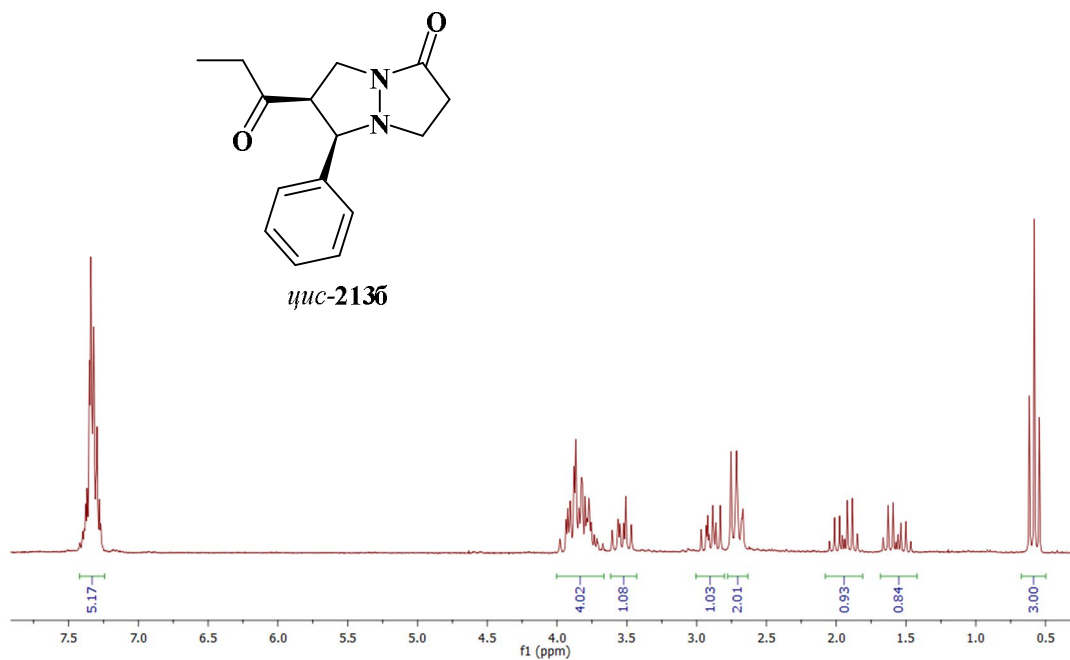
У молекулу **212a** један од протона на C-2 се налази у области магнетне анизотропије коју индукује ароматични прстен богат електронима што је основни разлог различитости облика сигнала који потичу од истоветног фрагмента ова два дијастереоизомера. Ова разлика се јавља у спектрима свих синтетисаних парова дијастереоизомера и представља податак на основу кога је извршена структурна идентификација производа. На Сликама 13-16 су приказани спектри за одабрана једињења [211].



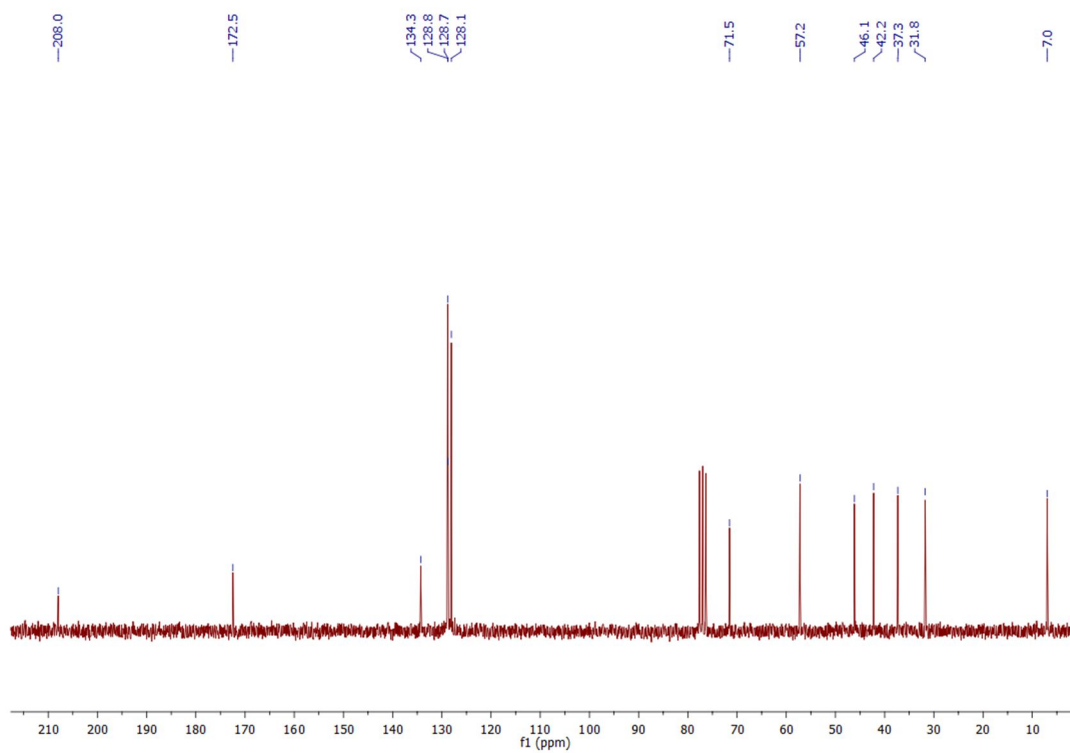
Слика 13. $^1\text{H NMR}$ спектар једињења **212b** у CDCl₃



Слика 14. $^{13}\text{C NMR}$ спектар једињења **212b** у CDCl₃



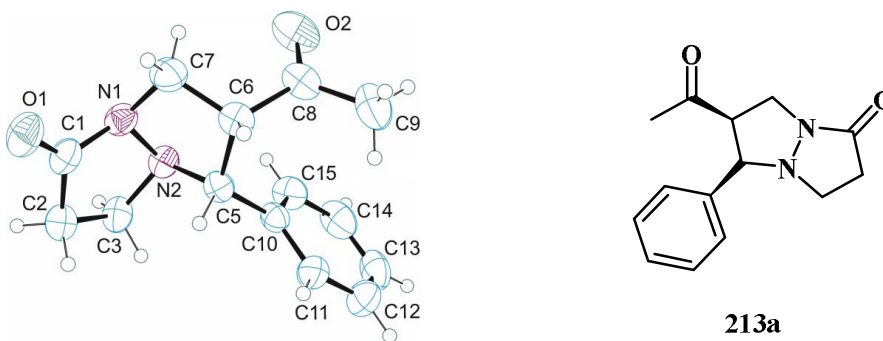
Слика 15. ^1H NMR спектар једињења **2136** у CDCl_3



Слика 16. ^{13}C NMR спектар једињења **2136** у CDCl_3

Остали сигнали су били на очекиваним померањима. У протонским NMR спектрима се у области на око 7,30 ppm налазе мултиплети који потичу од водоника бензеновог језгра. На најнижим хемијским померањима су сигнали који потичу од водоника алифатичаног низа, тачније метил- или етил-групе. Протони бицикличног језгра дају сигнале на померањима од 2,00-3,60 ppm, са изузетком протона везаног за угљеник C-5, на ком је бензенов прстен, и који даје сигнал на нешто вишим померањима од око 4,00 ppm. ^{13}C NMR спектри су такође показали очекиване сигнале.

Додатна потврда о структури синтетисаних пиразолопиразолоне је добијена на основу кристалографске анализе једињења **213a** (Слика 17). Штавише, резултати рендгенструктурне анализе су истовремено показали да су атоми азота sp^3 хибризовани односно да поседују тетраедарску геометрију са одговарајућим распоредом веза. Оба петочлана прстена заузимају конформацију коверте, тј. сви атоми у прстену су планарни изузев азота N2 који је значајно измештен у односу на ову раван. Све везе у оба прстена су једноструке, при чему је C5-C6 веза најдужа у читавом молекулу [211].



Слика 17. Молекулска структура једињења *цис*-**213a**

3.1.4. Синтеза фероценских деривата тетрахидропиразолопиразолоне

Генерално, наша група се бави истраживањима на пољу хемије фероцена. Како је познато да присуство фероценског језгра може повећати биоактивност неких једињења, сматрали смо да би наставак истраживања са фероценским диполарофилом био веома значајан, нарочито са аспекта биоорганометалне хемије. Идеја је била да проширимо ово истраживање проучавањем циклоадиције акрилоилфероцена (**217**) са различитим N,N' -азометиниминима.

У нашој групи већ дуго влада интересовање за синтезу потенцијално биоактивних деривата фероцена где се акрилоилфероцен показао као одличан супстрат. Успешно је коришћен као Мајклов (Michael) акцептор за синтезу 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она (**219**), који су добри антибактеријски агенси и интересантни синтетички интермедијери (Схема 73) [215].

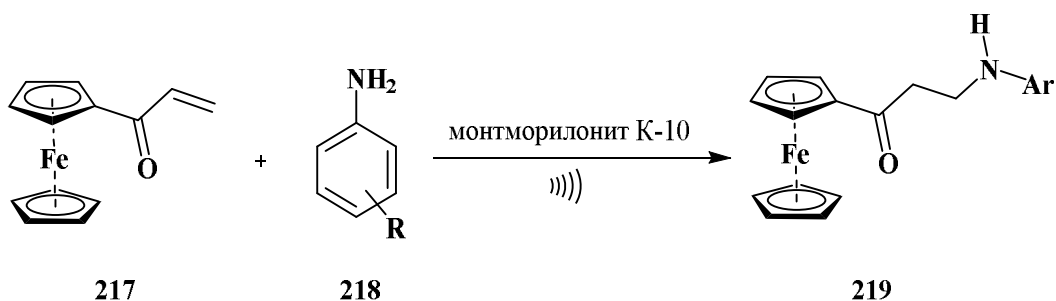


Схема 73. Акрилоилфероцен као Мајклов акцептор

Међутим, у оквиру ове студије, ми смо се фокусирали на могућности коришћења овог супстрата као диполарофила. На основу нама доступних информација, закључили смо да нису уопште публиковани радови који се баве диполарном циклоадицијом акрилоилфероцена и N,N' -цикличних азометинимина. Генерално, диполарна циклоадиција акрилоилфероцена је веома слабо истражена. Сусрели смо се само са једним радом који се бави синтезом фероценских 1,5-дисупституисаних изоксазолина **221** реакцијом алифатичних и ароматичних карбонитрил- N -оксида (Схема 74) [216].

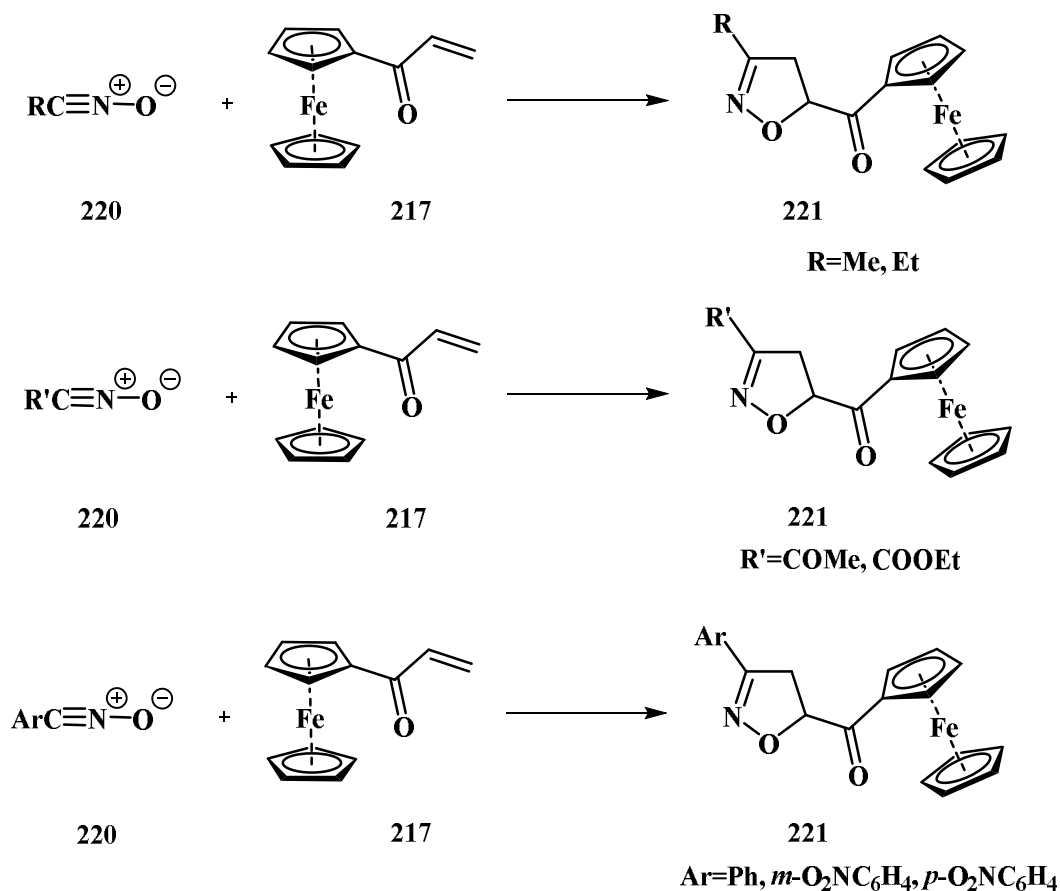


Схема 74. Примена акрилоилфероцена у реакцијама диполарне циклоадиције

Полазни супстрати су синтетисани примењујући технике за које је установљено да функционишу одлично. Акрилоилфероцен (**217**) смо синтетисали користећи већ помињану методологију ациловање/дехидрохалогеновање по којој се овај супстрат добија Friedel-Crafts-овим ациловањем фероцена хлоридом 3-хлорпропионске киселине (**215**) и дехидрохалогеновањем насталог производа са калијум-ацетатом (Схема 75) [214].

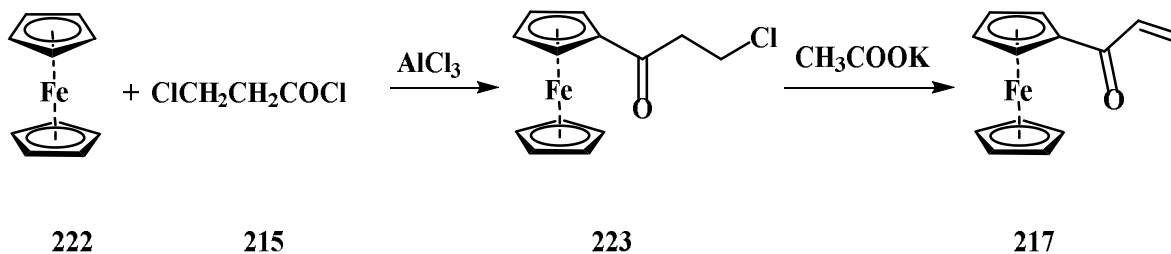
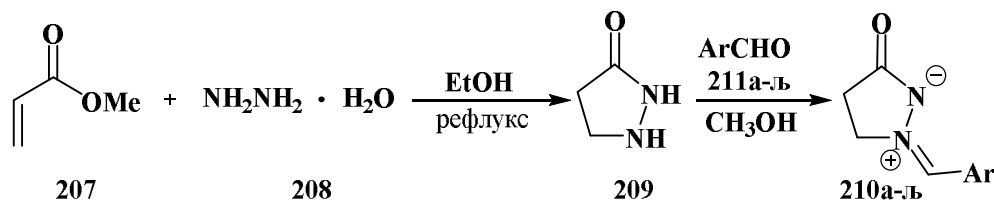


Схема 75. Синтеза акрилоилфероцена (**217**)

На другој страни, азометинимини су такође добијени по већ поменутом протоколу [212] и у овом делу истраживања синтетисано је укупно четрнаест различитих азометинимина **210а-љ** варијацијом алдехида у другом кораку (Схема 76).



Ar = Ph (**a**), *p*-OCH₃-C₆H₄ (**б**), *p*-Cl-C₆H₄ (**в**), *p*-CH₃-C₆H₄ (**г**), *m*-OCH₃-C₆H₄ (**д**), *m*-Cl-C₆H₄ (**е**), *m*-CH₃-C₆H₄ (**ж**), *o*-OCH₃-C₆H₄ (**з**), *o*-Cl-C₆H₄ (**з**), *o*-CH₃-C₆H₄ (**и**), *o, o, p*-(CH₃)₃-C₆H₂ (**ј**), *p*-NO₂-C₆H₄ (**к**), 1-Naph (**л**), 2-Naph (**љ**)

Схема 76. Синтеза полазних азометинимина

У тест-реакцији (Схема 77), подвргли смо акрилоилфероцен (**217**) циклоадицији са азометинимином **210а** добијеним из бензалдехида (**211а**) под истим реакционим условима коришћеним за синтезу претходне серије пиразолопиразолоне.

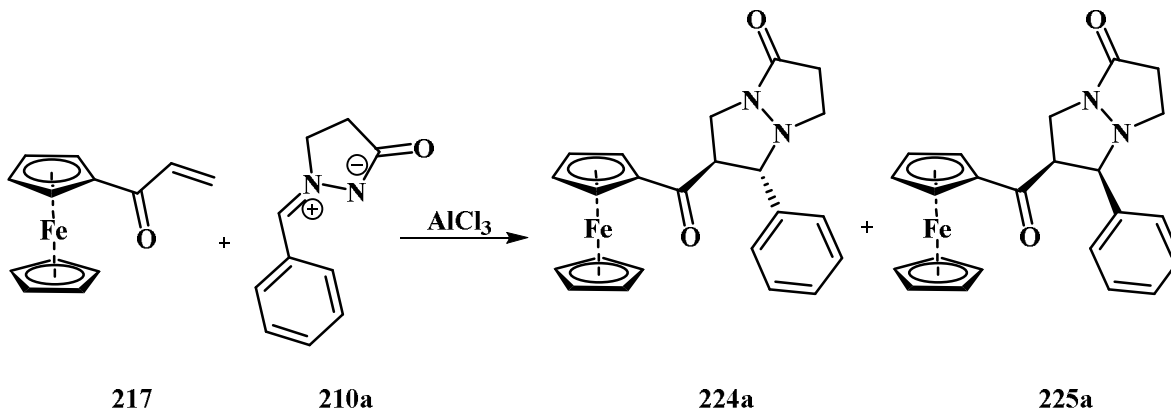
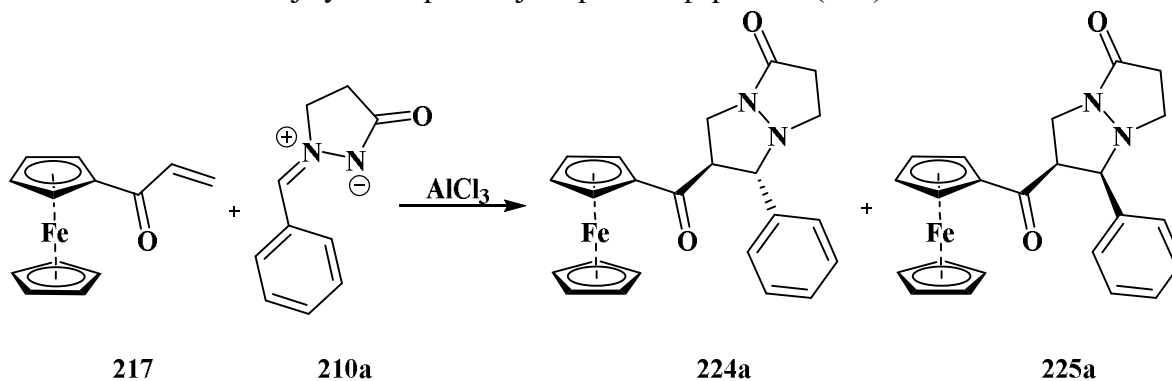


Схема 77. Тест-реакција за диполарну циклоадицију акрилоилфероцена

Очекивано једињење је добијено у приносу од 60%. Како је алуминијум(III)-хлорид дао добре резултате у овом као и у претходним истраживањима, а притом је јефтин и доступан, истраживање смо наставили са овим катализатором [217, 218]. Реакционе услове смо покушали да оптимизујемо посматрајући утицај седам различитих растварача (Табела 4).

Табела 4. Оптимизација услова реакције акрилоилфероцена (**217**) са **210a**^a



Унос	Растварач	Катализатор	Удео катализатора (mol%)	Принос (%) ^б	Однос <i>цис/транс</i> ^г
1	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	20	60	55:45
2	CH ₂ Cl ₂ ^б	AlCl ₃	20	60	44:56
3	CHCl ₃	AlCl ₃	20	50	38:62
4	CHCl ₃ ^б	AlCl ₃	20	58	23:77
5	THF	AlCl ₃	20	25	50:50
6	THF ^б	AlCl ₃	20	48	12:88
7	Et ₂ O	AlCl ₃	20	53	49:51
8	1,4-диоксан	AlCl ₃	20	49	64:36
9	1,4-диоксан ^б	AlCl ₃	20	8	78:22
10	PhMe	AlCl ₃	20	55	58:42
11	PhMe ^б	AlCl ₃	20	26	28:72
12	EtOAc	AlCl ₃	20	50	44:56
13	EtOAc ^б	AlCl ₃	20	28	27:73
14	MeOH	AlCl ₃	20	27	11:89
15	MeOH ^б	AlCl ₃	20	трагови	-

^a 1 mmol **217** и 1,2 mmol **210**, 20 mmol% AlCl₃ у 10 ml растварача током 48 h.

^б укупан принос оба циклоадукта

^в реакције су извођене под рефлуксом

^г рачунато на основу приноса оба дијастереоизомера

Као што је и очекивано, најбољи резултати су постигнути у дихлорметану, а најлошији у метанолу. Испитиван је и утицај рефлуктовања, али код дихлорметана који даје најбоље резултате није примећена никаква предност коришћења загревања. Код осталих растварача рефлуктовање је имало различит утицај. Углавном је принос био нижи, изузев хлороформа и тетрахидрофурана код којих је примена рефлука дала позитивне резултате (Табела 4, уноси 4 и 6). Ипак, ови побољшани приноси су и даље били нижи него у дихлорметану, па смо се определили да искључиво користимо овај растварач. Дакле, реакциони услови који су дали најбоље резултате у погледу приноса су подразумевали мешање реакционе смеше током 48 h на собној температури са 20 mol% AlCl_3 као катализатора у дихлорметану као растварачу [217, 218]. У погледу структуре и разноврсности добијених једињења акрилоилфероцен се понашао као и остали винил-енони. Тако се у реакцији **217** и **210a** добијају два дијастереоизомера **224a** и **225a** које је врло лако раздвојити хроматографијом на стубу силика-гела (елуент: *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1→2:3).

Након што су установљени оптимални реакциони услови, опсег реакције је испитан са четрнаест различитих азометинимина **210a-љ** (Схема 78).

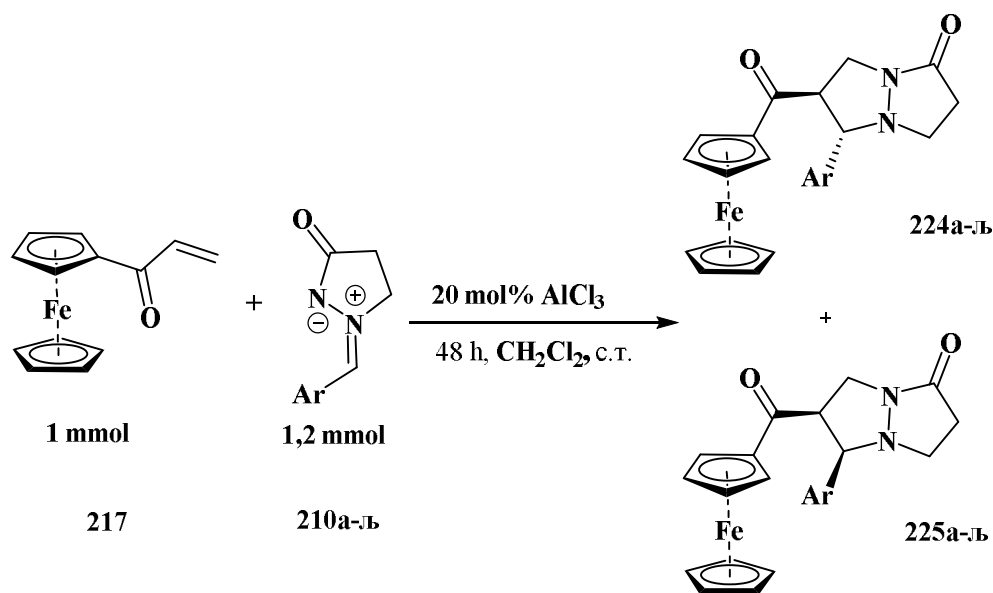


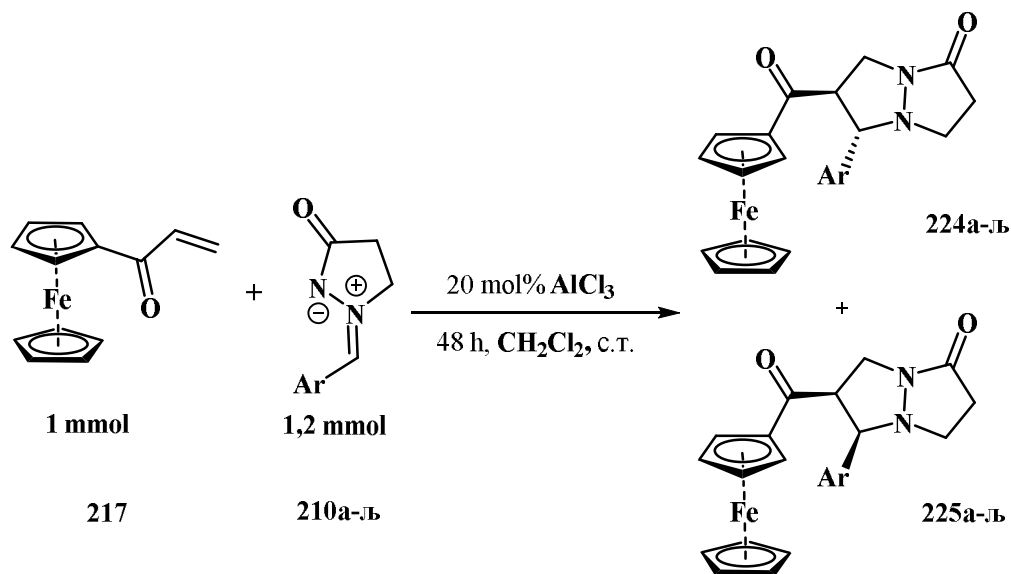
Схема 78. Диполарна циклоадиција акрилоилфероцена

Дванаест фенил-деривата (**210a-к**) и два нафтил-деривата (**210л-љ**) су подвргнута реакцији са акрилоилфероценом. Сви супстрати, како они са електрон-донорским групама, тако и са електрон-привлачним су реаговали дајући циљане производе. Најбољи резултати су постигнути са азометинимином **210и** који садржи *o*-толил-групу (70%), док је азометинимин **210ј** који садржи волуминозну мезитил-групу дао производе у најнижем приносу (20%) (Табела 5). Укупни приноси су били генерално виши за арил-деривате него код једињења са нафтил-групом.

Уопштено гледајући, резултати су били слабији у односу на први део истраживања, али треба поменути и чињеницу да је велика количина неизреагованог акрилоилфероцена

(217), који представља најскупљи супстрат у овој реакцији, регенерисана једноставним поступком хроматографије на колони и поново коришћена [217, 218].

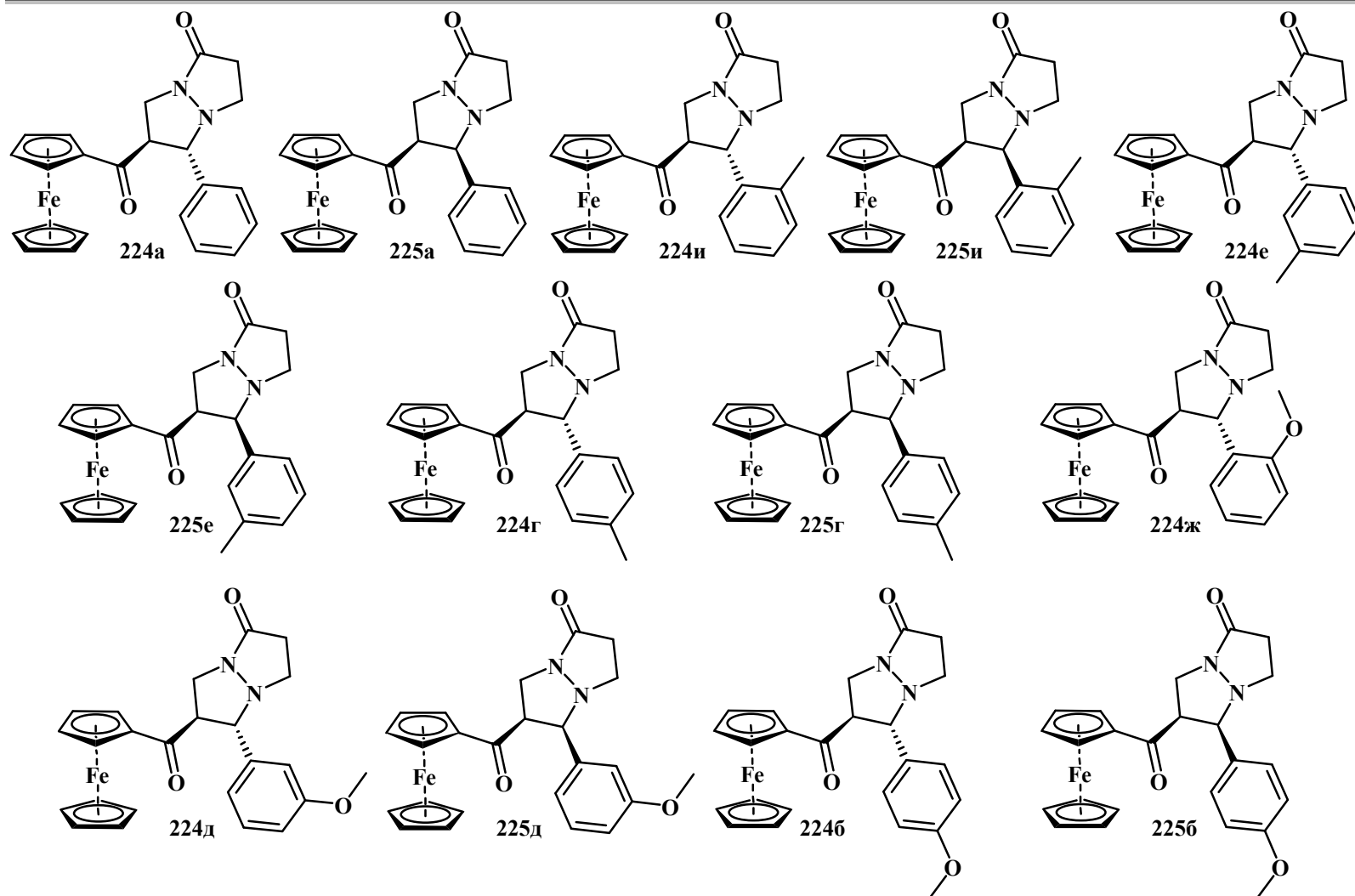
Табела 5. Принос синтетисаних фероценских пиразолопиразолоне



Унос	Енон	Азометинимин	Производ	Принос (%)	Однос <i>цис/транс</i>
1	217	210а	224а/225а	60	55:45
2	217	210и	224и/225и	70	36:64
3	217	210е	224е/225е	47	53:47
4	217	210г	224г/225г	55	45:55
5	217	210ж	224ж	40	<i>транс</i>
6	217	210д	224д/225д	41	51:49
7	217	210б	224б/225б	51	39:61
8	217	210к	224к/225к	26	62:38
9	217	210л	224л/225л	41	63:37
10	217	210љ	224љ/225љ	46	43:57
11	217	210ј	224ј	20	<i>транс</i>
12	217	210з	224з/225з	65	-
13	217	210ђ	224ђ/225ђ	63	48:52
14	217	210в	224ђ/225ђ	60	50:50

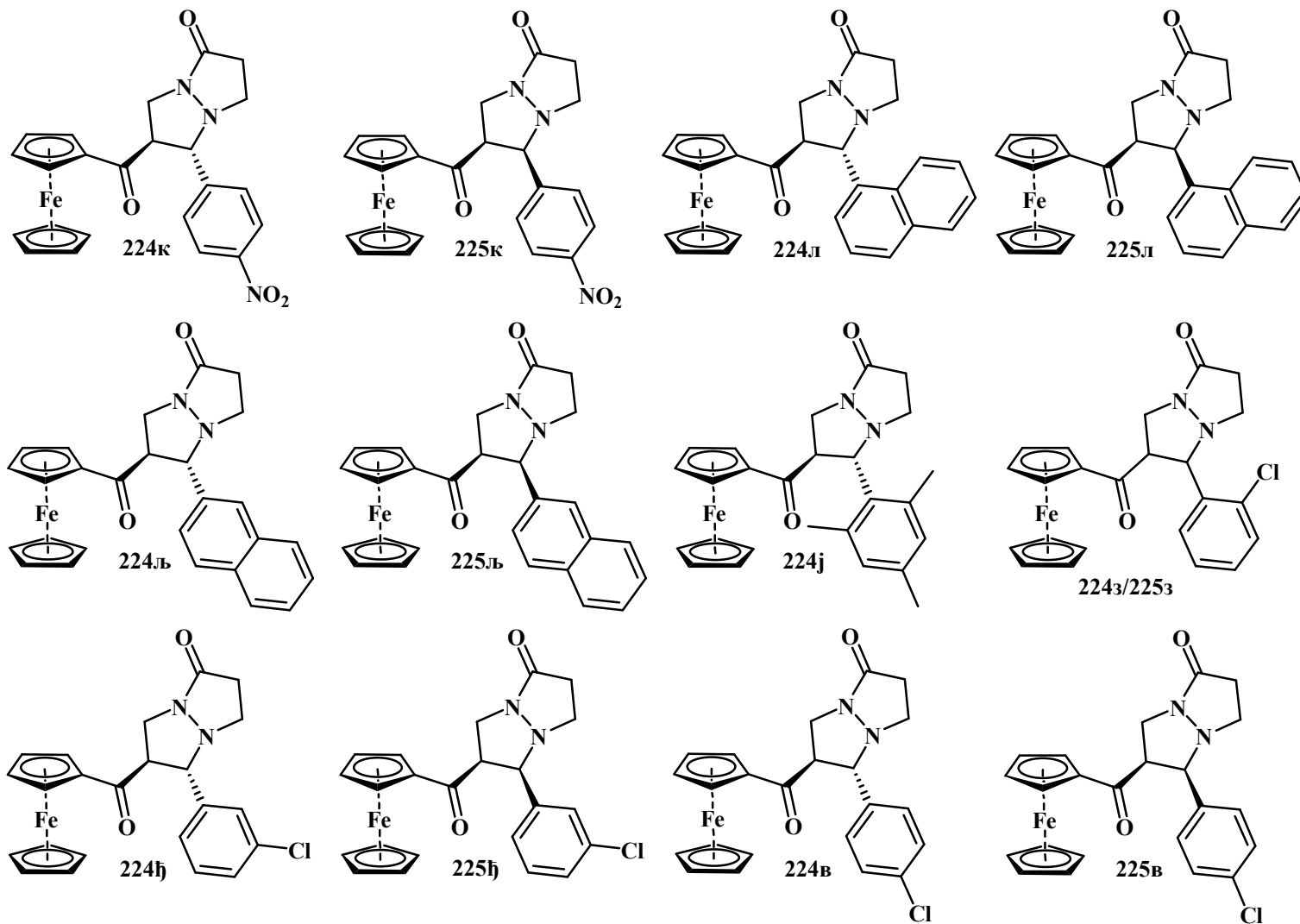
На Слици 18 су приказане структуре свих синтетисаних деривата фероцена.

5-Арил-6-фероценоилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-они



Слика 18. Структуре синтетисаних једињења

5-Арил-6-фероценоилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-они



Слика 18. Структуре синтетисаних једињења (наставак)

У сврху даљег проучавања ове реакције, покушали смо да објаснимо њен механизам на примеру тест-реакције између **210a** и **217** (Схема 79).

