

UNIVERZITET U BEOGRADU
HEMIJSKI FAKULTET

Vladimir D. Ajdačić

**DEKARBONILATIVNO BROMOVANJE I
DEKARBONILOVANJE AROMATIČNIH
I HETEROAROMATIČNIH ALDEHIDA**

doktorska disertacija

Beograd, 2019.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF CHEMISTRY

Vladimir D. Ajdačić

**DECARBONYLATIVE BROMINATION
AND DECARBONYLATION OF
AROMATIC AND HETEROAROMATIC
ALDEHYDES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019.

Članovi komisije:

dr Igor Opsenica, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu-Hemijski fakultet
(mentor)

akademik **Bogdan Šolaja**, redovni profesor u penziji
Univerzitet u Beogradu-Hemijski fakultet

dr Mario Zlatović, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu-Hemijski fakultet

dr Bojan Vulović, docent
Univerzitet u Beogradu-Hemijski fakultet

dr Dejan Godevac, naučni savetnik
IHTM, Centar za hemiju
Univerziteta u Beogradu

datum odbrane

Zahvalnica

Ova doktorska disertacija urađena je na Katedri za organsku hemiju Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, pod rukovodstvom dr Igora Opsenice.

Svom profesoru i mentoru dr Igoru Opsenici dugujem veliku zahvalnost na ukazanom poverenju, prenesenom znanju kao i na korisnim savetima koji su mi pomogli da postanem bolji čovek i hemičar.

Posebno se zahvaljujem članovima komisije, akademiku Bogdanu Šolaji, dr Mariu Zlatoviću, vanrednom profesoru Univerziteta u Beogradu Hemijskog fakulteta, dr Bojanu Vulović, docentu Univerziteta u Beogradu Hemijskog fakulteta i dr Dejanu Gođevcu, naučnom savetniku IHTM, Centra za hemiju što su prihvatili učešće u komisiji za pregledu ove disertacije i svojim sugestijama učinili da ona postane bolja.

Naručito se zahvaljujem dr Nini Božinović i dr Dejanu Opsenici na čijim vežbama sam zavoleo organsku hemiju.

Ogromnu zahvalnost dugujem dragim koleginicama i kolegama iz Odeljenja za instrumentalnu analizu na urađenim brojnim spektralnim analizama. Naručito se zahvaljujem dr Bobanu Anđelkoviću i Marini Todosijević na velikoj kolegijalnosti i strpljenju.

Miri hvala za veliku pomoć i druženje tokom izvođenja studentskih eksperimentalnih vežbi.

Dragim prijateljima i kolegama Nini, Katarini, Jeleni, Jovani, Nataši, Milici, Jeleni, Andrei, Životi, Miklošu, Stefanu i Vuku hvala za sve lepe trenutke provedene u laboratoriji i van nje.

Mojoj profesorki Veri Rajević hvala na svom prenetom znanju.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici i prijateljima za ljubav i podršku tokom svih ovih godina.

Ovu doktorsku disertaciju posvećujem svojoj majci

Naslov:

De karbonilativno bromovanje i de karbonilovanje aromatičnih i heteroaromatičnih aldehida.

Sažetak:

Sintetisan je i okarakterisan katalizator magnetnih osobina na bazi paladijuma (**Pd/Fe₂O₃**) kao i katalizator na bazi paladijuma gde je kao nosač upotrebljena bakterijska nanoceluloza (**Pd/BNC**) i ispitana je njihova primena u reakciji de karbonilovanja aldehida. Optimizovani reakcioni uslovi primenjeni su na aromatičnim i heteroaromatičnim aldehydima i na alifatičnim aldehydima koji imaju vodonikove atome na α - i δ -ugljenikovim atomima. Istovremeno, određen je mehanizam reakcije de karbonilovanja i ispitana je mogućnost reciklovanja katalizatora.

Pored reakcije de karbonilovanja sintetisani katalizator **Pd/Fe₂O₃** upotrebljen je i u reakciji reduktivnog dehalogenovanja arilhalogenida.

U nastavku istražena je i reakcije de karbonilativnog bromovanja 5-ariltiofen-2-karbaldehida. Eksperimentalnim i računarskim metodama ispitan je mehanizam reakcije kao i njena primena u sintezi triarilsupstituisanih tiofena.

Ključne reči: de karbonilovanje, dehalogenovanje, de karbonilativno bromovanje, paladijum, kataliza.

Naučna oblast: Hemija

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK broj: 547

Title:

Decarbonylative bromination and decarbonylation of aromatic and heteroaromatic aldehydes.

Abstract:

Palladium-based catalysts obtained by palladium immobilization on maghemite (**Pd/ γ -Fe₂O₃**) and bacterial nanocellulose (**Pd/BNC**) as solid supports were synthesized and characterized and their application in the decarbonylation reaction was investigated. Optimized reaction conditions were applied to a series of aromatic and heteroaromatic aldehydes as well as to several aldehydes having alpha and beta hydrogen atoms. The mechanism of the mentioned transformation as well as the possibility of catalyst recycling has also been investigated.

In addition to the decarbonylation reaction, the synthesized catalyst **Pd/ γ -Fe₂O₃** was used in the reductive dehalogenation reaction of arylhalides.

The decarbonylative bromination reaction of 5-arylthiophene-2-carbaldehydes was also investigated. By combining experimental and computational methods, the mechanism of this reaction was examined, as well as its application to the synthesis of triaryl-substituted thiophene derivatives.

Keywords: decarbonylation, dehalogenation, decarbonylative bromination, palladium, catalysis.

Scientific field: Chemistry

Scientific discipline: Organic chemistry

UDK number: 547

Lista skraćenica:

acac	acetilaceton
AD	aldehid-dekarbonilaza
aq	vodeni rastvor
Ar	aril
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil
bpy	bipiridil
COD	1,5-ciklooktadien
CyH	cikloheksan
d	dublet
DA	Diels-Alder-ova reakcija
dba	dibenzilidenaceton
dd	dublet dubleta
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamin
DIPT	diizopropil-tartarat
DLS	dinamičko rasipanje svetlosti
DMA	dimetilacetamid
DME	dimetoksietan
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DPPA	difenilfosforilazid
dppp	1,3-bis(difenilfosfin)propan
ee	enantiomerni višak
ekv.	ekvivalent
EPR	elektronska paramagnetna rezonancija
EtOAc	etil-acetat
GC-MS	gasna hromatografija sa masenim detektorom
HMF	5-hidroksimetilfurfural
HOMO	najviša popunjena molekulska orbitala (eng. <i>highest occupied molecular orbital</i>)
HPLC	Tečna hromatografija visokih performansi (eng. <i>high-performance liquid chromatography</i>)
HRMS	masena spektrometrija visoke rezolucije (eng. <i>high resolution mass spectrometry</i>)
IC	infracrvena spektroskopija
ICP-QMS	induktivno spregnuta plazma kvadrupol masena spektrometrija
<i>i</i>-Pr	izopropil
LUMO	najniža nepopunjena molekulska orbitala (eng. <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
m	multiplet
Me	metil
MMO	metan-monooksigenaza
MS	molekulska sita
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NMO	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oksid
NMP	<i>N</i> -metilpirolidin
NMR	nuklearno-magnetna rezonantna spektroskopija