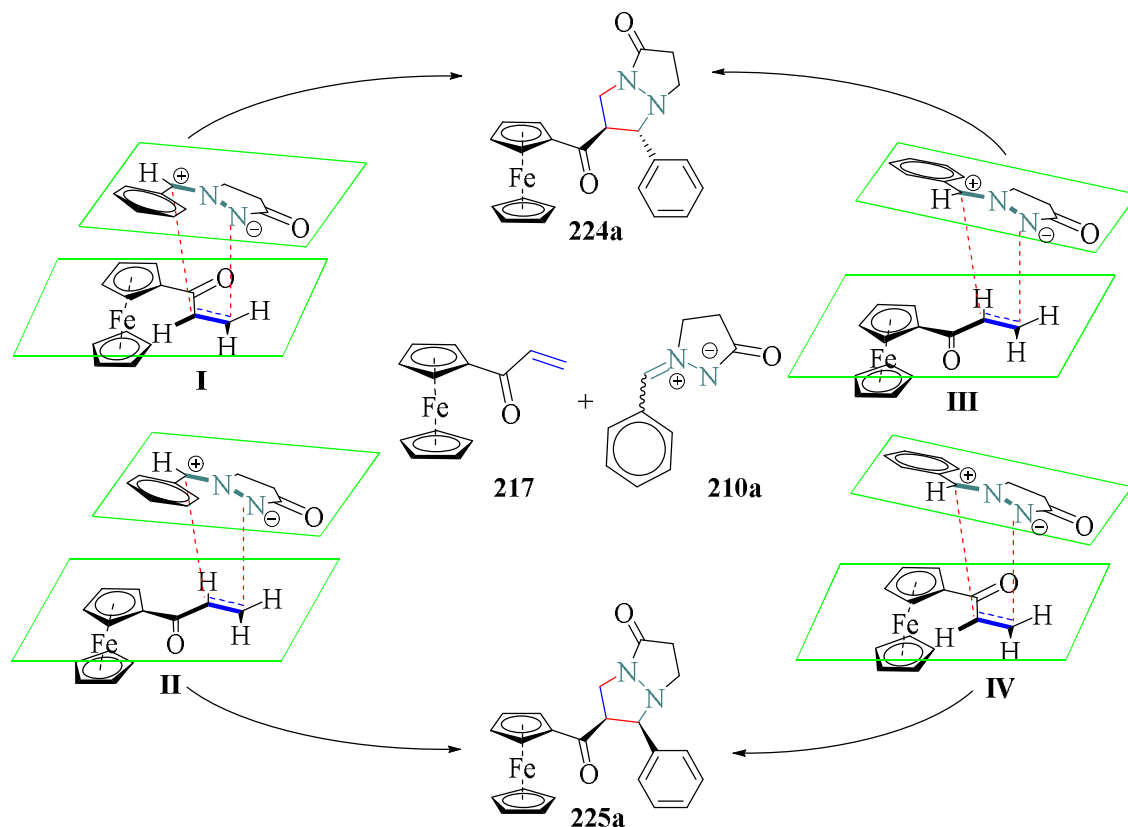
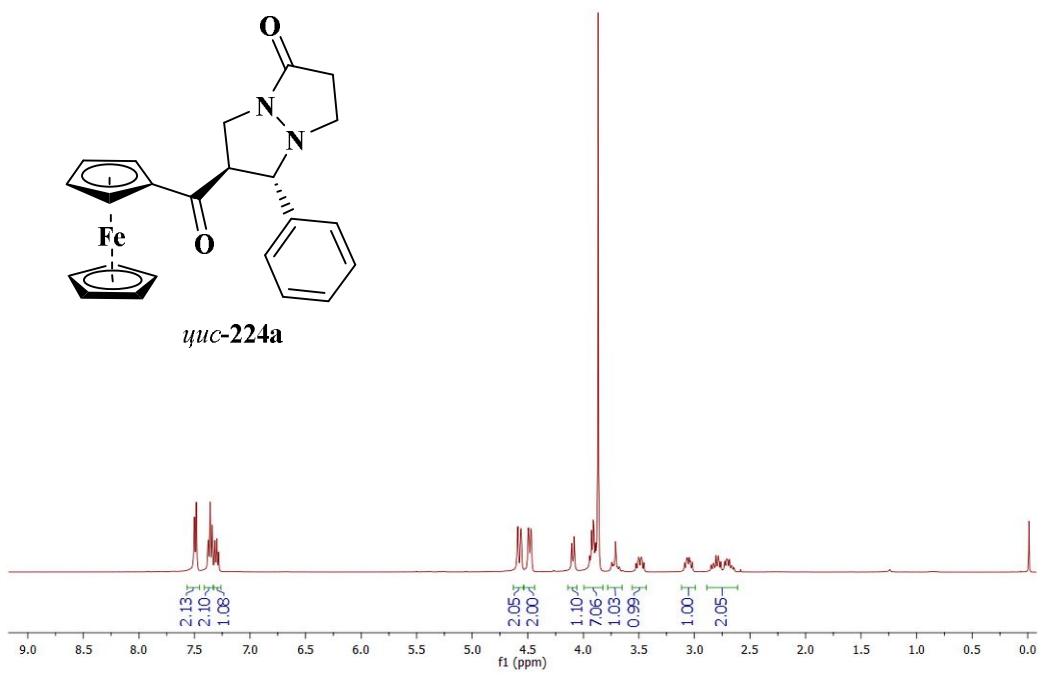


Схема 79. Предложени механизам реакције

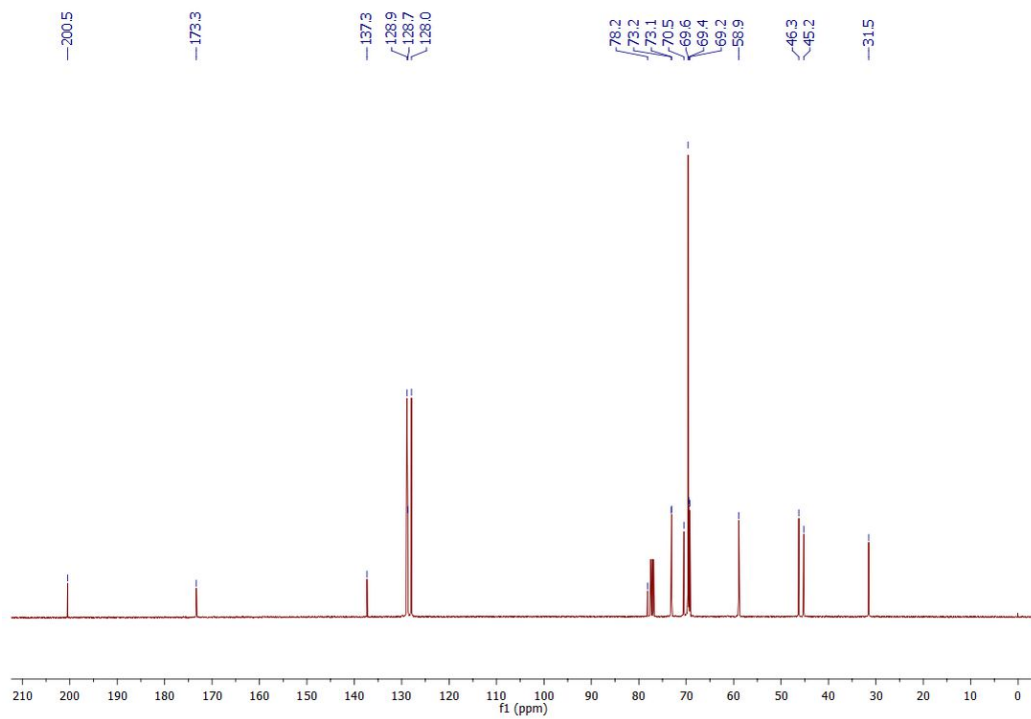
Претпоставили смо да се реакција одвија по концертованом механизму. Висока региоселективност реакције се лако објашњава електростатички контролисаним прилазом поларизованог диполарофила **217** ка мезомерној структури **210a**. Теоретски су могућа четири прелазна стања (**I**, **II**, **III** и **IV**) приказана на Схеми 79. Највероватније само (*Z*)-изомер азометинимина учествује у реакцији, јер NMR спектар чистог **210a** у деутерисаном хлороформу показује присуство искључиво (*Z*)-облика. Ехо-прилаз акрилоилфероцена (**217**) ка **210a** преко прелазног стања **II** даје *cis*-дијастереоизомер **225a**, док се *endo*-прилазом азометинимина (*Z*)-**210a** добија *trans*-дијастереоизомер **224a** преко прелазног стања **I**. Прелазна стања **III** и **IV** су мање вероватна јер протонским NMR-ом нисмо детектовали (*E*)-форму азометинимина **210a**. Ипак, не можемо потпуно искључити ни ову могућност, јер може доћи до изомеризације азометинимина и других промена конформација приликом формирања прелазног стања. Даља разматрања механизма би ипак морала укључити и компјутерске калкулације, које нису предвиђене оквиром ове дисертације [217, 218].

3.1.5. Спектроскопска карактеризација и рендгенструктурна анализа нових фероценских деривата пирозолопирозолна

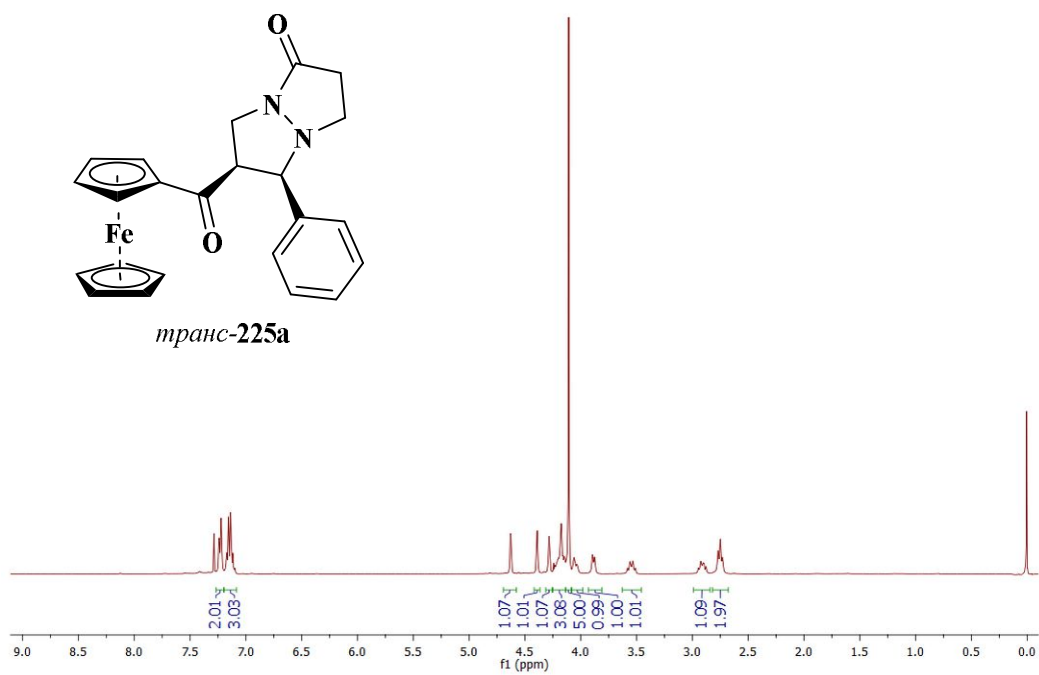
Сва новосинтетисана једињења су окарактерисана спектроскопским техникама (^1H и ^{13}C NMR, и IR) и на Сликама 19-23 су приказани NMR спектри за једињења **224a** и **225a**.



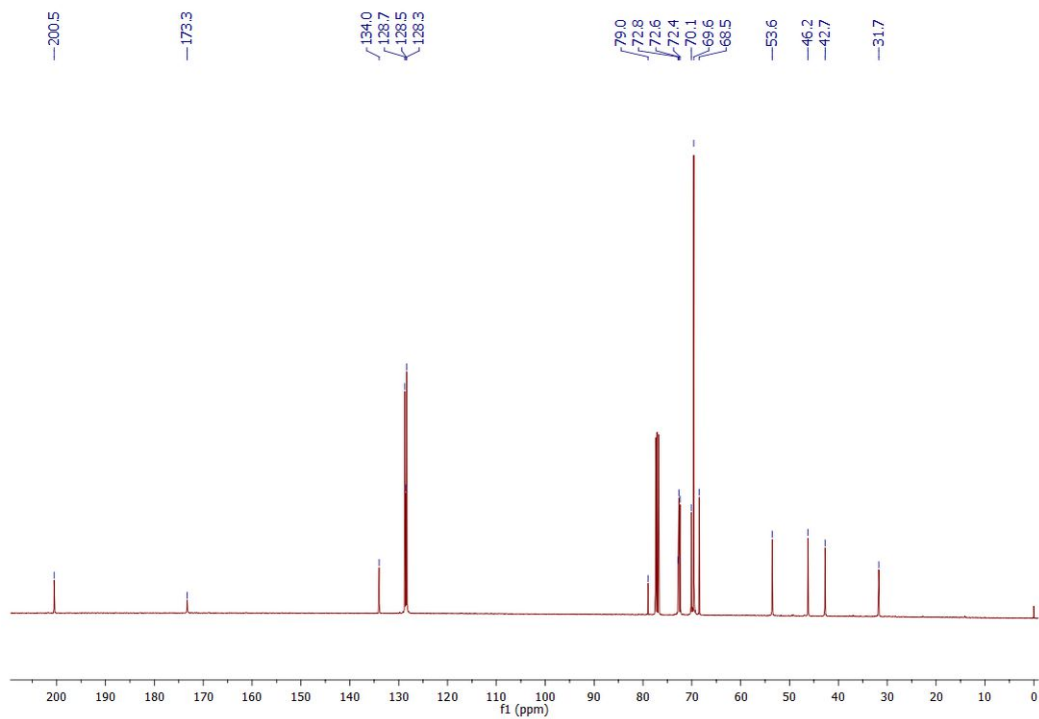
Слика 19. ^1H NMR спектар једињења **224a**



Слика 20. ^{13}C NMR спектар за једињење **224a**



Слика 21. ^1H NMR спектар једињења **225a**

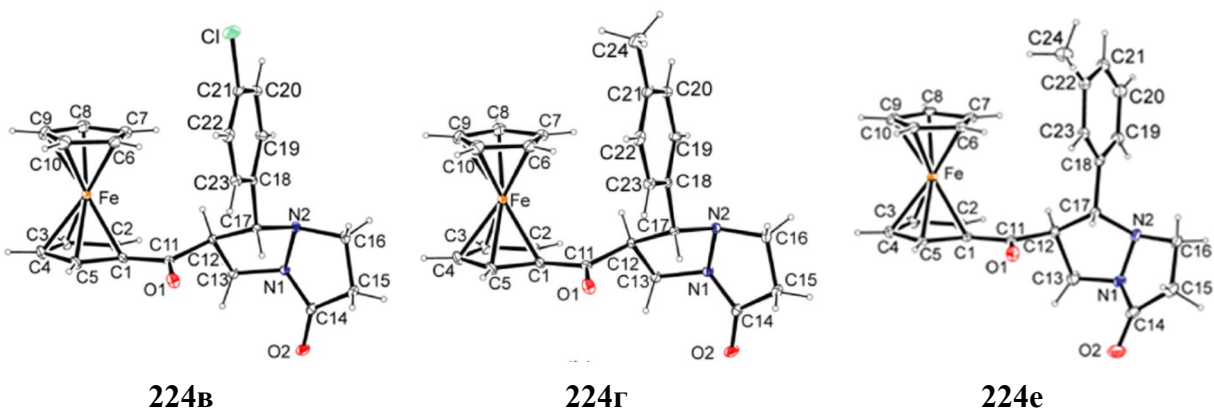


Слика 22. ^{13}C NMR спектар једињења **225a**

Као што је и очекивано, скоро сви азометинимини су дали одговарајући пар дијастереоизомера **224** и **225**. Структурна идентификација изомера је вршена на исти начин као и код претходно описаних пиразолопиразолонa **212** и **213**. Сигнали у протонским спектрима се налазе на очекиваним померањима, слично претходно описаној групи једињења, с тим што се код фероценских деривата у протонским спектрима јављају сигнали протона фероценског језгра. На хемијским померањима око 4,50 ppm налазе се сигнали који потичу од протона несупституисаног циклопентадиенског прстена фероценског језгра, док се у области 3,80-4,00 ppm налазе протони супституисаног циклопентадиенског прстена. У области изнад 7,00 ppm налазе се сигнали од протона бензеновог прстена. Различит облик сигнала који потичу од атома водоника везаних за C-2 из два различита дијастереоизомера се јавља код свих синтетисаних једињења. Код *цис*-дијастереоизомера **225** у протонском NMR спектру фигурише релативно једноставан сигнал (псеудо триплет на хемијском померању 2,70 ppm), док су аналогне метилenske групе *транс*-дијастереоизомера **224** давале сложене мултиплете на сличним померањима.

Штавише, у протонским NMR спектрима *цис*-дијастереоизомера **225** примећени су раздвојени сигнали који потичу од протона моносупституисаног циклопентадиенилног прстена, за разлику од *транс*-дијастереоизомера **224** код ког водоници на фероцену поседују групну резонанцу. Ова разлика се такође јавља код свих парова дијастереоизомера и представља још један, алтернативни начин за њихову структурну идентификацију [217, 218].

Једињења **224в**, **224г** и **224е** су била прикладна и за кристалографску анализу (Слика 23). За сва три једињења, нађено је да кристалишу у моноклиничном кристалном систему. Деривати **224в** и **224г**, који садрже метил- односно хлор-супституент у *para*-положају бензеновог прстена, су изоструктурни, док се структура једињења **224е** незнатно разликује. Дужине веза и углови у сва три молекула имају јако сличне вредности.



Слика 23. Кристалне структуре једињења **224в**, **224г** и **224е**

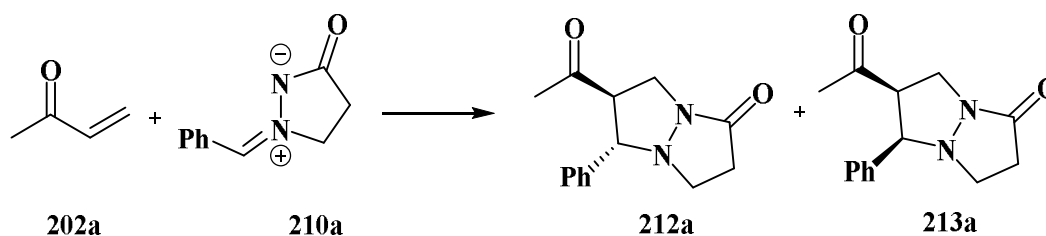
3.1.6. Синтетички профил са аспекта „зелене хемије“

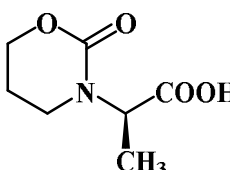
Како се данас све више пажње поклања испитивању еколошке одрживости различитих процедура [219], наредни корак у истраживању је било усавршавање наше методе у овом погледу. Покушали смо да применом мање токсичних растварача и коришћењем савремених процедура које се базирају на употреби различитих извора

енергије (ултразвучна када и микроталасни реактор) одредимо реакционе услове који су више у складу са принципима зелене хемије. Овај део истраживања смо започели покушајем да реакцију изводимо у јонској течности и то 1-бутил-3-метил-имидазолијум-бромиду, међутим у овом медијуму није долазило до жељене реакције.

Увид у претходни део студије нас је навео да поново размотримо сирћетну киселину као потенцијални катализатор. У иницијалном истраживању смо одустали од њеног коришћења, јер су Lewis-ове киселине попут AlCl_3 и ZrCl_4 давале боље резултате у погледу приноса, међутим у погледу еколошке одрживости, сирћетна киселина је знатно примамљивији катализатор у односу на поменуте, захваљујући мањој токсичности. За почетак, испитали смо утицај различитих молских удела сирћетне киселине као катализатора, при чему је реакција извођена у дихлорметану. Испитивања су показала да иако незнатно, ипак најбоље резултате даје реакција у којој је коришћено 20 mol% катализатора. Испитивање смо проширили на још пар протичних органских киселина које су нам биле доступне (Табела 6). Иако су све дале добре приносе, сирћетна се и даље издвајала као најбољи избор.

Табела 6. Различите киселине као потенцијални катализатори у циклоадицији

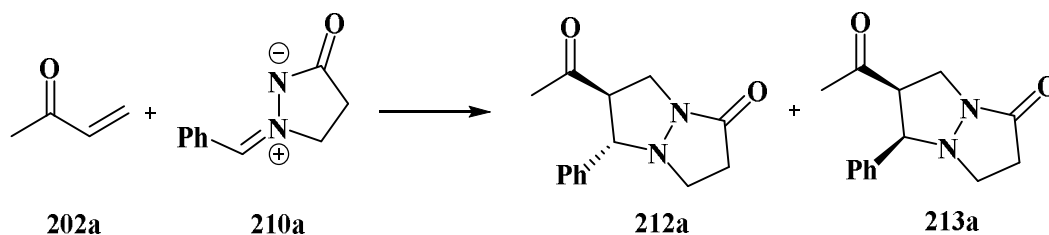


Унос	Удео катализатора (mol%)	Катализатор	Растварач	Принос (%)
1	20	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	CH_2Cl_2	93
2	20	3- $\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{COOH}$	CH_2Cl_2	93
3	20		CH_2Cl_2	92
4	5	CH_3COOH	CH_2Cl_2	91
5	10	CH_3COOH	CH_2Cl_2	92
6	20	CH_3COOH	CH_2Cl_2	94
7	50	CH_3COOH	CH_2Cl_2	92
8	100	CH_3COOH	CH_2Cl_2	92

Да би додатно усавршили методу и ослободили се свих токсичних реагенаса који се користе у реакцији, дошли смо на идеју да сирћетну киселину користимо у исто време и као катализатор и као растварач, и тиме поред алуминијум-хлорида избегнемо употребу дихлорметана. У контексту зелених растварача, најбољи избор је свакако вода, нарочито

када је висока поларност пожељна у реакцији. Међутим, како реакције диполарне циклоадиције генерално не иду добро у води, управо због поларности, морали смо да нађемо неку другу опцију. Сирћетна киселина је релативно зелен, јефтин растварач. Није токсична за оног ко ради са њом и не загађује околину, а као таква погодна је и за индустријске процесе. Треба поменути и њену слабу запаљивост. Такође, сирћетна киселина је испарљива и меша се са водом и већином органских растварача. Из тог разлога, знатно је лакше потпуно уклонити остатке сирћетне киселине од добијених продуката него што је то случај са многим зеленим растварачима попут полиетиленгликола и разних јонских течности [220]. Оптимизацију услова смо вршили користећи различите количине сирћетне киселине и спроведећи реакцију у различитом временском периоду (Табела 7).

Табела 7. Оптимизација услова за циклоадицију катализовану сирћетном киселином

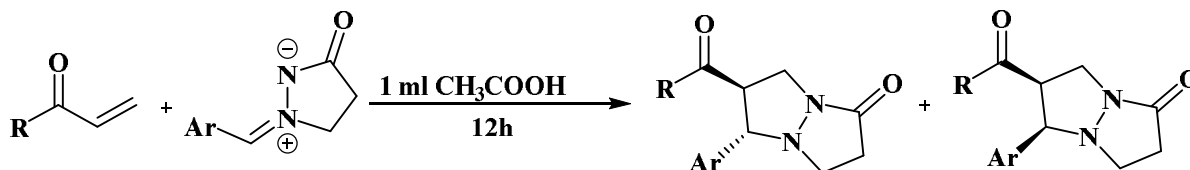


Унос	Време (h)	Реакциони услови	Принос (%)	Однос <i>цис/транс</i>
1	48	-	85	82:18
2	48	1 ml CH ₃ COOH	96	73:27
3	24	1 ml CH ₃ COOH	96	73:27
4	12	1 ml CH ₃ COOH	95	68:32
5	6	1 ml CH ₃ COOH	78	67:33
6	3	1 ml CH ₃ COOH	69	57:43
7	2	1 ml CH ₃ COOH	69	62:38
8	1	1 ml CH ₃ COOH	69	62:38
9	12	0,5 ml CH ₃ COOH	64	67:33
10	12	0,1 ml CH ₃ COOH	64	59:41
11	12	0,05 ml CH ₃ COOH	39	67:33

Испитивања смо започели у условима упоредивим оним у досадашњим студијама. Реакциону смешу метил-винил-кетона **202a** и азометинимина **210a** смо мешали на собној температури током 48 сати без катализатора, а потом смо у наредним експериментима додавали 1 ml сирћетне киселине. Даљу оптимизацију услова смо вршили постепеним

смањивањем реакционог времена, а потом и смањењем количине додате киселине. Као што се види из Табеле 7, најбољи резултати су добијени користећи 1 ml сирћетне киселине, при чему се реакциона смеша меша током 12 сати на собној температури. Пошто смо утврдили најбоље услове на тест-реакцији, методу смо испитивали и на одабраним примерима из претходног дела истраживања. Прецизније, поступак је примењен на реакцијама у којима су комбиновани два различита азотетинимина **210а,б** и пет различитих енона **202а-в,д** и **217** (Табела 8). Метода је дала у најмању руку упоредиве резултате са претходним истраживањем, а у одређеним примерима и побољшане приносе, при чему је реакционо време знатно скраћено, а у реакцији су избегнути токсични дихлорметан и алуминијум(III)-хлорид.

Табела 8. Приноси једињења синтетисаних у присуству сирћетне киселине



Унос	Производ	Принос (%)	Однос <i>цис/транс</i>	Унос	Производ	Принос (%)	Однос <i>цис/транс</i>
1	212а/213а	95	68:32	6	212ж/213ж	26	65:35
2	212б/213б	48	56:44	7	212з/213з	56	50:50
3	212в/213в	98	48:52	8	212и/213и	84	50:50
4	212д/213д	99	54:46	9	212к/213к	64	64:36
5	224а/225а	50	56:44	10	224б/225б	32	72:28

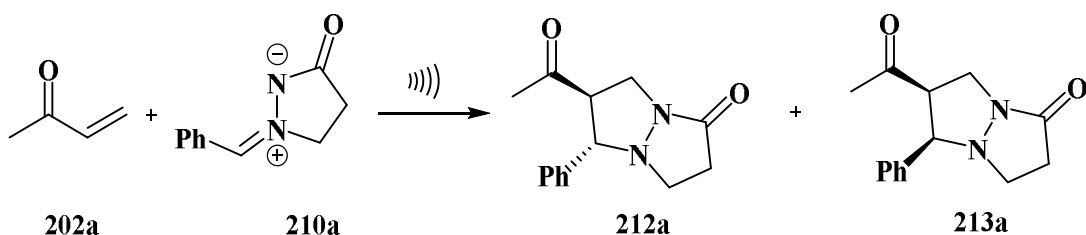
3.1.7. Синтеза тетрахидропиразолопиразолона у ултразвучном купатилу

Уобичајено убрзавање органских реакција се врши загревањем помоћу спољашњих извора (попут уљаног купатила), где је овај вид преноса енергије условљен топлотном проводљивошћу. Ово може бити поприлично спора и неефикасна метода, јер зависи од топлотне проводљивости материјала кроз који се преноси топлота и резултује вишом температуром реакционог суда у односу на реакциону смешу. Управо из овог разлога, увођење нових извора енергије попут ултразвучног купатила и микроталасног реактора представља значајну иновацију у модерној хемији.

Као део концепта зелене хемије, ултразвучни таласи су привукли доста пажње као јако иновативан и ефикасан извор енергије у синтези различитих хетероцикличних молекула [221]. Ултразвучни таласи имају фреквенцију изнад распона које је људско ухо у стању да чује (више од 20 kHz) [221, 219]. Ови таласи имају таласне дужине знатно веће од димензија молекула или дужина веза између атома у молекулу. Стога ултразвук не

може да утиче директно на вибрациону енергију везе и тиме повећа енергију молекула, већ се његов утицај заснива на процесу кавитације. Ултразвучни таласи могу да узрокују стварање, раст и имплозивни распад кавитационих мехура у течној фази [222]. Ови мехури могу поприлично да порасту пре него што се распадне. Распадање је блиско адијабатском процесу, што резултује високом температуром и притиском у течности изложеној ултразвуку (може ићи и до 5000 К и 800 атмосфера) и управо је овај процес одговоран за настајање енергије која утиче на жељену реакцију [221-223]. Процес кавитације може створити врло екстремне физичке и хемијске услове у иначе хладним течностима. Ултразвук тиме показује изванредне користи попут повећања приноса, побољшање брзине реакције, скраћења реакционог времена, добијање чистијих производа и генерално омогућавање једноставнијих операција и блажих реакционих услова.

Табела 9. Оптимизација услова за циклоадицију са ултразвучним таласима

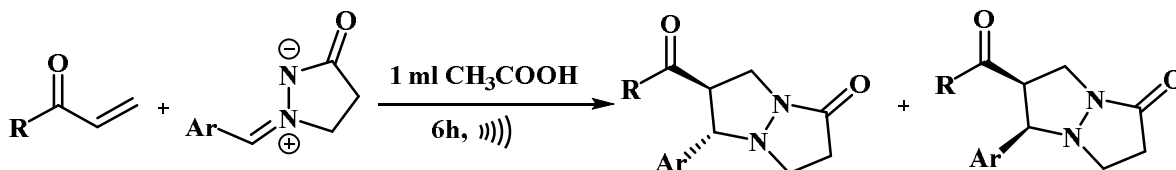


Унос	Време (h)	Катализатор	Принос (%)	Однос <i>цис/транс</i>
1	6	-	69	75:25
2	6	1 ml CH ₃ COOH	79	67:33
3	3	1 ml CH ₃ COOH	67	75:25
4	2	1 ml CH ₃ COOH	67	75:25
5	1	1 ml CH ₃ COOH	52	50:50
6	0,5	1 ml CH ₃ COOH	43	60:40
7	6	0,5 ml CH ₃ COOH	65	54:46
8	6	0,1 ml CH ₃ COOH	65	54:46
9	6	0,05 ml CH ₃ COOH	52	67:33

Оптимизацију услова смо започели реакцијом метил-винил-кетона (**202a**) са азометинимином **210a** у ултразвучном купатилу током 6 сати без катализатора као и са 1 ml сирћетне киселине (Табела 9). Након тога постепено је смањивано реакционо време, као и количина сирћетне киселине. Најбољи резултати су добијени са 1 ml сирћетне киселине, при чему је реакција вршена у периоду од 6 сати. Метода је упоредно испитана на додатним примерима из претходних истраживања (Табела 10). Нажалост, принос

синтетисаних једињења је опао, али бенефит методе се огледа у знатном краћем реакционом времену.

Табела 10. Принос једињења синтетисаних циклоадицијом са ултразвучним таласима



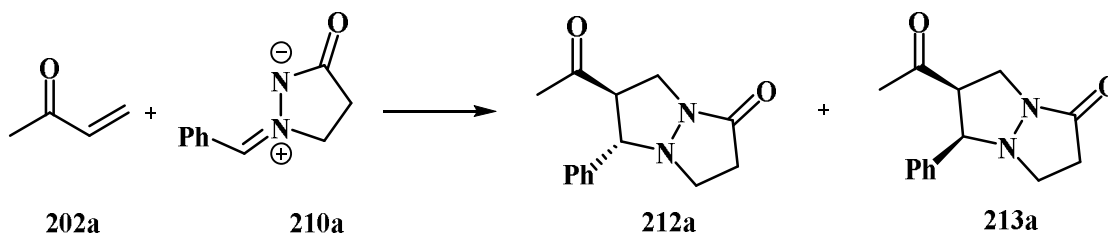
Унос	Производ	Принос (%)	Однос <i>цис/транс</i>	Унос	Производ	Принос (%)	Однос <i>цис/транс</i>
1	212а/213а	79	67:33	6	212ж/213ж	12	25:75
2	212б/213б	66	82:18	7	212з/213з	77	55:45
3	212в/213в	50	54:46	8	212и/213и	52	50:50
4	212д/213д	99	54:46	9	212к/213к	64	64:36
5	224а/225а	43	70:30	10	224б/225б	38	71:29

3.1.8. Синтеза тетрахидропиразолопиразолона у микроталасном реактору

Коришћење микроталасног реактора као извора енергије у хемијским реакцијама је техника која се све више користи како у академским истраживањима, тако и у индустрији. Најзначајнија предност коришћења овог извора енергије је драстично смањење реакционог времена. Реакције које иначе трају неколико сати или дана, у микроталасном реактору су готове за пар минута или чак секунди [224]. Такође, предности су и значајно повећање приноса, као и сузбијање споредних реакција.

Микроталасно зрачење изазива ефикасно унутрашње загревање директним купловањем микроталасне енергије са поларним молекулима (растварач, реагенс, катализатор) који су присутни у реакционој смеси. Ова метода загревања се заснива на микроталасном диелектричном загревању [225, 226] и зависи од способности специфичног материјала да апсорбује енергију и преведе је у топлоту. Микроталасно зрачење изазива загревање путем два различита механизма: диполарном поларизацијом и јонском проводљивошћу. Диполи који се налазе у реакционој смеси попут поларних молекула растварача трпе утицај диполарног поларизационог ефекта, док на наелектрисане честице у узорку (нпр. јони) утиче јонска проводљивост. Када се реакциона смеша озрачи микроталасним зрачењем, диполи или јони у узорку се поређају у примењеном електричном пољу. Како примењено поље осцилује, поље дипола и јона покушава да се усклади са наизменичним електричним пољем и тада долази до ослобађања енергије у облику топлоте кроз молекулско трење и диелектрични губитак.

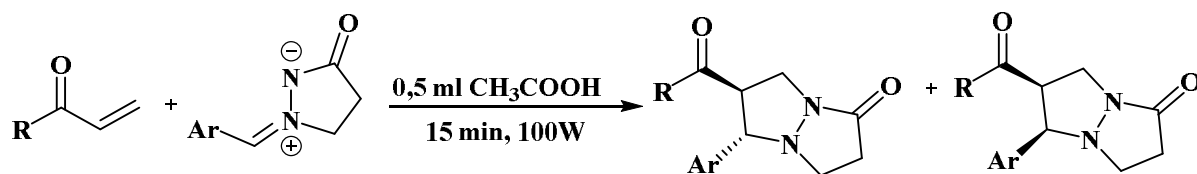
Табела 11. Оптимизација услова за циклоадицију у микроталасном реактору



Унос	Време (min)	Катализатор	Температура (°C)	Снага (W)	Принос (%)	Однос <i>цис/транс</i>
1	2	-	с.т.	100	-	-
2	2	-	94	1000	44	80:20
3	5	-	85	400	53	81:19
4	10	-	61	200	60	72:28
5	15	-	42	100	34	85:15
6	2	1 ml CH ₃ COOH	45	100	58	60:40
7	2	1 ml CH ₃ COOH	145	1000	51	67:33
8	5	1 ml CH ₃ COOH	142	400	64	41:59
9	10	1 ml CH ₃ COOH	119	200	63	41:59
10	15	1 ml CH ₃ COOH	89	100	83	52:48
11	15	0,5 ml CH ₃ COOH	65	100	81	53:47
12	15	0,1 ml CH ₃ COOH	57	100	81	64:36
13	15	0,05 ml CH ₃ COOH	58	100	81	64:36

Примена микроталасног зрачења у синтези циљаних пиразолопиразолоне, првобитно је проучавана на тест-реакцији коју смо и до сада користили у свим испитивањима, а која укључује метил-винил-кетон (**202a**) и азометинимин **210a** синтетисан из бензалдехида (**211a**) (Табела 11). Реакција је примарно извођена у периоду од 2 min, са снагом од 100 W без катализатора. Након тога, продужавано је реакционо време, као и примењена снага. Реакција је у микроталасном реактору текла и без присуства катализатора. Да би додатно побољшали принос, укључили смо и сирћетну киселину као катализатор у количини од 1 ml. Вршено је више експеримената који су укључивали различите количине катализатора, различиту снагу и реакционо време. Најбољи резултати су постигнути са 0,5 ml сирћетне киселине, при снази зрачења од 100 W, током 15 минута озрачивања. Користећи дефинисане оптималне услове, испитали смо опсег ове метоге на пет различитих енона **202a-в,д, 217** и два азометинимина **210a,б**. Може се видети да су резултати били више него задовољавајући, уз драстично скраћење реакционог времена на 15 минута (Табела 12).

Табела 12. Приноси једињења синтетисаних у микроталасном реактору



Унос	Производ	Принос (%)	Однос <i>цис/транс</i>	Унос	Производ	Принос (%)	Однос <i>цис/транс</i>
1	212а/213а	81	53:47	6	212ж/213ж	45	49:51
2	212б/213б	75	47:53	7	212з/213з	73	62:38
3	212в/213в	61	44:56	8	212и/213и	60	50:50
4	212д/213д	88	52:48	9	212к/213к	79	56:44
5	224а/225а	45	56:44	10	224б/225б	38	53:47

3.2. Биолошки профил синтетисаних једињења

3.2.1. Антифунгална активност нових пиразолопиразолоне

Антимикотици, лекови са антифунгалним дејством, се користе за лечење и превенцију различитих микоза. У микозе спадају инфекције попут атлетског стопала, кандидијазе, гљивичног менингитиса и многих других. Овој групи лекова припадају полиенска једињења попут нистатина, али и различити азоли, као што су имидазоли кетоконазол и клотримазол. Познати антимикотици могу изазвати оштећења јетре, алергије, као и друге проблеме узроковане интеракцијом лека са различитим протеинима [227]. Из овог разлога, научници су у сталној потрази за новим једињењима која ће показати добру антигљивичну активност, а мање штетних ефеката. Чињеница да наша једињења такође припадају групи азотних хетероцикала као и неки стандардни антимикотици, навела нас је да испитамо антифунгалну активност ових једињења. Антифунгална активност синтетисаних једињења је испитивана на три изабране плесни (*A. brasiliensis*, *F. oxysporum* и *P. canescens*) и једном квасцу (*C. albicans*). Као референтни антимикотици, коришћени су добро познати антимикотици нистатин, кетоконазол и клотримазол. Резултати антифунгалне активности су изражени као минимална концентрација испитиваних једињења која инхибира раст микроорганизама (минимална инхибиторна концентрација, МИК) и приказани су у Табели 13. Најефикаснија у заустављању раста *C. albicans* су се показала једињења која садрже етил-групу **212б** (МИК 3,87 mM) и фенил-групу **213в** (МИК 3,26 mM), док су остала синтетисана једињења имала значајно више МИК вредности. *A. brasiliensis* је показала највећу осетљивост на једињења **212ж** (1,82 mM) и **212г** (1,56 mM). Поред поменутих и једињења **212љ**, **212р** и **212и** су показала сличну активност са МИК вредностима 2,38 mM, 2,78 mM и 2,97 mM, док су остала једињења инхибирала раст *A. brasiliensis* у знатно вишим концентрацијама. Једињења **212с** и **212љ** са МИК вредностима 2,35 mM, односно 2,38 mM, показала су се најјефикаснија у заустављању раста плесни *P. canescens*. Сличну активност су показала и

једињења **212e** (2,56 mM), **212p** (2,78 mM) и **213p** (2,78 mM) у инхибицији раста *P. canescens*. Остала једињења су имала нешто више МИК вредности, али у целини гледано, *P. canescens* је показала већу осетљивост на синтетисана једињења у односу на *C. albicans* и *A. brasiliensis*. При испитивању дејства ових једињења на *F. oxysporum*, најбоље резултате су дала једињења **212з** (1,7 mM), **213з** (1,7 mM) и **212љ** (1,19 mM). Остала једињења су имала нешто више МИК вредности, међутим када посматрамо серију новосинтетисаних пиразолопиразолоне у целини, најбољи резултати су добијени при испитивању дејства на *F. oxysporum*. Иако су једињења показала одређени степен антифунгалне активности, мора се приметити да су њихове МИК вредности ипак доста више у односу на референтне антимицотике, што указује на знатно слабију антифунгалну активност од антимицотика нистатина, кетоконазола и клотримазола.

Табела 13. Антифунгална активност синтетисаних пиразолопиразолоне

Унос	Производ	МИК вредности (mM)			
		<i>C. albicans</i>	<i>A. brasiliensis</i>	<i>P. canescens</i>	<i>F. oxysporum</i>
1	212a	>8,19	4,096	8,19	4,096
2	213a	>8,19	8,19	8,19	4,096
3	212б	3,87	7,75	7,75	3,87
4	213б	>7,75	3,87	7,75	3,87
5	212в	>6,53	6,53	>6,53	6,53
6	213в	3,26	3,26	6,53	3,26
7	212г	>6,247	1.56	6,247	3,12
8	213г	>6,247	6,247	6,247	3,12
9	212д	>6,4	6,4	6,4	3,2
10	213д	6,4	3,2	6,4	3,2
11	212ђ	>6,13	6,13	6,13	3,07
12	213ђ	6,13	6,13	6,13	3,07
13	212е	>5,128	5,128	2,56	2,56
14	213е	>5,128	5,128	5,128	2,56
15	212ж	>7,29	1,82	7,29	3,6
16	213ж	7,29	7,29	7,29	3,6
17	212з	6,94	6,94	6,94	1,7
18	213з	6,94	6,94	6,94	1,7
19	212и	>5,95	2,97	2,97	2,97
20	213и	5,95	5,95	5,95	2,97
21	212ј	5,71	5,71	2,85	2,85

Табела 13. (наставак)

22	213j	5,71	5,71	2,85	2,85
23	212к	>5,84	2,92	2,92	2,92
24	213к	>5,84	5,84	2,92	2,92
25	212л	>5,62	5,62	2,81	2,81
26	213л	>5,62	5,62	2,81	2,81
27	212љ	>4,76	2,38	2,38	1,19
28	213љ	>4,76	4,76	4,76	2,38
29	212м	7,19	7,19	7,19	3,6
30	213м	7,19	7,19	7,19	3,6
31	212н	>6,84	3,42	6,84	3,42
32	213н	>6,84	6,84	3,42	3,42
33	212њ	>5,88	5,88	2,94	2,94
34	213њ	>5,88	5,88	5,88	2,94
35	212о	>5,65	5,65	2,82	2,82
36	213о	>5,65	5,65	5,65	2,82
37	212п	>5,78	5,78	5,78	2,89
38	213п	>5,78	5,78	5,78	2,89
39	212р	>5,55	2,78	2,78	2,78
40	213р	>5,55	5,55	2,78	2,78
41	212с	>4,72	4,72	2,35	2,35
42	213с	>4,72	4,72	4,72	2,35
Антимикотик		МИК вредности (mM)			
	Нистатин	0,001349	0,002699	0,00539	0,002699
	Кетоконазол	-	0,0376	0,0047	0,094
	Клотримазол	-	0,000452	<0,000452	0,000906

Испитивана је и антифунгална активност фероценских деривата пиразолопиразолоне. Антифунгална активност једињења **224а-ж**, **224и-љ**, **225а-е**, **225и**, **225к-љ** и смеше **224з** и **225з** изражена је као МИК вредности у mM на три изабране плесни и квасац *C. albicans* и резултати су приказани у Табели 14. Према добијеним резултатима, тестирана једињења су показала различиту антифунгалну активност ка испитаним гљивицама. Половина испитиваних једињења има МИК вредности у рангу тестираних концентрација за све тестиране гљивице. Једињење **224е** се показало најактивније у заустављању раста *C. albicans* са МИК вредношћу нижом од 0,02 mM, док

најмање МИК вредности (0,13 mM) за *A. brasiliensis* имају 1-нафтил-изомери **224л** и **225л**. *A. brasiliensis* је била мање осетљива у односу на остале изабране гљивице, при чему пола тестираних једињења није имало утицај на њен раст у свим тестираним концентрацијама. Са друге стране, сва тестирана једињења су показала инхибиторско дејство на раст гљивице *F. oxysporum* у примењеним концентрацијама, док је при нижим концентрацијама само пар њих инхибирало раст ове гљивице. Једињење **224и** је показало највећу ефикасност у заустављању раста *F. oxysporum* са МИК вредношћу 0,29 mM, док је на *P. canescens* показало најјачу антифунгалну активност једињење **225л** са МИК вредношћу 0,27 mM. Једињења **224и** и **224ђ** су показала нешто нижи степен инхибиције раста *P. canescens*, са сличним МИК вредностима (0,56 и 0,59 mM), док су МИК вредности осталих тестираних једињења за ову гљиву изнад 1 mM. Сва синтетисана једињења су показала бољу антимикуробну активност од полазног азометинимина **210а** док је акрилоилфероцен (**217**) ефикаснији у заустављању раста гљивица у односу на новосинтетисана једињења. Иако су нека од новосинтетисаних једињења показала инхибиторску активност раста гљивица у ниским концентрацијама, референтни лекови нистатин и кетоконазол су ипак показали знатно бољу антигљивичну активност са МИК вредностима у микромоларном опсегу (75,3 до < 0,3 μM). Ипак, у поређењу са антифунгалним активностима претходне серије једињења која не садрже фероценску јединицу, примећена је знатно побољшана активност. Иако новосинтетисана једињења немају значајну антифунгалну активност која би их кандидовала за потенцијалне лекове у будућности, значај овог истраживања је у томе, што се и на овом примеру серије новосинтетисаних пиразолопиразолонa са и без фероцена у структури, показало да присуство овог органометала може да утиче на биолошку активност [217, 218].

Табела 14. Антифунгална активност фероценских пиразолопиразолонa

Унос	Производ	МИК вредности (mM)			
		<i>C. albicans</i>	<i>A. brasiliensis</i>	<i>P. canescens</i>	<i>F. oxysporum</i>
1	224а	2,41	2,41	1,20	2,41
2	225а	2,41	>2,41	2,41	2,41
3	224и	0,58	>2,34	0,58	0,29
4	225и	1,17	>2,34	2,34	2,34
5	224е	<0,02	>2,34	>2,34	0,58
6	225е	1,17	>2,34	>2,34	0,58
7	224г	2,34	0,15	2,34	2,34
8	225г	2,34	0,15	2,34	2,34
9	224ј	1,09	0,14	1,09	1,09
10	224ж	2,25	1,12	1,12	1,12
11	224д	2,25	0,56	2,25	2,25
12	225д	1,12	0,56	2,25	2,25
13	224б	1,12	>2,25	1,12	1,12

Табела 14. (наставак)

14	225б	1,12	2,25	1,12	0,56
15	224з, 225з	2,23	2,23	2,23	2,23
16	224ђ	0,14	>2,23	0,56	0,56
17	225ђ	1,11	2,23	2,23	2,23
18	224в	2,23	2,23	2,23	2,23
19	225в	2,23	2,23	2,23	2,23
20	224к	1,09	>2,18	1,09	2,18
21	225к	1,09	>2,18	2,18	2,18
22	224л	2,15	0,13	1,07	2,15
23	225л	1,07	0,13	0,27	1,07
24	224љ	1,07	>2,15	2,15	2,15
25	225љ	2,15	>2,15	2,15	2,15
26	217	0,13	1,04	0,52	0,52
27	210а	11,49	5,74	5,74	5,74
Антимикотик		МИК вредности (mM)			
Нистатин		0,0027	0,0054	<0,0003	0,0003
Кетоконазол		0,0753	0,0753	<0,0005	0,0005

3.2.2. Антибактеријска активност нових пиразолопиразолоне

Лекови са антибактеријским дејством, антибиотици имају улогу да инхибирају раст или уништавају бактерије, а да притом нису токсични за људе и животиње у прописаним дозама. Међутим, прекомерна и често неоснована употреба истих довела је до отпорности неких микроорганизама на ове лекове, што представља озбиљну претњу. Из овог разлога, проучавање антибактеријске активности и потрага за новим антибиотицима, представља непресушну област истраживања у науци.

Након открића нове класе не- β -лактамских антибактерика [228] попут LY186826 и LY173013 (Слика б), значајна пажња је усмерена ка развоју метода за синтезу аналога ових антибиотика. Ови бициклични пиразолидинони имају неколико структурних сличности са β -лактамским антибиотицима. Рецимо, ови агенси имају систем бицикличних прстенова, лактамску везу и садрже аминотиазолски метоксиимино-киселински бочни ланац, што су све структурне карактеристике многих β -лактама [229]. Ново својство антибиотика LY186826 и LY173013 је присуство аза- γ -лактамских прстенова уместо класичних β -лактамских. Све до сада, проширивање β -лактамског прстенова за један атом, при чему настају одговарајући γ -лактами, је резултовало биолошки неактивним молекулима [230]. Међутим, нове студије о поменутих не- β -лактамским антибактерицима су показале да није било значајних разлика у активности у односу на β -лактаме [231].

Ови резултати су нас навели да испитамо антибактеријску активност наших пиразолопиразолоне. Испитивања су вршена на две Грам-негативне бактерије *E. coli* и *S. enteritidis* и две Грам-позитивне *B. cereus* и *S. aureus*, а резултати су приказани у Табели 15. Као референтно једињење коришћен је тетрациклин, антибиотик широког спектра дејства. У испитивању антимикробне активности синтетисана једињења су показала слабу активност у заустављању раста Грам-негативних сојева *E. coli* и *S. enteritidis*. Најбоље резултате за обе Грам-негативне бактерије је показало једињење **212љ** (МИК 4,76 mM). Испитивања на Грам-позитивним бактеријама су дала значајно боље резултате. Бактерија *B. cereus* је показала велику осетљивост на једињење **212г** (0,0976 mM). Такође, још неколико једињења је имало МИК вредности мање од један: **213в**, **213г**, **212ж**, **212и**, **213и**, **212о** и **213п**. Бактерија *S. aureus* је гледајући целу серију у целини показала највећу осетљивост на ове новосинтетисане пиразолопиразолоне, са изузетком једињења **212е**, **213е** и **213о** која нису показала никакву активност на ову бактерију. Најбоље резултате је показало једињење **212љ** (0,595 mM). Може се приметити да је једињење **212љ** дало релативно добре резултате у односу на остала једињења, на скоро све испитане бактерије и гљивице. Ово једињење у својој структури садржи тиофенски прстен, што може указати на потенцијал комбиновања тиофенске јединице са осталим структурним карактеристикама ових једињења за добијање нових биолошки активних једињења. Иако су скоро сва једињења показала антибактеријску активност, њихова способност заустављања раста бактерија је знатно слабија у поређењу са референтним антибиотиком. Једино је једињење **212г** показало активност на бактерију *B. cereus* која је приближна активности антибиотика тетрациклина.

Табела 15. Антибактеријска активност синтетисаних пиразолопиразолоне

Унос	Производ	МИК вредности (mM)			
		<i>E. coli</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>B. cereus</i>	<i>S. aureus</i>
1	212а	8,19	>8,19	8,19	2,048
2	213а	>8,19	>8,19	>8,19	1,024
3	212б	7,75	>7,75	7,75	3,87
4	213б	7,75	>7,75	7,75	3,87
5	212в	6,53	6,53	3,26	3,26
6	213в	6,53	6,53	0,82	3,26
7	212г	>6,247	>6,247	0.0976	3,12
8	213г	6,247	>6,247	0.78	1.56
9	212д	6,4	>6,4	6,4	3,2
10	213д	6,4	6,4	6,4	3,2
11	212ђ	6,13	6,13	6,13	3,07
12	213ђ	>6,13	6,13	6,13	3,07
13	212е	5,128	5,128	5,128	-

Табела 15. (наставак)

14	213е	5,128	5,128	1,28	-
15	212ж	7,29	7,29	0,91	7,29
16	213ж	>7,29	7,29	>7,29	1,82
17	212з	>6,94	6,94	6,94	3,47
18	213з	>6,94	6,94	6,94	3,47
19	212и	5,95	5,95	0,74	>5,95
20	213и	5,95	5,95	0,74	1,5
21	212ј	>5,71	5,71	5,71	2,85
22	213ј	5,71	5,71	2,85	2,85
23	212к	5,84	5,84	5,84	2,92
24	213к	5,84	5,84	2,92	2,92
25	212л	5,62	5,62	>5,62	1,4
26	213л	5,62	5,62	1,4	1,4
27	212љ	4,76	4,76	1,19	0,595
28	213љ	>4,76	4,76	4,76	1,19
29	212м	>7,19	7,19	7,19	3,6
30	213м	>7,19	7,19	1,8	3,6
31	212н	6,84	6,84	1,71	1,71
32	213н	>6,84	6,84	1,71	3,42
33	212њ	5,88	5,88	5,88	2,94
34	213њ	5,88	5,88	5,88	2,94
35	212о	5,65	5,65	0,35	5,65
36	213о	2,82	5,65	5,65	-
37	212п	>5,78	5,78	5,78	5,78
38	213п	>5,78	5,78	0,72	5,78
39	212р	5,55	5,55	5,55	1,39
40	213р	5,55	5,55	>5,55	1,39
41	212с	4,72	4,72	2,35	1,18
42	213с	>4,72	4,72	>4,72	1,18
Антибиотик		МИК вредности (mM)			
Тетрациклин		0,0007031	0,0007031	0,00281	<0,000351

Такође, антибактеријска активност свих синтетисаних и изолованих дијастереоизомера са фероценским језгром **224а-ж**, **224и-љ**, **225а-е**, **225и**, **225к-љ**, као и смеша изомера **224з** и **225з** испитана је за четири бактеријске врсте у поређењу са стандардним антибиотицима (еритромицин и ципрофлоксацин). Тестирана једињења показала су различиту и селективну антибактеријску активност, зависно од бактеријских врста. Минималне инхибиторске концентрације (МИК, изражене у mM) тестираних једињења на одабране бактеријске врсте су приказане у Табели 16. *B. cereus* је показала највећу осетљивост на синтетисане деривате фероцена, са МИК вредностима мањим од 1 mM за четири једињења. Једињење **224е** је најактивније за *B. cereus* са МИК <0,02 mM, док су остале бактеријске врсте биле неосетљиве на дејство овог једињења у највишим испитиваним концентрацијама. Ниска МИК (0,06 mM) је забележена и за једињење **224ј** код *B. cereus*. У мањој мери, једињења **224ђ** и **225а** су активна према Грам-позитивној бактерији *S. aureus*, са МИК вредностима 0,28 и 0,30 mM. Са друге стране Грам негативне бактерије су биле више резистентне на дејство испитиваних једињења са МИК вредностима углавном већим од 2 mM. *S. enteritidis* је показала највећу резистентност на дејство испитиваних једињења. Једињење **224б** показује најзначајнију антибактеријску активност према испитиваним Грам-позитивним патогенима, са МИК вредностима <0,02 и 0,28 mM за *E. coli* и *S. enteritidis*. Слично, ниске МИК вредности забележене су и за изомер **225б** (0,28 mM) за обе испитиване Грам-позитивне бактеријске врсте. Остала синтетисана једињења су мање активна у заустављању раста *E. coli* и *S. enteritidis* са МИК вредностима већим од 2 mM [217,218].

У поређењу са добро познатим антибиотицима (еритромицин и ципрофлоксацин) ова једињења ипак показују знатно слабију антибактеријску активност. Ипак, и овде треба напоменути, као и код испитивања антифунгалне активности, да су фероценски деривати пиразолопиразолоне у целини показали бољу антибактеријску активност у односу на претходно синтетисане и испитиване нефероценске пиразолопиразолоне.

Иако су ова испитивања показала да једињења синтетисана у оквиру ове докторске дисертације немају довољно добру антифунгалну и антибактеријску активност, која се може поредити са постојећим антимицотицима и антибиотицима, да би се користили као нови лекови, одређена активност свакако постоји и за пар једињења је и упоредива са постојећим лековима. Такође, испитивања су показала и да су фероценски деривати имали побољшану антимицробну активност у односу на нефероценске деривате, а занимљиве резултате су показала и нека од једињења која у својој структури имају тиофенско језгро. Ови резултати указују на потенцијал пиразолопиразолоне као антимицробних агенаса, нарочито у комбинацији са фероценским и тиофенским језгром, па би се даља истраживања могла водити управо у том правцу.

Табела 16. Антибактеријска активност фeroценских пиразолопиразолoна

Унос	Производ	МИК вредности (mM)			
		<i>E. coli</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>B. cereus</i>	<i>S. aureus</i>
1	224a	2,41	>2,41	2,41	0,60
2	225a	2,41	2,41	2,41	0,30
3	224и	2,34	2,34	0,29	0,58
4	225и	>2,34	>2,34	>2,34	>2,34
5	224e	2,34	>2,34	<0,02	>2,34
6	225e	2,34	>2,34	1,17	2,34
7	224г	>2,34	>2,34	0,15	>2,34
8	225г	>2,34	>2,34	2,34	>2,34
9	224з,224з	2,23	>2,23	2,23	2,23
10	224ђ	2,23	2,23	0,28	0,28
11	225ђ	>2,23	>2,23	>2,23	>2,23
12	224в	>2,23	>2,23	>2,23	>2,23
13	225в	2,23	>2,23	2,23	>2,23
14	224ј	>2,19	>2,19	0,06	>2,19
15	224ж	>2,25	>2,25	2,25	>2,25
16	224д	>2,25	>2,25	2,25	>2,25
17	225д	>2,25	>2,25	0,28	>2,25
18	224б	<0,02	0,28	0,56	1,12
19	225б	0,28	0,28	1,12	2,25
20	224к	>2,18	>2,18	>2,18	>2,18
21	225к	>2,18	>2,18	>2,18	>2,18
22	224л	>2,15	>2,15	>2,15	>2,15
23	225л	>2,15	>2,15	0,27	>2,15
24	224љ	>2,15	>2,15	>2,15	>2,15
25	225љ	>2,15	>2,15	>2,15	>2,15
26	217	4,17	4,17	<0,07	4,17
27	210a	>11,49	>11,49	>11,49	>11,49
Антибиотици		МИК вредности (mM)			
Еритромицин		0,0272	0,0545	<0,0004	<0,0004
Ципрофлоксацин		<0,0009	<0,0009	<0,0009	<0,0009

3.2.3. Антиоксидативна активност нових фeroценских деривата пиразолопиразолонa

Серија новосинтетисаних пиразолопиразолонa са фeroценским језгром је проучавана и у контексту антиоксидативне активности. Антиоксиданси имају улогу да сузбију штетно дејство слободних радикала. У физиолошким условима систем антиоксидативне заштите у организму потиरे штетне ефекте слободних радикала, док је у патолошким стањима, при повећаном физичком напору, као и при метаболисању појединих ксенобиотика, капацитет овог система недовољан, те се указује потреба за додатним уносом антиоксиданаса. Због значаја антиоксиданаса у очувању здравља и лечењу болести узрокованим деловањем слободних радикала, дизајн потенцијалних антиоксиданаса са новим структурама је веома атрактивно поље у органској синтези и медицинској хемији.

Испитивана једињења имају као јако значајну структурну карактеристику фeroценско језгро. Фeroцен је у односу на остала органометална једињења изузетно стабилан. Управо његова инертност када је у питању оксидација на ваздуху га чини интересантним на пољу истраживања нових антиоксиданаса. Циљ синтетичара је преваходно да повежу фeroцен са неком другом органском групом и тиме повећају његову доступност у биолошком систему и/или продуже коњугацију везивањем за друге групе чиме би појачали антиоксидативни ефекат.

Синтетичке деривате фeroцена можемо грубо поделити у две групе, на некоњуговане и коњуговане деривате. Код некоњугованих фeroценских деривата, угљоводонични ланац или нека проста група су прикачени на један или оба циклопентадиенска прстена фeroцена у циљу стварања новог молекула са фeroценском групом. Основна сврха синтезе некоњугованих фeroценских једињења је да се повећа биолошка доступност фeroцена *in vivo*. Са друге стране, синтеза коњугованих фeroценских деривата има за циљ увођење групе која би формирала продужени коњуговани систем са циклопентадиенским прстеном код фeroцена. Продужени коњуговани систем је круцијалан за делокализацију електрона кроз цео молекул при формирању радикала што повећава антиоксидациони капацитет целог молекула [232].

Антиоксидативна активност тестираних једињења је процењена коришћењем спектрофотометријских метода за одређивање способности једињења да неутралишу или „хватају“ 2'-дифенил-1-пикрилхидразил-радикал (DPPH) и 2,2'-азинобис(3-етилбензотиазолин-6-сулфонат) катјон-радикал (ABTS⁺), као и на основу укупног антиоксидативног капацитета. Способност неутралисања слободних радикала је изражена као IC₅₀ вредност (μM), тј. концентрација једињења која инхибира 50% слободних радикала. Резултати укупног антиоксидативног капацитета испитаних једињења су изражени у еквивалентима аскорбинске киселине (mg AA/g) и дати су у Табели 17 [217, 218].

Табела 17. Антиоксидативна активност синтетисаних фероценских једињења

Унос	Производ	IC ₅₀ (µM) ^{[x], [y]}		Укупни антиоксидативни капацитет (mg AA/g) ^{[x], [y], [z]}
		DPPH [•]	ABTS ^{•+}	
1	224a	343,90 ± 10,09 ^a	101,01 ± 5,75 ^a	782,09 ± 4,27 ^a
2	225a	>400	69,93 ± 3,67 ^б	665,81 ± 5,18 ^б
3	224и	113,47 ± 4,93 ^б	32,44 ± 1,98 ^{в,д,љ}	730,23 ± 8,66 ^в
4	225и	>400	51,46 ± 2,47 ^{г,ж}	296,39 ± 5,81 ^{г,ј}
5	224е	>400	52,65 ± 2,99 ^{г,ж}	477,91 ± 6,62 ^д
6	225е	>400	52,93 ± 3,73 ^{г,ж}	414,42 ± 7,59 ^б
7	224г	118,75 ± 6,66 ^б	27,70 ± 0,82 ^д	723,49 ± 5,54 ^в
8	225г	>400	16,79 ± 1,21 ^б	940,70 ± 12,03 ^е
9	224ј	233,78 ± 9,32 ^в	118,32 ± 4,69 ^е	341,63 ± 4,12 ^ж
10	224ж	81,58 ± 3,13 ^г	18,53 ± 0,63 ^б	1370,70 ± 14,34 ^з
11	224д	132,62 ± 6,33 ^д	47,55 ± 1,95 ^ж	511,16 ± 5,24 ^и
12	225д	313,48 ± 10,29 ^б	67,41 ± 2,45 ^б	313,49 ± 3,65 ^ј
13	224б	133,16 ± 6,06 ^д	141,70 ± 4,41 ^з	691,16 ± 3,91 ^к
14	225б	>400	262,70 ± 7,07 ^и	226,98 ± 7,56 ^д
15	224з, 225з	>400	173,39 ± 4,98 ^ј	392,44 ± 9,70 ^љ
16	224ђ	273,98 ± 9,44 ^е	145,47 ± 3,77 ^з	379,41 ± 7,73 ^љ
17	225ђ	164,42 ± 6,40 ^ж	21,85 ± 1,65 ^{д,б}	872,09 ± 10,08 ^м
18	224в	84,94 ± 4,42 ^г	171,54 ± 5,53 ^ј	475,12 ± 7,69 ^д
19	225в	>400	202,78 ± 6,00 ^к	286,05 ± 9,03 ^г
20	224к	58,64 ± 3,99 ^з	40,38 ± 1,44 ^{в,ж,љ}	698,26 ± 5,20 ^к
21	225к	153,24 ± 6,34 ^ж	46,18 ± 2,79 ^{г,ж}	486,05 ± 7,71 ^д
22	224л	>400	232,55 ± 8,47 ^д	230,23 ± 4,76 ^п
23	225л	>400	15,81 ± 0,84 ^б	989,77 ± 11,83 ^и
24	224љ	222,46 ± 7,84 ^в	27,97 ± 1,31 ^{в,д}	776,74 ± 7,25 ^а
25	225љ	>400	109,30 ± 4,05 ^а	670,23 ± 5,10 ^б
26	217	297,45 ± 8,32 ^з	36,92 ± 2,27 ^љ	1033,41 ± 22,03 ^в
27	210a	488,17 ± 9,64 ^ј	414,25 ± 17,82 ^м	968,22 ± 36,46 ^о
ВНТ		140,00 ± 8,40 ^д	91,35 ± 5,13 ^и	-
Тролокс		35,84 ± 2,48 ^к	88,46 ± 4,39 ^и	-

^[x] Средња вредност ± SD из три експеримента.

^[y] Средње вредности у истој колони са различитом ознаком су значајно различите при $p < 0,05$.

^[z] AA – Аскорбинска киселина.

Када разматрамо одакле потиче способност „хватања“ радикала, више структурних фрагмената могу бити одговорни за то: фeroцен и пиразолонско бициклично језгро. На основу постојања познатог редокс пара фeroцен/ферицинијум, претпоставља се да фeroцен може да донира електрон. Са друге стране, радикалска реакција између бицикличног језгра и радикала DPPH[•] или ABTS^{•+} би се могла одиграти према реакционом путу приказаном на Схеми 80 [233, 217, 218].

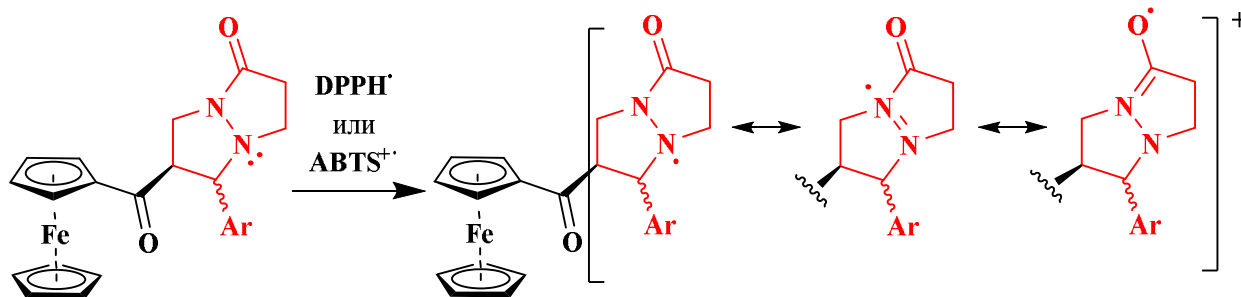


Схема 80. Могући реакциони пут између бицикличног језгра и радикала

Једињења **224к**, **224ж** и **224в**, са IC₅₀ вредностима 58,64, 81,58 и 84,94 μM су се показала најефикаснија у неутралисању DPPH[•], чак и ефикаснија од референтног синтетичког антиоксиданта ВНТ-а (IC₅₀ 140,00 μM). Такође, једињења **224б** и **224д** су показала антиоксидативни ефекат са IC₅₀ вредностима од 133,16 и 132,62 μM које се статистички не разликују значајно ($p > 0,05$) од активности неутралисања DPPH[•] помоћу ВНТ-а. Са друге стране, нека једињења нису показала статистички значајну разлику неутралисања DPPH[•] у односу на ВНТ. Рецимо, оба *m*-толил-стереоизомера **224е** и **225е**, као и 1-нафтил-деривати **224л** и **225л** имају IC₅₀ вредности више од 400 μM. Такође, нека од тих једињења попут **224а** и **224ј** су показала нижу активност неутралисања DPPH[•] радикала у односу на акрилоилфeroцен, док основни азометинимин **210а** има IC₅₀ вредност вишу од 400 μM. Са друге стране, више од половине тестираних једињења имају статистички значајно ($p < 0,05$) виши потенцијал неутралисања ABTS^{•+} у поређењу са стандардним антиоксидантима, ВНТ-ом и тролоксом [217, 218].

Једињења **225л**, **225г** и **224ж** су показале најниже IC₅₀ вредности (15,81, 16,79 и 18,53 μM) у испитивању антиоксидативне активности ABTS методом, што је четири пута ниже од оба стандардна антиоксиданта ($p > 0,05$). Поређењем способности неутрализације DPPH[•] и ABTS^{•+}, једињења **225л** и **225ж** која имају најбоља својства „хватања“ ABTS^{•+} радикала, била су скоро неактивна при неутрализацији DPPH[•] са IC₅₀ вредностима вишим од 400 μM. Такође, ова запажања су подржана и подацима добијеним Pearson-овом (Пирсоновом) корелацијом између резултата антиоксидативних капацитета (Табела 18) који говоре да нема значајне корелације између IC₅₀ вредности добијене методама са DPPH[•] и ABTS^{•+}. Резултати такође потврђују запажање да су неки фeroценил-деривати ефектнији у неутрализацији ABTS^{•+} радикала него у хватању DPPH[•], указујући на то да фeroценил-деривати могу бити активнији при редуковању радикала попут ABTS^{•+}, него при донирању електрона или водоника *N*-централизованом радикалу као што је DPPH[•] [234]. По питању укупног антиоксидативног капацитета, једињење **224ж** је показало највиши потенцијал са 1370,70 mg AA/g, након чега следе **225л**, **225г** и **225ђ** (989,77, 940,70 и 872,09 mg AA/g). Са изузетком једињења **225л**, **225г**, **225ђ** и **225к**, транс-

дијастереоизомери су доминантна антиоксидативна једињења у погледу укупног антиоксидативног капацитета. Осим тога, једињења **224ж** и **225ђ** са високим укупним антиоксидативним капацитетом, такође су показала високу активност за хватање $ABTS^{++}$ радикала и истакнут потенцијал ка $DPPH^{\bullet}$ слободним радикалима. Такође, примећена је значајна корелација између укупног антиоксидативног капацитета и активности хватања радикала $ABTS^{++}$ (Табела 18), што указује на то да сва једињења са високим антиоксидативним потенцијалом могу бити ефикасна и у неутрализацији радикала $ABTS^{++}$. Ово указује на то да висока способност испитаних деривата фероцена за трансфер електрона на оксидант, што је показано кроз тотални антиоксидативни капацитет тестираних једињења, може имати боља својства код радикалских неутрализација $ABTS^{++}$ него код $DPPH^{\bullet}$ [217, 218].

Табела 18. Пирсонова корелација

	$DPPH^{\bullet}$	$ABTS^{++}$	Укупни антиоксидативни капацитет
$DPPH^{\bullet}$	1	0,286	-0,383 ^a
$ABTS^{++}$		1	-0,589 ^a
Укупни антиоксидативни капацитет			1

^[a] Резултат је значајан при $p < 0,05$

IC_{50} вредности за акрилоилфероцен (**217**) (297,45 μM за $DPPH^{\bullet}$ и 36,92 μM за $ABTS^{++}$), као и његов укупни антиоксидативни капацитет (1033,41 mg AA/g) указују да је управо фероценско језгро одговорно за антиоксидативну активност. Међутим, значајна структурна разлика између производа (**224** и **225**) и акрилоилфероцена (**217**) нас је обесхрабрила да са сигурношћу тврдимо да укупна активност потиче од фероцена. Иако основни азометинимин није показао активност хватања радикала, неки циклоадукти су бољи антиоксиданти од акрилоилфероцена што наводи на закључак, да је укупна антиоксидативна активност највероватније комбинација особина присутних функционалних група [217, 218].

Према литературним подацима, деколоризационе реакције радикала $ABTS^{++}$ и $DPPH^{\bullet}$ су обично класификоване као реакције једноелектронског трансфера. Уствари, ови радикали могу бити неутрализовани или директном редукцијом електронским трансфером или преносом водоника на сам радикал [235]. Такође стерна доступност $DPPH^{\bullet}$ радикала антиоксидантима је јако значајан фактор у реакцијама [236]. Нека тестирана једињења у овој студији су показала значајну неутрализацију $ABTS^{++}$ радикалских катјона, док су иста једињења неактивна према $DPPH^{\bullet}$. Слично, различити изомери тестираних једињења су показала значајну разлику ($p < 0,05$) у активностима на $DPPH^{\bullet}$ тесту. Ове разлике код тестираних једињења указују на отежан приступ $DPPH^{\bullet}$ радикала различитим једињењима, или различитим изомерима исте супстанце, услед стерне заштићености [217, 218].

3.2.4. Студије молекуског доковања пиразолопиразолоне унутар активног места простагландинског прекурсора COX-2

Простагландини су једињења која се производе у ћелијама организма и имају више значајних функција. Они су заслужни за инфламацију која је неопходна за лечење, али се и манифестује болом и температуром. Такође потпомажу функцију згрушавања крви код тромбоцита, а штите и слузокожу стомака од штетног ефекта киселина. Простагландини се производе у ћелијама помоћу ензима циклооксигеназе (COX). Постоје два типа овог ензима COX-1 и COX-2. Оба ензима производе простагландине који узрокују запаљења, бол и температуру, док само COX-1 производи простагландине који подржавају тромбоците и штите стомак. Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID) блокирају ове ензиме и редукују простагландине у организму. Ови лекови смањују запаљења, бол и температуру, али могу и да изазову улцерације у стомаку, као и крварење, јер се редукује и утицај простагладина на заштиту стомака и на згрушавање крви. У ову групу лекова спадају аспирин, целекоксиб, диклофенак и ибупрофен. Лекови који утичу у великој мери на COX-1, имају велику тенденцију да изазову улцерације и крварење, па су све значајнији селективни COX-2 инхибитори који блокирају COX-2, а имају мали ефекат на COX-1. Са друге стране, аспирин има одложени ефекат спречавања згрушавања крви од 4 до 7 дана, па претставља идеалан лек против угрушака у крви који узрокују срчане и мождане ударе.

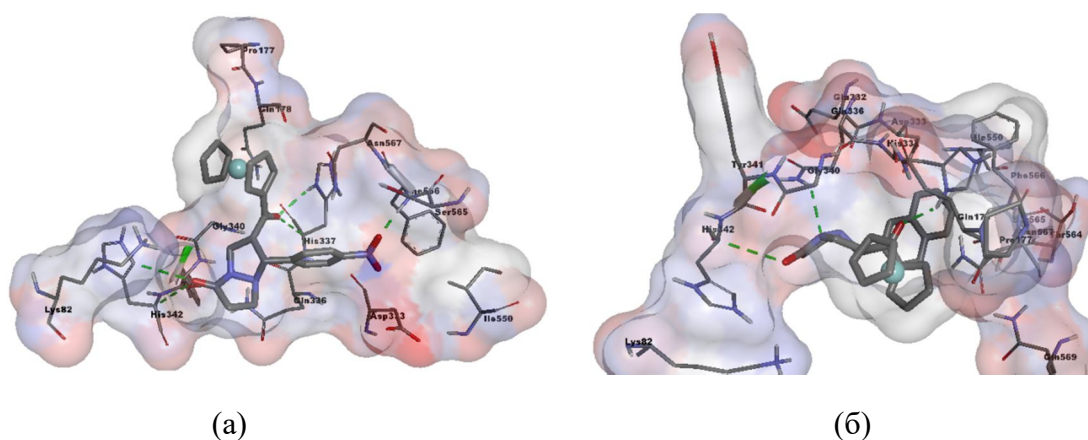
Антиоксидативна својства синтетисаних пиразолопиразолоне заједно са пиразолском структуром указивали су на потенцијалну циклооксигеназну (COX) инхибиторну активност. Треба поменути да неки NSAID лекови који се већ користе и показују значајну селективну инхибиторну активност за COX-2 садрже пиразолски прстен као кључни фрагмент који одређује појаву ових особина [237]. Од две изоформе циклооксигеназе, COX-2 показује инфламаторни одговор и представља мету антиоксидативних агенаса [238-240]. Стога, проучавали смо потенцијалну примену синтетисаних фероценских једињења као инхибитора COX-2.

Студије молекуског доковања су вршене у циљу проучавања потенцијалне инхибиције простагландинског прекурсора COX-2. Доковали смо оптимизоване структуре циклоадуката **224а-љ** и **225а-љ** унутар активног места COX-2, а резултати су приказани као енергије везивања (Табела 19). Из Табеле 19 се може видети да највиши афинитет за везивање има пар 2-нафтил-деривата **225љ** и **224љ** (-9,0 и -8,3 kcal/mol; Табела 19, уноси 26 и 14). Такође, добре резултате су показали и 4-нитрофенил-деривати пиразолопиразолоне **224к** и **225к** (-8,1 и -8,3 kcal/mol; Табела 19, уноси 12 и 24). Ови деривати такође показују и добру активност неутралисања радикала и имају потенцијал да се користе као антиинфламаторни и антиоксидативни агенси [217, 218].

Најактивније једињење **225љ** реагује са остацима аминокиселина Gln336 и His337 формирајући класичну водоничну везу, док између кисеоника из хидразидне групе и C-2 из His342 долази до угљеник-водоничне интеракције (Слика 24, под б). Са друге стране интеракција другог најактивнијег деривата **225к** са А ланцем COX-2 је постигнута кроз две класичне водоничне везе (са His337 и Phe566) и три угљеник-водоник интеракције (једна са His337 и две са His342) (Слика 24, под а). Интересантно, обе најактивније супстанце заузимају положај за везивање уз учествовање His337 у класичној водоничној вези [217, 218].

Табела 19. Резултати молекулног доковања синтетисаних фероценских једињења

Унос	Производ	Енергија везивања (kcal/mol)	Унос	Производ	Енергија везивања (kcal/mol)
1	224а	-7,9	15	225а	-7,0
2	224и	-7,5	16	225и	-7,4
3	224е	-8,1	17	225е	-7,4
4	224г	-7,6	18	225г	-7,8
5	224ј	-6,8		-	-
6	224ж	-7,4		-	-
7	224д	-7,6	19	225д	-7,1
8	224б	-7,5	20	225б	-7,7
9	224з	-7,5	21	225з	-7,4
10	224ђ	-7,9	22	225ђ	-7,4
11	224в	-7,6	23	225в	-7,9
12	224к	-8,1	24	225к	-8,3
13	224л	-8,2	25	225л	-7,6
14	224љ	-8,3	26	225љ	-9,0



Слика 24. (а) Докован положај једињења **225к** у односу на COX-2 кристалну структуру (PDB 3LN1), једињење формира две конвенционалне водоничне везе са His337 и Phe566, као и три угљеник-водоничне везе са His337 и His342. (б) Доковани положај једињења **225љ** у односу на COX-2 кристалну структуру (PDB 3LN1), једињење формира две конвенционалне водоничне везе са Gln336 и His337, као и угљеник-водоничну везу са His342.

3.3. Електрохемијски профил нових фероценских деривата тетрахидропиразолопиразолоне

Како је познато да редокс пар фероцена ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) има значајну улогу у биолошкој активности фероценских једињења [241] сматрали смо да би било примерено испитати и електрохемијске особине новосинтетисаних фероценских деривата пиразолопиразолоне. Треба напоменути да нефероценски пиразолопиразолони нису обухваћени овом студијом јер је сматрано да нису електрохемијски активни.

Табела 20. Електрохемијске особине синтетисаних фероценских једињења

Унос	Производ	$E_{\text{pa}, \text{O1}}$ (V) ^[a]	$E_{\text{pa}, \text{O2}}$ (V) ^[a]	$E_{\text{pc}, \text{R1}}$ (V) ^[b]	$E_{\text{pc}, \text{R2}}$ (V) ^[b]
1	224а	0,327	0,522	0,113	0,317
2	225а	0,260	0,522	0,068	0,348
3	224и	0,327	0,492	0,092	0,269
4	225и	0,250	0,506	0,091	0,348
5	224е	0,353	0,540	0,148	0,333
6	225е	0,308	0,549	0,073	0,369
7	224г	0,319	0,510	0,103	0,291
8	225г	0,335	0,583	0,085	0,381
9	224ж	0,368	0,553	0,141	0,342
10	224д	0,319	0,506	0,152	0,338
11	225д	0,275	0,513	0,082	0,372
12	224б	0,380	0,560	0,166	0,346
13	225б	0,291	0,526	0,066	0,352
14	224к	0,333	0,583	0,156	0,424
15	225к	0,335	0,573	0,113	0,409
16	224л	0,343	0,535	0,197	0,371
17	225л	0,233	0,523	0,062	0,358
18	224љ	0,364	0,553	0,122	0,410
19	225љ	0,279	0,517	0,071	0,362
20	224ј	0,391	0,560	0,109	0,312
21	224ђ	0,401	0,559	0,095	0,462
22	225ђ	0,310	0,549	0,091	0,459
23	224в	0,287	0,497	0,097	0,320
24	225в	0,326	0,589	0,109	0,448

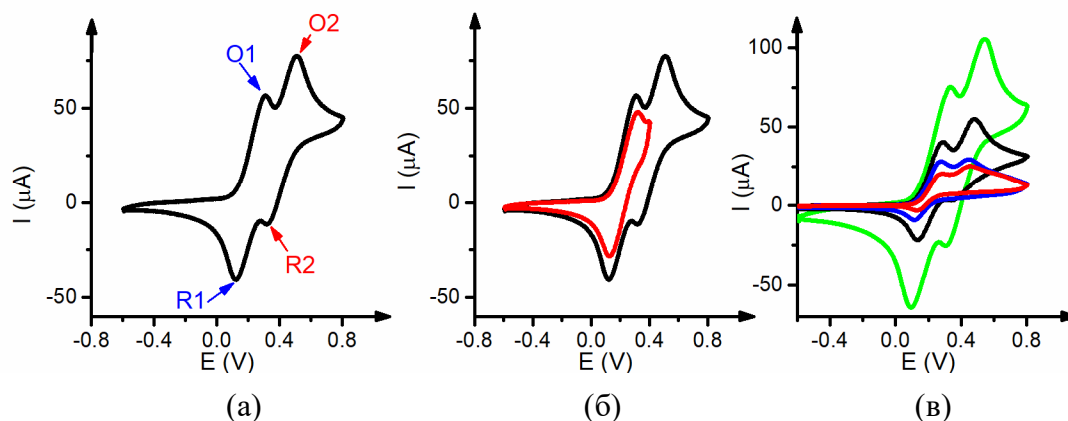
^a $E_{\text{pa}, \text{O1}}$ и $E_{\text{pa}, \text{O2}}$ потенцијали анодног пика O1 и O2, брзина скенирања $0,1 \text{ Vs}^{-1}$.

^b $E_{\text{pc}, \text{R1}}$ и $E_{\text{pc}, \text{R2}}$ потенцијали катодног пика R1 и R2, брзина скенирања $0,1 \text{ Vs}^{-1}$.

Обзиром да су испитивана једињења показала значајну антиоксидативну активност, сматрали смо да би било интересантно проучити електрохемијске особине комплетне серије фероценских пиразолопиразолоне **224** и **225**. Електрохемијске особине изолованих циклоадукта су проучаване помоћу цикличне волтаметрије. Добијени подаци су представљени у Табели 20. Сва проучавана једињења показују два једно-електронска редокс процеса у области позитивних потенцијала (у односу на фероцен). Репрезентативни циклични волтамограми снимљени за једињење **224a** су приказани на Слици 25 [217, 218].

Као што се може видети, први оксидациони пик се јавља на 327 mV, док се одговарајући анодни сигнал јавља на 113 mV (Слика 25, под а). Претпоставили смо да ови пикови одговарају истом редокс пару, вероватно фероцен/ферицинијум пару, па смо смањили прозор скенираних потенцијала (Слика 25, под б) [217, 218].