Nu	nukleofil
Ph	fenil
<i>p</i>-NBA	<i>para</i> -nitrobenzoeva kiselina
ppm	eng. <i>part per million</i>
Pr	propil
s	singlet
s.t.	sobna temperatura
SEM	skenirajuća elektronska mikroskopija
t	triplet
TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperoksid
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -butil
Tf	trifluormetansulfonil
THF	tetrahidrofuran
TLC	tankoslojna hromatografija
TMS	trimetilsilil
TPAP	tetrapropilamonijum-perrutenat
TT	tačka topljenja

Sadržaj

1. UVOD	1
2. OPŠTI DEO	3
2.1. Dekarbonilovanje aldehida	3
2.1.1. Dekarbonilovanje aldehida u biološkim sistemima	4
2.1.1.1. Dekarbonilaza kod insekata.....	5
2.1.1.2. Dekarbonilaza kod biljaka	5
2.1.1.3. Dekarbonilaza kod bakterija.....	6
2.1.2. Dekarbonilovanje aldehida katalizovano prelaznim metalima	9
2.1.2.1. Dekarbonilovanje aldehida katalizovano paladijumom	9
2.1.2.2. Dekarbonilovanje aldehida katalizovano rodijumom.....	14
2.1.2.2.1. Stereoselektivnost dekarbonilovanja aldehida katalizovano rodijumom.....	19
2.1.2.3. Dekarbonilovanje aldehida katalizovano iridijumom.....	20
2.1.2.4. Dekarbonilovanje aldehida katalizovano niklom	22
2.1.2.5. Primena reakcije dekarbonilovanja aldehida.....	23
2.1.2.5.1. Industrijska sinteza furana	23
2.1.2.5.2. Upotreba ugljen-monoksida dobijenog dekarbonilovanjem aldehida	24
2.1.2.5.3. Upotreba aldehida kao dirigujuće privremene grupe u sintezi	28
2.1.2.5.3.1. Sintaza terminalnih epoksida	28
2.1.2.5.3.2. Enantioselektivna sinteza 1,1-diariletana.....	30
2.1.2.5.3.3. Upotreba konjugovanih aldehida kao sintona za alkene	31
2.1.2.5.3.4. Sintaza hromenskog jezgra.....	33
2.1.2.5.3.5. Organokataliza/dekarbonilovanje sekvenca reakcija	35
2.1.2.5.4. Aldehidi kao reakcioni partneri u reakcijama dekarbonilativnih kuplovanja.....	36
2.1.2.5.4.1. Dekarbonilativno homokuplovanje aldehida.	38
2.1.2.5.4.2. Dekarbonilativno kuplovanje 2-arilpiridina i aldehida	40
2.1.2.5.4.3. Dekarbonilativno kuplovanje alkena i aldehida	41
2.1.2.5.4.4. Dekarbonilativno kuplovanje alkina i aldehida.....	42
2.1.2.5.5. Dobijanje hirlnih poliola dekarbonilovanjem aldoza	43

3. NAŠI RADOVI	45
3.1. Sinteza i karakterizacija katalizatora Pd/ γ -Fe ₂ O ₃	46
3.2. Optimizacija reakcionih uslova.....	47
3.3. Dekarbonilovanje aromatičnih aldehida	48
3.4. Dekarbonilovanje heteroaromatičnih aldehida	49
3.5. Odvajanje i ponovna upotreba katalizatora.....	52
3.6. Ispitivanje mehanizma reakcije dekarbonilovanja.....	53
3.7. Dekarbonilovanje alifatičnih aldehida	58
3.8. Upotreba aldehidne grupe kao dirigujuće privremene grupe za uvođenje alkil niza na aromatično jezgro.....	62
3.9. Reduktivno dehalogenovanje arilhalogenida	63
3.10. Sintezan i karakterizacija katalizatora Pd/BNC	68
3.11. Dekarbonilativno bromovanje	71
3.12. Sinteza aril-supstutuisanih tiofena	76
4. EKSPERIMENTALNI DEO	78
5. ZAKLJUČAK	114
6. SUMMARY	117
7. PRILOG	120
8. REFERENCE	131

1. Uvod

Razvoj i upotreba katalizatora na bazi prelaznih metala omogućila je hemijske transformacije koje nisu bile moguće primenom tradicionalnih hemijskih reakcija. Danas se osim u istraživačkim laboratorijama ove reakcije uveliko primenjuju i u industriji. U prilog značaju i napredovanju ove hemijske grane govore i nekoliko Nobelovih nagrada dobijenih iz ove oblasti u poslednje dve decenije. Nobelovu nagradu dobili su Noyori, Sharpless i Knowles za asimetričnu katalizu 2001. godine, Grubbs, Chauvin i Schrock za olefinsku metatezu 2005. godine kao i Heck, Suzuki i Negishi za reakcije ukrštenih kuplovanja 2010. godine. Sa druge strane, ozbiljan nedostatak je štetnost prelaznih metala po zdravlje čoveka i čovekovu životnu sredinu, kao i njihova visoka cena. Poslednjih dvadeset godina naučna zajednica intenzivno radi na prevazilaženju ovih nedostataka imobilizacijom katalizatora na čvrsti nosač. Imobilisani katalizator se lako može odvojiti od ostatka reakcione smeše i ponovo upotrebiti što je važno iz ekonomskog aspekta. Istovremeno, kontaminacija farmaceutskih proizvoda teškim metalima svedena je na minimum.

U okviru ove doktorske disertacije sintetisana su dva katalizatora na bazi paladijuma koja su zatim upotrebljena u reakciji dekarbonilovanja aldehida. Takođe, istražena je i reakcija dekarbonilativnog bromovanja.

Ova doktorska disertacija sastoji se iz tri dela:

OPŠTI DEO sadrži pregled literature iz oblasti dekarbonilovanja aldehida u biološkim sistemima kao i pregled poznatih metoda dekarbonilovanja aldehida u laboratorijskim uslovima i njihovu primenu.