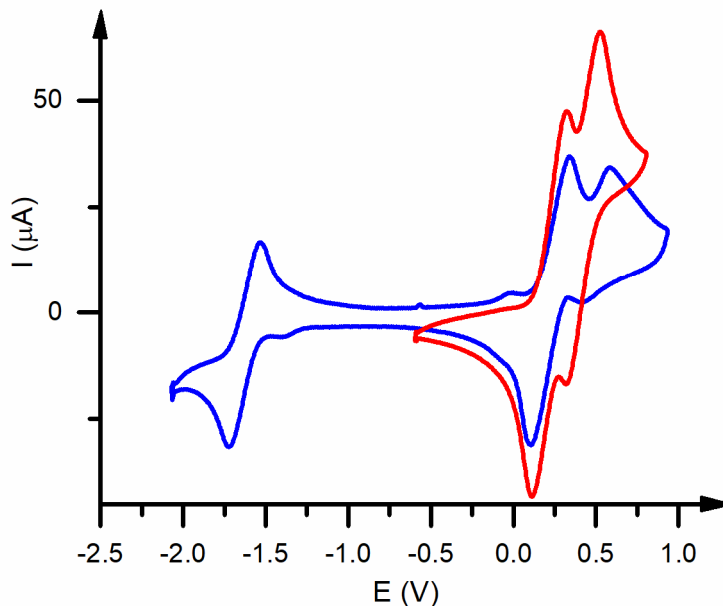
Изостављање другог оксидационог пика (O2 на 517 mV) узроковало је одсуство редукционог пика на 317 mV у волтамограму једињења **224a** доказујући да се O1 и R1 могу приписати једном редокс пару. Сходно томе, пикови O2 и R2 се могу повезати са другим редокс паром. Волтамограми једињења **224a** на вишим брзинама скенирања садрже пик R2, за разлику од оних снимљених на нижим брзинама скенирања (Слика 25, под в). Овај феномен дефинитивно указује на нестабилност оксидованих врста у раствору током времена. Узимајући у обзир реверзибилну оксидацију фероцена, први редокс пар се дефинитивно може приписати металоценској јединици. Са друге стране, порекло другог редукционог таласа је теже прецизно одредити. Како је највероватније повезан са редокс процесом у ком учествује хетероциклична јединица, претпостављамо да је главна електрофора атом азота у мосту у положају 4 [217, 218].



Слика 25. а) Циклични волтамограм ($v = 100 \text{ mVs}^{-1}$) једињења **224a**; б) Циклични волтамограми ($v = 100 \text{ mVs}^{-1}$) једињења **224a**, прозор потенцијала: $-0,592 - 0,406 \text{ V}$ (црвена линија) и $-0,594 - 0,805 \text{ V}$ (црна линија); в) Циклични волтамограми једињења **224a**: $v = 10 \text{ mVs}^{-1}$ (црвена линија), $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ (плава линија), $v = 100 \text{ mVs}^{-1}$ (црна линија), $v = 500 \text{ mVs}^{-1}$ (зелена линија).

Исти тренд је примећен и код осталих испитиваних једињења која показују два једноелектронска процеса у области позитивних потенцијала (одређиваних у односу на фероцен) без значајних разлика у односу на **224a**. Одступање је примећено код једињења **224к** и **225к** која једина показују различиту електроактивност у виду додатног

реверзибилног таласа у области негативних потенцијала (у односу на фероцен) узрокованог присуством електроактивне нитро-групе (Слика 26) [217, 218].



Слика 26. Циклични волтамограми једињења **224a** (црвена линија) и **225k** (плава линија).

Ради додатне упоредне анализе проучавали смо и редокс активност полазног акрилоилфероцена (**217**) као и азометинимина **210a**. За разлику од азометинимина који су електрохемијски неактивни, акрилоилфероцен је показао једноелектронски процес са карактеристичним оксидационим пиком на 380 mV. Ово је дало додатну потврду нашој претпоставци да је фероценска јединица електрофора заслужна за електрохемијску активност испитиваних производа, као и за њихову антиоксидативну активност [217, 218].

Експериментални део

4. Експериментални део

4.1. Опште напомене

Током истраживања су коришћени комерцијално доступни реагенси без претходног пречишћавања, са изузетком растварача који су дестиловани и сушени по уобичајеним процедурама [211, 217, 218].

Реакције су праћене хроматографијом на танком слоју силика-гела нанесеног на алуминијумску фолију (дебљина слоја 200 μm , Silica 60 F₂₅₄ Sigma-Aldrich). Хроматограми су потом визуелизовани под UV светлошћу на 254 nm. Хроматографија на стубу је извођена са силика-гелом 0,060–0,200 mm, 60 Å (Acros Organics) [211, 217, 218].

Добијена једињења су окарактерисана инфрацрвеним спектрима синиманим на *Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR* спектрометру. ¹H и ¹³C NMR су снимани у деутерисаном хлороформу на апарату *Varian Gemini 2000* (200 MHz), као и на *Bruker Advance III 400* спектрометру. Хемијска померања (δ ppm) су изражена у односу на тетраметилсилан (TMS) који је коришћен као интерни стандард. ¹H NMR подаци су дати на следећи начин: хемијска померања (δ ppm), мултиплицитет (s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мултиплет), константе купловања (Hz), интеграл и асигнација. ¹³C NMR подаци садрже вредности хемијских померања и асигнацију [211, 217, 218].

Масени спектри су снимани у позитивном режиму рефлектора (напон 20 kV) са одложеним периодом екстракције од 100 ns, на *Voyager DE Pro MALDI-TOF* масеном спектрометру опремљеним са пулсним (20 Hz) азотним ласером (337 nm). Спектри су добијени аутоматски у m/z опсегу 300–1000, са 500 ласерских снимака. Спектри су калибрисани постављањем пика СНСА (α -цијано-4-хидроксициметне киселине) матрикса за монизотропске масе протонованих јединки (379,0930, 190,0504 и 172,0395 Da). Дитранол и МТТР су коришћени као матрице. Дитранол је растворен у THF-у, а МТТР у ацетону, оба у концентрацијама 10 mg/ml. Узорци су растворени у ацетонитрилу у коначним концентрацијама од 10 mg/ml и постављени на MALDI циљну плочу у запремини од 0,5 μl . Узорци су анализирани са MALDI-TOF масеном спектрометријом, а истовремено су постављени на циљну плочу у запремини од 0,5 μl праћеним додатком 0,5 μl матрице, дитранола и/или мезотетракиса и анализирани MALDI-TOF масеном спектрометријом [217, 218].

Тачке топљења су одређиване на Mel-Temp апарату, без кориговања.

Микроанализе за угљеник и водоник су рађене на Carlo Erba 1106 microanalyzer апарату и добијени резултати су у складу са очекиваним вредностима.

За реакције које су вршене под дејством ултазвучних таласа коришћено је ултазвучно купатило *Elmasonic S30* (Elma, Немачка), френквенције 37 kHz, снаге 30 W. Реакције у микроталасном реактору, су извођене у киветама израђеним од кварцног стакла.

Коришћен је апарат *Microsynth* (произвођач: *Milestone*) опремљен контролорима снаге зрачења, температуре и притиска.

Електрохемијска мерења су вршена на собној температури у дихлорметану, под заштитном атмосфером аргона. Као помоћни електролит коришћен је тетрабутиламонијум-перхлорат (0,1 mol/l раствор Bu_4NClO_4 у дихлорметану). Мерења су вршена на *Autolab* потенциостату (PGSTAT 302N), произвођача *Eco Chemie*, при чему је коришћена ћелија са три електроде. Као радна електрода је коришћен диск од стакластог угљеника (пречник 2 mm). Платинска жица је коришћена као помоћна електрода, а као референтна Ag/AgCl електрода са дуплим зидом за неводене системе. Радна електрода је полирана пастом од алуминијум-оксида и испирана водом, ацетоном и дихлорметаном. Потенцијали су одређивани у односу на фероцен (редокс пар Fc^+/Fc) који је додаван у раствор приликом мерења [217, 218].

Спектрофотометријска мерења при одређивању антиоксидативне активности синтетисаних једињења рађена су на двозрачном UV-Vis спектрофотометру Halo DB-20S (Dynamica GmbH, Швајцарска).

4.2. Синтетички протоколи коришћени у дисертацији

4.2.1. Општа процедура за синтезу азометинимина

N,N'-Диклични азометинимини су добијени по процедурама познатим у литератури [212, 213, 242, 243]. У балон са раствором хидразина (20 mmol) у етанолу (20 ml) дода се метил-акрилат (22 mmol) и рефлуктује се 4 h на 70-80°C. Потом се етанол уклони дестилацијом под сниженим притиском, а остатак се раствори у метанолу (5 ml) и дода се бензалдехид (30 mmol). Смеша се меша 12 h. Након тога, дестилацијом под сниженим притиском се уклони метанол, а остатак се испере етром и осуши на Бихнеровом (Büchner) левку.

4.2.2. Општа процедура за синтезу енона

Синтеза енона је обухватала Friedel-Crafts-ово ациловање ароматичних једињења 3-хлорпропаноил-хлоридом и потом дехидрохалогеновање добијених 3-хлоркетона, према поступку који је такође описан у литератури [244]. У балон се сипају ароматично једињење (бензен/толуен/тиофен/2-метилтиофен/2-бромтиофен, 10 mmol) и дихлорметан (40 ml). Потом се укапава 3-хлорпропионил-хлорид (5 mmol) на 0°C и на крају дода AlCl_3 (5 mmol). Смеша се меша током ноћи на собној температури, а потом се реакциона смеша излије у 100 ml воде и производ екстрахује дихлорметаном (2 × 30 ml). Органски слојеви се споје, исперу засићеним раствором NaCl и суше изнад анхидрованог Na_2SO_4 . Растварач се упари, а сиров производ пречисти хроматографијом на стубу силика-гела (елуент *n*-хексан : етил-ацетат = 9:1). Добијени 3-хлоркетон се са хлороформом (10 ml) пренесе у Schlenk (Шленк) балон који је испуњен аргоном. Под инертном атмосфером се укапава триетиламин (1,7 ml). Смеша се меша током ноћи на собној температури, пренесе у левак за одвајање и потом испере са 2M HCl , H_2O , и засићеним растворима NaHCO_3 и NaCl (2 × 20 ml). Органски слој се осуши изнад анхидрованог Na_2SO_4 , растварач упари и остатак пречисти флеш хроматографијом на колони (силика-гел: елуент *n*-хексан : етил-ацетат =

6:1). Спектрални подаци добијених α,β -незасићених кетона су сагласни са литературним подацима [245].

4.2.3. Општа процедура за синтезу акрилоилфероцена

Акрилоилфероцен је добијен према процедури која је описана од стране наше групе [214]. У балону се раствори фероцен (30 mmol) у дихлорметану (150 ml). Потом се укапава 3-хлорпропионилхлорид (30 mmol) на 0°C и дода AlCl_3 (30 mmol). Смеша се меша током ноћи на собној температури. Након тога, садржај балона се излије у чашу са измрвљеним ледом, екстрахује са дихлорметаном и потом органски слој осуши изнад анхидрованог Na_2SO_4 . Добијено једињење (3-хлор-1-фероценилпропан-1-он) се пречисти флеш хроматографијом на колони (силика-гел: елуент толуол:етил-ацетат = 9:1). Добијеном производу се додају етанол (150 ml) и калијум-ацетат (20 mmol) и рефлуктује се на пешчаном купатилу 2,5 h. Етанол се потом уклони дестилацијом под сниженим притиском, а остатку се дода 100 ml воде и производ се екстрахује дихлорметаном (2×50 ml). Органски слојеви се споје и суше изнад анхидрованог Na_2SO_4 . Након што се растварач упари, сирови акрилоилфероцен се пречисти хроматографијом на стубу силика-гела (елуент толуол).

4.2.4. Општа процедура за синтезу пиразолопиразолоне

У балон од 25 ml се додају енон (0,5 mmol), азометинимин (0,6 mmol), катализатор (AlCl_3 или ZrCl_4 , 0,1 mmol) и дихлорметан (5,0 ml). Смеша се меша на собној температури током 48 h. Након тога, у балон се дода вода и добијени производ се екстрахује са дихлорметаном (2×20 ml). Растварач се потом уклони дестилацијом, а сирова, чврста смеша пречишћава хроматографијом на стубу силика-гела (елуент *n*-хексан : етил-ацетат = 1:1→2:3). Након прикупљања фракција, растварач је упарен на вакуум упаривачу, чиме је изолован жељени производ [211].

4.2.5. Општа процедура за синтезу фероценских деривата пиразолопиразолоне

У балон од 25 ml, дода се 120 mg (0,5 mmol) акрилоилфероцена, одговарајући азометинимин (0,6 mmol) и катализатор (AlCl_3 , 0,1 mmol) у 10 ml дихлорметана. Смеша се потом меша током 48 h. Након тога, у балон се дода вода и добијени производ се екстрахује са дихлорметаном (2×20 ml). Растварач се потом дестилује, а реакциона смеша се раздваја хроматографијом на колони (силика-гел, *n*-хексан : етил-ацетат = 1:1→2:3). Прикупљене фракције су потом концентрисане упаривањем растварача на вакуум упаривачу. У свим случајевима око 90% неизреагованог акрилоилфероцена је регенерисано [217, 218].

4.2.6. Општа процедура за синтезу пиразолопиразолоне са сирћетном киселином

У балон од 25 ml се додају енон (0,5 mmol), азометинимин (0,6 mmol) и сирћетна киселина (1 ml). Смеша се меша на собној температури током 12 h. Реакциона смеша се потом неутралише засићеним раствором NaHCO_3 , а добијени производ екстрахује дихлорметаном (2×20 ml) и органски слој испере водом. Растварач се потом уклони дестилацијом, а сирова, чврста смеша пречишћава хроматографијом на стубу силика-гела

(елуент *n*-хексан : етил-ацетат = 1:1→2:3). Након прикупљања фракција, растварач се упари на вакуум упаривачу, чиме се изолује жељени производ.

4.2.7. Општа процедура за синтезу пиразолопиразолоне у ултразвучном купатилу

У балон од 25 ml се додају енон (0,5 mmol), азометинимин (0,6 mmol) и сирћетна киселина (1 ml). Балон се потом постави у ултразвучно купатило и изложи дејству ултразвука током 6 h. Реакциона смеша се потом неутралише са zasiћеним раствором NaHCO₃, а добијени производ екстрахује дихлорметаном (2 × 20 ml) и органски раствор испере водом. Растварач се уклони дестилацијом, а сирова, чврста смеша пречишћава хроматографијом на стубу силика-гела (елуент *n*-хексан : етил-ацетат = 1:1→2:3). Након прикупљања фракција, растварач је упарен на вакуум упаривачу, чиме је изолован жељени производ.

4.2.8. Општа процедура за синтезу пиразолопиразолоне у микроталасном реактору

У тефлонску кивету се додају енон (0,5 mmol), азометинимин (0,6 mmol) и сирћетна киселина (0,5 ml). Кивета се потом зрачи у микроталасном реактору (100W) током 5 минута. Након што се кивета охлади на собну температуру, реакциона смеша се потом неутралише са zasiћеним раствором NaHCO₃, а добијени производ екстрахује дихлорметаном (2 × 20 ml) и органски раствор испере водом. Растварач се потом уклони дестилацијом, а сирова, чврста смеша пречишћава хроматографијом на стубу силика-гела (елуент *n*-хексан : етил-ацетат = 1:1→2:3). Након прикупљања фракција, растварач је упарен на вакуум упаривачу, чиме је изолован жељени производ.

4.3. Кристалографска испитивања

Рендгенструктурна анализа тестираних једињења је вршена на собној температури, помоћу апарата *Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire3 Gemini diffractometer*, који поседује CCD детектор са монохроматским извором зрачења Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Селекција података је рађена помоћу софтвера *CrysAlis software* [246]. Кристалне структуре су потом одређиване са директном методом помоћу SIR2002 [247], а потом сређене са SHELXL програмом [248]. Програми PARST [249], PLATON [250] и WinGX [251] су коришћени за геометријска израчунавања, а слике су потом обрађене са ORTEP-3 [252, 211, 217, 218].

4.4. Молекулско доковање

Анализе молекулским доковањем су вршене у циљу истраживања потенцијала синтетисаних једињења као антиинфламаторних агенаса. Кристална структура комплекса COX-2 са целекоксибом (PDB ID: 3LN1 резолуција 2,4 Å) је преузета са RSCB Protein Data Bank сајта. Једињења су докована у А ланац ензима у ком су додати поларни водоници и Gasteiger-ове шарже. Да би се идентификовала могућа активна једињења, положаји деривата **224a-љ**, **225a-e**, **225з,и** и **225к-љ**, након процедуре доковања су ранжирани на основу резултата доковања, тачније на основу афинитета везивања. Коришћени су *AutoDockTools-1.5.6* и *AutoDock Vina* софтвери [253] са подешавањем мреже величине 30, 30 и 30 дуж *x*-, *y*- и *z*-оса. Центар мреже је подешен на 30,0, -22,1 и -14,59 за сва једињења. Резултати су визуелизовани са *Discovery Studio 4.5* софтвером [218].

4.5. Биолошка испитивања

4.5.1. Антиоксидативна активност

4.5.1.1. Одређивање укупног антиоксидативног капацитета

За испитивање укупног антиоксидативног капацитета тестираних једињења коришћена је метода описана од стране научника Prieto (Прието), по којој је укупна антиоксидативна активност једињења праћена на основу формирања зеленог фосфат/Мо(V)-комплекса у киселим условима [254]. Укратко, 3 ml раствора реагенса (0,6 M сумпорна киселина, 28 mM натријум-фосфат и 4 mM амонијум-молибдат) су додати у 0,3 ml раствора једињења у метанолу. Смеше су инкубирани на 95°C током 90 min. Након хлађења на собној температури, апсорбанца раствора је мерена на 695 nm. Резултати су израчунати на основу стандардне праве аскорбинске киселине (AA) добијене истом процедуром. Укупни антиоксидативни капацитет је изражен као еквивалент аскорбинске киселине (mg AA/g једињења) [218].

4.5.1.2. Неутралисање DPPH• слободних радикала.

За одређивање способности неутралисање слободних радикала синтетисаних једињења коришћена је метода коју је описао Kummarasamy (Кумарасами) у свом раду [255]. Различите концентрације једињења у метанолу (2 ml) су помешане са истом запремином раствора DPPH• (80 µg/ml). Инкубација је вршена 30 min на собној температури и апсорбанца је мерена након тога на 517 nm. Бутиловани хидрокситолуен (ВНТ) и тролокс (6-хидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоксилна киселина) су коришћени као референтни стандарди. Процент неутралисања DPPH• слободних радикала (%) тестираних једињења је израчунат коришћењем следеће једначине:

$$\% \text{ неутрализације} = [(A_c - A_s) / A_c] \times 100,$$

при чему је A_c апсорбанца раствора DPPH• радикала у метанолу, а A_s апсорбанца реакционе смеше раствора DPPH• и узорка. IC₅₀ вредност, која је дефинисана као концентрација тестираног материјала која редукује 50% концентрације слободних радикала, је изражена у µmol/l помоћу сигмоидне „dose response“ криве обрадом помоћу софтвера OriginPro8 [218].

4.5.1.3. Способност неутрализације ABTS^{•+} радикала

Способност неутрализације ABTS^{•+} катјон радикала тестираних једињења је утврђивана помоћу методе коју је описао Re (Ре) са својим сарадницима [256]. ABTS^{•+} је генерисан у реакцији 7 mM раствора ABTS^{•+} [2,2'-азинобис(3-етилбензотиазолин-6-сумпорна киселина)-диамонијум-со] са 2,45 mM калијум-персулфатом. Смеша је остављена да стоји у мраку на собној температури 16 h пре употребе. Раствор ABTS^{•+} је разблажен са метанолом до постизања апсорбанце од 0,70±0,02 на 734 nm. У циљу одређивања степена неутралисања ABTS^{•+}, 100 µl раствора синтетисаних једињења у метанолу је додато у 900 µl раствора ABTS^{•+} и након 30 min мерена је апсорбанца на 734 nm. ВНТ и Тролокс су коришћени као референтни антиоксиданти. Контрола је рађена са

истом запремином без тестираних једињења или референтних антиоксиданта. Процент инхибиције ABTS^{•+} радикала за синтетисана једињења је рачуната по формули:

$$\% \text{ инхибиције} = [(A_c - A_s) / A_c] \times 100$$

где је A_c апсорбанца слепе пробе (раствор ABTS^{•+} без узорка), а A_s је апсорбанца тестираног узорка [218].

4.5.1.4. Статистичка анализа

Сви тестови антиоксидативне активности су вршени три пута, па су резултати приказани као средња вредност \pm стандардна девијација. IC₅₀ вредности су рачунате помоћу софтвера за анализу података OriginPro 8. Разлике између резултата су тестиране SPSS статистичким софтверским пакетом (верзија 13.0) помоћу (ANOVA) анализе. Значајне разлике у средњим вредностима су тестиране са LSD тестовима [218].

4.5.2. Антимикробна активност

4.5.2.1. Тестирани микроорганизми

Антибактеријска активност синтетисаних једињења је испитивана коришћењем АТСС култура које потичу из Института за јавно здравље, Крагујевац, Србија, као и из Лабораторије за микробиологију, Института за биологију, Природно-математичког факултета у Каргујевцу, Србија. Једињења су тестирана на панелу од осам микроорганизама: 4 бактеријске врсте *Escherichia coli* АТСС 25922, *Salmonella enteritidis* АТСС 13076, *Bacillus cereus* АТСС 10876 и *Staphylococcus aureus* АТСС 25923, као и исти број врста гљива *Candida albicans* АТСС 10231, *Aspergillus brasiliensis* АТСС 16404, *Penicillium canescens* FSB 24 и *Fusarium oxysporum* FSB 91. Бактеријске културе су чуване на +4°C и пресејаване су једном месечно. Бактеријске линије се засејавају на коси хранљиви агар, потом се инкубирају 24 h на 37°C. За пресејавање гљива користе се Sabouraud декстрозни агар (за *C. albicans*) и кромпир глукозни агар (за остале гљиве), при чему се инкубација врши 48-72 h на 28°C [217, 218].

4.5.2.2. Антибактеријска активност

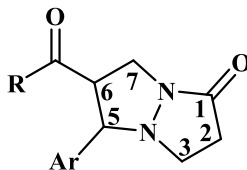
Минималне инхибиторне концентрације (МИК) тестираних једињења тј. минималне концентрације које су довољне да се спречи раст и развој коришћених микроорганизама су одређиване у складу са NCCLS препорукама [257]. За испитивање антибактеријске активности коришћена је микродилуциона метода са микротитарским плочама са 96 конусних јамица, а као подлога је употребљена Müller–Hinton-ова течна подлога (МНВ) [258]. Укратко, свеже бактеријске културе су суспендоване у 5% DMSO у стерилној води, а суспензије су потом подешене до густине $1,0 \times 10^6$ CFU/ml коришћењем колориметра (Iskra MA 9507, зелени филтер). Различите концентрације тестираних једињења и антибиотика (50 μ l), растворене у 5% DMSO, додате су у јамице које садрже 50 μ l МНВ, након чега су додати раствор индикатора ресазурина (10 μ l, 270 mg ресазурина у 40 ml стерилисане дестиловане воде) и 30 μ l МНВ у сваку јамицу. Коначно је у сваку јамицу додато по 10 μ l суспензија спора. За сваку бактеријску врсту је испитиван раст (позитивна контрола) и стерилност услова (контрола стерилности). При тестирању

нефероценских пиразолопиразолонa, као референтни антибиотик је коришћен тетрациклин. Еритромицин и ципрофлоксацин су коришћени као стандардни антибиотици за контролу осетљивости тестираних бактерија код тестова рађених на фероценским пиразолопиразолонима. Микротитарске плоче су инкубиране током 24 h на 37°C. Промена боје индикатора ресатурина из тамно љубичасте у розе или безбојну представља индикатор раста бактерија. Најнижа концентрација тестираних једињења која је изазвала значајну инхибицију раста бактерија, што се уочава као одсуство промене боје индикатора је дефинисана као МИК. Сви тестови су спроведени у три понављања [217, 218].

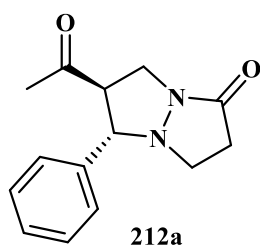
4.5.2.3. Антифунгална активност

Суспензија спора гљива је припремљена у 5% DMSO са подешавањем густине на 1×10^4 CFU/ml помоћу колориметра. Као и при одређивању антибактеријске активности, коришћена је микродилуциона метода за одређивање МИК. Тестирана једињења и антимицотици (50 μ l), припремљени у одговарајућој концентрацији, су додати у први ред плоча, а затим су прављена двострука разблажења узорка у јамицама која садрже 50 μ l Sabouraud-декстрозне течне подлоге (SDB). Потом је у јамице додато још 40 μ l SDB-а и 10 μ l суспензије спора гљивица. За сваку фунгалну врсту на микротитарским плочама постојала је контрола раста и контрола стерилности. Као стандардни антимицотици за тестиране гљиве коришћени су клотримазол, нистатин и кетоконазол. Плоче су инкубиране на 28°C током 48 h. Најниже концентрације без приметног раста гљива су дефинисане као МИК. Сви тестови су рађени у три понављања. У случају квасца *C. Albicans* суспензија спора се подешава на густину 1×10^6 CFU/ml, као подлога се користи Müller–Hinton-ова течна подлога, а микроплоче се инкубирају на 30°C током 24 h [218].

4.6. Спектроскопска карактеризација

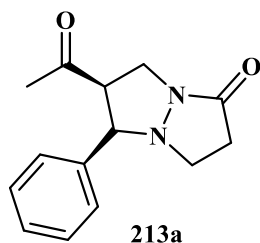


транс-6-Ацетил-5-фенилтетрахидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (212а):



Изолован хроматографијом на колони (SiO₂, *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, *R_f* = 0,10); 48 mg (39% принос – реакција катализована са AlCl₃), 43 mg (35% принос – реакција катализована са ZrCl₄); бледо жута, чврста супстанца; T_T = 90°C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,50 – 7,27 (m, 5H, Ph), 4,13 – 3,92 (m, 1H, H-6), 3,74 – 3,51 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,41 (ddd, *J* = 11,5, 9,4, 7,6 Hz, 1H, H-3b), 2,99 (ddd, *J* = 11,5, 9,0, 6,6 Hz, 1H, H-3a), 2,84 – 2,48 (m, 2H, H-2a и H-2b), 1,99 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 204,1 (CO), 172,9 (C-1), 136,5 (Ph), 128,5 (Ph), 128,2 (Ph), 127,5 (Ph), 70,5 (C-5), 61,7 (C-6), 45,3 (C-3), 42,7 (C-7), 30,7 (C-2), 29,8 (Me); IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3030, 2952, 1713, 1455, 1361, 1169, 750, 703; елементарна анализа, израчунато (%) за C₁₄H₁₆N₂O₂ (244,29): C 68,83, H 6,60; нађено: C 68,79, H 6,62 [211].

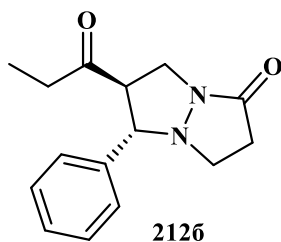
цис-6-Ацетил-5-фенилтетрахидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (213а):



Изолован хроматографијом на колони (SiO₂, *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, *R_f* = 0,05); 67 mg (55% принос – реакција катализована са AlCl₃), 66 mg (54% принос – реакција катализована са ZrCl₄); бела, чврста супстанца; T_T = 160°C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,53 – 7,26 (m, 5H, Ph), 4,04 – 3,71 (m, 4H, H-5, H-6, H-7a и H-7b), 3,54 (pseudo dt, *J* = 11,1, 8,2 Hz, 1H, H-3b), 2,91 (ddd, *J* = 11,1, 9,5, 6,9 Hz, 1H, H-3a), 2,71 (pseudo t, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-2a и H-2b), 1,52 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 205,4 (CO), 172,3 (C-1), 134,0 (Ph), 128,8 (Ph), 128,6 (Ph), 127,8 (Ph), 71,1 (C-5), 58,0 (C-6), 46,0 (C-3), 42,0 (C-7), 31,6 (C-2), 30,6 (Me); IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3062, 2966, 1709, 1699, 1458, 1357, 1175, 1090, 776, 712; елементарна анализа, израчунато за (%) C₁₄H₁₆N₂O₂ (244,29): C 68,83, H 6,60; нађено: C 68,80, H 6,63 [211].

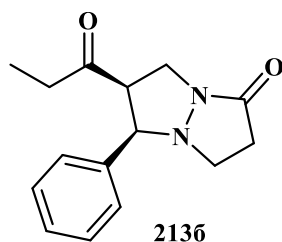
транс-6-Пропионил-5-фенилтетрахидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (212б):

Изолован хроматографијом на колони (SiO₂, *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, *R_f* = 0,10); 76 mg (59% принос – реакција катализована са AlCl₃), 79 mg (61% принос – реакција катализована са ZrCl₄); бледо жута, чврста супстанца; T_T = 80°C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,46 – 7,30 (m, 5H, Ph), 4,11 – 3,91 (m, 1H, H-6), 3,77 – 3,52 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,44 (ddd, *J* = 11,3, 9,2, 7,4 Hz, 1H, H-3b), 2,99 (ddd, *J* = 11,3, 8,5, 7,4 Hz, 1H, H-3a), 2,87 – 2,56 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,33 (dq, *J* = 18,4, 7,2 Hz, 1H, CHaHbCO), 2,14 (dq, *J* = 18,4,



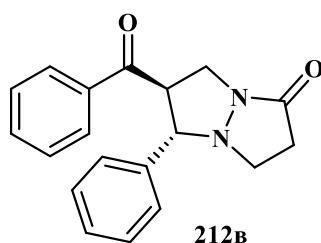
7,2 Hz, 1H, CHaHbCO), 0,96 (pseudo t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3CHaHb); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 207,3 (CO), 172,8 (C-1), 136,8 (Ph), 128,9 (Ph), 128,6 (Ph), 127,8 (Ph), 71,3 (C-5), 61,2 (C-6), 46,2 (C-3), 43,4 (C-7), 36,6 (CHaHbCO), 31,4 (C-2), 7,2 (CH_3CHaHb); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2967, 1708, 1458, 1350, 1323, 754, 706; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (258,32): C 69,74, H 7,02; нађено: C 69,77, H 6,99 [211].

цис-6-Пропионил-5-фенилтетрахидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213б):



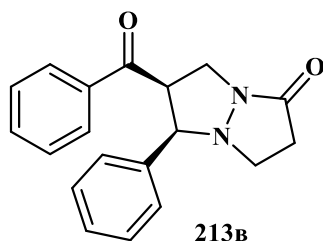
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 34 mg (26% принос – реакција катализована са AlCl_3), 30 mg (23% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_f = 137^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,43 – 7,25 (m, 5H, Ph), 3,96 – 3,69 (m, 4H, H-5, H-6, H-7a и H-7b), 3,54 (pseudo dt, $J = 11,0, 8,3$ Hz, 1H, H-3b), 2,90 (ddd, $J = 11,2, 9,2, 7,2$ Hz, 1H, H-3a), 2,72 (pseudo t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-2a и H-2b), 1,95 (dq, $J = 18,4, 7,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CHaHbCO}$), 1,56 (dq, $J = 18,4, 7,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CHaHbCO}$), 0,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3CHaHb); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 208,0 (CO), 172,5 (C-1), 134,3 (Ph), 128,8 (Ph), 128,7 (Ph), 128,1 (Ph), 71,5 (C-5), 57,2 (C-6), 46,1 (C-3), 42,2 (C-7), 37,3 (CHaHbCO), 31,8 (C-2), 6,96 (CH_3); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3063, 2979, 2940, 1705, 1457, 1345, 1211, 1119, 708; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (258,32): C 69,74, H 7,02; нађено: C 69,76, H 6,98 [211].

транс-6-Бензоил-5-фенилтетрахидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212в):



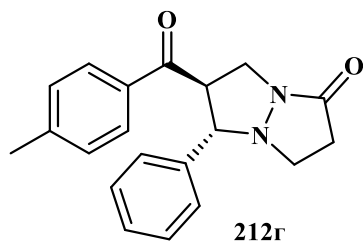
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 101 mg (66% принос – реакција катализована са AlCl_3), 92 mg (60% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бледо жута, чврста супстанца; $T_f = 154^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (dd, $J = 5,4, 3,5$ Hz, 2H, Ph), 7,54 – 7,28 (m, 8H, Ph), 4,30 (ddd, $J = 10,3, 8,8, 6,3$ Hz, 1H, H-6), 4,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-5), 4,00 (dd, $J = 11,3, 6,3$ Hz, 1H, H-7a), 3,76 (pseudo t, $J = 11,2$ Hz, 1H, H-7b), 3,51 (ddd, $J = 11,5, 9,3, 7,9$ Hz, 1H, H-3b), 3,07 (ddd, $J = 11,5, 9,1, 6,2$ Hz, 1H, H-3a), 2,95 – 2,54 (m, 2H, H-2a и H-2b); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 196,6 (CO), 173,6 (C-1), 137,1 (Ph), 135,7 (Ph), 133,6 (Ph), 128,7 (Ph), 128,6 (Ph), 128,4 (Ph), 128,3 (Ph), 127,7 (Ph), 70,7 (C-5), 57,3 (C-6), 45,8 (C-3), 44,7 (C-7), 31,0 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3060, 2950, 1702, 1677, 1596, 1449, 1347, 1282, 1203, 1009, 747, 702; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (306,36): C 74,49, H 5,92; нађено: C 74,51, H 5,90 [211].

цис-6-Бензоил-5-фенилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213в):



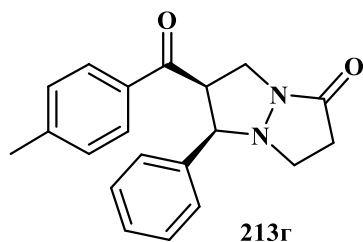
Изолван хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 38 mg (25% принос – реакција катализована са AlCl_3), 52 mg (34% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 167^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,56 – 7,42 (m, 2H, Ph), 7,40 – 7,30 (m, 1H, Ph), 7,24 – 7,17 (m, 2H, Ph), 7,16 – 7,11 (m, 2H, Ph), 7,07 – 6,98 (m, 3H, Ph), 4,70 (ddd, $J = 8,6, 7,7, 5,6$ Hz, 1H, H-6), 4,13 – 3,96 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,54 (dt, $J = 11,0, 8,1$ Hz, 1H, H-3b), 2,93 (ddd, $J = 11,1, 9,2, 7,0$ Hz, 1H, H-3a), 2,74 (pseudo t, $J = 8,3$ Hz, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 197,4 (CO), 172,7 (C-1), 136,9 (Ph), 134,0 (Ph), 132,6 (Ph), 128,4 (Ph), 128,2 (Ph), 128,1 (Ph), 128,0 (Ph), 127,9 (Ph), 72,2 (C-5), 51,9 (C-6), 46,3 (C-3), 42,8 (C-7), 31,8 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2962, 1701, 1677, 1459, 1448, 1215, 1085, 764, 704, 686; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (306,36): C 74,49, H 5,92; нађено: C 74,52, H 5,95 [211].

транс-6-(4-Метилбензоил)-5-фенилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212г):



Изолван хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 90 mg (56% принос – реакција катализована са AlCl_3), 88 mg (55% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бледо жута, чврста супстанца; $T_m = 127^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, Tol), 7,45 (dd, $J = 7,6, 2,1$ Hz, 2H, Ph), 7,34 – 7,25 (m, 3H, Ph), 7,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, Tol), 4,28 (ddd, $J = 10,2, 8,9, 6,3$ Hz, 1H, H-6), 4,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, H-5), 3,98 (dd, $J = 11,4, 6,3$ Hz, 1H, H-7b), 3,75 (pseudo t, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-7a), 3,51 (ddd, $J = 11,3, 9,4, 7,8$ Hz, 1H, H-3b), 3,07 (ddd, $J = 11,5, 9,1, 6,4$ Hz, 1H, H-3a), 2,93 – 2,55 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,35 (s, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 196,2 (CO), 173,4 (C-1), 144,6 (Tol), 137,2 (Ph), 133,2 (Tol), 129,3 (Tol), 128,6 (Ph), 128,4 (Tol), 128,2 (Ph), 127,7 (Ph), 70,7 (C-5), 57,1 (C-6), 45,9 (C-3), 44,8 (C-7), 31,1 (C-2), 21,5 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3031, 2961, 1709, 1663, 1605, 1350, 1250, 1182, 822, 767, 744, 706; елементарна анализа, израчунато за (%) $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (320,38): C 74,98, H 6,29; нађено: C 75,00, H 6,33 [211].

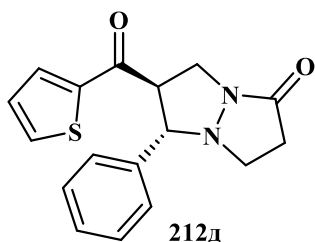
цис-6-(4-Метилбензоил)-5-фенилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213г):



Изолван хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 45 mg (28% принос – реакција катализована са AlCl_3), 26 mg (16% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 165^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, Tol), 7,23 – 6,90 (m, 7H, Ph и Tol), 4,67 (td, $J = 8,1, 5,6$ Hz, 1H, H-6), 4,14 – 3,92 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,54 (pseudo dt, $J = 11,0, 8,1$ Hz, 1H, H-3b), 2,94 (ddd, $J = 11,0, 9,1, 7,4$ Hz, 1H, H-3a), 2,74 (pseudo t, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-2a и H-2b), 2,28 (s, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 196,9 (CO), 172,6 (C-1), 143,5 (Tol), 134,5 (Tol), 134,0 (Ph), 128,7 (Ph или Tol), 128,5 (Ph или Tol),

128,3 (Ph), 128,2 (два пика која се преклапају од Tol и Ph), 72,3 (C-5), 51,7 (C-6), 46,4 (C-3), 42,9 (C-7), 31,9 (C-2), 21,4 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3030, 2963, 1707, 1674, 1607, 1343, 1212, 1086, 776, 705; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (320,38): C 74,98, H 6,29; нађено: C 74,96, H 6,30 [211].

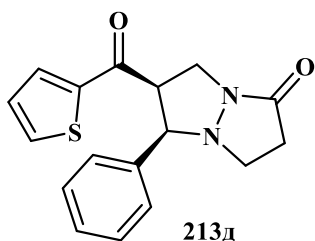
транс-6-(Тиофен-2-карбонил)-5-фенилтетрахиdropиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (212д):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 86 mg (55% принос – реакција катализована са AlCl_3), 84 mg (54% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бледо жута, чврста супстанца; $T_f = 191^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (dd, $J = 4,9, 1,1$ Hz, 1H, Th), 7,41 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 2H, Ph), 7,37 – 7,26 (m, 4H, Ph и Th), 6,99 (dd, $J = 4,9, 3,9$ Hz, 1H, Th), 4,20 – 4,07 (m, 2H, H-6 и H-7b), 3,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H-5),

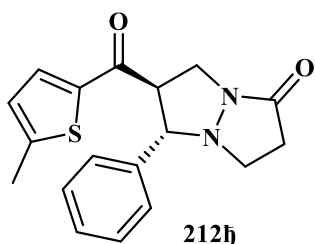
3,73 (pseudo t, $J = 9,9$ Hz, 1H, H-7a), 3,50 (ddd, $J = 11,6, 9,4, 7,7$ Hz, 1H, H-3b), 3,06 (ddd, $J = 11,6, 9,4, 6,3$ Hz, 1H, H-3a), 2,81 (ddd, $J = 17,2, 9,4, 7,7$ Hz, 1H, H-2b), 2,74 – 2,62 (m, 1H, H-2a); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 189,5 (CO), 173,4 (C-1), 143,4 (Th), 136,9 (Ph), 135,2 (Th), 132,8 (Th), 128,9 (Ph), 128,6 (Ph), 128,4 (Th), 127,8 (Ph), 71,4 (C-5), 58,6 (C-6), 46,1 (C-3), 44,9 (C-7), 31,3 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3088, 2954, 1690, 1646, 1415, 1355, 1242, 1218, 1088, 738, 697; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (312,39): C 65,36, H 5,16; нађено: C 65,34, H 5,19 [211].

цис-6-(Тиофен-2-карбонил)-5-фенилтетрахиdropиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (213д):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 53 mg (34% принос – реакција катализована са AlCl_3), 23 mg (15% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_f = 180^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dd, $J = 4,9, 1,1$ Hz, 1H, Th), 7,30 (dd, $J = 3,9, 1,1$ Hz, 1H, Th), 7,27 – 7,17 (m, 2H, Ph), 7,14 – 7,05 (m, 3H, Ph), 6,86 (dd, $J = 4,9, 3,9$ Hz, 1H, Th), 4,50 (td, $J = 8,3, 4,6$ Hz, 1H, H-6), 4,18 – 3,90 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,55 (dt, $J = 11,1, 8,1$ Hz, 1H, H-3b), 2,94 (ddd, $J = 11,1, 9,0, 7,1$ Hz, 1H, H-3a), 2,74 (pseudo t, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 189,6 (CO), 172,7 (C-1), 144,1 (Th), 134,1 (Th), 133,7 (Ph), 132,3 (Th), 128,3 (Ph), 128,2 (Ph), 128,1 (Ph), 127,5 (Th), 72,5 (C-5), 53,7 (C-6), 46,1 (C-3), 42,7 (C-7), 31,6 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3102, 2964, 1710, 1660, 1418, 1243, 1210, 1085, 832, 727, 704; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (312,39): C 65,36, H 5,16; нађено: C 65,40, H 5,17 [211].

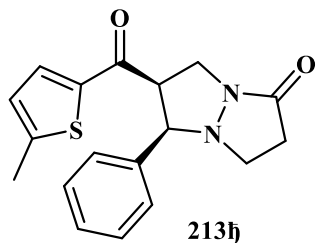
транс-6-(5-Метилтиофен-2-карбонил)-5-фенилтетрахиdropиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (212ђ):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 72 mg (44% принос – реакција катализована са AlCl_3), 88 mg (54% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бледо жута, чврста супстанца; $T_f = 125^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,47 – 7,26 (m, 5H, Ph), 7,11 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, 5-Me-Th), 6,66 (dd, $J = 3,8, 0,8$ Hz, 1H, 5-Me-Th), 4,19 – 4,02 (m, 2H, H-6 и H-7b), 3,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5), 3,79 – 3,61 (m, 1H, H-7a), 3,50

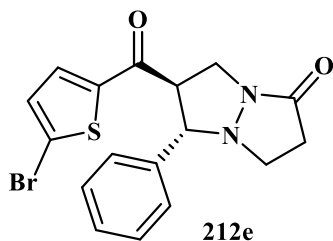
(ddd, $J = 11,4, 9,3, 7,5$ Hz, 1H, H-3b), 3,05 (ddd, $J = 11,4, 8,9, 6,8$ Hz, 1H, H-3a), 2,91 – 2,57 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,48 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 188,7 (CO), 173,0 (C-1), 151,3 (5-Me-Th), 141,0 (5-Me-Th), 136,9 (Ph), 133,2 (5-Me-Th), 128,6 (Ph), 128,3 (Ph), 127,6 (Ph), 126,9 (5-Me-Th), 71,3(C-5), 57,9(C-6), 46,0 (C-3), 44,8 (C-7), 31,3 (C-2), 15,9 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2956, 1699, 1637, 1449, 1345, 1260, 1084, 846, 823, 742, 701; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (326,41): C 66,23, H 5,56; нађено: C 66,26, H 5,59 [211].

цис-6-(5-Метилтиофен-2-карбонил)-5-фенилтетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213h):



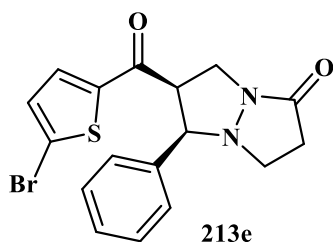
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 44 mg (27% принос – реакција катализована са AlCl_3), 36 mg (22% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 170^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,47 – 7,04 (m, 6H, Ph и 5-Me-Th), 6,54 (dd, $J = 3,8, 0,8$ Hz, 1H, 5-Me-Th), 4,43 (td, $J = 8,3, 4,7$ Hz, 1H, H-6), 4,17 – 3,84 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,55 (pseudo dt, $J = 10,9, 8,2$ Hz, 1H, H-3b), 2,93 (ddd, $J = 11,1, 9,0, 7,3$ Hz, 1H, H-3a), 2,74 (pseudo t, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-2a и H-2b), 2,38 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 189,0 (CO), 172,6 (C-1), 150,4 (5-Me-Th), 142,0 (5-Me-Th), 133,9 (Ph), 132,9 (5-Me-Th), 128,3 (Ph), 128,2 (Ph), 128,1 (Ph), 126,3 (5-Me-Th), 72,6 (C-5), 53,2 (C-6), 46,3 (C-3), 42,7 (C-7), 31,7 (C-2), 15,8 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2959, 1719, 1652, 1456, 1339, 1245, 1217, 1074, 842, 809; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (326,41): C 66,23, H 5,56; нађено: C 66,28, H 5,53 [211].

транс-6-(5-Бромтиофен-2-карбонил)-5-фенилтетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212e):



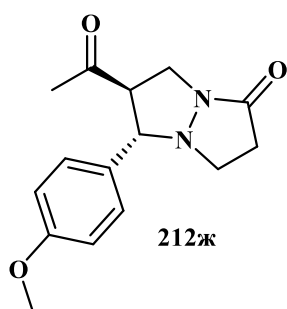
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 61 mg (31% принос – реакција катализована са AlCl_3), 65 mg (33% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бледо жута, чврста супстанца; $T_m = 155^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,29 (m, 5H, Ph), 6,98 – 6,91 (m, 2H, 5-Br-Th), 4,19 – 3,96 (m, 2H, H-6 и H-7b), 3,95 – 3,83 (m, 1H, H-5), 3,77 – 3,59 (m, 1H, H-7a), 3,51 (ddd, $J = 11,5, 9,4, 7,7$ Hz, 1H, H-3b), 3,05 (ddd, $J = 11,5, 9,0, 6,7$ Hz, 1H, H-3a), 2,93 – 2,57 (m, 2H, H-2a и H-2b); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 188,4 (CO), 173,3 (C-1), 144,7 (5-Br-Th), 136,6 (Ph), 132,8 (5-Br-Th), 131,3 (5-Br-Th), 128,9 (Ph), 128,6 (Ph), 127,7 (Ph), 124,4 (5-Br-Th), 71,6 (C-5), 58,0 (C-6), 45,9 (C-3), 44,7 (C-7), 31,2 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3091, 3072, 2956, 1688, 1642, 1410, 1354, 1255, 1087, 824, 743; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ (391,28): C 52,18, H 3,86; нађено: C 52,13, H 3,88 [211].

цис-6-(5-Бромотиофен-2-карбонил)-5-фенилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213е):



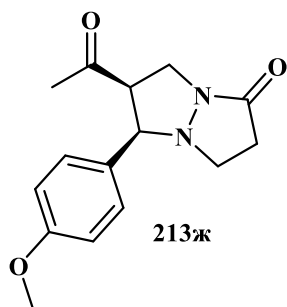
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 86 mg (44% принос – реакција катализована са AlCl_3), 84 mg (43% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_f = 200^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,26 – 7,07 (m, 5H, Ph), 6,99 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, 5-Br-Th), 6,82 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, 5-Br-Th), 4,37 (td, $J = 8,3, 4,4$ Hz, 1H, H-6), 4,15 – 3,87 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,56 (pseudo dt, $J = 11,1, 8,1$ Hz, 1H, H-3b), 2,93 (ddd, $J = 11,1, 9,3, 6,7$ Hz, 1H, H-3a), 2,81 – 2,61 (m, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 188,7 (CO), 173,0 (C-1), 145,6 (5-Br-Th), 133,6 (Ph), 132,4 (5-Br-Th), 130,7 (5-Br-Th), 128,6 (Ph), 128,4 (Ph), 128,3 (Ph), 123,3 (5-Br-Th), 72,5 (C-5), 53,3 (C-6), 46,1 (C-3), 42,7 (C-7), 31,6 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2958, 1716, 1655, 1414, 1339, 1321, 1232, 1216, 1079, 978, 841, 806; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ (391,28): C 52,18, H 3,86; нађено: C 52,14, H 3,85 [211].

транс-6-Ацетил-5-(4-метоксифенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212ж):



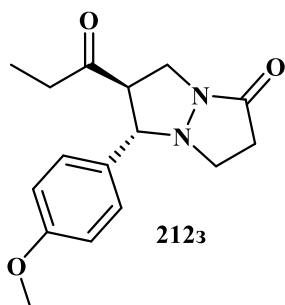
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 59 mg (43% принос – реакција катализована са AlCl_3), 41 mg (30% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бледо жута, чврста супстанца; $T_f = 93^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,41 – 7,30 (m, 2H, An), 7,01 – 6,85 (m, 2H, An), 4,12 – 3,92 (m, 1H, H-6), 3,82 (s, 3H, An), 3,66 – 3,52 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,41 (ddd, $J = 11,3, 9,2, 7,4$ Hz, 1H, H-3b), 2,98 (ddd, $J = 11,3, 8,5, 7,5$ Hz, 1H, H-3a), 2,86 – 2,54 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,00 (s, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 204,4 (CO), 172,8 (C-1), 159,9 (An), 129,0 (An), 128,4 (An), 114,3 (An), 70,8 (C-5), 62,1 (C-6), 55,2 (An), 45,8 (C-3), 42,9 (C-7), 31,3 (C-2), 30,2 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2957, 1705, 1511, 1365, 1245, 1172, 1029, 844; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (274,32): C 65,68, H 6,61; нађено: C 65,65, H 6,57 [211].

цис-6-Ацетил-5-(4-метоксифенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213ж):



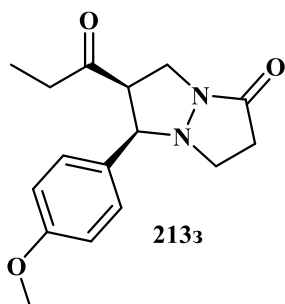
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 36 mg (26% принос – m реакција катализована са AlCl_3), 29 mg (21% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_f = 148^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,18 (m, 2H, An), 6,96 – 6,83 (m, 2H, An), 3,96 – 3,66 (m, 4H, H-5, H-6, H-7a и H-7b), 3,81 (s, 3H, An), 3,51 (dt, $J = 11,1, 7,1$ Hz, 1H, H-3b), 2,90 (ddd, $J = 11,1, 9,2, 7,3$ Hz, 1H, H-3b), 2,69 (pseudo t, $J = 8,3$ Hz, 2H, H-2a и H-2b), 1,57 (s, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 205,8 (CO), 172,5 (C-1), 159,9 (An), 129,2 (An), 125,8 (An), 114,4 (An), 70,9 (C-5), 58,0 (C-6), 55,2 (An), 46,0 (C-3), 42,1 (C-7), 31,8 (C-2), 31,0 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2950, 2839, 1714, 1615, 1516, 1352, 1258, 1173, 1028, 837, 812; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (274,32): C 65,68, H 6,61; нађено: C 65,66, H 6,59 [211].

транс-5-(4-Метоксифенил)-6-пропионилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212з):



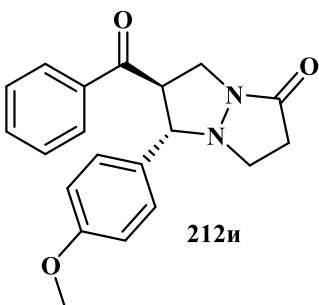
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 76 mg (53% принос – реакција катализована са AlCl_3), 78 mg (54% принос – реакција катализована са ZrCl_4), жута уљана супстанца; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,40 – 7,25 (m, 2H, An), 6,98 – 6,84 (m, 2H, An), 4,12 – 3,90 (m, 1H, H-5, H-6), 3,82 (s, 3H, An), 3,67 – 3,50 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,41 (ddd, $J = 11,2, 9,1, 7,3$ Hz, 1H, H-3b), 2,98 (ddd, $J = 11,2, 8,5, 7,7$ Hz, 1H, H-3a), 2,86 – 2,55 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,31 (dq, $J = 18,3, 7,2$ Hz, 1H, CHaHbCO), 2,13 (dq, $J = 18,3, 7,2$ Hz, 1H, CHaHbCO), 0,95 (pseudo t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3CHaHb); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 207,4 (CO), 172,6 (C-1), 159,8 (An), 128,9 (An), 128,3 (An), 114,3 (An), 71,1 (C-5), 61,1(C-6), 55,2(An), 46,0 (C-3), 43,3 (C-7), 36,7 (CHaHbCO), 31,5 (C-2), 7,2 (CH_3CHaHb); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2938, 1716, 1515, 1250, 1177, 1031, 835; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (288,34): C 66,65, H 6,99; нађено: C 66,69, H 7,01 [211].

цис-5-(4-Метоксифенил)-6-пропионилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213з):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 40 mg (28% принос – реакција катализована са AlCl_3), 32 mg (22% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 145^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,27 – 7,14 (m, 2H, An), 6,96 – 6,83 (m, 2H, An), 3,81 (s, 3H, An), 3,96 – 3,66 (m, 4H, H-5, H-6, H-7a и H-7b), 3,50 (ddd, $J = 11,1, 10,5, 4,3$ Hz, 1H, H-3b), 2,88 (ddd, $J = 11,1, 9,5, 7,1$ Hz, 1H, H-3a), 2,70 (pseudo t, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-2a и H-2b), 1,97 (dq, $J = 18,3, 7,2$ Hz, 1H, CHaHbCO), 1,62 (dq, $J = 18,4, 7,2$ Hz, 1H, CHaHbCO), 0,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3CHaHb); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 208,2(CO), 172,4 (C-1), 159,9 (An), 129,3 (An), 125,9 (An), 114,2 (An), 71,0 (C-5), 57,0 (C-6), 55,2 (An), 46,0 (C-3), 42,2 (C-7), 37,4 (CHaHbCO), 31,8(C-2), 7,1 (CH_3CHaHb); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2956, 1715, 1687, 1512, 1253, 1118, 1036, 833; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (288,34): C 66,65, H 6,99; нађено: C 66,67, H 7,02 [211].

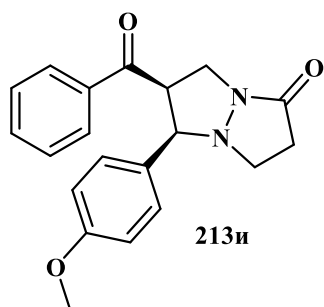
транс-6-Бензоил-5-(4-метоксифенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212и):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 102 mg (61% принос – реакција катализована са AlCl_3), 114 mg (68% принос – реакција катализована са ZrCl_4); жута уљана супстанца; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,81 – 7,68 (m, 2H, Ph), 7,57 – 7,44 (m, 1H, Ph), 7,43 – 7,30 (m, 4H, An и Ph), 6,92 – 6,79 (m, 2H, An), 4,30 (ddd, $J = 10,2, 9,0, 6,4$ Hz, 1H, H-6), 4,13 – 3,90 (m, 2H, H-5 и H-7a), 3,76 (s, 3H, An), 3,88 – 3,65 (m, 1H, H-7b), 3,48 (ddd, $J = 11,5, 9,5, 7,8$ Hz, 1H, H-3b), 3,06 (ddd, $J = 11,5, 9,2, 6,2$ Hz, 1H, H-3a), 2,92 – 2,52 (m, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 196,7 (CO), 173,5 (C-1), 159,4 (An), 135,6 (Ph), 133,4 (An), 128,8 (An), 128,7 (Ph), 128,5 (Ph), 128,2 (Ph), 114,0 (An), 70,3 (C-5), 57,0 (C-6), 55,0 (An),

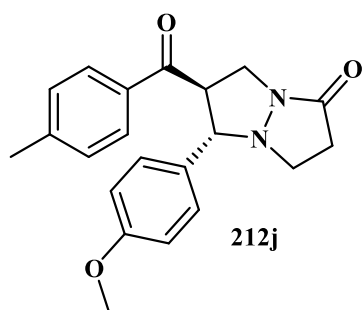
45,5 (C-3), 44,5 (C-7), 30,9 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2929, 2834, 1678, 1515, 1449, 1252, 1220, 1174, 1036, 837, 705; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (336,38): C 71,41, H 5,99; нађено: C 71,39, H 6,02 [211].

цис-6-Бензоил-5-(4-метоксифенил)-тетрахидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213и):



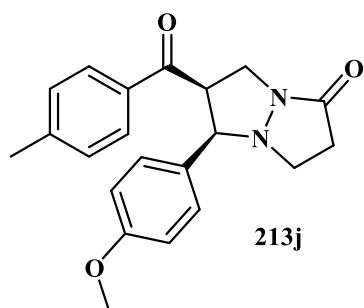
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 62 mg (37% принос – реакција катализована са AlCl_3), 50 mg (30% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 157^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,56 – 7,47 (m, 2H, Ph), 7,39 – 7,28 (m, 1H, Ph), 7,27 – 7,15 (m, 2H, Ph), 7,09 – 6,99 (m, 2H, An), 6,62 – 6,51 (m, 2H, An), 4,66 (dt, $J = 8,7, 6,7$ Hz, 1H, H-6), 4,13 – 3,96 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,64 (s, 3H, An), 3,51 (pseudo dt, $J = 11,2, 8,0$ Hz, 1H, H-3b), 2,92 (ddd, $J = 11,1, 9,1, 7,0$ Hz, 1H, H-3a), 2,72 (pseudo t, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 197,6 (CO), 172,7 (C-1), 159,5 (An), 137,0 (Ph), 132,7 (Ph), 129,6 (An), 128,1 (Ph), 128,0 (Ph), 125,8 (An), 113,6 (An), 71,7 (C-5), 55,1 (An), 51,9 (C-6), 46,1 (C-3), 42,7 (C-7), 31,8 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2947, 2836, 1702, 1677, 1513, 1341, 1247, 1211, 1175, 1033, 823, 717, 690; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (336,38): C 71,41, H 5,99; нађено: C 71,36, H 6,00 [211].

транс-5-(4-Метоксифенил)-6-(4-метилбензоил)-тетрахидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212j):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 100 mg (57% принос – реакција катализована са AlCl_3), 96 mg (55% принос – реакција катализована са ZrCl_4); жута уљана супстанца; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, Tol), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, An), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, Tol), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, An), 4,39 – 4,14 (m, 1H, H-6), 4,14 – 3,89 (m, 2H, H-5 и H-7b), 3,77 (s, 3H, An), 3,75 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-7a), 3,48 (ddd, $J = 11,4, 9,4, 6,3$ Hz, 1H, H-3b), 3,06 (ddd, $J = 11,4, 9,1, 6,3$ Hz, 1H, H-3a), 2,91 – 2,53 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,35 (s, 3H, Tol); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 196,2 (CO), 173,3 (C-1), 159,4 (An), 144,4 (Tol), 133,2 (Tol), 129,2 (Tol), 128,8 (An), 128,8 (An), 128,3 (Tol), 114,0 (An), 70,4 (C-5), 56,9 (C-6), 55,0 (An), 45,6 (C-3), 44,6 (C-7), 31,0 (C-2), 21,4 (Tol); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2952, 1683, 1607, 1514, 1249, 1179, 1033, 831; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (350,41): C 71,98, H 6,33; нађено: C 72,00, H 6,37 [211].

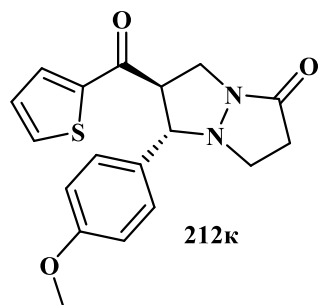
цис-5-(4-Метоксифенил)-6-(4-метилбензоил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213j):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 56 mg (32% принос – реакција катализована са AlCl_3), 33 mg (19% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 145^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, Tol), 7,12 – 6,90 (m, 4H, An и Tol), 6,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, An), 4,63 (dd, $J = 15,4, 6,7$ Hz, 1H, H-6), 4,12 – 3,93 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,65 (s, 3H, An), 3,50 (ddd, $J = 10,9, 8,0, 5,9$ Hz, 1H, H-3b), 2,92 (ddd, $J = 11,0, 9,2, 7,1$ Hz, 1H, H-3a), 2,71 (pseudo t,

$J = 8,2$ Hz, 2H, H-2a и H-2b), 2,29 (s, 3H, Tol); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 197,0 (CO), 172,5 (C-1), 159,4 (An), 143,5 (Tol), 134,5 (Tol), 129,6 (An), 128,6 (Tol), 128,2 (Tol), 125,9 (An), 113,6 (An), 71,7 (C-5), 55,0 (An), 51,7 (C-6), 46,1 (C-3), 42,8 (C-7), 31,8 (C-2), 21,4 (Tol); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2952, 1713, 1672, 1608, 1341, 1245, 1208, 1035, 826; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (350,41): C 71,98, H 6,33; нађено: C 72,01, H 6,37 [211].

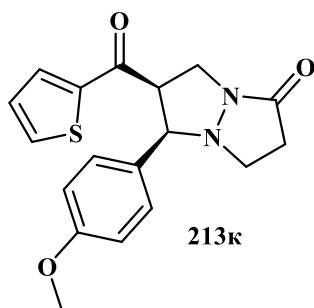
транс-5-(4-Метоксифенил)-6-(тиофен-2-карбонил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212к):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 82 mg (48% принос – реакција катализована са AlCl_3), 79 mg (46% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бледо жута, чврста супстанца; $T_m = 160^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,70 – 7,57 (m, 1H, Th), 7,39 – 7,29 (m, 3H, An и Th), 7,04 – 6,96 (m, 1H, Th), 6,91 – 6,79 (m, 2H, An), 4,26 – 4,00 (m, 2H, H-6 и H-7b), 3,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-5), 3,80 – 3,64 (m, 4H, H-7a и An), 3,48 (ddd, $J = 11,4, 9,3, 7,6$ Hz, 1H, H-3b), 3,04 (ddd, $J = 11,4, 9,0, 6,6$ Hz, 1H, H-3a), 2,91 – 2,52 (m, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$

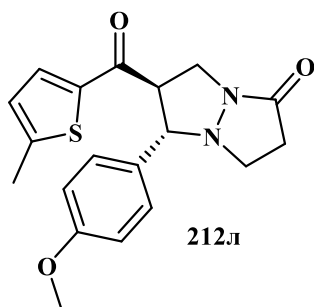
(50 MHz, CDCl_3) δ 189,4 (CO), 173,1 (C-1), 159,6 (An), 143,2 (Th), 134,9 (Th), 132,6 (Th), 128,8 (An), 128,4 (Th), 128,1 (An), 114,1 (An), 71,0 (C-5), 58,3 (C-6), 55,1 (An), 45,7 (C-3), 44,6 (C-7), 31,1 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3075, 2955, 1687, 1649, 1614, 1515, 1415, 1357, 1248, 1174, 1037, 846, 755, 730; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (342,41): C 63,14, H 5,30; нађено: C 63,09, H 5,35 [211].

цис-5-(4-Метоксифенил)-6-(тиофен-2-карбонил)-тетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213к):



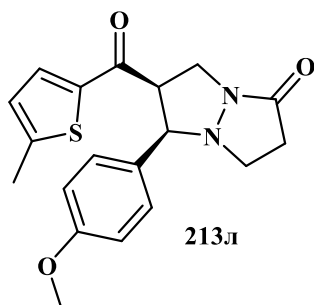
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 53 mg (31% принос – реакција катализована са AlCl_3), 68 mg (40% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 154^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (dd, $J = 4,9, 1,0$ Hz, 1H, Th), 7,31 (dd, $J = 3,9, 1,0$ Hz, 1H, Th), 7,20 – 7,08 (m, 2H, An), 6,89 (dd, $J = 4,9, 3,9$ Hz, 1H, Th), 6,71 – 6,58 (m, 2H, An), 4,45 (td, $J = 8,3, 4,9$ Hz, 1H, H-6), 4,15 – 3,91 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,67 (s, 3H, An), 3,53 (pseudo dt, $J = 11,1, 8,3$ Hz, 1H, H-3b), 2,93 (ddd, $J = 11,1, 8,9, 7,3$ Hz, 1H, H-3a), 2,73 (pseudo t, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 189,9 (CO), 172,8 (C-1), 159,4 (An), 144,2 (Th), 134,1 (Th), 132,3 (Th), 129,5 (An), 127,6 (An), 125,6 (Th), 113,6 (An), 72,0 (C-5), 55,0 (An), 53,7 (C-6), 46,0 (C-3), 42,6 (C-7), 31,6 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3086, 2962, 1702, 1652, 1612, 1516, 1417, 1354, 1249, 1033, 843; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (342,41): C 63,14, H 5,30; нађено: C 63,12, H 5,31 [211].

транс-5-(4-Метоксифенил)-6-(5-метилтиофен-2-карбонил)-тетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212л):



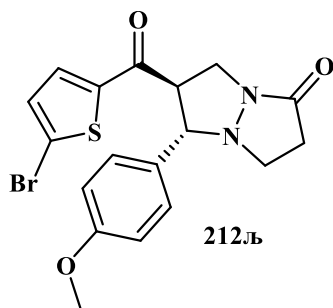
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 89 mg (50% принос – реакција катализована са AlCl_3), 94 mg (53% принос – реакција катализована са ZrCl_4); жута уљана супстанца; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,28 (m, 2H, An), 7,12 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, 5-Me-Th), 6,90 – 6,80 (m, 2H, An), 6,66 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, 5-Me-Th), 4,19 – 4,00 (m, 2H, H-6 и H-7b), 3,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-5), 3,80 – 3,56 (m, 4H, An и H-7a), 3,46 (ddd, $J = 11,3, 9,3, 7,5$ Hz, 1H, H-3b), 3,02 (ddd, $J = 11,4, 8,9, 6,8$ Hz, 1H, H-3a), 2,89 – 2,56 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,46 (s, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 188,8 (CO), 172,9 (C-1), 159,5 (An), 151,2 (5-Me-Th), 141,1 (5-Me-Th), 133,2 (5-Me-Th), 128,8 (An), 128,5 (An), 126,8 (5-Me-Th), 114,0 (An), 71,0 (C-5), 57,7 (C-6), 55,0 (An), 45,8 (C-3), 44,7 (C-7), 31,2 (C-2), 15,8 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3066, 2956, 1700, 1652, 1613, 1515, 1452, 1249, 1032, 809, 733; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (356,44): C 64,02, H 5,66; нађено: C 63,98, H 5,64 [211].

цис-5-(4-Метоксифенил)-6-(5-метилтиофен-2-карбонил)-тетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213л):



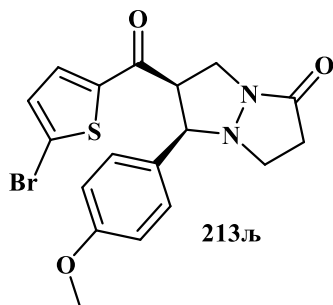
62 mg (35% принос – реакција катализована са AlCl_3), 53 mg (30% принос – реакција катализована са ZrCl_4), међутим једињење **цис-213л** није изоловано чисто, иако је раздвојено од **транс-212л** хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1) [211].

транс-6-(5-Бромотиофен-2-карбонил)-5-(4-метоксифенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212љ):



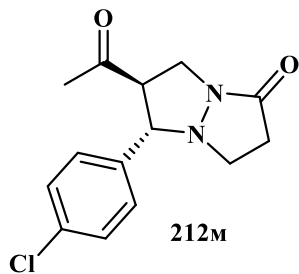
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 65 mg (31% принос – реакција катализована са AlCl_3), 88 mg (42% принос – реакција катализована са ZrCl_4); жута уљана супстанца; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,25 (m, 2H, An), 6,97 (pseudo q, $J = 4,1$ Hz, 2H, 5-Br-Th), 6,92 – 6,80 (m, 2H, An), 4,20 – 3,96 (m, 2H, H-6 и H-7b), 3,79 (s, 3H, An), 3,91 – 3,56 (m, 2H, H-5 и H-7a), 3,47 (ddd, $J = 11,5, 9,4, 7,6$ Hz, 1H, H-3b), 3,03 (ddd, $J = 11,5, 8,8, 6,7$ Hz, 1H, H-3a), 2,89 – 2,56 (m, 2H, H-2a и H-2b); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 188,5 (CO), 173,2 (C-1), 159,8 (An), 144,8 (5-Br-Th), 132,8(5-Br-Th), 131,3 (5-Br-Th), 128,9 (An), 128,3 (An), 124,3(5-Br-Th), 114,2 (An), 71,3(C-5), 57,8 (C-6), 55,2 (An), 45,7(C-3), 44,5 (C-7), 31,2 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3083, 2957, 1699, 1658, 1612, 1514, 1412, 1249, 1178, 1032, 808, 734; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ (421,31): C 51,31, H 4,07; нађено: C 51,28, H 4,11 [211].

цис-6-(5-Бромотиофен-2-карбонил)-5-(4-метоксифенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213љ):



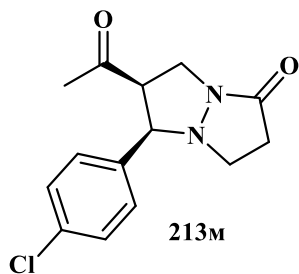
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 93 mg (44% принос – реакција катализована са AlCl_3), 78 mg (37% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_f = 185^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,19 – 7,07 (m, 2H, An), 7,00 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, 5-Br-Th), 6,85 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, 5-Br-Th), 6,75 – 6,64 (m, 2H, An), 4,31 (td, $J = 8,3, 4,6$ Hz, 1H, H-6), 4,14 – 3,88 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,71 (s, 3H, An), 3,53 (pseudo dt, $J = 11,1, 8,8$ Hz, 1H, H-3b), 2,92 (ddd, $J = 11,0, 9,1, 6,9$ Hz, 1H, H-3a), 2,73 (pseudo t, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-2a и H-2b); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 188,9 (CO), 173,1 (C-1), 159,8 (An), 145,7 (5-Br-Th), 132,4 (5-Br-Th), 130,8 (5-Br-Th), 129,6 (An), 125,4 (An), 123,3 (5-Br-Th), 113,9 (An), 72,1 (C-6), 55,2 (An), 53,4 (C-5), 46,0 (C-3), 42,7 (C-7), 31,6 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2954, 1717, 1656, 1615, 1515, 1414, 1339, 1253, 1232, 1080, 1035, 809; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ (421,31): C 51,31, H 4,07; нађено: C 51,27, H 4,09 [211].

транс-6-Ацетил-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212м):



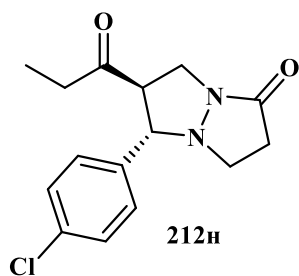
Изолован хроматографијом на колони (SiO₂, *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, *R_f* = 0,10); 91 mg (65% принос – реакција катализована са AlCl₃), 93 mg (67% принос – реакција катализована са ZrCl₄); бледо жута, чврста супстанца; T_г = 138°C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,58 – 7,10 (m, 4H, *p*-Cl-Ph), 4,00 (dd, *J* = 10,3, 5,5 Hz, 1H, H-6), 3,79 – 3,51 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,45 (ddd, *J* = 11,5, 5,8, 4,1 Hz, 1H, H-3b), 2,98 (ddd, *J* = 11,5, 8,6, 6,9 Hz, 1H, H-3a), 2,86 – 2,50 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,05 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 204,0 (CO), 173,2 (C-1), 135,5 (*p*-Cl-Ph), 134,3 (*p*-Cl-Ph), 129,1 (*p*-Cl-Ph), 129,0 (*p*-Cl-Ph), 69,7 (C-5), 62,2 (C-5), 45,8 (C-3), 43,1 (C-7), 31,0 (C-2), 30,0 (Me); IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2957, 2941, 1702, 1362, 1173, 1086, 842; елементарна анализа, израчунато (%) за C₁₆H₂₁ClN₂O₂ (308,80): C 62,23, H 6,85; нађено: C 62,23, H 6,86 [211].

цис-6-Ацетил-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213м):



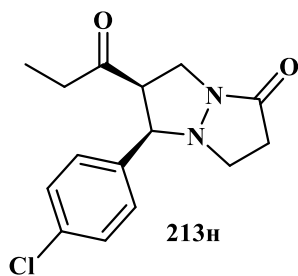
Изолован хроматографијом на колони (SiO₂, *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, *R_f* = 0,05) 40 mg (29% принос – реакција катализована са AlCl₃), 32 mg (23% принос – реакција катализована са ZrCl₄); бела, чврста супстанца; T_г = 163°C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,20 (m, 4H, *p*-Cl-Ph), 4,03 – 3,70 (m, 4H, H-5, H-6, H-7a и H-7b), 3,54 (pseudo dt, *J* = 10,9, 8,1 Hz, 1H, H-3b), 2,90 (ddd, *J* = 11,0, 9,0, 7,4 Hz, 1H, H-3a), 2,71 (pseudo t, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-2a и H-2b), 1,59 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 205,2 (CO), 172,5 (C-1), 134,6 (*p*-Cl-Ph), 132,7 (*p*-Cl-Ph), 129,3 (*p*-Cl-Ph), 129,1 (*p*-Cl-Ph), 70,4 (C-5), 58,0 (C-6), 46,0 (C-3), 42,2 (C-7), 31,5 (C-2), 30,9 (Me); IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2963, 1723, 1710, 1490, 1350, 1322, 1175, 1089, 828; елементарна анализа, израчунато (%) за C₁₆H₂₁ClN₂O₂ (308,80): C 62,23, H 6,85; нађено: C 62,25, H 6,88 [211].

транс-6-Пропионил-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212н):



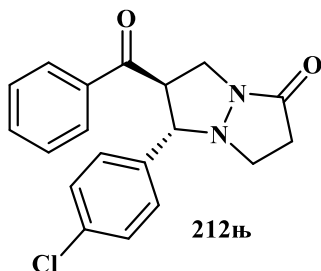
Изолован хроматографијом на колони (SiO₂, *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, *R_f* = 0,10); 84 mg (57% принос – реакција катализована са AlCl₃), 92 mg (63% принос – реакција катализована са ZrCl₄); бледо жута, чврста супстанца; T_г = 100°C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,59 – 7,03 (m, 4H, *p*-Cl-Ph), 3,96 (td, *J* = 5,8, 1,5 Hz, 1H, H-6), 3,79 – 3,51 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,45 (ddd, *J* = 11,3, 6,3, 4,6 Hz, 1H, H-3b), 2,98 (ddd, *J* = 11,3, 8,6, 7,0 Hz, 1H, H-3a), 2,86 – 2,56 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,38 (dq, *J* = 18,4, 7,3 Hz, 1H, CH₃CHaHbCO), 2,18 (dq, *J* = 18,4, 7,2 Hz, 1H, CH₃CHaHbCO), 0,98 (pseudo t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃CHaHb); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 207,0 (CO), 173,0 (C-1), 135,5 (*p*-Cl-Ph), 134,2 (*p*-Cl-Ph), 129,0 (*p*-Cl-Ph), 129,0 (*p*-Cl-Ph), 70,0 (C-5), 61,2 (C-6), 45,8 (C-3), 43,4 (C-7), 36,4 (CHaHbCO), 31,1 (C-2), 7,1 (CH₃CHaHb); IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2977, 2943, 1720, 1707, 1489, 1350, 1090, 828; елементарна анализа, израчунато (%) за C₁₇H₂₃ClN₂O₂ (322,83): C 63,25, H 7,18; нађено: C 63,23, H 7,18 [211].

цис-6-Пропионил-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213н):



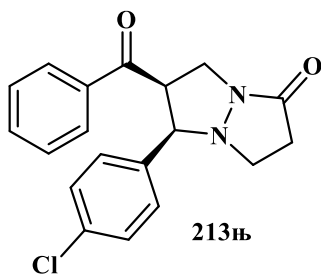
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 31 mg (21% принос – реакција катализована са AlCl_3), 41 mg (28% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 182^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,48 – 7,15 (m, 4H, *p*-Cl-Ph), 4,01 – 3,69 (m, 4H, H-5, H-6, H-7a и H-7b), 3,52 (dt, $J = 10,6, 7,9$ Hz, 1H, H-3b), 3,04 – 2,78 (m, 1H, H-3a), 2,78 – 2,60 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,01 (dq, $J = 18,2, 7,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CHaHbCO}$), 1,64 (dq, $J = 18,4, 7,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CHaHbCO}$), 0,64 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3CHaHb); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 207,8 (CO), 172,5 (C-1), 134,6 (*p*-Cl-Ph), 132,9 (*p*-Cl-Ph), 129,5 (*p*-Cl-Ph), 129,0 (*p*-Cl-Ph), 70,7 (C-5), 57,1 (C-6), 46,1 (C-3), 42,4 (C-7), 37,5 (CHaHbCO), 31,6 (C-2), 7,0 (CH_3CHaHb); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2958, 2935, 1716, 1684, 1366, 1206, 1119, 1090, 822; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (322,83): C 63,25, H 7,18; нађено: C 63,21, H 7,15 [211].

транс-6-Бензоил-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212њ):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 99 mg (58% принос – реакција катализована са AlCl_3), 130 mg (76% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бледо жута, чврста супстанца; $T_m = 160^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, *p*-Cl-Ph), 7,53 – 7,37 (m, 1H, Ph), 7,37 – 7,24 (m, 4H, Ph и *p*-Cl-Ph), 7,19 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 2H, Ph), 4,24 – 4,07 (m, 1H, H-6), 4,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-5), 3,86 (dd, $J = 11,4, 6,3$ Hz, 1H, H-7b), 3,67 (pseudo t, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-7a), 3,42 (td, $J = 10,3, 1,4$ Hz, 1H, H-3b), 2,96 (td, $J = 9,9, 7,1$ Hz, 1H, H-3a), 2,83 – 2,44 (m, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 196,3 (CO), 173,6 (C-1), 135,7 (Ph), 135,4 (*p*-Cl-Ph), 133,9 (*p*-Cl-Ph), 133,6 (Ph), 129,0 (*p*-Cl-Ph), 128,7 (Ph), 128,6 (*p*-Cl-Ph), 128,2 (Ph), 69,5 (C-5), 57,2 (C-6), 45,6 (C-3), 44,6 (C-7), 30,7 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2951, 1686, 1679, 1597, 1489, 1357, 1285, 1216, 1091, 1015, 703; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (370,87): C 68,01, H 6,25; нађено: C 67,99, H 6,21 [211].

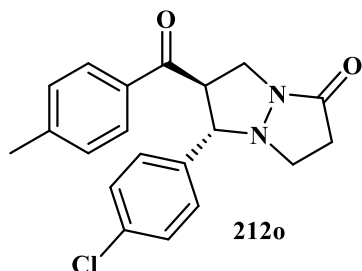
цис-6-Бензоил-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213њ):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 65 mg (38% принос – реакција катализована са AlCl_3), 34 mg (20% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 195^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, Ph), 7,41 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ph), 7,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, Ph), 7,04 (q, $J = 8,5$ Hz, 4H, *p*-Cl-Ph), 4,85 – 4,55 (m, 1H, H-6), 4,23 – 3,86 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,54 (pseudo dt, $J = 10,7, 8,3$ Hz, 1H, H-3b), 3,02 – 2,82 (m, 1H, H-3a), 2,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 197,2 (CO), 172,9 (C-1), 136,9 (Ph), 134,1 (*p*-Cl-Ph), 133,0 (Ph), 132,8 (*p*-Cl-Ph), 129,8 (*p*-Cl-Ph), 128,3 (Ph), 128,1 (*p*-Cl-Ph), 128,0 (Ph), 71,4 (C-5), 51,8 (C-6), 46,2 (C-3), 42,8 (C-7), 31,6

(C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2952, 1696, 1675, 1595, 1363, 1231, 1219, 1085, 829, 739; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (370,87): C 68,01, H 6,25; нађено: C 67,98, H 6,23 [211].