NAŠI RADOVI sadrže detaljan prikaz sinteze i karakterizacije dva heterogena katalizatora i njihovu upotrebu u reakciji dekarbonilovanja različito funkcionalizovanih aromatičnih i heteroaromatičnih aldehida. Takođe, ispitana je upotreba jednog katalizatora u reakciji reduktivnog dehalogenovanja aril halogenida. Istovremeno, ispitana je mogućnost reciklovanja i ponovne upotrebe katalizatora. U našim radovima opisana je i reakcija dekarbonilativnog bromovanja. Eksperimentalnim i računarskim

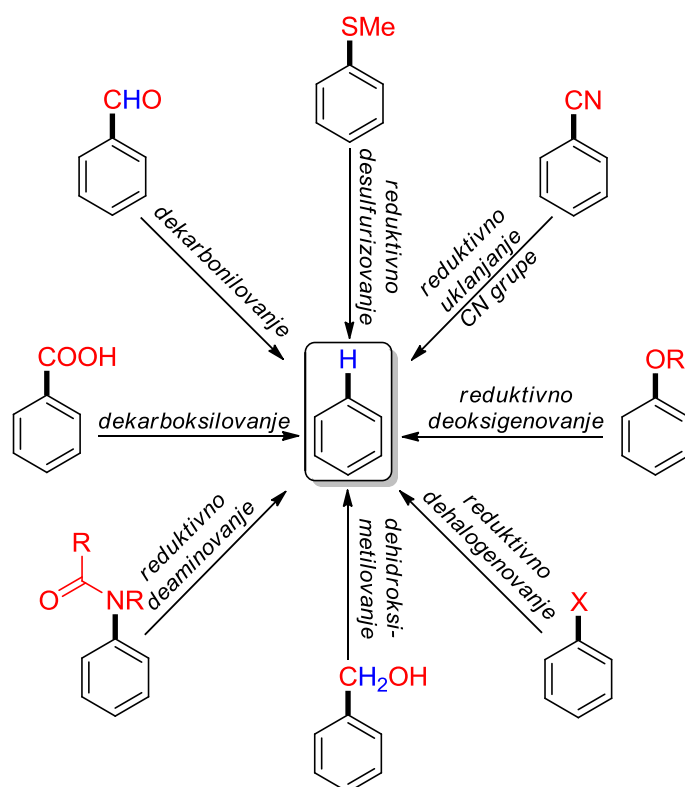
metodama ispitan je mehanizam reakcije kao i njena primena u sintezi triarilsupstituisanih tiofena.

EKPERIMENTALNI DEO sadrži detaljne procedure za sintezu svih dobijenih jedinjenja kao i njihovu fizičko-hemijsku karakterizaciju.

Sledi zaključak na srpskom i engleskom jeziku, prilog i spisak korišćene literature.

2. Opšti deo

Reakcije defunkcionalizacije molekula katalizovane prelaznim metalima i njihovim kompleksnim jedinjenjima izuzetno su važne u organskoj sintezi. Pojedine funkcionalne grupe u molekulu prisutne su privremeno tokom sinteze kompleksnih organskih jedinjenja i uloga im je da usmeravaju odgovarajuće reakcije (dirigujuće grupeⁱ), nakon kojih se odgovarajućom reakcijom uklanjaju iz molekula.¹ Primeri nekih reakcija defunkcionalizacije prikazani su na slici 1.



Slika 1. Reduktivna defunkcionalizacija aromatičnih molekula.

2.1. Dekarbonilovanje aldehida

Dekarbonilovanje aldehida pomoću prelaznih metala decenijama privlači pažnju hemičara. Osnovni razlog je što aldehidna grupa u reakcijama elektrofilne aromatične supstitucije usmerava uvođenje supstituenata u *meta*-položaj, a u reakcijama C-H aktivacije najčešće u *orto*-položaj. Posle ovih transformacija lako se može ukloniti iz

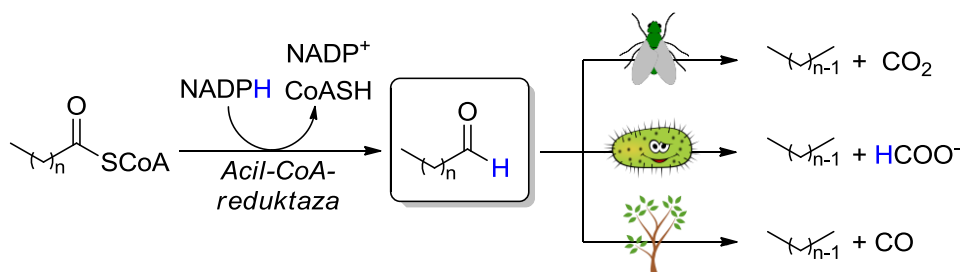
ⁱ eng. directing groups

molekula reakcijom dekarbonilovanja.¹ Reakcija dekarbonilovanja aldehida u biološkim sistemima odvija se pomoću enzima aldehyd-dekarbonilaza (AD).²

2.1.1. Dekarbonilovanje aldehida u biološkim sistemima

Biosinteza alkana i alkena dugog niza veoma je rasprostranjena u prirodi. Mnogi organizmi sposobni su da sintetišu ova jedinjenja uključujući biljke³, životinje⁴ i mikroorganizme⁵. Iako su alkani sa stanovišta hemijske reaktivnosti veoma inertni, oni igraju ključnu ulogu u preživljavanju ovih organizama. Biljke luče alkane dugog niza na listu čime sprečavaju njegovo isušivanje.⁶ Neke vrste insekata koriste alkane kao kontaktne feromone koji služe za prepoznavanje između jedinki.⁷ Ptice čije je životno stanište blizu vodenih površina luče ulja bogata alkanima na perje i na taj način sprečavaju njihovo kvašenje.⁴ Mnoge alge sintetišu velike količine alkana dugog niza koji ponekad mogu činiti i 30% suve mase alge. Alkani se skladište između unutrašnjeg i spoljašnjeg ćelijskog zida i služe algama kao izvor energije kada nisu u mogućnosti da vrše fotosintezu.⁸

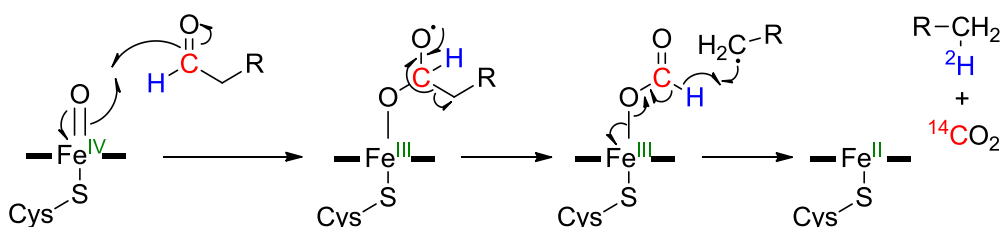
Primećeno je da biosintetisani alkani sadrže neparan broj ugljenikovih atoma. Ova činjenica ukazuje na to da su alkani metaboličkim transformacijama nastali iz masnih kiselina uz gubitak karbonilnog ugljenika. Kasnije je utvrđeno da su intermedijeri u ovoj transformaciji aldehidi dugog niza koji se uz pomoć grupe enzima aldehyd-dekarbonilaza prevode u alkane.⁹ Iako mnogi organizmi koriste pomenutu sekvencu reakcija tokom biosinteze alkana ustanovljeno je da postoji više mehanistički različitih klasa aldehyd-dekarbonilaza (*slika 2*).¹⁰



Slika 2. Biosinteza alkana u različitim organizmima.