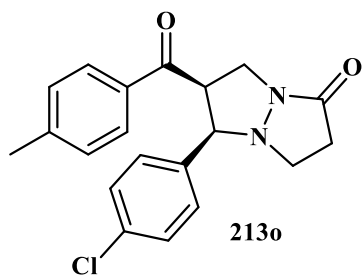
транс-6-(4-Метилбензоил)-5-(4-хлорофенил)-тетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212o):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 108 mg (61% принос – реакција катализована са AlCl_3), 80 mg (45% принос – реакција катализована са ZrCl_4); жута уљана супстанца; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, Tol), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, *p*-Cl-Ph), 7,32 – 7,24 (m, 2H, *p*-Cl-Ph), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Tol), 4,36 – 4,15 (m, 1H, H-6), 4,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-5), 3,95 (dd, $J = 11,3, 6,2$ Hz, 1H, H-7b), 3,77 (pseudo t, $J = 10,7$ Hz,

1H, H-7a), 3,51 (ddd, $J = 11,5, 9,4, 8,0$ Hz, 1H, H-3b), 3,06 (ddd, $J = 11,5, 9,1, 6,1$ Hz, 1H, H-3a), 2,94 – 2,54 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,36 (s, 3H, Tol); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 195,8 (CO), 173,5 (C-1), 144,6 (Tol), 135,8 (*p*-Cl-Ph), 133,8 (*p*-Cl-Ph), 132,9 (Tol), 129,2 (Tol), 129,0 (*p*-Cl-Ph), 128,7 (Tol or *p*-Cl-Ph), 128,3 (Tol or *p*-Cl-Ph), 69,5 (C-5), 57,1 (C-6), 45,6 (C-3), 44,7 (C-7), 30,7 (C-2), 21,3 (Tol); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2953, 1694, 1683, 1606, 1490, 1353, 1181, 1089, 1015, 830, 734; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (384,90): C 68,65, H 6,55; нађено: C 68,62, H 6,60 [211].

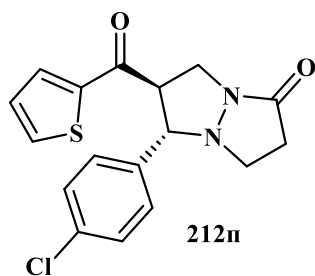
цис-6-(4-Метилбензоил)-5-(4-хлорофенил)-тетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213o):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 34 mg (19% принос – реакција катализована са AlCl_3), 57 mg (32% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 178^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Tol), 7,16 – 6,97 (m, 6H, Tol и *p*-Cl-Ph), 4,66 (td, $J = 8,5, 5,4$ Hz, 1H, H-6), 4,18 – 3,92 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,53 (dt, $J = 10,7, 8,0$ Hz, 1H, H-3b), 2,91 (ddd, $J = 10,9, 8,5, 6,7$ Hz, 1H, H-3a), 2,73

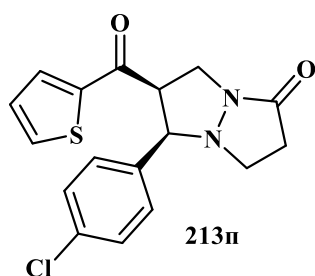
(pseudo t, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-2a и H-2b), 2,31 (s, 3H, Tol); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 196,7 (CO), 172,7 (C-1), 144,0 (Tol), 134,4 (Tol), 134,0 (*p*-Cl-Ph), 132,9 (*p*-Cl-Ph), 129,8 (*p*-Cl-Ph), 128,8 (Tol), 128,3 (Tol or *p*-Cl-Ph), 128,2 (Tol or *p*-Cl-Ph), 71,5 (C-5), 51,7 (C-6), 46,4 (C-3), 42,9 (C-7), 31,7 (C-2), 21,4 (Tol); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2949, 1716, 1670, 1607, 1342, 1208, 1079, 822; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (384,90): C 68,65, H 6,55; нађено: C 68,61, H 6,57 [211].

транс-6-(Тиофен-2-карбонил)-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212п):



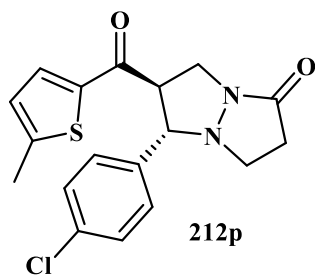
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 78 mg (45% принос – реакција катализована са AlCl_3), 101 mg (58% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бледо жута, чврста супстанца; $T_f = 210^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (dd, $J = 4,9, 1,0$ Hz, 1H, Th), 7,48 – 7,21 (m, 5H, Th и *p*-Cl-Ph), 7,05 (dd, $J = 4,9, 3,9$ Hz, 1H, Th), 4,21 – 3,96 (m, 3H, H-5, H-6 и H-7b), 3,85 – 3,66 (m, 1H, H-7a), 3,52 (ddd, $J = 11,4, 9,4, 7,7$ Hz, 1H, H-3b), 3,05 (ddd, $J = 11,5, 8,9, 6,5$ Hz, 1H, H-3a), 2,94 – 2,57 (m, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 189,0 (CO), 173,4 (C-1), 143,1 (Th), 135,5 (*p*-Cl-Ph), 135,2 (Th), 134,2 (*p*-Cl-Ph), 132,6 (Th), 129,0 (*p*-Cl-Ph), 128,9 (*p*-Cl-Ph), 128,3 (Th), 70,3 (C-5), 58,5 (C-6), 45,9 (C-3), 44,9 (C-7), 31,0 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2952, 1685, 1645, 1414, 1357, 1245, 1218, 1091, 848, 729; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (376,90): C 60,55, H 5,62; нађено: C 60,59, H 5,60 [211].

цис-6-(Тиофен-2-карбонил)-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213п):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 61 mg (35% принос – реакција катализована са AlCl_3), 40 mg (23% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_f = 185^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, Th), 7,34 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, Th), 7,13 (dd, $J = 19,4, 8,4$ Hz, 4H, *p*-Cl-Ph), 6,92 (dd, $J = 4,4, 3,8$ Hz, 1H, Th), 4,48 (m, 1H, H-6), 4,22 – 3,76 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,56 (dt, $J = 10,3, 8,0$ Hz, 1H, H-3b), 3,08 – 2,82 (m, 1H, H-3a), 2,74 (pseudo t, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 189,4 (CO), 173,0 (C-1), 144,0 (Th), 134,5 (Th), 134,1 (*p*-Cl-Ph), 132,6 (*p*-Cl-Ph), 132,4 (Th), 129,7 (*p*-Cl-Ph), 128,3 (*p*-Cl-Ph), 127,7 (Th), 71,7 (C-5), 53,7 (C-6), 46,1 (C-3), 42,8 (C-7), 31,4 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2925, 1711, 1654, 1418, 1240, 1207, 1089, 840, 733; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (376,90): C 60,55, H 5,62; нађено: C 60,56, H 5,65 [211].

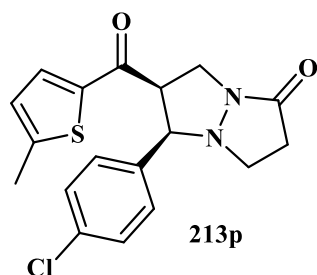
транс-6-(5-Метилтиофен-2-карбонил)-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212р):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 85 mg (47% принос – реакција катализована са AlCl_3), 101 mg (56% принос – реакција катализована са ZrCl_4); жута уљана супстанца; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,24 (m, 4H, *p*-Cl-Ph), 7,20 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, 5-Me-Th), 6,71 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, 5-Me-Th), 4,15 – 3,89 (m, 3H, H-5, H-6 и H-7b), 3,81 – 3,62 (m, 1H, H-7a), 3,51 (ddd, $J = 11,3, 9,2, 6,3$ Hz, 1H, H-3b), 3,03 (ddd, $J = 11,3, 8,9, 6,6$ Hz, 1H, H-3a), 2,92 – 2,58 (m, 2H, H-2a и H-2b), 2,49 (s, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 188,4 (CO), 173,1 (C-1), 151,5 (5-Me-Th), 140,8 (5-Me-Th), 135,5 (*p*-Cl-Ph), 133,9 (*p*-Cl-Ph), 133,2 (5-Me-Th), 128,9 (*p*-Cl-Ph), 128,7 (*p*-Cl-Ph), 126,9 (5-Me-Th), 70,2 (C-5), 57,8 (C-6), 45,8 (C-3), 44,8 (C-7), 31,0 (C-2), 15,8 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3065, 2957, 1704, 1652, 1490, 1454, 1352, 1253, 1089, 820, 733;

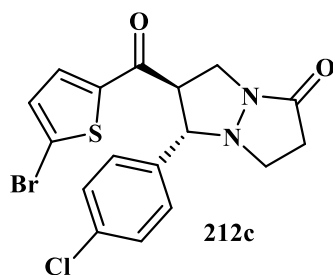
елементарна анализа, израчунато (%) за $C_{20}H_{23}ClN_2O_2S$ (390,93): C 61,45, H 5,93; нађено: C 61,44, H 5,89 [211].

цис-6-(5-Метилтиофен-2-карбонил)-5-(4-хлорофенил)-тетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213p):



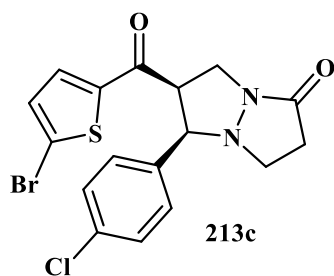
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 63 mg (35% принос – реакција катализована са $AlCl_3$), 34 mg (19% принос – реакција катализована са $ZrCl_4$); бела, чврста супстанца; $T_m = 190$ °C; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 – 7,05 (m, 5H, 5-Me-Th и *p*-Cl-Ph), 6,59 (dd, $J = 3,8, 0,9$ Hz, 1H, 5-Me-Th), 4,42 (td, $J = 8,4, 4,7$ Hz, 1H, H-6), 4,17 – 3,85 (m, 3H, H-5, H-7a и H-7b), 3,55 (dt, $J = 10,9, 8,0$ Hz, 1H, H-3b), 2,90 (ddd, $J = 10,8, 7,5, 3,8$ Hz, 1H, H-3a), 2,74 (pseudo t, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-2a и H-2b), 2,42 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 188,8 (CO), 172,8 (C-1), 150,9 (5-Me-Th), 141,9 (5-Me-Th), 134,0 (*p*-Cl-Ph), 133,0 (5-Me-Th), 132,7 (*p*-Cl-Ph), 129,7 (*p*-Cl-Ph), 128,3 (*p*-Cl-Ph), 126,5 (5-Me-Th), 71,7 (C-5), 53,1 (C-6), 46,2 (C-3), 42,8 (C-7), 31,5 (C-2), 15,8 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2958, 1717, 1651, 1453, 1244, 1218, 1076, 808; елементарна анализа, израчунато (%) за $C_{20}H_{23}ClN_2O_2S$ (390,93): C 61,45, H 5,93; нађено: C 61,44, H 5,90 [211].

транс-6-(5-Бромтиофен-2-карбонил)-5-(4-хлорфенил)-тетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (212c):



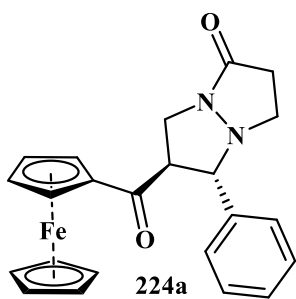
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 68 mg (32% принос – реакција катализована са $AlCl_3$), 81 mg (38% принос – реакција катализована са $ZrCl_4$); жута уљана супстанца; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,26 (m, 4H, *p*-Cl-Ph), 7,09 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, 5-Br-Th), 7,01 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, 5-Br-Th), 4,19 – 3,86 (m, 3H, H-5, H-6 и H-7b), 3,81 – 3,61 (m, 1H, H-7a), 3,51 (ddd, $J = 11,5, 9,4, 7,9$ Hz, 1H, H-3b), 3,04 (ddd, $J = 11,5, 9,0, 6,2$ Hz, 1H, H-3a), 2,93 – 2,53 (m, 2H, H-2a и H-2b); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 188,0 (CO), 173,5 (C-1), 144,4 (5-Br-Th), 135,2 (*p*-Cl-Ph), 134,1 (*p*-Cl-Ph), 132,7 (5-Br-Th), 131,3 (5-Br-Th), 128,9 (*p*-Cl-Ph), 128,8 (*p*-Cl-Ph), 124,4 (5-Br-Th), 70,2 (C-5), 57,7 (C-6), 45,6 (C-3), 44,6 (C-7), 30,7 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2927, 1710, 1659, 1412, 1221, 1089, 808; елементарна анализа, израчунато (%) за $C_{19}H_{20}BrClN_2O_2S$ (455,80): C 50,07, H 4,42; нађено: C 50,05, H 4,43 [211].

цис-6-(5-Бромтиофен-2-карбонил)-5-(4-хлорфенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (213c):



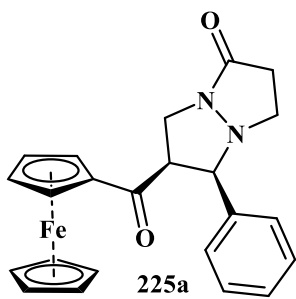
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$) 96 mg (45% принос – реакција катализована са AlCl_3), 64 mg (30% принос – реакција катализована са ZrCl_4); бела, чврста супстанца; $T_m = 205^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,22 – 7,09 (m, 4H, *p*-Cl-Ph), 7,05 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, 5-Br-Th), 6,89 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, 5-Br-Th), 4,35 (td, $J = 8,5, 4,6$ Hz, 1H, H-6), 4,09 (dd, $J = 11,5, 8,4$ Hz, 1H, H-7b), 4,00 – 3,84 (m, 2H, H-5 и H-7a), 3,56 (dt, $J = 10,9, 8,0$ Hz, 1H, H-3b), 2,90 (ddd, $J = 10,9, 9,4, 6,4$ Hz, 1H, H-3a), 2,73 (pseudo dd, $J = 12,1, 4,9$ Hz, 2H, H-2a и H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 188,5 (CO), 173,2 (C-1), 145,5 (5-Br-Th), 134,5 (*p*-Cl-Ph), 132,4 (*p*-Cl-Ph и 5-Br-Th), 130,9 (5-Br-Th), 129,7 (*p*-Cl-Ph), 128,6 (*p*-Cl-Ph), 123,9 (5-Br-Th), 71,7 (C-5), 53,3 (C-6), 46,1 (C-3), 42,9 (C-7), 31,4 (C-2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2958, 1713, 1654, 1412, 1337, 1232, 1218, 1080, 807; елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (455,80): C 50,07, H 4,42; нађено: C 50,03, H 4,42 [211].

транс-5-Фенил-6-фероеноилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (224a):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 56 mg (27% принос); црвена, чврста супстанца; $T_m = 163^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, 2 \times Ph-H), 7,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, 2 \times Ph-H), 7,33 – 7,26 (m, 1H, Ph-H), 4,63 – 4,53 (m, 2H, 2 \times Fc-H), 4,52 – 4,44 (m, 2H, 2 \times Fc-H), 4,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, C5-H), 3,97 – 3,84 (m, 2H, C6-H и C7-H_a) преклапање 3,87 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,78 – 3,65 (m, 1H, C7-H_b), 3,56 – 3,42 (m, 1H, C3-H_a), 3,05 (ddd, $J = 11,4, 9,5, 6,6$ Hz, 1H, C3-H_b), 2,88 – 2,62 (m, 2H, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 200,5 (CO), 173,3 (C1), 137,3 (Ph), 128,9 (Ph), 128,7 (Ph), 128,0 (Ph), 78,2 (Fc), 73,2 (Fc), 73,1 (Fc), 70,5 (C5), 69,6 (Fc), 69,4 (Fc), 69,2 (Fc), 58,9 (C6), 46,3 (C3), 45,2 (C7), 31,5 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3089, 2948, 2893, 1697, 1661, 1454, 1379, 1263, 1105, 827, 702; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 436,98 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (израчунато 437,09); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (414,28): C 66,68, H 5,35, N 6,76; нађено: C 66,70, H 5,34, N 6,74 [217].

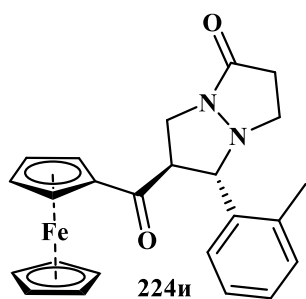
цис-5-Фенил-6-фероеноилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (225a):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 68 mg (33% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 223^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H, 2 \times Ph-H), 7,19 – 7,09 (m, 3H, 3 \times Ph-H), 4,63 (br. s, 1H, Fc-H), 4,39 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H, Fc-H), 4,28 (br. s, 1H, Fc-H), 4,26 – 4,08 (m, 3H, Fc-H, C6-H и C7-H_a) преклапање 4,11 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 4,08 – 4,00 (m, 1H, C7-H_b), 3,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, C5-H), 3,55 (dd, $J = 19,6, 8,3$ Hz, 1H, C3-H_a), 2,91 (dd, $J = 19,3, 7,9$ Hz, 1H, C3-H_b), 2,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 200,5 (CO), 173,3 (C1), 134,0 (Ph), 128,7 (Ph), 128,5 (Ph), 128,3 (Ph), 79,0 (Fc), 72,8 (C5), 72,6 (Fc), 72,4 (Fc),

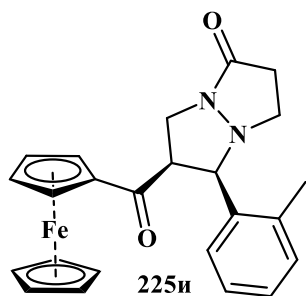
70,1 (Fc), 69,6 (Fc), 68,5 (Fc), 53,6 (C6), 46,2 (C3), 42,7 (C7), 31,7 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3098, 2954, 1707, 1654, 1457, 1339, 1255, 1092, 825, 704; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 437,00 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (израчунато 437,09); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (414,28): C 66,68, H 5,35, N 6,76; нађено: C 66,71, H 5,33, N 6,75 [217].

транс-5-(*o*-Толлил)-6-фероценоилтетрахиdropиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5H)-он (224и):



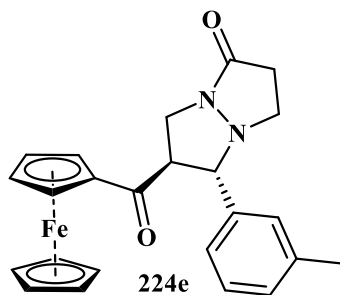
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат=1:1, $R_f = 0,10$); 96 mg (45% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 150^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ph-H), 7,39 – 7,04 (m, 3H, 3 \times Ph-H), 4,65 (s, 1H, Fc-H), 4,50 (s, 1H, Fc-H), 4,45 (s, 2H, 2 \times Fc-H), 4,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, C5-H), 4,20 – 3,85 (m, 2H, C6-H и C7-H_a) преклапање 3,91 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,83 – 3,63 (m, 1H, C7-H_b), 3,57 – 3,35 (m, 1H, C3-H_a), 3,14 – 2,92 (m, 1H, C3-H_b), 2,90 – 2,52 (m, 2H, C2-H_a и C2-H_b), 2,37 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 200,6 (CO), 173,1 (C1), 137,2 (Ph), 135,1 (Ph), 130,7 (Ph), 128,0 (Ph), 127,6 (Ph), 126,5 (Ph), 78,1 (Fc), 73,0 (Fc), 72,9 (Fc), 69,5 (Fc), 69,2 (Fc), 69,2 (Fc), 66,9 (C5), 58,8 (C6), 46,2 (C3), 45,3 (C7), 31,5 (C2), 19,6 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3095, 2949, 1706, 1655, 1455, 1348, 1248, 1095, 828, 730; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 451,05 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (израчунато 451,11); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (428,30): C 67,30, H 5,65, N 6,54; нађено: C 67,27, H 5,66, N 6,56 [217].

цис-5-(*o*-Толлил)-6-фероценоилтетрахиdropиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5H)-он (225и):



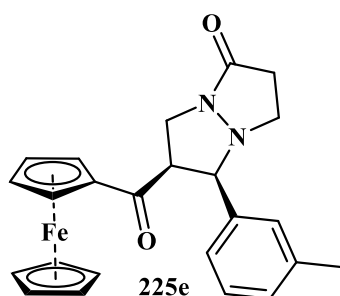
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 54 mg (25% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 125^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,38 – 7,21 (m, 1H, Ph-H), 7,12 – 6,93 (m, 3H, 3 \times Ph-H), 4,63 (br. s, 1H, Fc-H), 4,38 (br. s, 1H, Fc-H), 4,27 (br. s, 1H, Fc-H), 4,22 – 3,91 (m, 5H, Fc-H, C5-H, C6-H, C7-H_a и C7-H_b) преклапање 4,09 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,68 – 3,42 (m, 1H, C3-H_a), 2,96 – 2,61 (m, 3H, C3-H_b, C2-H_a и C2-H_b), 2,38 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 200,6 (CO), 172,9 (C1), 135,5 (Ph), 131,8 (Ph), 130,0 (Ph), 128,2 (Ph), 127,7 (Ph), 126,1 (Ph), 79,0 (Fc), 72,6 (Fc), 72,1 (Fc), 69,5 (Fc), 68,9 (Fc), 68,8 (C5), 51,9 (C6), 46,3 (C3), 43,2 (C7), 31,8 (C2), 19,8 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3090, 2953, 1703, 1666, 1456, 1353, 1254, 1089, 826, 749; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 451,03 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (израчунато 451,11); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (428,30): C 67,30, H 5,65, N 6,54; нађено: C 67,29, H 5,66, N 6,54 [217].

транс-5-(*m*-Толил)-6-фероценоилтетрагидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (224e):



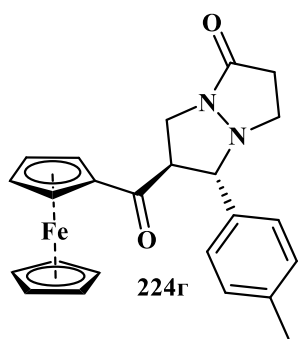
Изолван хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 47 mg (22% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 180^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,17 (m, 3H, 3 \times Ph-H), 7,15 – 7,02 (m, 1H, Ph-H), 4,57 (br. s, 2H, 2 \times Fc-H), 4,47 (br. s, 2H, 2 \times Fc-H), 4,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, C5-H), 3,99 – 3,79 (m, 2H, C6-H и C7- H_a) преклапање 3,86 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,77 – 3,62 (m, 1H, C7- H_b), 3,59 – 3,35 (m, 1H, C3- H_a), 3,17 – 2,94 (m, 1H, C3- H_b), 2,92 – 2,51 (m, 2H, C2- H_a и C2- H_b), 2,32 (s, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200,3 (CO), 173,2 (C1), 138,4 (Ph), 137,1 (Ph), 129,3 (Ph), 128,6 (Ph), 128,4 (Ph), 124,9 (Ph), 78,1 (Fc), 72,9 (Fc), 72,9 (Fc), 70,4 (C5), 69,4 (Fc), 69,3 (Fc), 69,1 (Fc), 58,7 (C6), 46,2 (C3), 45,1 (C7), 31,4 (C2), 21,2 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3081, 2956, 1697, 1654, 1456, 1377, 1252, 1095, 827, 734, 705; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 451,07 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (израчунато 451,11) и 467,04 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$ (израчунато 467,08); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (428,30): C 67,30, H 5,65, N 6,54; нађено: C 67,29, H 5,67, N 6,53 [217].

цис-5-(*m*-Толил)-6-фероценоилтетрагидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (225e):



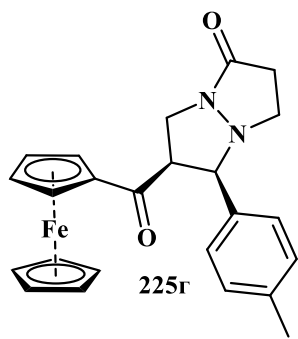
Изолван хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 53 mg (25% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 205^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,03 – 6,91 (m, 3H, 3 \times Ph-H), 6,86 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H, Ph-H), 4,57 (br. s, 1H, Fc-H), 4,33 (br. s, 1H, Fc-H), 4,23 (br. s, 1H, Fc-H), 4,18 – 3,90 (m, 4H, Fc-H, C6-H, C7- H_a и C7- H_b) преклапање 4,05 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,89 – 3,66 (m, 1H, C5-H), 3,59 – 3,33 (m, 1H, C3- H_a), 2,98 – 2,77 (m, 1H, C3- H_b), 2,76 – 2,52 (m, 2H, C2- H_a и C2- H_b), 2,14 (s, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200,3 (CO), 172,9 (C1), 137,7 (Ph), 133,6 (Ph), 129,2 (Ph), 128,9 (Ph), 128,0 (Ph), 125,6 (Ph), 78,9 (Fc), 72,6 (C5), 72,4 (Fc), 72,0 (Fc), 69,9 (Fc), 69,4 (Fc), 68,3 (Fc), 53,4 (C6), 46,2 (C3), 42,5 (C7), 31,7 (C2), 21,0 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3092, 2946, 1709, 1666, 1455, 1342, 1254, 1095, 814, 702; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 451,11 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (израчунато 451,11) и 467,07 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$ (израчунато 467,08); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (428,30): C 67,30, H 5,65, N 6,54; нађено: C 67,28, H 5,69, N 6,54 [217].

транс-5-(*p*-Толил)-6-фероценоилтетрагидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (224г):



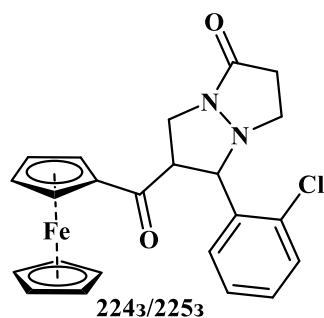
Изолован хроматографијом на колони (SiO₂, *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, *R*_f = 0,10); 64 mg (30% принос); црвена, чврста супстанца, T_г = 180°C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, 2 × Ph-H), 7,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, 2 × Ph-H), 4,66 – 4,55 (m, 2H, 2 × Fc-H), 4,55 – 4,47 (m, 2H, 2 × Fc-H), 4,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, C5-H), 4,00 – 3,86 (m, 2H, C6-H и C7-H_a) преклапање 3,92 (s, 5H, 5 × Fc-H), 3,79 – 3,67 (m, 1H, C7-H_b), 3,50 (ddd, *J* = 11,4, 9,4, 7,4 Hz, 1H, C3-H_a), 3,07 (ddd, *J* = 11,4, 9,4, 6,7 Hz, 1H, C3-H_b), 2,89 – 2,64 (m, 2H, C2-H_a и C2-H_b), 2,32 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 200,6 (CO), 173,1 (C1), 138,5 (Ph), 134,1 (Ph), 129,6 (Ph), 127,8 (Ph), 78,3 (Fc), 73,1 (Fc), 73,0 (Fc), 70,5 (C5), 69,6 (Fc), 69,4 (Fc), 69,3 (Fc), 58,7 (C6), 46,3 (C3), 45,2 (C7), 31,6 (C2), 21,2 (Me); IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3089, 2956, 1699, 1660, 1456, 1345, 1266, 1107, 1028, 827; MALDI-TOF масени спектар, *m/z*: 429,09 [M+H]⁺ (израчунато 429,13); елементарна анализа, израчунато (%) за C₂₄H₂₄FeN₂O₂ (428,30): C 67,30, H 5,65, N 6,54; нађено: C 67,32, H 5,62, N 6,53 [217].

цис-5-(*p*-Толил)-6-фероценоилтетрагидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (225г):



Изолован хроматографијом на колони (SiO₂, *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, *R*_f = 0,05); 54 mg (25% принос); црвена, чврста супстанца, T_г = 180°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, 2 × Ph-H), 6,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, 2 × Ph-H), 4,68 – 4,61 (m, 1H, Fc-H), 4,44 – 4,38 (m, 1H, Fc-H), 4,31 (dd, *J* = 3,7, 2,4 Hz, 1H, Fc-H), 4,24 – 4,09 (m, 3H, Fc-H, C6-H и C7-H_a) преклапање 4,12 (s, 5H, 5 × Fc-H), 4,09 – 4,00 (m, 1H, C7-H_b), 3,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, C5-H), 3,53 (dt, *J* = 11,1, 8,3 Hz, 1H, C3-H_a), 2,90 (dt, *J* = 11,4, 7,9 Hz, 1H, C3-H_a), 2,74 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H, C2-H_a и C2-H_b), 2,20 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 200,7 (CO), 173,2 (C1), 138,2 (Ph), 130,8 (Ph), 129,0 (Ph), 128,6 (Ph), 79,1 (Fc), 72,63 (C5), 72,59 (Fc), 72,4 (Fc), 70,2 (Fc), 69,6 (Fc), 68,4 (Fc), 53,5 (C6), 46,1 (C3), 42,7 (C7), 31,7 (C2), 20,9 (Me); IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3092, 2892, 1702, 1669, 1455, 1357, 1251, 848, 806; MALDI-TOF масени спектар, *m/z*: 429,06 [M+H]⁺ (израчунато 429,13); елементарна анализа, израчунато (%) за C₂₄H₂₄FeN₂O₂ (428,30): C 67,30, H 5,65, N 6,54; нађено: C 67,31, H 5,65, N 6,51 [217].

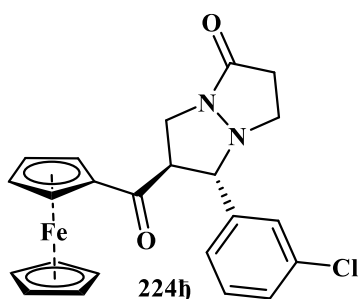
6-(Фероценоил)-5-(2-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5*H*)-он (224з/225з):



Смеша дијастереоизомера изолована хроматографијом на колони (SiO₂, *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1); 146 mg (65% принос); црвена, чврста супстанца, карактеристични сигнали: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, *J* = 7,0 Hz, Ph), 7,50 – 6,94 (m, Ph), 4,75 – 3,83 (m, Fc), 4,10 (s, 5 × Fc-H), 4,02 (s, 5 × Fc-H), 3,81 – 3,36 (m), 3,23 – 3,00 (m), 2,94 – 2,52 (m); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 200,6, 200,4, 174,2, 173,6, 135,5, 134,2, 133,5, 131,8, 129,8, 129,3, 129,1, 129,0, 128,0, 127,3, 126,9, 125,1, 78,7, 72,8, 72,7, 72,4, 69,5, 69,45, 69,3, 69,2, 68,4, 68,2, 66,4, 57,8, 51,4, 46,2, 46,1, 45,5, 43,3, 31,4,

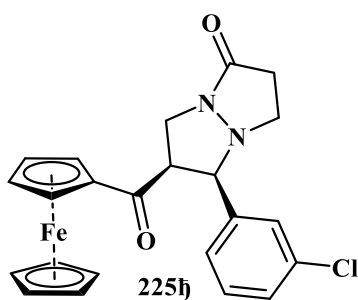
31,2; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 449,08 $[M+H]^+$ (израчунато 449,07) [217].

транс-6-(Фероценил)-5-(3-хлорофенил)-тетрахидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (224h):



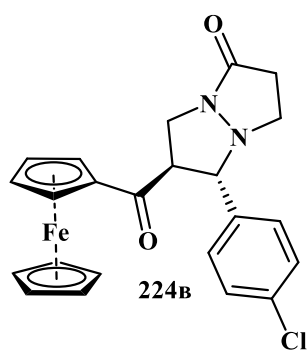
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 74 mg (33% принос); црвена, чврста супстанца, $T_f = 183^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H, Ph-H), 7,37 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, Ph-H), 7,29 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H, 2 \times Ph-H), 4,62 (br. s, 2H, 2 \times Fc-H), 4,53 (br. s, 2H, 2 \times Fc-H), 4,22 – 4,04 (m, 1H, C5-H), 4,05 – 3,65 (m, 3H, C6-H, C7-H_a и C7-H_b) преклапање 3,93 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,65 – 3,38 (m, 1H, C3-H_a), 3,19 – 2,96 (m, 1H, C3-H_b), 2,94 – 2,51 (m, 2H, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200,1 (CO), 173,8 (C1), 139,8 (Ph), 134,8 (Ph), 130,1 (Ph), 128,7 (Ph), 127,7 (Ph), 126,2 (Ph), 77,9 (Fc), 73,2 (Fc), 73,1 (Fc), 69,6 (Fc), 69,4 (Fc), 69,4 (Fc), 69,3 (C5), 59,0 (C6), 46,2 (C3), 45,1 (C7), 31,3 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3084, 2955, 1698, 1653, 1457, 1375, 1256, 1098, 1002, 827; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 448,10 $[M]^+$ (израчунато 448,07); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFeN}_2\text{O}_2$ (448,72): C 61,56, H 4,72, N 6,24; нађено: C 61,54, H 4,75, N 6,24 [217].

цис-6-(Фероценил)-5-(3-хлорофенил)-тетрахидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (225h):



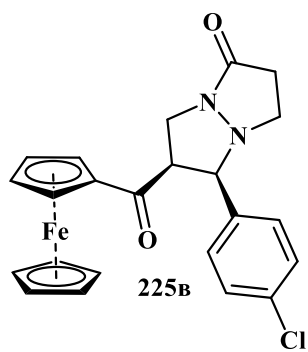
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 67 mg (30% принос); црвена, чврста супстанца, $T_f = 200^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H, Ph-H), 7,09 (br. s, 3H, 3 \times Ph-H), 4,64 (br. s, 1H, Fc-H), 4,42 (br. s, 1H, Fc-H), 4,33 (br. s, 1H, Fc-H), 4,28 – 3,71 (m, 5H, Fc-H, C5-H, C6-H, C7-H_a и C7-H_b) преклапање 4,12 (s, 5H, 5 \times Fc-H), (m, 1H, C3-H_a), 3,08 – 2,84 (m, 1H, C3-H_b), 2,84 – 2,51 (m, 2H, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200,0 (CO), 172,6 (C1), 136,3 (Ph), 134,0 (Ph), 129,5 (Ph), 128,8 (Ph), 128,5 (Ph), 126,7 (Ph), 78,8 (Fc), 72,8 (Fc), 72,4 (Fc), 71,9 (C5), 69,8 (Fc), 69,6 (Fc), 68,6 (Fc), 53,4 (C6), 46,2 (C3), 42,6 (C7), 31,6 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3057, 2946, 1713, 1660, 1456, 1348, 1255, 1096, 843, 817, 790; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 448,06 $[M]^+$ (израчунато 448,07); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFeN}_2\text{O}_2$ (448,72): C 61,56, H 4,72, N 6,24; нађено: C 61,56, H 4,70, N 6,25 [217].

транс-6-(Фероценил)-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (224в):



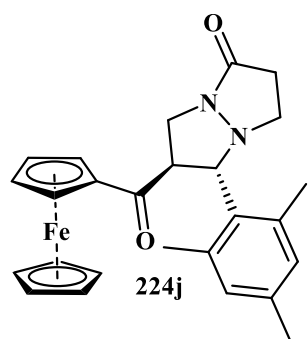
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 67 mg (30% принос); црвена, чврста супстанца, $T_T = 190^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (dd, $J = 21,1, 8,2$ Hz, 4H, 4 \times Ph-H), 4,74 – 4,43 (m, 4H, 4 \times Fc-H), 4,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, C5-H), 4,03 – 3,62 (m, 3H, C6-H, C7-H_a и C7-H_b) преклапање 3,95 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,51 (dt, $J = 11,0, 8,1$ Hz, 1H, C3-H_a), 3,04 (dt, $J = 10,9, 7,7$ Hz, 1H, C3-H_b), 2,93 – 2,59 (m, 2H, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200,2 (CO), 173,2 (C1), 136,0 (Ph), 134,3 (Ph), 129,1 (Ph), 129,0 (Ph), 77,9 (Fc), 73,09 (Fc), 73,06 (Fc), 69,6 (Fc), 69,3 (Fc), 69,2 (C5), 58,9 (C6), 46,2 (C3), 45,1 (C7), 31,3 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3089, 2953, 1706, 1656, 1457, 1342, 1266, 1091, 840, 827; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 448,03 [M^+] (израчунато 448,07); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFeN}_2\text{O}_2$ (448,72): C 61,56, H 4,72, N 6,24; нађено: C 61,55, H 4,73, N 6,26 [217].

цис-6-(Фероценил)-5-(4-хлорофенил)-тетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (225в):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 68 mg (30% принос); црвена, чврста супстанца, $T_T = 240^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, 2 \times Ph-H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, 2 \times Ph-H), 4,63 (br. s, 1H, Fc-H), 4,43 (br. s, 1H, Fc-H), 4,32 (br. s, 1H, Fc-H), 4,25 – 4,07 (m, 3H, Fc-H, C6-H и C7-H_a) преклапање 4,11 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 4,05 – 3,96 (m, 1H, C7-H_b), 3,85 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, C5-H), 3,52 (dd, $J = 19,5, 8,2$ Hz, 1H, C3-H_a), 2,94 – 2,80 (m, 1H, C3-H_b), 2,73 (pseudo t, $J = 7,9$ Hz, 2H, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 200,4 (CO), 173,4 (C1), 134,2 (Ph), 132,8 (Ph), 130,0 (Ph), 128,5 (Ph), 78,8 (Fc), 73,0 (Fc), 72,6 (Fc), 71,9 (C5), 70,0 (Fc), 69,7 (Fc), 68,6 (Fc), 53,4 (C6), 46,2 (C3), 42,8 (C7), 31,6 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3090, 2953, 1704, 1659, 1455, 1380, 1259, 1087, 852, 821; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 448,07 [M^+] (израчунато 448,07); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFeN}_2\text{O}_2$ (448,72): C 61,56, H 4,72, N 6,24; нађено: C 61,57, H 4,74, N 6,23 [217].

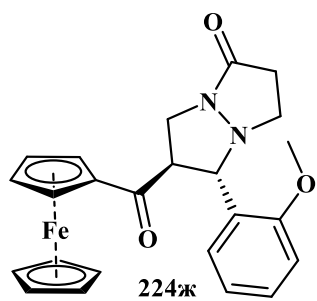
транс-5-Мезитил-6-фероценилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (224ј):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 46 mg (20% принос); црвена, чврста супстанца, $T_T > 250^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 6,89 (s, 1H, Ph-H), 6,79 (s, 1H, Ph-H), 4,71 – 4,54 (m, 2H, 2 \times Fc-H), 4,53 – 3,97 (m, 5H, 2 \times Fc-H, C5-H, C6-H, и C7-H_a), 3,92 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,79 – 3,56 (m, 1H, C7-H_b), 3,54 – 3,33 (m, 1H, C3-H_a), 3,11 – 2,53 (m, 3H, C3-H_b, C2-H_a и C2-H_b) преклапање 2,71 (s, 3H, Me), 2,36 (s, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 201,3 (CO), 174,1 (C1), 138,2 (Ph), 137,9 (Ph), 137,7 (Ph), 131,3 (Ph), 129,6 (Ph), 128,7 (Ph), 78,3 (Fc), 72,9 (Fc), 72,7 (Fc), 69,5 (Fc), 69,4 (Fc), 69,1 (Fc), 66,3 (C5),

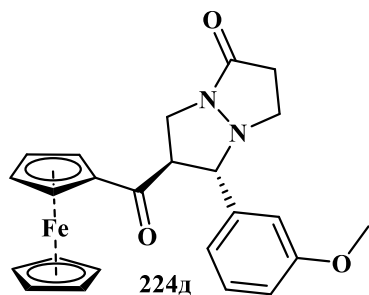
54,3 (C6), 45,7 (C3), 45,3 (C7), 31,0 (C2), 21,0 (Me), 20,9 (Me), 20,7 (Me); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3104, 2923, 1709, 1668, 1456, 1348, 1249, 1103, 824; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 456,87 $[\text{M}^{\bullet}]^+$ (израчунато 456,15), 479,92 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (израчунато 479,14), 495,93 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (израчунато 495,11); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (456,36): C 68,43, H 6,18, N 6,14; нађено: C 68,41, H 6,19, N 6,11 [218].

транс-5-(2-Метоксифенил)-6-фероценилтетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (224ж):



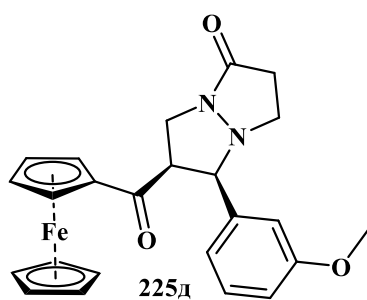
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 89 mg (40% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 180^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ph-H), 7,35 – 7,19 (m, 1H, Ph-H), 7,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ph-H), 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ph-H), 4,76 (br. s, 1H, Fc-H), 4,51 (br. s, 1H, Fc-H), 4,37 (br. s, 1H, Fc-H), 4,34 – 4,01 (m, 4H, Fc-H, C5-H, C6-H и C7-H_a) преклапање 4,06 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,89 – 3,76 (m, 1H, C7-H_b), 3,71 – 3,55 (m, 1H, C3-H_a), 3,48 (s, 3H, OMe), 3,19 – 2,98 (m, 1H, C3-H_b), 2,92 – 2,56 (m, 2H, C2-H_aC2-H_b); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 201,1 (CO), 172,9, 157,2 (Ph), 128,9 (Ph), 127,2 (Ph), 125,5 (Ph), 120,6 (Ph), 110,4 (Ph), 78,6 (Fc), 72,5 (Fc), 72,4 (Fc), 69,2 (Fc), 69,2 (Fc), 68,4 (Fc), 65,6 (C5), 56,8 (C6), 54,7 (OMe), 46,5 (C3), 44,9 (C7), 31,5 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3075, 2947, 1699, 1662, 1494, 1456, 1378, 1248, 1028, 832, 760; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 444,21 $[\text{M}^{\bullet}]^+$ (израчунато 444,11), 467,20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (израчунато 467,10), 483,18 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (израчунато 483,08); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_3$ (444,30): C 64,88, H 5,44, N 6,31; нађено: C 64,90, H 5,45, N 6,27 [218].

транс-5-(3-Метоксифенил)-6-фероценилтетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (224д):



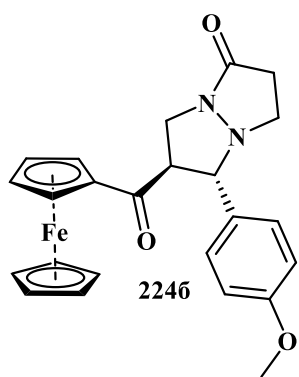
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 45 mg (20% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 146^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ph-H), 7,14 – 7,01 (m, 2H, 2 \times Ph-H), 6,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ph-H), 4,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, 2 \times Fc-H), 4,50 (br. s, 2H, 2 \times Fc-H), 4,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, C5-H), 4,01 – 3,64 (m, 3H, C6-H, C7-H_a и C7-H_b) преклапање 3,92 (s, 5H, 5 \times Fc-H) и 3,80 (s, 3H, OMe), 3,52 (dt, $J = 10,2, 8,5$ Hz, 1H, C3-H_a), 3,08 (dt, $J = 11,1, 7,6$ Hz, 1H, C3-H_b), 2,95 – 2,58 (m, 2H, C2-H_a и C2-H_b); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 200,4 (CO), 173,2 (C1), 159,9 (Ph), 138,9 (Ph), 129,8 (Ph), 120,1 (Ph), 114,0 (Ph), 113,2 (Ph), 78,1 (Fc), 73,0 (Fc), 72,9 (Fc), 70,3 (C5), 69,5 (Fc), 69,2 (Fc), 69,2 (Fc), 58,7 (C6), 55,2 (OMe), 46,2 (C3), 45,1 (C7), 31,4 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3082, 2957, 1701, 1654, 1455, 1376, 1285, 1272, 1154, 1051, 832 MALDI-TOF масени спектар, m/z : 444,87 $[\text{M}^{\bullet}]^+$ (израчунато 444,11), 467,94 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (израчунато 467,10), 483,94 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (израчунато 483,08); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_3$ (444,30): C 64,88, H 5,44, N 6,31; нађено: C 64,88, H 5,45, N 6,30 [218].

цис-5-(3-Метоксифенил)-6-фероеноилтетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он 225д:



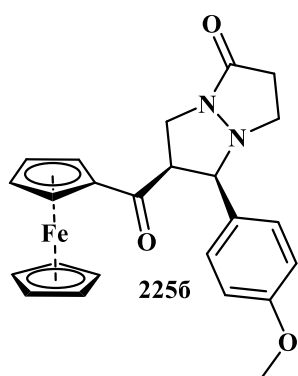
Изолван хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 47 mg (21% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 160^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ph-H), 6,82 – 6,73 (m, 2H, 2 \times Ph-H), 6,64 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H, Ph-H), 4,70 – 4,59 (m, 1H, Fc-H), 4,42 – 4,36 (m, 1H, Fc-H), 4,31 – 4,25 (m, 1H, Fc-H), 4,21 – 4,03 (m, 4H, Fc-H, C6-H, C7-H_a и C7-H_b) преклапање 4,10 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,87 – 3,78 (m, 1H, C5-H), 3,67 (s, 3H, OMe), 3,60 – 3,45 (m, 1H, C3-H_a), 2,99 – 2,81 (m, 1H, C3-H_b), 2,74 (pseudo t, $J = 8,3$ Hz, 2H, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200,5 (CO), 173,2 (C1), 159,4 (Ph), 135,4 (Ph), 129,2 (Ph), 121,1 (Ph), 114,6 (Ph), 113,6 (Ph), 79,0 (Fc), 72,7 (C5-H), 72,6 (Fc), 72,3 (Fc), 69,9 (Fc), 69,5 (Fc), 68,4 (Fc), 55,2 (OMe), 53,5 (C6), 46,2 (C3), 42,6 (C7), 31,7 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3093, 2937, 1708, 1660, 1456, 1353, 1253, 1171, 1040, 820 MALDI-TOF масени спектар, m/z : 444,85 [M^*]⁺ (израчунато 444,11), 483,95 [$\text{M}+\text{K}$]⁺ (израчунато 483,08); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_3$ (444,30): C 64,88, H 5,44, N 6,3; нађено: C 64,90, H 5,44, N 6,29 [218].

транс-5-(4-Метоксифенил)-6-фероеноилтетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (224б):



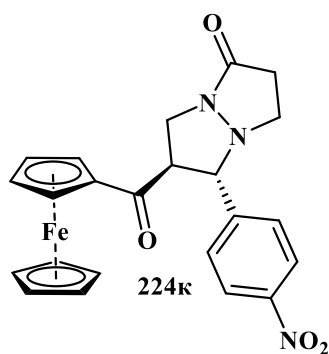
Изолван хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 69 mg (31% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 140^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, 2 \times Ph-H), 6,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, 2 \times Ph-H), 4,68 – 4,43 (m, 4H, 4 \times Fc-H), 4,10 – 3,82 (m, 4H, C5-H, C6-H, C7-H_a и C7-H_b) преклапање 3,92 (s, 5H, 5 \times Fc-H) и 3,76 (s, 3H, OMe), 3,46 (dt, $J = 10,8, 9,9$ Hz, 1H, C3-H_a), 3,04 (dt, $J = 10,8, 8,1$ Hz, 1H, C3-H_b), 2,92 – 2,55 (m, 2H, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200,4 (CO), 173,0 (C1), 159,7 (Ph), 128,9 (Ph), 128,8 (Ph), 114,1 (Ph), 78,1 (Fc), 72,9 (Fc), 72,8 (Fc), 70,1 (C5), 69,4 (Fc), 69,1 (Fc), 58,5 (C6), 55,1 (OMe), 45,9 (C3), 44,9 (C7), 31,3 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3093, 2956, 1698, 1660, 1514, 1465, 1377, 1346, 1250, 1106, 1028, 840, 827; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 444,30 [M^*]⁺ (израчунато 444,11), 467,37 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (израчунато 467,10), 483,35 [$\text{M}+\text{K}$]⁺ (израчунато 483,08); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_3$ (444,30): C 64,88, H 5,44, N 6,31; нађено: C 64,89, H 5,46, N 6,31 [218].

цис-5-(4-Метоксифенил)-6-фероценоилтетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он 225б:



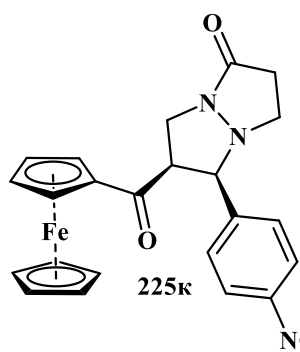
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 44 mg (20% принос); црвена, чврста супстанца, $T_f = 215^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, $2 \times \text{Ph-H}$), 6,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, $2 \times \text{Ph-H}$), 4,63 (br. s, 1H, Fc-H), 4,40 (br. s, 1H, Fc-H), 4,30 (br. s, 1H, Fc-H), 4,25 – 3,96 (m, 4H, Fc-H, C6-H, C7- H_a и C7- H_b) преклапање 4,10 (s, 5H, $5 \times \text{Fc-H}$), 3,91 – 3,79 (m, 1H, C5-H), 3,68 (s, 3H, OMe), 3,60 – 3,38 (m, 1H, C3- H_a), 3,00 – 2,80 (m, 1H, C3- H_b), 2,71 (pseudo t, $J = 7,4$ Hz, 2H, C2- H_a и C2- H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200,6 (CO), 173,2 (C1), 159,5 (Ph), 129,8 (Ph), 125,7 (Ph), 113,7 (Ph), 79,0 (Fc), 72,5 (Fc), 72,4 (Fc), 72,2 (C5), 70,1 (Fc), 69,5 (Fc), 68,4 (Fc), 55,1 (OMe), 53,4 (C6), 45,9 (C3), 42,6 (C7), 31,7 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3077, 2962, 1702, 1664, 1513, 1456, 1377, 1248, 1172, 1248, 1033, 853, 814; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 444,30 [M^+] (израчунато 444,11), 467,36 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (израчунато 467,10), 483,36 [$\text{M}+\text{K}^+$] (израчунато 483,08); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_3$ (444,30): C 64,88, H 5,44, N 6,31; нађено: C 64,89, H 5,42, N 6,29 [218].

транс-5-(4-Нитрофенил)-6-фероценоилтетрахиdropиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (224к):



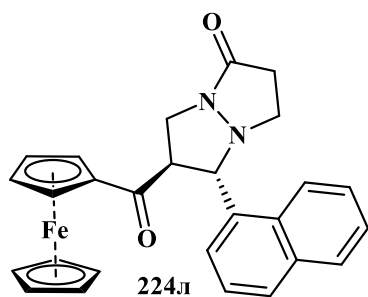
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 23 mg (10% принос); црвена, уљана супстанца; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, $2 \times \text{Ph-H}$), 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, $2 \times \text{Ph-H}$), 4,64 (brs, 1H, Fc-H), 4,56 (br. s, 3H, $3 \times \text{Fc-H}$), 4,33 – 4,15 (m, 2H), 4,12 – 3,68 (m, 2H) преклапање 3,96 (s, 5H, $5 \times \text{Fc-H}$), 3,66 – 3,42 (m, 1H, C3- H_a), 3,15 – 2,92 (m, 1H, C3- H_b), 2,93 – 2,55 (m, 2H, C2- H_a и C2- H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200,0 (CO), 173,6 (C1), 147,9 (Ph), 145,4 (Ph), 128,7 (Ph), 123,9 (Ph), 77,5 (Fc), 73,3 (Fc), 69,7 (Fc), 69,31 (Fc), 69,26 (Fc), 69,1 (C5), 59,2 (C6), 46,3 (C3), 45,3 (C7), 31,2 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3105, 2925, 1700, 1660, 1521, 1452, 1345, 1243, 1106, 846, 827; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 459,82 [M^+] (израчунато 459,09), 482,87 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (израчунато 482,08), 498,88 [$\text{M}+\text{K}^+$] (израчунато 498,05); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FeN}_3\text{O}_4$ (459,28): C 60,15, H 4,61, N 9,15; нађено: C 60,16, H 4,59, N 9,18 [218].

цис-5-(4-Нитрофенил)-6-фероценоилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он 225к:



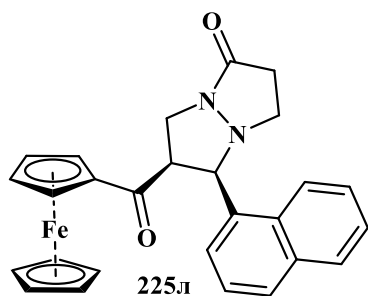
Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 37 mg (16% принос); црвена, чврста супстанца, $T_T = 210^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, 2 \times Ph-H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, 2 \times Ph-H), 4,62 (dt, $J = 2,6, 1,2$ Hz, 1H, Fc-H), 4,45 (td, $J = 2,6, 1,1$ Hz, 1H, Fc-H), 4,35 (td, $J = 2,6, 1,4$ Hz, 1H, Fc-H), 4,28 – 4,19 (m, 3H, Fc-H, C6-H и C7-H_a), 4,14 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 4,06 – 3,95 (m, 2H, C5-H и C7-H_b), 3,60 (dt, $J = 11,4, 8,2$ Hz, 1H, C3-H_a), 2,89 (ddd, $J = 11,4, 9,3, 6,3$ Hz, 1H, C3-H_b), 2,82 – 2,73 (m, 2H, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 199,9 (CO), 173,6 (C1), 147,7 (Ph), 142,1 (Ph), 129,7 (Ph), 123,4 (Ph), 78,6 (Fc), 73,4 (Fc), 72,8 (Fc), 71,5 (C5), 69,8 (Fc), 69,7 (Fc), 68,8 (Fc), 53,5 (C6), 46,4 (C3), 43,0 (C7), 31,4 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3090, 2952, 1707, 1653, 1520, 1456, 1345, 1259, 1107, 868, 842; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 459,34 [M^+]⁺ (израчунато 459,09); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FeN}_3\text{O}_4$ (459,28): C 60,15, H 4,61, N 9,15; нађено: C 60,17, H 4,58, N 9,16 [218].

транс-5-(1-Нафтил)-6-фероценоилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он (224л):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 35 mg (15% принос); црвена, чврста супстанца, $T_T > 250^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (br. s, 1H, Naph-H), 7,98 – 7,81 (m, 3H, 3 \times Naph-H), 7,65 – 7,47 (m, 3H, 3 \times Naph-H), 4,97 (br. s, 1H), 4,69 – 4,35 (m, 5H), 4,31 – 4,06 (m, 2H), 3,85 – 3,56 (m, 1H, C3-H_a) преклапање 3,68 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,23 (br. s, 1H, C3-H_b), 2,97 – 2,39 (m, 2H, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 201,1 (CO), 173,5 (C1), 134,1 (Naph), 133,3 (Naph), 131,7 (Naph), 129,0 (Naph), 126,6 (Naph), 126,4 (Naph), 125,9 (Naph), 125,5 (Naph), 123,9 (Naph), 78,2 (Fc), 72,9 (Fc), 72,8 (Fc), 69,4 (Fc), 69,1 (C5), 69,1 (Fc), 57,9 (C6), 46,6 (C3), 45,6 (C7), 31,5 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3091, 2952, 1702, 1654, 1456, 1376, 1257, 1105, 825, 804, 783; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 463,82 [M^+]⁺ (израчунато 464,12), 487,90 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (израчунато 487,11), 503,91 [$\text{M}+\text{K}$]⁺ (израчунато 503,08); елементарна анализа, израчунато (%) за $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (464,34): C 69,84, H 5,21, N 6,03; нађено: C 69,86, H 5,19, N 6,05 [218].

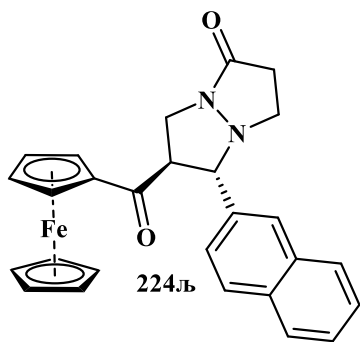
цис-5-(1-Нафтил)-6-фероценоилтетрагидропиразоло[1,2-а]пиразол-1(5H)-он 225л:



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 60 mg (26% принос); црвена, чврста супстанца, $T_T = 200^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (br. s, 1H, Naph-H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, Naph-H), 7,63 – 7,47 (m, 3H, 3 \times Naph-H), 7,46 – 7,32 (m, 1H, Naph-H), 7,30 – 7,15 (m, 1H, Naph-H), 4,55 (s, 1H, Fc-H), 4,47 – 3,68 (m, 7H, 3 \times Fc-H, C5-H, C6-H, C7-H_a и C7-H_b) преклапање 3,89 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,68 – 3,49 (m, 1H, C3-H_a), 2,97 – 2,54 (m, 3H, C3-H_b, C2-H_a и C2-H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200,6 (CO), 173,0 (C1),

133,4 (Naph), 131,6 (Naph), 129,2 (Naph), 129,0 (Naph), 128,3 (Naph), 126,3 (Naph), 126,1 (Naph), 125,4 (Naph), 125,4 (Naph), 122,0 (Naph), 78,6 (Fc), 72,2 (Fc), 71,7 (Fc), 69,3 (Fc), 69,1 (Fc), 68,4 (Fc), 52,6 (C6), 46,5 (C3), 43,4 (C7), 31,8 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3053, 2957, 1699, 1662, 1451, 1379, 1251, 1092, 802, 752; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 465,85 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (израчунао 465,12), 487,91 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (израчунао 487,11), 503,90 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (израчунао 503,08); елементарна анализа, израчунао (%) за $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (464,34): C 69,84, H 5,21, N 6,03; нађено: C 69,88, H 5,19, N 6,03 [218].

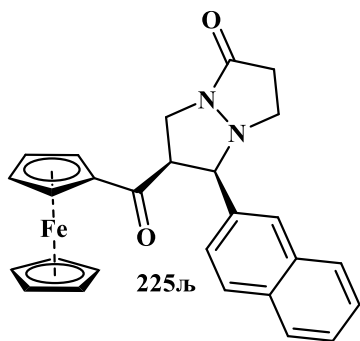
транс-5-(2-Нафтил)-6-фероценоилтетрахиdropиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5H)-он (224љ):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,10$); 60 mg (26% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 200^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,10 – 7,72 (m, 4H, 4 \times Naph-H), 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Naph-H), 7,56 – 7,35 (m, 2H, 2 \times Naph-H), 4,74 – 4,37(m, 4H, 4 \times Fc-H), 4,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, C5-H), 4,14 – 3,69 (m, 3H, C6-H, C7- H_a и C7- H_b) преклапање 3,84 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,52 (dd, $J = 18,5, 8,8$ Hz, 1H, C3- H_a), 3,11 (dd, $J = 16,5, 9,1$ Hz, 1H, C3- H_b), 2,99 – 2,56 (m, 2H, C2- H_a и C2- H_b); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 200,6 (CO), 173,3 (C1), 134,7 (Naph), 133,3 (Naph), 133,2 (Naph),

128,7 (Naph), 127,8 (Naph), 127,7 (Naph), 127,4 (Naph), 126,4 (Naph), 126,3 (Naph), 124,9 (Naph), 78,1 (Fc), 73,0 (Fc), 72,9 (Fc), 70,6 (Fc), 69,5 (Fc), 69,3 (Fc), 69,2 (Fc), 58,6 (C6), 46,2 (C3), 45,3 (C7), 31,4 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2923, 1700, 1661, 1456, 1379, 1261, 1027, 826, 752; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 464,92 $[\text{M}^*]^+$ (израчунао 464,12), 488,00 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (израчунао 487,11); елементарна анализа, израчунао (%) за $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (464,34): C 69,84, H 5,21, N 6,03; нађено: C 69,87, H 5,20, N 6,01 [218].

цис-5-(2-Нафтил)-6-фероценоилтетрахиdropиразоло[1,2-*a*]пиразол-1(5H)-он (225љ):



Изолован хроматографијом на колони (SiO_2 , *n*-хексан/етил-ацетат = 1:1, $R_f = 0,05$); 47 mg (20% принос); црвена, чврста супстанца, $T_m = 240^\circ\text{C}$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,79 – 7,56 (m, 4H, 4 \times Naph-H), 7,47 – 7,36 (m, 2H, 2 \times Naph-H), 7,31 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H, Naph-H), 4,59 – 4,52 (m, 1H, Fc-H), 4,33 – 4,23 (m, 2H, 2 \times Fc-H), 4,23 – 4,03 (m, 5H, Fc-H, C5-H, C6-H, C7- H_a и C7- H_b) преклапање 4,08 (s, 5H, 5 \times Fc-H), 3,56 (dt, $J = 10,3, 7,9$ Hz, 1H, C3- H_a), 3,02 – 2,83 (m, 1H, C3- H_b), 2,76 (pseudo t, $J = 8,0$ Hz, 2H, C2- H_a и C2- H_b); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 200,4 (CO), 173,2 (C1), 133,2 (Naph), 132,9 (Naph),

131,6 (Naph), 128,2 (Naph), 128,0 (Naph), 127,8 (Naph), 127,5 (Naph), 126,10 (Naph), 126,07 (Naph), 126,0 (Naph), 79,0 (Fc), 72,9 (C5), 72,6 (Fc), 72,3 (Fc), 69,9 (Fc), 69,5 (Fc), 68,5 (Fc), 53,6 (C6), 46,2 (C3), 42,9 (C7), 31,7 (C2); IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2959, 1709, 1661, 1455, 1345, 1254, 1217, 1094, 820, 746; MALDI-TOF масени спектар, m/z : 465,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (израчунао 465,12); елементарна анализа, израчунао (%) за $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (464,34): C 69,84, H 5,21, N 6,03; нађено: C 69,85, H 5,22, N 6,00 [218].

Закључак

5. Закључак

У оквиру ове докторске дисертације, представљени су резултати истраживања синтетичког потенцијала N,N' -цикличних азометинимина и винил-енона у диполарним циклоадицијама за синтезу тетрахидропиразолопиразолоне, као и студија биолошке активности новосинтетисаних хетероцикличних производа. Иако су у литератури познати бројни примери коришћења ових азометинимина као дипола у различитим циклоадицијама, до сада нису били познати примери реакција у којима су као њихови реакциони партнери коришћени винил-енони. Управо то нас је навело да се посветимо проучавању ове реакције. У првом делу истраживања, успешно смо развили нов приступ за синтезу тетрахидропиразолопиразолоне кроз реакцију седам различитих винил-енона и три различита азометинимина. Полазна једињења (енони и азометинимини) су синтетисани по протоколима који су у литератури већ познати. Метода за синтезу пиразолопиразолоне, коју смо развили, се заснива на мешању полазних једињења са катализатором током 48 h на собној температури у одабраном растварачу. Тестирани су различити растварачи и катализатори који се могу применити у реакцији. Као најефикаснији показао се дихлорметан као растварач у присуству 20 mol% алуминијум(III)-хлорида и цирконијум(IV)-хлорида као катализатора. Захваљујући знатно нижој цени алуминијум хлорида и његовој већој доступности, предност смо дали овом катализатору. Серија нових тетрахидропиразолопиразолоне је успешно синтетисана у умереним до изузетних приноса (50-98%). Сва новосинтетисана једињења су спектроскопски окарактерисана, а нека су била погодна и за кристалографско испитивање, што је додатно потврдило структуру ових пиразолопиразолоне. Новосинтетисани пиразолопиразолони су добијени као два дијастереоизомера која су лако раздвојена хроматографијом на стубу силика-гела. Постојање два дијастереоизомера је потврђено ^1H NMR спектрима, на основу различитог облика сигнала и хемијских померања који потичу од протона везаног за угљеник C-2 *цис/транс*-производа. На основу ових сигнала утврђен је начин идентификације дијастереоизомерних производа помоћу NMR спектара.

Реакција диполарне циклоадиције азометинимина се показала као примењива и на винил-деривате који садрже фeroценско језгро. Диполарна циклоадиција је испитивана на примеру акрилоилфероцена који смо подвргли реакцији са четрнаест различитих азометинимина. Поновљена је оптимизација услова кроз тестирање различитих растварача. Као најповољнији реакциони услови показали су се услови скоро идентични оним које смо успоставили у претходном делу истраживања. Циљани фероценски деривати пиразолопиразолоне су успешно синтетисани у задовољавајућим приносима (20-70%). Сва једињења ове серије су такође спектроскопски окарактерисана, а за три производа је одрађена кристалографска анализа. Спектрални подаци одговарају очекиваним, а у протонским спектрима се појављује и већ описана разлика у сигнаlima два дијастереоизомера на основу којих је могуће недвосмислено потврдити структуре ових једињења.

Након синтезе фероценских деривата пиразолопиразолоне, пажњу смо усмерили ка побољшању еколошке одрживости ове методе. Овај део истраживања је започет разматрањем потенцијалне замене катализатора и растварача сирћетном киселином. Испитивања су показала да се деривати пиразолопиразолоне могу успешно синтетисати полазећи од одговарајућих азометинимина и винил-енона и мешањем реактаната током

12 сати на собној температури у сирћетној киселини. Овај поступак је дао упоредиве резултате, а у неким примерима и боље приносе у односу на првобитну методу, а у реакцији су избегнути токсични алуминијум(III)-хлорид и дихлорметан. Након тога, реакцију смо покушали да додатно усавршимо увођењем нових извора енергије попут ултразвучних купатила и микроталасног реактора. Ови напори дали су задовољавајуће резултате. Иако је принос синтетисаних једињења опао приликом извођења реакције у ултразвучном купатилу, беневит овог протокола је у скраћењу реакционог времена на 6 сати. Знатно бољи резултати су постигнути извођењем реакције у микроталасном реактору. Најбољи резултати су добијени озрачивањем хомогене смеше одговарајућих азометинимина и винил-енона у присуству сирћетне киселине микроталасима снаге 100 W током 15 минута.

Како су се пиразолонопиразолони у науци већ показали као молекули са различитим биолошким активностима, поред синтетичког профила, у оквиру ове докторске дисертације су извршена и биолошка испитивања новосинтетисаних једињења. Сва новосинтетисана једињења су испитивана у погледу антибактеријске и антифунгалне активности. Иако су ова испитивања показала да ова једињења немају довољно добру антимикробну активност да би се користила уместо већ постојећих антимикотика и антибиотика, одређена активност, која је у неким случајевима упоредива са активношћу референтних лекова, свакако постоји. Такође, фероценски деривати су показали побољшану активност у односу на већину нефероценских деривата, а занимљиви резултати су добијени и са једињењима која у својој структури имају тиофенско језгро. Ови резултати указују на могућност даљих истраживања у којима би се синтетисала једињења која садрже ове две фармакофоре као потенцијални антимикробни агенси.

Фероценски деривати пиразолопиразолоне су испитивани и у погледу антиоксидативне активности. Већина синтетисаних једињења је показала изванредну активност неутралисања DPPH[•] и ABTS^{•+} радикала. Одлични резултати антиоксидативне активности заједно са пиразолском структуром наших једињења су нас навели да истражимо и потенцијалну циклооксигеназну инхибиторну активност. Студије молекулског доковања су показале да нафтил-деривати пиразолопиразолоне имају највећи афинитет за везивање за активно место ензима СОХ-2. Добијени резултати су указали на значајан потенцијал новосинтетисаних једињења у погледу инхибиције ензима СОХ-2. Као завршни део истраживања, урађен је и електрохемијски профил нових деривата фероцена помоћу цикличне волтаметрије.

Истраживања која смо спровели су показала да су *N,N'*-циклични азометинимини и винил-енони одлични прекурсори за синтезу тетрахидропиразолопиразолоне реакцијом 1,3-диполарне циклоадиције. Успешно су синтетисане две серије тетрахидропиразолопиразолоне у умереним до изванредних приноса. Структура новосинтетисаних једињења је потврђена спектроскопским методама и рендгенструктурном анализом. Након тога усавршене су методе за синтезу ових једињења у ултразвучном купатилу и микроталасном реактору. Резултати остварени у оквиру ове дисертације представљају значајан допринос органској хемији, нарочито хемији хетероцикличних једињења, као и органометалној и зеленој хемији. Одрађен је и биолошки профил за новосинтетисана једињења који говори о значајном потенцијалу ове класе једињења у погледу коришћења као антимикробних и антиоксидативних агенаса. Стога, ова истраживања могу имати значаја и у биоорганској и медицинској хемији.

Литература

- [1] B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, A. Akbari, *Chem. Rev.* 113, (2013) 2958.
- [2] Y. Ju, R. S. Varma, *J. Org. Chem.* 71, (2006) 135.
- [3] D. Zarate-Zarate, R. Aguilar, R. I. Hernandez-Benitez, E. M. Labarrios, F. Delgado, J. Tamariz, *Tetrahedron.* 71, (2015) 6961.
- [4] E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* 37, (1994) 1385.
- [5] P. D. Leeson, B. Springthorpe, *Nat. Rev. Drug Discov.* 6, (2007) 881.
- [6] X. Li, L. He, H. Chen, W. Wu, H. Jiang, *J. Org. Chem.* 78, (2013) 3636.
- [7] S. M. E. Khalil, *J. Coord. Chem.* 56, (2003) 1013.
- [8] J. N. Schumacher, C. R. Green, F. W. Best, M. P. J. Newell, *Agric. Food Chem.* 25, (1977) 310.
- [9] F. Schatz, T. Wagner-Jauregg, *Helv. Chim. Acta.* 51, (1968) 1919.
- [10] S. Ø. Scottwell, J. D. Crowley, *Chem. Commun.* 52, (2016) 2451.
- [11] M. Patra, G. Gasser, *Nat. Rev. Chem.* 1, (2017) 0066.
- [12] M. F. R. Fouda, M. M. Abd-Elzaher, R. A. Abdelsamaia, A. A. Labib, *Appl. Organometal. Chem.* 21, (2007) 613.
- [13] A. Togni, T. Hayashi (Ed.), *Ferrocenes: Homogenous Catalysts, Organic Synthesis, Material Science, Wiley-VCH, Weinheim, 1995.*
- [14] W. R. Cullen, J. D. Woollins, *Coord. Chem. Rev.* 39, (1981) 1.
- [15] S. Barlow, D. O. Hare, *Chem. Rev.* 97, (1997) 637.
- [16] K. Kulbaba, I. Manners, *Macromol. Rapid Commun.* 22, (2001) 711.
- [17] C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, *J. Med. Chem.* 40, (1997) 3715.
- [18] D. Osella, M. Ferrali, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervid, G. Gavigiolio, *Inorg. Chim. Acta.* 306, (2000) 42.
- [19] J. S. Top, A. Vessieres, R. Alberto, *J. Organomet. Chem.* 600, (2000) 23.
- [20] D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* 104, (2004) 5931.
- [21] E. W. Neuse, *J. Inorganomet. Polym. Mater.* 15, (2005) 3.
- [22] C. S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, P. J. Dyson, *Appl. Organomet. Chem.* 19, (2005) 1.
- [23] K. Schlogl, *Monatsh. Chem.* 88, (1957) 601.

- [24] P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, H. Köpf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 96, (1984) 446.
- [25] C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, *J. Med. Chem.* 40, (1997) 3715.
- [26] D. Osella, M. Feralli, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervi, G. Cavigliolo, *Inorg. Chim. Acta.* 306, (2000) 42.
- [27] G. Jaouens. Top, A. Vessieres, R. Alberto, *J. Organomet. Chem.* 600, (2000) 23.
- [28] D. R. van Stavern, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* 104, (2004) 5931.
- [29] E. W. Neuse, *J. Inorg. Organomet.* P15, (2005) 3.
- [30] C. S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, P. J. Dyson, *Appl. Organomet. Chem.* 19, (2005) 1.
- [31] G. Jaouen, W. Beck, M. J. McGlinchey, in: G. Jaouen (Ed.), *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.*
- [32] M. F. R. Fouda, M. M. Abd-Elzaher, R. A. Abdelsamaia, A. A. Labib, *Appl. Organomet. Chem.* 21, (2007).
- [33] O. Payen, S. Top, A. Vessieres, E. Brule, M.-A. Plamont, M. J. McGlinchey, H. Muller-Bunz, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* 51, (2008) 1791.
- [34] M. F. R. Fouda, M. M. Abd-Elyaher, R. A. Abdelsamaia, A. A. Labib, *Appl. Organomet. Chem.* 21, (2007) 613.
- [35] E. A. Hillard, A. Vessieres, G. Jaouen, *Top. Organomet. Chem.* 32, (2010) 81.
- [36] W. Daher, C. Biot, T. Fandeur, H. Jouin, L. Pelinski, E. Viscogliosi, L. Fraisse, B. Pradines, J. Brocard, J. Khalife, D. Dive, *Malaria J.* 5, (2006) 11.
- [37] A. Padwa, W.H. Pearson (Ed.), *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products, Wiley, Hoboken, NJ, USA, 2003.*
- [38] C. Nájera, J. M. Sansano, M. Yus, *Org. Biomol. Chem.* 13, (2015) 8596.
- [39] a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2, (1963) 633. б) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2, (1963) 565. в) R. Huisgen, *J. Org. Chem.* 41, (1976) 403. г) R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur, H. Leitermann, *Angew. Chem.* 72, (1960) 416. д) R. Huisgen, R. Fleischmann, A. Eckell, *Tetrahedron Lett.* 1, (1960) 1.
- [40] L.-J. Wang, Y. Tang, *Comprehensive Organic Synthesis II.* 4, (2014) 1342.
- [41] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry, Verlag Chemie: Weinheim, 1970.*
- [42] K. N. Houk, J. Gonzales, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* 28, (1995) 81.
- [43] K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* 95, (1973) 7301.
- [44] K. N. Houk, K. Yamaguchi in A. Padwa (Ed.), *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Wiley, New York, 2,* (1984) 407.
- [45] R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* (1971) 2717.
- [46] R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* 40, (1974) 569.

- [47] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* 98, (1998) 863.
- [48] W. O. Gotfredsen, S. Vangedal, *Acta Chem. Scand.* 9, (1995) 1498.
- [49] H. Dorn, A. Otto, *Chem. Ber.* 101, (1968) 3287.
- [50] H. Dorn, A. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7, (1968) 214.
- [51] R. Grashey in A. Padwa (Ed.), *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, 2, 1984, 733.
- [52] J. G. Schantl, Azomethine Imines in A. Padwa (Ed.), *Science of Synthesis*, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, 27, 2004, 731.
- [53] R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* 12, (1971) 2721.
- [54] D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 129, (2008) 10646.
- [55] D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 130, (2008) 10187.
- [56] W. Oppolzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, (1977) 10.
- [57] Y. Tamura, J.-i. Minamikawa, Y. Miki, Y. Okamoto, M. Ikeda, *Yakugaku Zasshi.* 93, (1973) 648.
- [58] E. D. Miller, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *J. Org. Chem.* 72, (2006) 323.
- [59] W. Li, J. Gan, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, (2009) 8891.
- [60] G. Bold, A. Fässler, H. G. Capraro, R. Cozens, T. Klimkait, J. Lazdins, J. Mestan, B. Poncioni, J. Rösel, D. Stover, M. Tintelnot-Blomley, F. Acemoglu, W. Beck, E. Boss, M. Eschbach, T. Hürlimann, E. Masso, S. Roussel, K. Ucci-Stoll, D. Wyss, M. Langet, *J. Med. Chem.* 41, (1998) 3387.
- [61] P. Pyrko, A. Kardosh, W. Wang, W. Xiong, A. H. Schönthal, T. C. Chen, *Cancer Res.* 67, (2007) 10920.
- [62] U. Ragnarsson, *Chem. Soc. Rev.* 30, (2001) 205.
- [63] V. Nair, A. T. Biju, S. C. Mathew, B. P. Babu, *Chem. Asian J.* 3, (2008) 810.
- [64] C-H. Küchenthal, W. Maison, *Synthesis* 2010, (2010) 719.
- [65] G. K. Friedstad, *Eur. J. Org. Chem.* 2005, (2005) 3157.
- [66] M. Sugiura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, (2005) 5176.
- [67] S. E. Denmark, O. J-C. Nicaise in E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Ed.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, 2, 1999, 26.2.
- [68] W. Oppolzer, *Tetrahedron Lett.* (1970) 2199.
- [69] T. Hashimoto, Y. Takiguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* 135, (2013) 11473.
- [70] (a) T. Hashimoto, H. Kimura, Y. Kawamata, K. Maruoka, *Nat. Chem.* 3, (2011) 642. (b) T. Hashimoto, H. Kimura, Y. Kawamata, K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.* 51, (2012) 7279.
- [71] R. C. F. Jones, S. J. Hollis, J. N. Iley, *ARKIVOC.* v, (2007) 152.
- [72] R. Grigg, J. Kemp, N. Thompson, *Tetrahedron Lett.* 19, (1978) 2827.

- [73] G. Le Fevre, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* 20, (1979), 1757.
- [74] A. Arrieta, J. R. Carrillo, F. P. Cossío, A. Díaz-Ortiz, M. J. Gómez-Escalonilla, A. de la Hoz, F. Langa, A. Moreno, *Tetrahedron*. 54, (1998) 13167.
- [75] E. Frank, Z. Kardos, J. Wölfling, G. Schneider, *Synlett.* (2007) 1311.
- [76] (a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* 32, (1993) 131. (b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* 96, (1996) 115. (c) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2006.* (d) J. Zhu, H. Bienaymé (Ed.), *Multicomponent Reactions, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2005.* (e) Y. Coquerel, T. Boddaert, M. Presset, D. Mailhol, J. Rodriguez, In B. Pignataro, (Ed.), *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences: Advances in Synthetic Chemistry; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 9, 2010, 187.*
- [77] (a) M. Presset, K. Mohanan, M. Hamann, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Org. Lett.* 13, (2011) 4124; (b) A. H. Shinde, S. Vidyacharan, D. S. Sharada, *Tetrahedron Lett.* 55, (2014) 3064.
- [78] J. Gergely, J. B. Morgan, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* 71, (2006) 9144.
- [79] J. D. Katz, L. E. Overman, *Tetrahedron*. 60, (2004) 9559.
- [80] (a) R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* 115, 1993, 3376. (b) R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* 63, (1998), 3281.
- [81] S. Kobayashi, R. Hirabayashi, H. Shimizu, H. Ishitani, Y. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* 44, (2003) 3351.
- [82] S. Kobayashi, H. Shimizu, Y. Yamashita, H. Ishitani, J. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 124, (2002) 13678.
- [83] Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 126, (2004) 11279.
- [84] S. Shirakawa, P. J. Lombardi, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* 127, (2005) 9974.
- [85] R. Berger, K. Duff, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* 126, (2004) 5686.
- [86] K. Tran, J. L. Leighton, *Adv. Synth. Catal.* 348, (2006) 2431.
- [87] K. Tran, P. J. Lombardi, J. L. Leighton, *Org. Lett.* 10, (2008) 3165.
- [88] X. Hong, H. B. Küçük, M. S. Maji, Y.-F. Yang, M. Rueping, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 136, (2014) 13769.
- [89] H. D. S. Guerrand, H. Adams I. Coldham, *Org. Biomol. Chem.* 9, (2011) 7921.
- [90] A. D. Hunt, I. Dion, N. das Neves, S. Taking, A. M. Beauchemin, *J. Org. Chem.* 78, (2013) 8847.
- [91] R. Gösl, A. Meuwsen, *Chem. Ber.* 92, (1959) 2521.
- [92] R. Gösl, A. Meuwsen, *Org. Synth.* 43, (1973).
- [93] R. G. Wallace, *Aldrichimica Acta.* 13, (1980) 3.
- [94] C. Legault, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* 68, (2003) 7119.
- [95] R. Huisgen, R. Grashey, R. Ksischke, *Tetrahedron Lett.* (1962) 387.