2.1.1.1. Dekarbonilaza kod insekata

Biosinteza ugljovodonika proučavana je na velikom broju insekata, uključujući kućnu mušicu (lat. *Musca domestica*), voćnu mušicu (lat. *Drosophila Melanogaster*) i vrstu termita (lat. *Zootermopsis angusticollis*).¹¹ Istraživanje izvršeno sa mikrozomalnim enzimima kućne mušice pokazalo je da su za biosintezu alkana neophodni molekularni kiseonik i NADPH. Dodatni eksperimenti sa izotopski obeleženim jedinjenjima (¹⁴C-1, ²H-1 i ²H-2) pokazali su da se karbonilni ugljenik oksiduje do ugljen-dioksida, a vodonik koji je direktno vezan za karbonilni ugljenik se ugrađuje u ugljovodonik. Na osnovu ovih rezultata predložen je mehanizam dekarbonilovanja koji se odvija u insektima (slika 3).^{12,13}



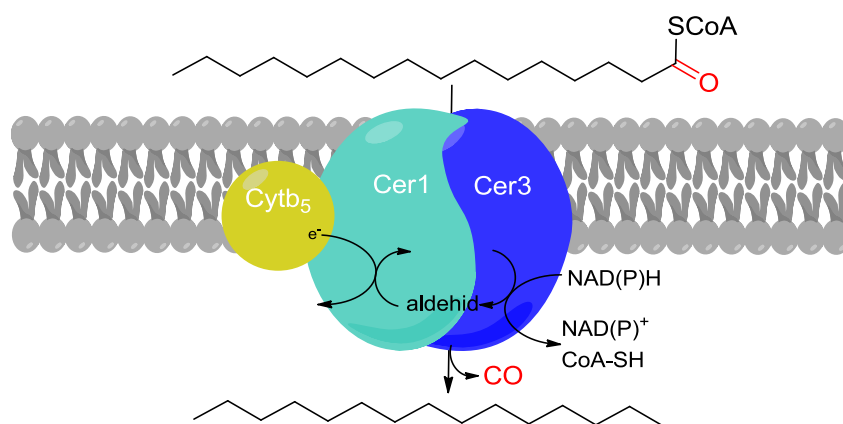
Slika 3. Predloženi mehanizam biosinteze alkana u insektima.

2.1.1.2. Dekarbonilaza kod biljaka

Uprkos tome što je biosinteza alkana prvobitno proučavana na biljkama i zelenim algama ove dekarbonilaze ostale su najmanje proučena klasa, u velikoj meri zbog toga što su to integralni membranski enzimi koji se nalaze u malim količinama u ćeliji i teško se izoluju od ostatka ćelijskog materijala.

Eksperimenti sa sirovim mikrozomalnim izolatom iz lista graška (lat. *Pisum sativum*) i zelene alge (lat. *Botryococcus braunii*) pokazali su da ti ekstrakti mogu da transformišu oktadekanal u heptadekan. Upotrebom izotopski obeleženog oktadekanala (³H-1, ¹⁴C-1) zaključeno je da se tricijum ugrađuje u alkan. Istovremeno, na osnovu eksperimenta u kom je upotrebljen Wilkinson-ov katalizator zaključeno je da se karbonilni ugljenik izdvaja iz molekula u vidu ugljen-monoksida. Wilkinson-ov katalizator gradi stabilni kompleks sa ugljen-monoksidom što je dokazano pomoću IC spektroskopije. Sama reakcija nije zahtevala dodatne kofaktore, ali je inhibirana

helirajućim reagensima, što ukazuje da je enzim koji je katalizuje metalo-protein.¹⁴ Detaljan mehanizam reakcije nažalost nije poznat zbog oskudnih podataka o strukturi enzima, kao i činjenici da je formiranje ugljen-monoksida veoma retko u biološkim sistemima pa analogija sa drugim procesima nije moguća. Predloženi biosintetički put nastajanja alkana u biljkama prikazan je na *slici 4*.

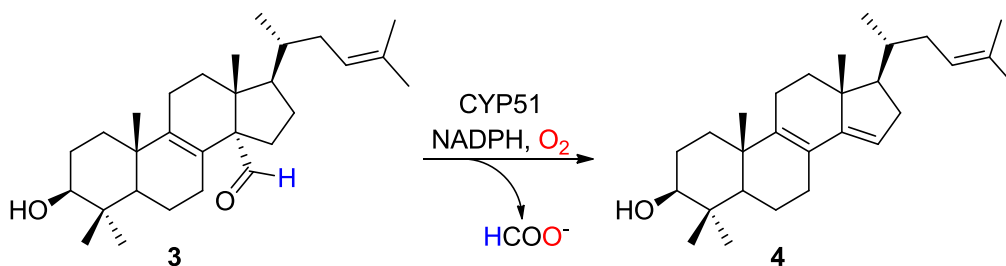


Slika 4. Predloženi mehanizam biosinteze alkana u biljkama.¹⁰

2.1.1.3. Dekarbonilaza kod bakterija

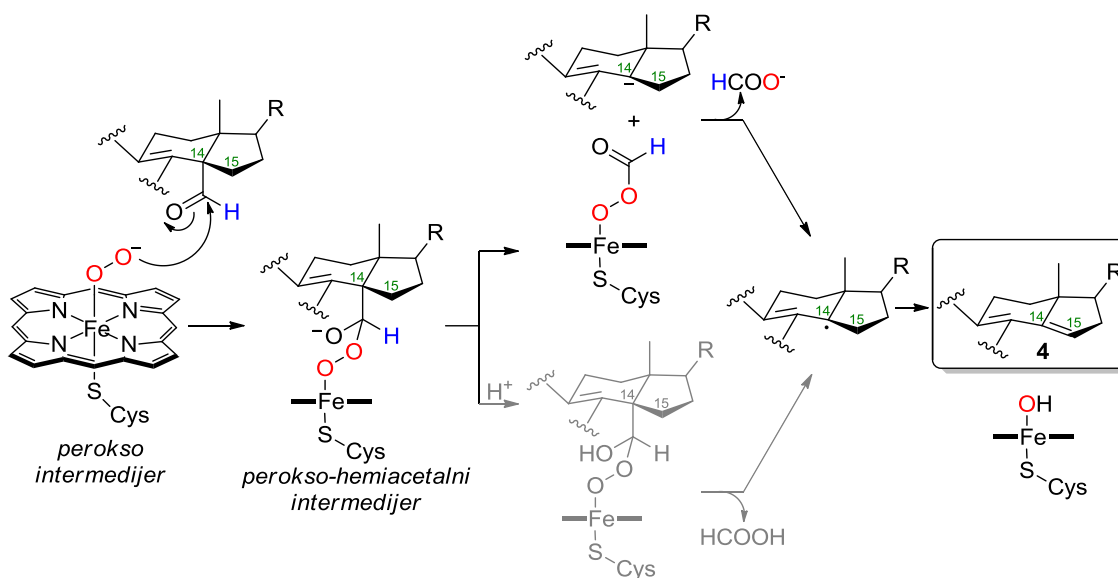
Biosintetički put sinteze ugljovodonika u cijanobakterijama nije bio poznat sve do 2010. godine. Istraživačka grupa iz San Franciska uspela je da identifikuje gene odgovorne za pomenutu biosintezu.¹⁵ Na veliko iznenađenje izolovani enzimi aldehid-dekarbonilaza kao i acil-CoA reduktaza bili su rastvorni u fiziološkom medijumu. Difrakcijom X-zraka određena je 3D struktura dekarbonilaze što je umnogome pomoglo razumevanju mehanizma reakcije dekarbonilovanja. Analizom kristalografskih podataka utvrđeno je da enzim spada u grupu oksigenaza, koji u aktivnom mestu sadrži dva jona gvožđa i ne sadrži hem prostetičnu grupu, slično kao metan-monooksigenaza (MMO) i ribonukleotid-reduktaza klase I. Na osnovu studija sa izotopski obeleženim supstratima, EPR spektroskopijom kao i analogijom sa enzimima slične strukture predložen je reakcioni mehanizam koji je prikazan na *slici 5*.^{10,16}

Dodatna istraživanja pokazala su da je za reakciju prevođenja aldehida u alkan potrebno spoljašnje redukciono sredstvo i molekularni kiseonik i da se karbonilni ugljenik transformiše u formijat. Eksperimenti sa izotopski obeleženim supstratom pokazali su da se vodonik iz aldehidne grupe nalazi u formijatu, dok vodonik na ugljovodoniku



Shema 2.

Kompjuterskim proračunima upotrebom molekulske dinamike, DFT metoda kao i naprednih hibridnih metoda istraživači Sen i Hackett zaključili su da je hem-perokso vrsta ključni intermedijer u reakciji dekarbonilovanja. Na osnovu dobijenih rezultata predložili su mogući mehanizam delovanja enzima sterol-14 α -demetilaze (CYP51) koji je prikazan na shemi 3.¹⁷



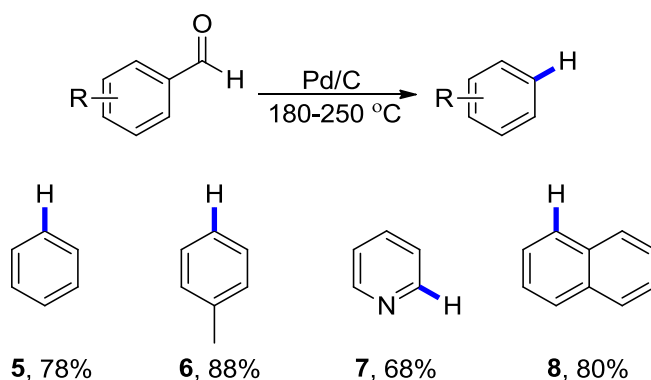
Shema 3. Predloženi mehanizam proton-nezavisnog (iznad) i proton-zavisnog (ispod) dekarbonilovanja steroidnog jedinjenja 3.

2.1.2. Dekarbonilovanje aldehida katalizovano prelaznim metalima

Kao što je već ranije napomenuto, reakcija dekarbonilovanja osim u biološkim sistemima efikasno se može izvesti i u laboratorijskim uslovima. Prelazni metali i njihova kompleksna jedinjenja katalizuju ovaj proces.

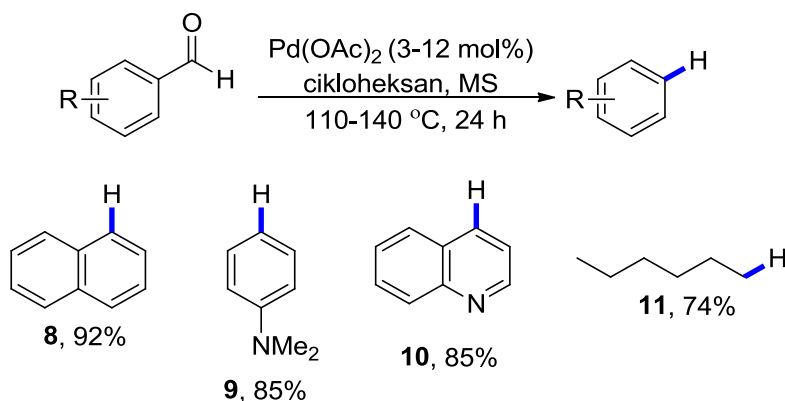
2.1.2.1. Dekarbonilovanje aldehida katalizovano paladijumom

Prvi put se dekarbonilovanje aldehida u literaturi pominje 1960. godine.¹⁸ Hawthorne i Wilt su uz pomoć paladijuma na ugljeniku uspeli da transformišu seriju aldehida do odgovarajućih dekarbonilovanih proizvoda (*shema 4*).



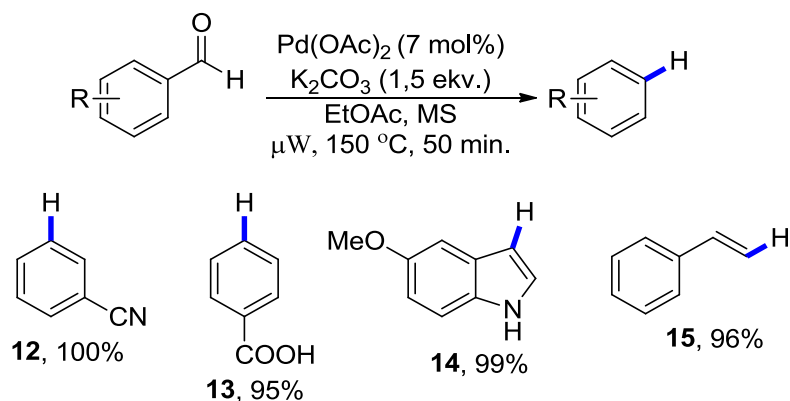
Shema 4. Reakcija dekarbonilovanja aldehida katalizovana paladijumom na ugljeniku.

Kada je reakcija dekarbonilovanja u pitanju godinama je kataliza paladijumom bila u senci katalizatora na bazi rodijuma, prvenstveno zbog visoke temperature na kojoj se reakcija izvodila kao i zbog nastajanja proizvoda β -H eliminacije kod alifatičnih aldehida. Istraživačka grupa profesora Maitija napravila je značajan prodor u ovoj oblasti 2012. godine upotrebom katalitičke količine paladijum-acetata kao izvora paladijuma. Reakcija je izvođena u cikloheksanu na 130 °C, u prisustvu molekularnih sita.¹⁹ Metodologiju su uspešno primenili na velikom broju aromatičnih, heteroaromatičnih i alifatičnih supstrata (*shema 5*).