- [96] L. Bettinetti, K. Schlotter, H. Hübner, P. Gmeiner, *J. Med. Chem.* 45, (2002) 4594.
- [97] S. Löber, H. Hübner, W. Utz, P. Gmeiner, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2691.
- [98] S. Kuroda, A. Akahane, H. Itani, S. Nishimura, K. Durkin, Y. Tenda, K. Sakane, *Bioorg. Med. Chem.* 8, (2000) 55.
- [99] B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, E. M. Turner, S. H. Allen, V. A. Samano, J. A. Ray, G. A. Freeman, F. L. Boyd, C. J. Sexton, D. W. Selleseth, K. L. Creech, K. R. Moniri, *Bioorg. Med. Chem.* 13, (2005) 2397.
- [100] T. Irikura, K. Nishino, S. Suzue, T. Ikeda, *Eur. Pat. Appl EP0118916*, 1984.
- [101] K. Harju, I. Kylänlahti, T. Paananen, M. Polamo, J. Nielsen, J. Yli-Kauhaluoma, *J. Comb. Chem.* 8, (2006) 344.
- [102] J. Zhao, P. Li, C. Wu, H. Chen, W. Ai, R. Sun, H. Ren, R. C. Larock, F. Shi, *Org. Biomol. Chem.* 10, 2012, 1922.
- [103] T. Hashimoto, Y. Maeda, M. Omote, H. Nakatsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* 132, (2010) 4076.
- [104] (a) M. Yamato, K. Hashigaki, N. Qais, S. Ishikawa, *Tetrahedron.* 46, (1990) 5909. (6) P. C. B. Page, G. A. Rassias, D. Barros, A. Ardakani, B. Buckley, D. Bethell, T. A. D. Smith, A. M. Z. Slawin, *J. Org. Chem.* 66, (2001) 6926.
- [105] S. Milosevic, A. Togni, *J. Org. Chem.* 78, (2013) 9638.
- [106] T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.* 50, (2011) 3489.
- [107] R. Na, H. Liu, Z. Li, B. Wang, J. Liu, M.-A. Wang, M. Wang, J. Zhong, H. Guo, *Tetrahedron.* 68, (2012) 2349.
- [108] H. Kawai, Z. Yuan, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* 14, (2012) 5330.
- [109] (a) Q. Ding, Z. Chen, X. Yu, Y. Peng, J. Wu, *Tetrahedron Lett.* 50, 2009, 340. (6) H. Ren, S. Ye, F. Liu, J. Wu, *Tetrahedron.* 66, (2010) 8242.
- [110] X. Yu, X. Pan, J. Wu, *Tetrahedron.* 67, (2011) 1145.
- [111] S. Ye, X. Yang, J. Wu, *Chem. Commun.* 46, (2010) 5238.
- [112] Z. Chen, Q. Ding, X. Yu, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* 351, (2009) 1692.
- [113] Z. Chen, J. Wu, *Org. Lett.* 12, (2010) 4856.
- [114] (a) Z. Chen, L. Gao, S. Ye, Q. Ding, J. Wu, *Chem. Commun.* 48, (2012) 3975. (6) L. Gao, S. Ye, Q. Ding, Z. Chen, J. Wu, *Tetrahedron.* 68, (2012) 2765.
- [115] F. Rousi, M. Bonin, A. Chiaroni, L. Micouin, C. Riche, H. Husson, *Tetrahedron Lett.* 40, (1999) 3727.
- [116] F. Rousi, A. Chauveau, M. Bonin, L. Micouin, H.-P. Husson, *Synthesis.* (2000) 1170.
- [117] F. Chung, A. Chauveau, M. Seltki, M. Bonin, L. Micouin, *Tetrahedron Lett.* 45, (2004) 3127.
- [118] Y. B. Koptelov, M. K. Kim, A. P. Molchanov, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.* 35, (1999) 110.

- [119] A. P. Molchanov, D. I. Sipkin, Y. B. Koptelov, B. Yu, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.* 37, (2001) 841.
- [120] A. P. Molchanov, D. I. Sipkin, Y. B. Koptelov, J. Kopf, R. R. Kostekov, *Russ. J. Org. Chem.* 39, (2003) 1338.
- [121] M. Nakawaga, M. Kawahara, *Org. Lett.* 2, (2000) 953.
- [122] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. K. Pandey, P. P. Srihari, I. Prarhap, *Tetrahedron Lett.* 42, (2001) 9089.
- [123] S. G. Zlotin, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.* 20, (2010) 63.
- [124] C. Turk, J. Svete, B. Stanovnik, L. Golič, S. Golič-Grdadolnik, A. Golobič, L. Selič, *Helv. Chim. Acta.* 84, (2001) 146.
- [125] C. Clavette, W. Gan, A. Bongers, T. Markiewicz, A. B. Toderian, S. I. Gorelsky, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.* 134, (2012) 16111.
- [126] S. Ogawa, T. Nishimine, E. Tokunaga, N. Shibata, *Synthesis.* (2010) 3274.
- [127] N. Luo, Z. Zheng, Z. Yu, *Org. Lett.* 13, (2011) 3384.
- [128] R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, (2003) 10778.
- [129] T. Arai, Y. Ogino, *Molecules.* 17, (2012) 6170.
- [130] T. Arai, Y. Ogino, T. Sato, *Chem. Commun.* 49, (2013) 7776.
- [131] T. Imaizumi, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 134, (2012) 20049.
- [132] Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. – Eur. J.* 19, (2013) 9420.
- [133] M. Hori, A. Sakakura, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* 136, (2014) 13198.
- [134] Y. Li, Y. Meng, X. Meng, Z. Li, *Tetrahedron.* (2011) 67.
- [135] (a) V. Singh, B. Thomas, *Tetrahedron.* 54, (1998) 3647. (b) A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder, J. M. Cook, *Tetrahedron.* 47, (1991) 3665. (c) A. P. Marchand, *Synlett.* (1991) 73; (d) G. Mehta, A. Srikrishna, *Chem. Rev.* 97, (1997) 671.
- [136] C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* 91, (1991) 1237.
- [137] D. Gao, H. Zhai, M. Parvez, T. G. Back, *J. Org. Chem.* 73, (2008) 8057.
- [138] F. Shi, R. Mancuso, R. C. Larock, *Tetrahedron Lett.* 50, (2009) 4067.
- [139] D. Yang, M. Fan, H. Zhu, Y. Guo J. Guo, *Synthesis.* (2013) 1325.
- [140] S. S. Y. Wong, M. G. Brant, C. Barr, A. G. Oliver, J. E. Wulff, *Beilstein J. Org. Chem.* 9, (2013) 1419.
- [141] D. Wang, H.-P. Deng, Y. Wei, Q. Xu, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* (2013) 401.
- [142] W. Liu, Y. Xu, X. Sun, D. Lu, L. Guo, *Synlett.* (2014) 1093.
- [143] M. P. Sibi, D. Rane, L. M. Stanley, T. Soeta, *Org. Lett.* 10, (2008) 2971.
- [144] H. Suga, A. Funyu, A. Kakehi, *Org. Lett.* 9, (2007) 97.
- [145] J. Li, X. Lian, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. – Eur. J.* 19, (2013) 5134.

- [146] R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 128, (2006) 6330.
- [147] W. Zhou, X.-X. Li, G.-H. Li, Y. Wu, Z. Chen, *Chem. Commun.* 49, (2013) 3552.
- [148] T. Kato, S. Fujinami, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* (2008) 342.
- [149] Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Rec.* 10, (2010) 173.
- [150] X. Xu, Y. Qian, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* 135, (2013) 1244.
- [151] Y. Qian, P. Y. Zavalij, W. Hu, M. P. Doyle, *Org. Lett.* 15, (2013) 1564.
- [152] Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* (2009) 678.
- [153] W. Chen, X.-H. Yuan, R. Li, W. Du, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Adv. Synth. Catal.* 348, (2006) 1818.
- [154] W. Chen, W. Du, Y.-Z. Duan, Y. Wu, S.-Y. Yang, Y.-C. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.* 46, (2007) 7667.
- [155] G. Zhu, W. Sun, C. Wu, G. Li, L. Hong, R. Wang, *Org. Lett.* 15, (2013) 4988.
- [156] X. Fang, J. Li, H.-Y. Tao, C. J. Wang, *Org. Lett.* 15, (2013) 5554.
- [157] E. Pair, C. Berini, R. Noël, M. Sanselme, V. Levacher, J.-F. Brère, *Chem. Commun.* 50, (2014) 10218.
- [158] R. Na, C. Jing, Q. Xu, H. Jiang, X. Wu, J. Shi, J. Zhong, M. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, H. Guo, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* 133, (2011) 13337.
- [159] Z. Li, H. Yu, H. Liu, L. Zhang, H. Jiang, B. Wang, H. Guo, *Chem. – Eur. J.* 20, (2014) 1731.
- [160] L. Hong, M. Kai, C. Wu, W. Sun, G. Zhu, G. Li, X. Yao, R. Wang, *Chem. Commun.* 49, (2013) 6713.
- [161] E. Pušavec Kirar, M. Drev, J. Mirnik, U. Grošelj, A. Golobič, G. Dahmann, F. Požgan, B. Štefane, J. Svete, *J. Org. Chem.* 81, (2016) 8920.
- [162] S. Specklin, E. Decuypere, L. Plougastel, S. Aliani, F. Taran, *J. Org. Chem.* 79, (2014) 7772.
- [163] H. J. Timpe, *Adv. Heterocycl. Chem.* 17, (1974) 213.
- [164] A. Padwa (Ed.) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, 1984.
- [165] G. C. Newton, C. A. Ramsden, *Tetrahedron.* 38, (1982) 2965.
- [166] L. S. Rodina, A. Kolberg, B. Schulze, *Heterocycles.* 49, (1998) 587.
- [167] V. Nair, T. D. Suja, *Tetrahedron.* 63, (2007) 12247.
- [168] N. Nishiwaki (Ed.) *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, 2014.
- [169] L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* 108, (2008) 2887.
- [170] H. Pellissier, *Tetrahedron.* 68, (2012) 2197.
- [171] H. Suga, K. Itoh in N. Nishiwaki (Ed.), *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, 7, 2014.

- [172] (a) J. Hukki, P. Laitinen, J. E. Albery, *Pharm. Acta Helv.* 43, (1968) 704. (b) J. C. Jung, E. B. Watkins, M. A. Avery, *Heterocycles*. 65, (2005) 77. (c) H. H. Fahmy, W. El-Eraky, *Arch. Pharm. Res.* 24, (2001) 171. (d) J. H. Ahn, H.-M. Kim, S. H. Jung, S. K. Kang, K. R. Kim, S. D. Rhee, S.-D. Yang, H. G. Cheon, S. S. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, (2004) 4461.
- [173] (a) M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* 114, (1992) 6266–6267. (b) M. J. Burk, J. P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron*. 50, (1994) 4399.
- [174] (a) S. Kobayashi, H. Shimizu, Y. Yamashita, H. Ishitani, J. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 124, (2002) 13678. (b) S. Shirakawa, P. J. Lombardi, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* 127, (2005) 9974.
- [175] (a) T. Tashiro, *Nippon Kagaku Kaishi*. (1988) 684. (b) J. E. Shurig, W. T. Brandner, J. B. Huflutalen, G. J. Doyle, J. A. Gylys, In *Cisplatin; Academic Press: New York*, 1980, 227. (c) W. L. F. Armarego, T. Kobayashi, *J. Chem. Soc.* (1970) 1597.
- [176] (a) J. E. Bishop, K. A. Flaxman, B. S. Orlek, P. G. Sammes, D. J. Weller, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, (1995) 2551. (b) B. Sun, K. Adachi, M. Noguchi, *Tetrahedron*. 52, (1996) 901. (c) É. Frank, J. Wölfling, B. Aukszi, V. König, T. R. Schneider, G. Schneider, *Tetrahedron*. 58, (2002) 6843. (d) V. König, T. R. Schneider, É. Frank, B. Aukszi, G. Schneider, J. Wölfling, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*. 58, (2002) 810.
- [177] U. Grošelj, J. Svete, H. H. Al Mamari, F. Požgan, B. Štefane, *Chem Heterocycl Comp.* 54, (2018) 214.
- [178] J. Elguero in A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Elsevier Science Ltd., Oxford, 3, 2008, 1.
- [179] B. Stanovnik, J. Svete, In R. Neier, (Ed.) *Science of Synthesis; Thieme: Stuttgart*, 12, 2002, 15.
- [180] L. Yet in A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor (Ed.) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier Science Ltd. Oxford, 4, 2008, 1.
- [181] A. A. Wube, E. M. Wenzig, S. Gibbons, K. Asres, R. Bauer, F. Bucar. *Phytochemistry*. 69, (2008) 982.
- [182] G. E. Gutowski, M. O. Chaney, R. L. Jones, R. L. Hamil, F. A. Davis, R. D. Miller, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 51, (1973) 312.
- [183] G. Koyama, K. Maeda, H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* 7, (1966) 597.
- [184] K. Ochi, S. Iwamoto, E. Hayase, S. Yashima, Y. Okami, *J. Antibiot.* 27, (1974) 909.
- [185] N. Otake, S. Aizawa, T. Hidhaka, H. Seto, H. Yonehara, *Agric. Biol. Chem.* 29, (1965) 377.
- [186] J. G. Buchanan, A. R. Edgar, R. J. Hutchison, A. Stobie, R. H. Wightman. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1980) 237.
- [187] (a) A. L. Hsu, T. T. Ching, D. S. Wang, X. Song, V. M. Rangnekar, C. S. Chen. *J. Biol. Chem.* 275, (2000) 11397. (b) S. K. Kulp, Y. T. Yang, C. C. Hung, K. F. Chen, J. P. Lai, P. H. Tseng, J. W. Fowble, P. J. Ward, C. S. Chen, *Cancer Res.* 64, (2004) 1444. (c) C. S. Williams, A. J. Watson, H. Sheng, R. Helou, J. Shao, R. N. DuBois, *Cancer Res.* 60, (2000) 6045.

- [188] M. L. Capone, S. Tacconelli, M. G. Sciulli, P. Patrignani, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 16, (2003) 49-58.
- [189] R. Lan, Q. Liu, P. Fan, S. Lin, S. R. Fernando, D. McCallion, R. Pertwee, A. Makriyannis. *J. Med. Chem.* 42, (1999) 769.
- [190] (a) J. Elguero In A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Ed.), *Pyrazoles: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Elsevier: Oxford*, 3, 1996. (b) G. Varvounis, Y. Fiamegos, G. Pilidis, *Adv. Heterocycl. Chem.* 80, (2001) 75. (c) T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim*, 2003.
- [191] (a) J. Marchand-Brynaert, L. Ghosez In G. Lukacs, M. Ohno (Ed.), *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics; Springer: Berlin*, 1990. (b) S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, H.-G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron*. 53, (1997) 12789. (c) M. I. Konaklieva, B. J. Plotkin, *Curr. Med. Chem. Anti-Infect. Agents*. 2, (2003) 287. (d) L. N. Jungheim, S. K. Sigmund, R. E. Holmes, C. J. Barnett, R. Ternansky, *J. Eur. Pat. Appl. EP 202046* [Chem. Abstr. 1986, 106, 119880]. (e) R. J. Ternansky, S. E. Draheim In P. H. Bentley, R. H. Southgate, (Ed.), *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics; Royal Society of Chemistry: London*, 1989. (f) R. J. Ternansky, R. A. Holmes, *Drugs Future*. 15, (1990) 149. (g) C. Cusan, G. Spalluto, M. Prato, M. Adams, A. Bodensieck, R. Bauer, A. Tubaro, P. Bernardi, T. Da Ros, *Farmaco* 60, (2005) 327.
- [192] C. Cucurou, J. P. Battioni, D. C. Thang, N. H. Nam, D. Mansuy, *Biochemistry*. 30, (1991) 8964.
- [193] K. Kawai, H. Shiojiri, J. Hasegawa, M. Nozaki, K. Tsurumi, Y. Nozawa, H. Fujimura, *Prostaglandins Cardiovasc. Dis. [Int. Symp.]*, (1986) 61.
- [194] H. L. White, J. L. Howard, B. R. Cooper, F. E. Soroko, J. D. McDermed, K. J. Ingold, R. A. Maxwell, *J. Neurochem.* 39, (1982) 271.
- [195] (a) R. Fischer, T. Bretschneider, E. R. F. Gesing, D. Feucht, K.-H. Kuck, P. Loesel, O. Malsam, C. Arnold, T. Auler, M. J. Hills, H. Kehne, *PCT Int. Appl. WO 2005016873* [Chem. Abstr. 2005, 142, 261530]. (b) E. M. Kosower, A. E. Radkowsky, A. H. Fairlamb, S. L. Croft, R. A. Nea, *Eur. J. Med. Chem.* 30, (1995) 659.
- [196] S. Hatayama, K. Hayashi, M. Honma, I. Takahashi, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2002220338* [Chem. Abstr. 2002, 137, 150215].
- [197] A. Bhandari, E. E. Boros, D. J. Cowan, A. L. Handlon, C. E. Hyman, J. A. Oplinger, M. H. Rabinowitz, P. S. Turnbull, *PCT Int. Appl. WO 2003076440* [Chem. Abstr. 2003, 139, 261291].
- [198] E. M. Kosower, E. Hershkowitz, *Isr. Patent, ISXXAQ IL 94658* [Chem. Abstr. 1994, 122, 214077].
- [199] (a) T. Maetzke, A. Stoller, S. Wendeborn, H. Szczepanski, *PCT Int. Appl. WO 2001017972* [Chem. Abstr. 2001, 134, 237482]. (b) B.-W. Krueger, R. Fischer, H.-J. Bertram, T. Bretschneider, S. Boehm, A. Krebs, T. Schenke, H.-J. Santel, K. Lurssen, R. R. Schmidt, *Erdelen, C.; Wachendorff-Neumann, U.; Stendel, W. U.S. Patent 5,358,924* [Chem. Abstr. 1994, 122, 25904]. (c) W. Kunz, K. Nebel, J. Wenger, *PCT Int. Appl. WO 9952892* [Chem. Abstr. 1999, 131, 359759].

- [200] M. Kamata, T. Yamashita, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2009196966* [Chem. Abstr. 2009, 151, 337200].
- [201] M. Muehlebach, F. Cederbaum, D. Cornes, A. A. Friedmann, J. Glock, G. Hall, A. F. Indolese, D. P. Kloer, G. Le Goupil, T. Maetzke, H. Meier, R. Schneider, A. Stoller, H. Szczepanski, S. Wendeborn, H. Widmer, *Pest Manage. Sci.* 67, (2011) 1499.
- [202] M. M. Badran, M. A. H. Ismail, N. Abdu, M. Abdel-Hakeem, *Alexandria J. Pharm. Sci.* 13, (1999) 101.
- [203] H. Y. Song, Y. R. Cho, D. Y. Lee, H. S. Park, S. Y. Baek, S. E. Chae, S. H. Cho, Y. O. Kim, H. S. Lee, J. H. Park, T. G. Park, S. H. Woo, Y. J. Kim, *Chem. Abstr.* 151, (2009) 626744
- [204] M. Kamata, T. Yamashita, A. Kina, M. Tawada, S. Endo, A. Mizukami, M. Sasaki, A. Tani, Y. Nakano, Y. Watanabe, N. Furuyama, M. Funami, N. Amano, K. Fukatsu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22, (2012) 4769.
- [205] F. Schatz, T. Wagner-Jauregg, *Helv. Chim. Acta.* 51, (1968) 1919.
- [206] H. Dorn, A. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7, (1968) 214; *Chem. Ber.* 101, (1968) 3287.
- [207] R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, (2003) 10778.
- [208] K. N. Houk, J. Sims, R.E. Duke, Jr, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Amer. Chem. SOC.* 95, 22, (1973) 7287
- [209] N. D. Epiotis, *J. Amer. Chem. SOC.* 95, (1973) 5625.
- [210] S. Kanemasa, T. Uemura, E. Wada, *Tetrahedron Lett.* 33, (1992) 7889.
- [211] J. P. Jovanovic, G. A. Bogdanovic, I. Damljanovic, *Synlett.* 28, (2017) 664.
- [212] C. Shao, Q. Zhang, G. Cheng, C. Cheng, X. Wang, Y. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* (2013) 6443.
- [213] R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 125, (2003) 10778.
- [214] a) 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. b) I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajlov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, *J. Organometallic Chem.* 696, (2011) 3703.
- [215] a) A. Pejovic, D. Stevanovic, I. Damljanovic, M. Vukicevic, S. B. Novakovic, G. A. Bogdanovic, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulovic, R. D. Vukicevic, *Helv. Chim. Acta.* 95, (2012) 1425. b) I. Damljanovic, D. Stevanovic, A. Pejovic, M. Vukicevic, S. B. Novakovic, G. A. Bogdanovic, T. Mihajlov-Krstev, N. Radulovic, R. D. Vukicevic, *J. Organometallic Chem.* 696, (2011) 3703.
- [216] G. A. Shvekhgeimer, M. Litim, *Russian Chemical Bulletin.* 43, 1, (1994).
- [217] J. P. Jovanovic, S. B. Novakovic, G. A. Bogdanovic, Aleksandra Minic, Anka Pejovic, Jelena Katanic, Vladimir Mihailovic, Branislav Nastasijevic, D. Stevanovic, I. Damljanovic, *J. Organometallic Chem.* 860, (2018) 85.

- [218] J. P. Bugarinović, M. S. Pešić, A. Minić, J. Katanić, D. Ilić-Komatina, A. Pejović, V. Mihailović, D. Stevanović, B. Nastasijević, I. Damljanović, *J. Inorg. Biochem.* 189 (2018) 134.
- [219] S. Maddila, K. Nagaraju, S. Chinnam, S. B. Jonnalagadda, *ChemistrySelect.* 4, (2019) 9451.
- [220] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.
- [221] N. Shabalala, S. Maddila, S. B. Jonnalagadda, *New J. Chem.* 40, (2016) 5107.
- [222] S. Maddila, S. Gorle, S. Shabalala, O. Oyetade, S. N. Maddila, P. Lavanya, S. B. Jonnalagadda, *Arab. J. Chem.* 12, (2019) 671.
- [223] N. Shabalala, S. Maddila, S. B. Jonnalagadda, *Res. Chem. Intermed.* 42, (2016) 8097.
- [224] C. O. Kappe, A. Stadler, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [225] D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* 20, (1991) 1.
- [226] C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* 27, (1998) 213–223.
- [227] S. Khoza, I. Moyo, D. Ncube, *Journal of Toxicology.* (2017) 6746989/1
- [228] (a) L. N. Jungheim, S. K. Sigmund, J. W. Fisher, *Tetrahedron Lett.* 28, (1987) 285. (6) R. J. Ternansky, S. E. Draheim, *Tetrahedron Lett.* 31, (1990) 2805.
- [229] H. C. Neu, *Rev. Infect. Dis.* 8, (1986) 5237.
- [230] L. N. Jungheim, S. K. Sigmund, *J. Org. Chem.* 52, (1987) 4007.
- [231] N. E. Allen, J. N. Hobbs Jr. D. A. Preston, J. R. Turner, C. Y. E. Wu, *Journal of antibiotics.* XLIII, 1, (1990) 92
- [232] Zai-Qun Liu, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 11, (2011) 345
- [233] R. J. Ternansky, S. E. Draheim, *Tetrahedron.* 48, (1992) 777.
- [234] R. J. Ternansky, S. E. Draheim, A. J. Pike, F. T. Counter, J. A. Eudaly, J. S. Kasher, *J. Med. Chem.* 36, (1993) 3224.
- [235] B. D. Craft, A. L. Kerrihard, R. Amarowicz, R. B. Pegg, *Compr. Rev. Food Sci.* 11, (2012) 148.
- [236] R. L. Prior, X. Wu, K. Schaich, *J. Agric. Food Chem.* 53, (2005) 4290.
- [237] T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* 40, (1997) 1347.
- [238] M. G. Perrone, A. Scilimati, L. Simone, P. Vitale, *Curr Med Chem.* 17, (2010) 3769.
- [239] P. Rangahanumaiah, R. V. Rai, A. Saqhib, L. Jothi, M. S. Swamy¹, C. S. Karigar, S. Sekhar, *Pharmacogn Commun.* 6, (2016) 232.

- [240] B. P. Bandgar, L. K. Adsul, H. V. Chavan, S. S. Jalde, S. N. Shringare, R. Shaikh, R. J. Meshram, R. N. Gacche, V. Masand, *Bioorg Med Chem Lett.* 22, (2012) 5839.
- [241] E. W. Neuse, F. Kanzawa, *Applied Organometallic Chemistry.* 4, (1990) 19.
- [242] Y. Xin, J. Zhao, J. Gu, S. Zhu, *J. Fluorine Chem.* 132, (2011) 402.
- [243] R. Na, C. Jing, Q. Xu, H. Jiang, X. Wu, J. Shi, J. Zhong, M. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, H. Guo, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* 133, (2011) 13337.
- [244] a) C. F. H. Allen, W. E. Barker, *J. Am. Chem. Soc.* 54 (1932) 736. b) X-J. Tang, Z. Zhang, W. R. Dolbier, *Chem. Eur. J.*, 21, (2015) 18961.
- [245] a) M. Cai, G. Zheng, G. Ding, *Green Chem.* 11, (2009) 1687. b) M. V. Lebedev, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Synthesis.* (1998) 89. c) T. Frejd, O. Karlsson, *Tetrahedron.* 35, (1979) 2155.
- [246] Agilent (2013). CrysAlis PRO. Agilent Technologies, Yarnton, Oxfordshire, England.
- [247] M. C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* 36, (2003) 1103.
- [248] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* A64, (2008) 112.
- [249] M. Nardelli, *J. Appl. Crystallogr.* 28, (1995) 659.
- [250] A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* 36, (2003) 7.
- [251] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 32, (1999) 837.
- [252] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 45, (2012) 849.
- [253] O. Trott, A. J. Olson, *J. Comput. Chem.* 31, (2010) 455.
- [254] P. Prieto, M. Pineda, M. Aguilar, *Anal. Biochem.* 269, (1999) 337.
- [255] Y. Kumarasamy, M. Byres, P. J. Cox, M. Jaspars, L. Nahar, S. D. Sarker, *Phytother. Res.* 21, (2007) 615.
- [256] R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice Evans, *Free Radical Biol. Med.* 26, (1999) 1231.
- [257] NCCLS. 2002. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth informational supplement. NCCLS document M100-S12. NCCLS, Wayne, Pa S
- [258] D. Sarker, L. Nahar, Y. Kumarasamy, *Methods* 42, (2007) 321.

Прилог

Публиковани научни радови у којима су презентовани резултати докторске дисертације.

Acid-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Enones with Azomethine Imines for Easy Access to Tetrahydropyrazolopyrazolones

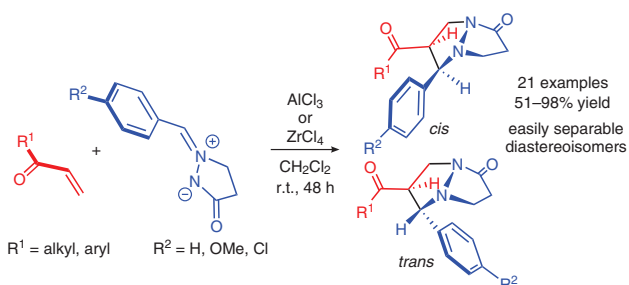
Jovana P. Jovanović^a

Goran A. Bogdanović^b

Ivan Damljanović^{*a}

^a Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia
idamljanovic@kg.ac.rs

^b Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia



Received: 19.08.2016

Accepted after revision: 29.11.2016

Published online: 15.12.2016

DOI: 10.1055/s-0036-1588678; Art ID: st-2016-b0542-I

Abstract Aluminum chloride (AlCl_3) or zirconium chloride (ZrCl_4) catalyzes efficiently the [3+2] cycloaddition of N,N' -cyclic azomethine imines with enones which contain the vinyl group. The scope of the reaction towards various azomethine imines and enones has been explored. Access to diastereomerically pure 6-acyl-5-aryltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(5*H*)-ones is provided by easy chromatographic separations.

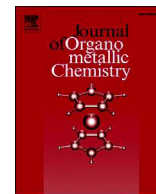
Key words dipolar cycloaddition, N,N' -cyclic azomethine imine, enone, N,N' -bicyclic heterocycles, Lewis acid

Dinitrogenated fused heterocycles are valuable bioactive molecules. For example, tetrahydropyrazolo-pyrazolones¹ have been investigated as antibacterials and potential anti-Alzheimer's agents while some pyrazolo-cinnolines such as the cinnopentazone² exhibit anti-inflammatory and antipyretic activity. Furthermore, the considerable attention has been paid to the observation of the analogues of LY186826 which belongs to the group of non- β -lactam antibacterials.³ One of the simplest routes to these heterocycles is the cycloadditions of the N,N' -cyclic azomethine imines. Although these stable 1,3-dipoles of allylic type were discovered in 1968,⁴ their use in the dipolar cycloadditions became more attractive 35 years later when Fu et al. achieved the asymmetric catalysis of the reaction with alkynes.⁵ Over the last two decades, the cycloadditions of N,N' -cyclic azomethine imines have been established as a powerful method for the construction of the structurally diverse N,N' -bicyclic heterocycles with the potential biological activities. The current reports distinguish different [3+2] cycloadditions of the 1,3-dipoles with compounds which contain $\text{C}=\text{C}$,⁶ $\text{C}\equiv\text{C}$,^{5,7} or $\text{C}=\text{C}=\text{C}$,⁸ bonds providing an easy access to the different tetrahydropyrazolo-pyrazo-

lones. Moreover, [3+3],⁹ [4+3],^{8c} [3+2+1],¹⁰ and [3+2+3]^{8b} cycloadditions of N,N' -cyclic azomethine imines draw increasing attention, since they are proved as the suitable methods for the synthesis of diverse tetrahydropyrazolopyridazinones, -diazepinones, and -diazocinones. However, to the best of our knowledge, there has not been reported any example so far where N,N' -cyclic azomethine imines have been treated by enones which contain the vinyl group. Herein, we report the simple route to the 6-acyl-5-aryltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(5*H*)-ones which are prepared using the reaction between N,N' -cyclic azomethine imines and enones.

[3+2] Cycloadditions of azomethine imines are generally catalyzed processes promoted by acid catalysts or organocatalysts,¹¹ although some reactions are performed without their presence.¹² Therefore, we initially examined the direct reaction between 3-buten-2-one (**2a**) and benzylidene-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (**1a**) in a dichloromethane at the ambient temperature which gives 32% of 6-acetyl-5-phenyltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(5*H*)-one (**3a**, Table 1, entry 1). Due to the fact that the preliminary result has not been satisfactory, we decided to involve the catalysis by acids. In doing so, the initial investigations were continued in the presence of AlCl_3 .

The utilization of AlCl_3 significantly increased the yield of the cycloaddition product **3a**, whereby the catalyst loadings remarkably affected the results. It was found that the optimal loading of AlCl_3 was 20 mol% (Table 1, entry 4), whereas either higher or lower amounts of the catalyst decreased the yield (Table 1, entries 2, 3, 6, and 7). Besides, the catalyst loadings prominently influenced the *cis/trans* ratio of the product. So, higher loadings of AlCl_3 afforded the mixtures enriched by *cis* isomer (Table 1, entries 6 and 7), whereas a lower amount of this catalyst favored the formation of the *trans* isomer (Table 1, entry 2). Interestingly, the



Acryloylferrocene as a convenient precursor of tetrahydropyrazolopyrazolones: [3+2] cycloaddition with *N,N'*-Cyclic azomethine imines

Jovana P. Jovanović^a, Sladjana B. Novaković^b, Goran A. Bogdanović^b, Aleksandra Minić^a, Anka Pejović^a, Jelena Katanić^a, Vladimir Mihailović^a, Branislav Nastasijević^c, Dragana Stevanović^a, Ivan Damljanović^{a,*}

^a Institute of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

^b Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

^c Department of Physical Chemistry, Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 November 2017

Received in revised form

29 January 2018

Accepted 13 February 2018

Available online 17 February 2018

Keywords:

Acryloylferrocene

N,N'-cyclic azomethine imines

1,3-Dipolar cycloaddition

Tetrahydropyrazolopyrazolones

Antibacterial activity

ABSTRACT

AlCl_3 -Catalyzed [3 + 2] dipolar cycloaddition of the *N,N'*-cyclic azomethine imines to the acryloylferrocene enabling access to the series of 5-substituted 6-ferrocenoyl tetrahydropyrazolo [1,2-*a*]pyrazol-1(5*H*)-ones. This facile methodology shows high substituent tolerance. Furthermore, easy chromatographic separations afford isolation of the pure diastereoisomers. Optimized reaction conditions, spectroscopic and electrochemical characteristics of the reaction products are provided. The X-ray structural analyses of three cycloadducts were done and obtained results were compared with properties of reported *N,N'*-bicyclic systems those displayed conformational similarity. Antibacterial activities of all products against two Gram-positive and two Gram-negative bacterial strains were evaluated by the experimental methods.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Dinitrogen-fused heterocycles have become a blossoming research area over the last two decades. The particular attention has been paid to the pyrazolone related bicycles due to their interesting and medicinally significant biological activities [1]. These derivatives are promising candidates as insecticides, herbicides, acetyl-CoA carboxylase inhibitors, antibacterials, anti-inflammatory and antipyretic agents [2]. Moreover, pyrazolone ring is a part of important antipyretic and analgesic agents such as phenazone, propyphenazone and edaravone [3].

Metalloenes in their own also show wide spectrum of biological activities [4], particularly ferrocene (Fc) unit which is attractive in the field of the medicinal chemistry. It is neutral, chemically stable, nontoxic scaffold which can be easily oxidized to give steady ferrocenium salts. The incorporating of ferrocene nucleus into the

bioactive compounds can enhance significant molecular properties such as solubility, hydrophobicity and lipophilicity [5]. Consequently, many ferrocene-containing compounds, what's more interesting, exhibit antimalarial, antitumor, antifungal, anti-HIV and DNA cleaving activity [6] as well as antitumor activity *in vitro* and *in vivo* [7].

Our long-standing interests comprise the synthesis of novel Fc-containing compounds that might be bioactive. In that context, we reported earlier pyrazolyl derivatives of this metallocene [8]. They are proven as good starting materials for the synthesis of various derivatives including some imines and amines those exhibit antibacterial activity [8b] and substituted amino acids which were active against the myelogenous leukemia K562 cell lines [8d]. Although derivatives which contain Fc and pyrazole core are fertile area of research, structures that contain both pyrazolo [1,2-*a*]pyrazole's structure and ferrocene unit are unknown. This fact, combined with our recent studies of the dipolar cycloaddition (Scheme 1, part A) [9], encouraged us to design the synthetic strategy for obtaining a series of Fc-containing derivatives of tetrahydropyrazolopyrazolones.

* Corresponding author.

E-mail address: idadmljanovic@kg.ac.rs (I. Damljanović).



Ferrocene-containing tetrahydropyrazolopyrazolones: Antioxidant and antimicrobial activity

J.P. Bugarinović^a, M.S. Pešić^a, A. Minić^a, J. Katanić^a, D. Ilić-Komatina^b, A. Pejović^a,
V. Mihailović^a, D. Stevanović^a, B. Nastasijević^c, I. Damljanović^{a,*}

^a Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

^b Faculty of Technical Sciences, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

^c Department of Physical Chemistry, Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

ARTICLE INFO

Keywords:

Ferrocenes
Pyrazolones
Antioxidant activity
Antibacterial activity
Antifungal activity
Cyclic voltammetry

ABSTRACT

A series of ferrocenes which contain dinitrogen-fused pyrazolidinone ring were synthesized from acryloylferrocene (**4**) and *N,N'*-cyclic azomethine imines (**3**). Novel 5-aryl-6-ferrocenoyltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(*5H*)-ones were obtained as mixtures of two diastereoisomers (*trans* and *cis*) which were separated and isolated as pure substances. *Ortho*-substituted *N,N'*-cyclic azomethine imines 5-oxo-2-(2,4,6-trimethylbenzylidene)pyrazolidin-2-ium-1-ide (**3e**) and 2-(2-methoxybenzylidene)-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (**3f**) reacted stereoselectively affording only *trans*-6-ferrocenoyl-5-mesityltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(*5H*)-one (**5e**) and 6-ferrocenoyl-5-(2-methoxyphenyl)tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(*5H*)-one (**5f**). Ferrocenyl derivatives were screened for *in vitro* antioxidant and antifungal activities and excellent DPPH and ABTS radicals scavenging activity was observed with majority of tested 5-aryl-6-ferrocenoyltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(*5H*)-ones. Several tested compounds showed selective scavenging properties neutralizing ABTS^{•+} radical cations in contrast to inactivity toward DPPH[•] radicals. *Trans*-5-aryl-6-ferrocenoyltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(*5H*)-ones **5b**, **5c**, **5d**, **5j** as well as *cis*-6-ferrocenoyl-5-(*p*-tolyl)tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(*5H*)-one (**6d**) displayed fungal growth inhibition at low concentration against *C. albicans* and/or *A. brasiliensis*. Molecular docking studies revealed that the *cis*-6-ferrocenoyl-5-(4-nitrophenyl)tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(*5H*)-one (**6l**) and *cis*-6-ferrocenoyl-5-(naphthalen-2-yl)tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(*5H*)-one (**6n**) have potential to become lead molecules in drug discovery process.

1. Introduction

The incorporation of organometallic moiety into bioactive organic frameworks is still one of the most appealing strategies to find useful compounds for treatment of ailments [1,2]. A particularly interesting and important structure in the field of bioorganometallic chemistry is ferrocene (Fc) which has proven to be a unit whose presence has a significant effect on the properties of the molecules [1,2]. Its derivatives are associated with analgesic, antineoplastic, anticonvulsant, anti-HIV, antitumor, antimalarial, antimicrobial, and antioxidant activity [3]. The most commonly used ferrocene-containing drug is antimalarial, ferroquine, synthesized and tested by Biot's group [4]. It is presently in clinical phase IIb. Besides, antitumor activities of ferrocenes have been the subject of numerous studies [5]. Especially ferrocifens can be singled out as a group with pronounced antiproliferative effects which are the consequence of the unique redox properties of the ferrocene core

[6]. These effects are directly related to the possibility of formation of ROSs (reactive oxygen species) in the presence of ferrocene species.

On the other side, the dinitrogen-fused heterocycles have become an attractive research area over the last two decades. Particular attention is paid to the pyrazolone-containing heterocycles due to their interesting and medically significant biological activities [7–10]. These derivatives display high acetyl-CoA carboxylase inhibiting [11] and antimicrobial activity [12–17]. The origin of the prominent antibacterial activity lays in the presence of the aza- γ -lactam structural fragment which inhibits action of various transpeptidase/carboxypeptidase enzymes by binding to them [18]. Essentially, these agents share structural similarities with many β -lactam antibiotics including lactam bond. Moreover, it is very difficult to find any major differences between β -lactam and γ -lactam antibacterials with respect to their mechanism of action. In addition, revelations of other biological activities significantly raised the importance of the pyrazolidinone derivatives

* Corresponding author at: Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia.
E-mail address: idadljanovic@kg.ac.rs (I. Damljanović).

Биографија

Јована П. Бугариновић (девојачко Јовановић) је рођена 15.05.1989. год. у Крагујевцу где је завршила основну школу и Прву крагујевачку гимназију. На Природно-математичком факултету у Крагујевцу је завршила основне студије хемије 2013. год. са просечном оценом 9,39, као и мастер студије хемије, смер истраживање и развој, 2014. год. са просечном оценом 10,00. Исте године добија Joussot-Dubien награду Политехничког института у Бордоу, Француска, те уписује мастер студије на катедри за физичку хемију, које завршава 2015. год. Током студија је обавила две стручне праксе у компанији RESCOLL и у Институту молекуларних наука у Бордоу. Била је добитник факултетске награде за успех у студирању и стипендиста Министарства просвете, Фонда „Академик Драгослав Срејовић“, владе Француске и Фонда за младе таленте „Доситеја“.

Докторске академске студије хемије је уписала 2015. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, модул органска хемија, на којима је положила све предвиђене испите са просечном оценом 10,00. Од 2016. године запослена је као истраживач-приправник на националном пројекту бр. 172034, а учествовала је и на међународном пројекту у оквиру SCOPES програма бр. IZ74ZO_160515. Изводила је вежбе из предмета Индустријска хемија 2 и Органска хемија животне средине и активно учествовала на фестивалима науке. Похађала је три CPD курса масене спектрометрије и HPLC-а. Члан је Српског Хемијског друштва.

Тренутно ради на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, као истраживач-сарадник и бави се истраживањем из области органске хемије. До сада има објављених тринаест научних радова у часописима међународног значаја, шеснаест саопштења на иностраним и националним конференцијама и једно предавање по позиву на међународној конференцији.

Удата је и мајка једног детета.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Јована П. Бугариновић (рођена Јовановић), изјављујем да докторска дисертација под насловом:

N,N'-циклични азометинимини као прекурсори у синтези нових деривата пиразолопиразолоне

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 _____, 16.10.2020. године,

Ј. Бугариновић
потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Јована П. Бугариновић (рођена Јовановић),

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

N,N'-циклични азометинимини као прекурсори у синтези нових деривата пиразолопиразолоне

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

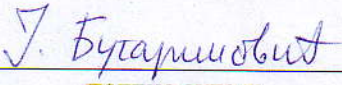
не дозвољавам¹

¹ 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 прерада²

У Крагујевцу _____, 16.10.2020. године,



потпис аутора

² 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/>