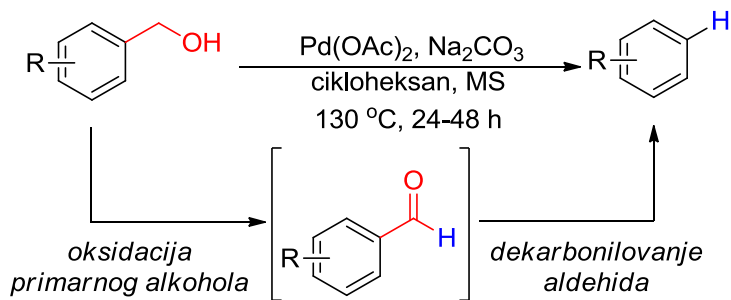
Shema 5. Reakcija dekarbonilovanja aldehyda katalizovana paladijum-acetatom.

Iste godine, pomenutu transformaciju uspeali su da izvedu u prisustvu miktrotalasnog zračenja čime su značajno smanjili vreme reakcije, dok su prinosi ostali praktično nepromenjeni (*shema 6*).²⁰



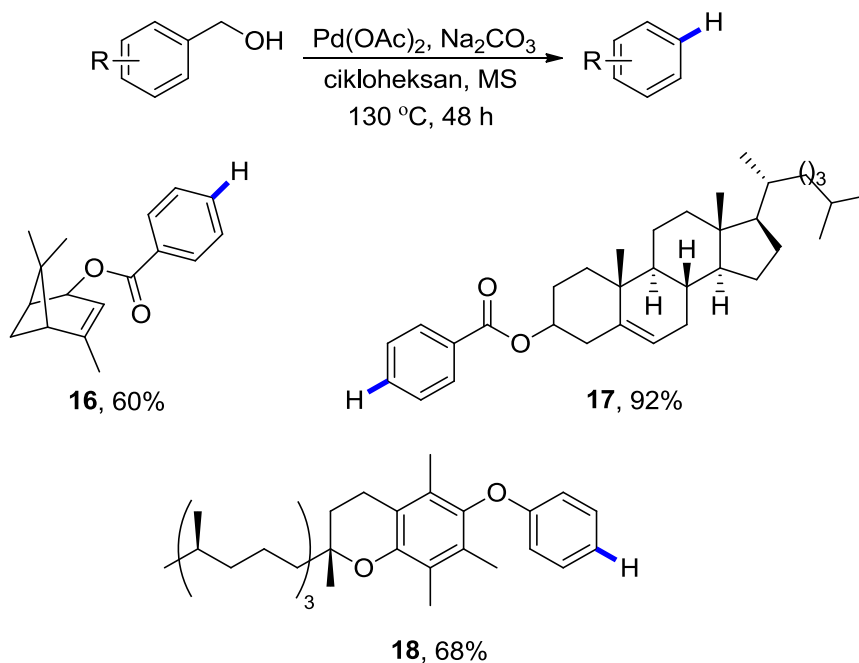
Shema 6. Reakcija dekarbonilovanje aldehyda pod uslovima miktrotalasnog zračenja.

U nastavku istraživanja paladijum-acetat je upotrebljen i u reakciji dehidroksimetilovanja.²¹ U prvom koraku dolazi do oksidacije primarnog alkohola do intermedijarnog aldehyda koji se dekarboniluje bez prethodnog izolovanja (*shema 7*).



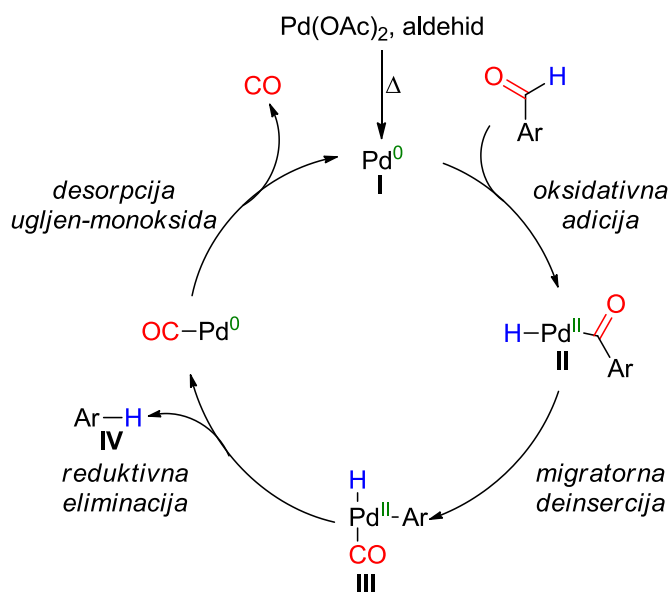
Shema 7. Reakcija dehidroksimetilovanja katalizovana paladijum-acetatom.

Pokazalo se da pod ovim reakcionim uslovima veliki broj funkcionalnih grupa ostaje nepromenjen i da se ova metodologija može primeniti na supstratima složene strukture, kao i na prirodnim proizvodima koji sadrže različite funkcionalne grupe (*shema 8*).



Shema 8. Reakcija dehidrosimetilovanja derivata prirodnih proizvoda.

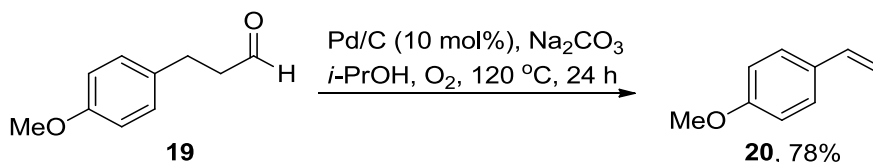
Ista istraživačka grupa posle brojnih eksperimenata, potpomognutim DFT proračunima, predložila je mehanizam reakcije dekarbonilovanja aldehida pomoću katalitičke količine paladijum-acetata (*slika 6*).²²



Slika 6. Predloženi mehanizam dekarbonilovanja aldehida katalizovano Pd(OAc)₂.

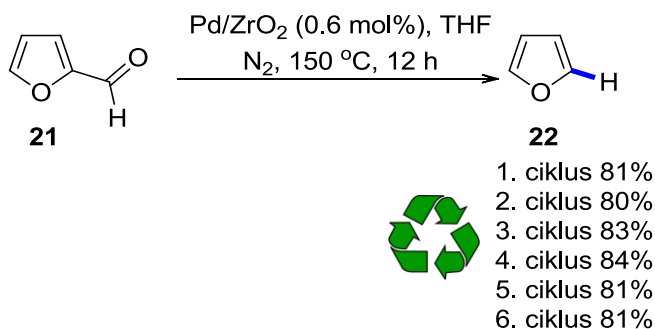
Zagrevanjem paladijum-acetat se redukuje do paladijuma(0) (**I**) koji je aktivna katalitička vrsta. Reakcija započinje oksidativnom adicijom paladijuma na C(O)-H vezu pri čemu nastaje acil-paladijum hidridni intermedijer (**II**). Nakon toga dolazi do migratorne deinsercije karbonilne grupe i prelaska ugljen-monoksida na paladijum(II) (**III**). Katalitički ciklus se završava reduktivnom eliminacijom pri čemu se oslobađa proizvod (**IV**) i regeneriše paladijum(0) (**I**) koji ulazi u novi katalitički ciklus.

Nedavno su Monguchi, Sajiki i saradnici predstavili reakciju uklanjanja aldehidne grupe iz dihidrocinamaldehida u izopropanolu, katalizovanu paladijumom na ugljeniku. Reakcija je izvedena u atmosferi kiseonika uz dodatak natrijum-karbonata kao aditiva što je potpomoglo reakciju retro-hidroformilovanja i dobijanje odgovarajućih derivata stirena u dobrim prinosima (*shema 9*).²³



Shema 9. Reakcija retro-hidroformilovanja derivata dihidrocinamaldehida katalizovana paladijumom na ugljeniku.

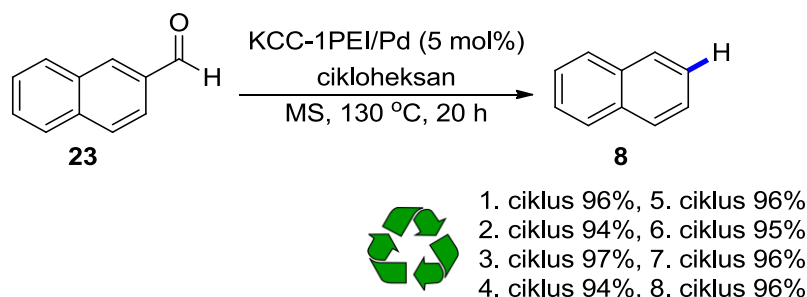
U novijoj literaturi mogu se pronaći i drugi čvrsti nosači na koje je nanesen paladijum, a koji su našli primenu u reakciji dekarbonilovanja. Profesor Takunada i saradnici upotrebili su nanočestice paladijuma na cirkonijum-oksidu (Pd/ZrO₂) i efikasno dekarbonilovali furfural do furana (*shema 10*).²⁴



Shema 10. Reakcija dekarbonilovanja furfurala katalizovana Pd/ZrO₂.

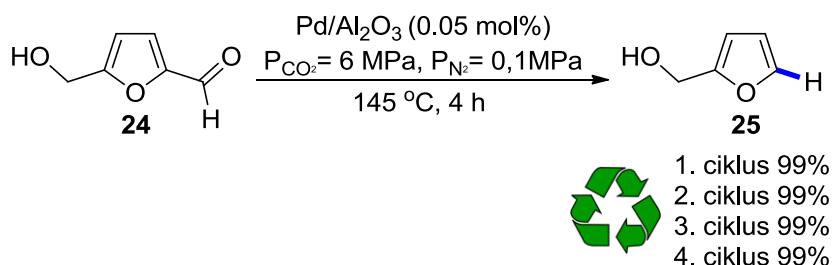
Posle reakcije katalizator je odvojen ceđenjem, ispran sa THF i osušen, nakon čega je tretiran vodonikom i upotrebljen u sledećem ciklusu. Postupak je ponovljen još pet puta

bez gubitka katalitičke aktivnosti. Iste godine druga istraživačka grupa koristeći modifikovani silika-gel razvila je katalizator na bazi paladijuma i uspešno ga primenila u reakciji dekarbonilovanja na velikom broju aldehida.²⁵ Katalizator je regenerisan centrifugiranjem i nakon aktiviranja, sušenjem u vakuumu, ponovo korišćen (*shema 11*).



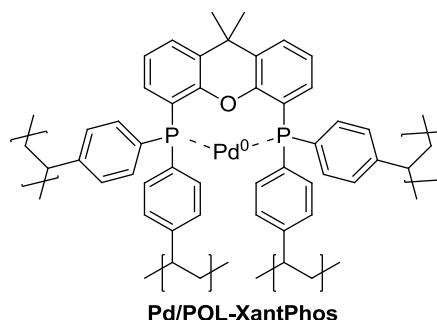
Shema 11. Reakcija dekarbonilovanja katalizovana KCC-1PEI-Pd

Istraživači iz Japana predstavili su studiju o dekarbonilovanju 5-hidroksimetilfurfurala (HMF) katalizovanu paladijumom na aluminijum(III)-oksidu u komprimovanom ugljen-dioksidu (*shema 12*).²⁶ Pomenuti katalizator sukcesivno je upotrebljen četiri puta bez gubitka katalitičke aktivnosti. Prednost ove metodologije u odnosu na prethodno opisane je u značajno kraćem vremenu reakcije.



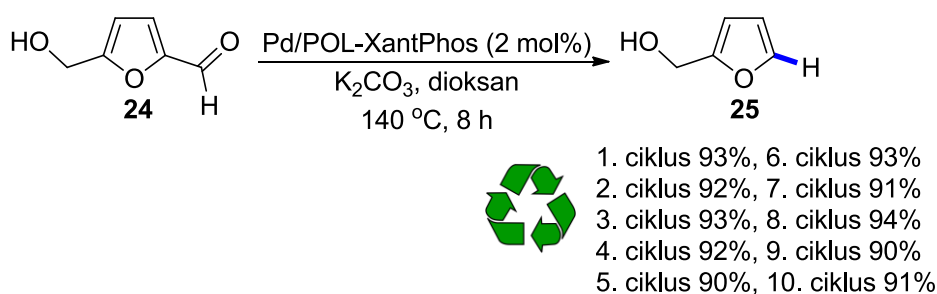
Shema 12. Reakcija dekarbonilovanja katalizovana Pd/Al₂O₃.

Nedavno je sintetisan porozni organski polimerni ligand za koji su vezane nanočestice paladijuma (*slika 7*).²⁷



Slika 7. Stuktura katalizatora Pd/POL-XantPhos.

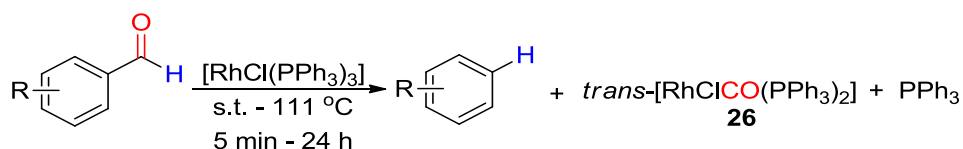
Dobijeni heterogeni katalizator upotrebljen je u reakciji dekarbonilovanja velikog broja aldehida. Nakon reakcije katalizator se može odvojiti od reakcione smeše vakuum filtracijom i posle ispiranja etil-acetatom ponovo upotrebiti još devet puta bez gubitka katalitičke aktivnosti (*shema 13*).



Shema 13. Reakcija dekarbonilovanja HMF katalizovana Pd/POL-XantPhos.

2.1.2.2. Dekarbonilovanje aldehida katalizovano rodijumom

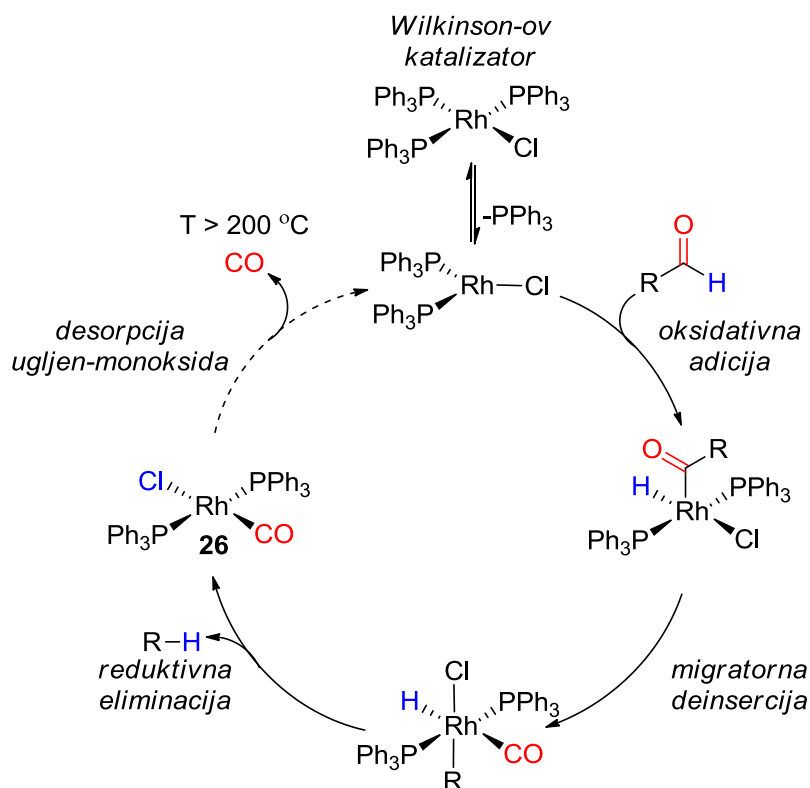
Prva reakcija dekarbonilovanja aldehida katalizovana rodijumom objavljena je od strane japanskih naučnika Tsuji i Ohna.²⁸ Oni su kao izvor rodijuma upotrebili stehiometrijske količine *Wilkinson*-ovog katalizatora (*shema 14*).



Shema 14. Reakcija dekarbonilovanja aldehida u prisustvu stehiometrijske količine *Wilkinson*-ovog katalizatora.

Pored očekivanog proizvoda dekarbonilovanja nastalo je i kompleksno jedinjenje **26**, koje zbog ireverzibilnog vezivanja ugljen-monoksida za rodijum nije moglo da započne

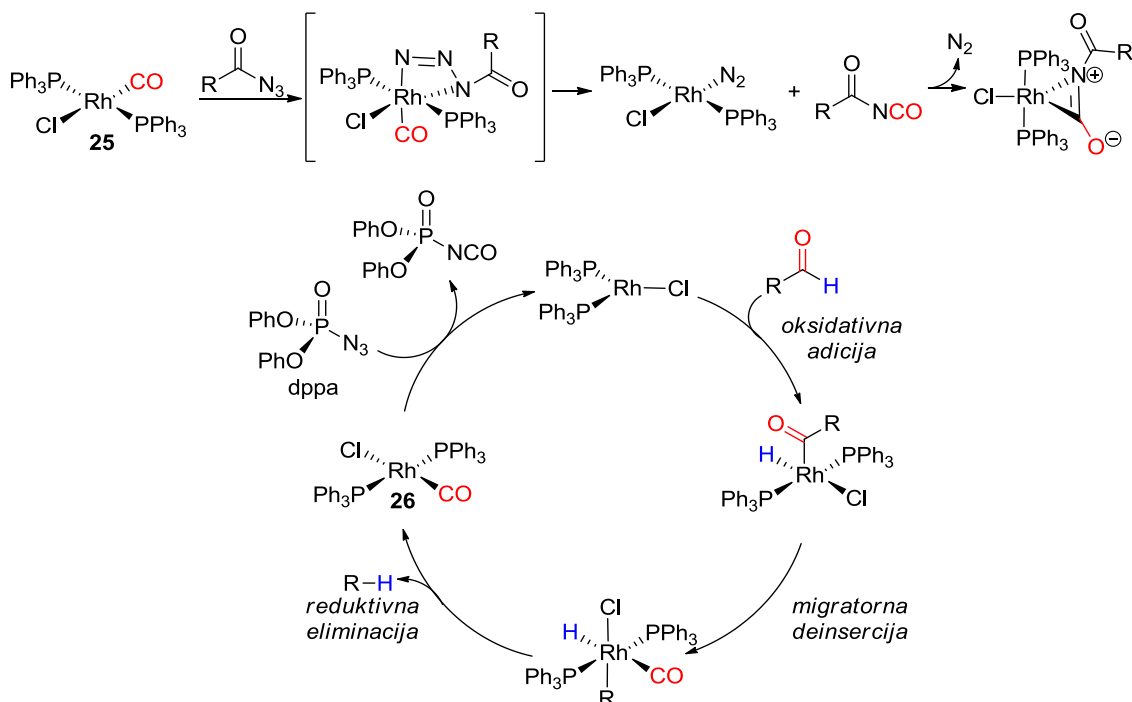
novi katalitički ciklus na temperaturama ispod 200 °C. Predloženi mehanizam reakcije predstavljen je na slici 8.



Slika 8. Predloženi mehanizam reakcije dekarbonilovanja *Wilkinson*-ovim katalizatorom.

Efikasnost reakcije u mnogome zavisi od sternog nagomilavanja u α -položaju aldehidne grupe. Primarni aldehidi se već na sobnoj temperaturi u dihlormetanu transformišu u proizvod, dok je za sterno zaštićenije aldehide potrebna povišena temperatura i reakcije se najčešće izvode u benzenu ili toluenu na temperaturi ključanja.

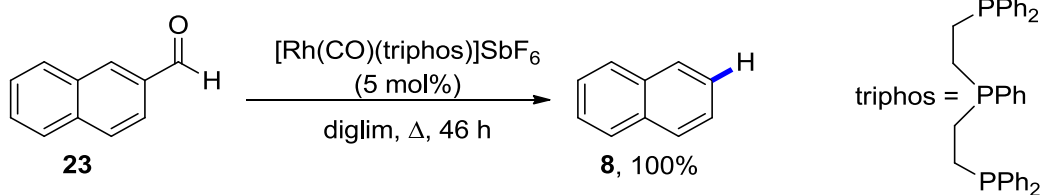
O'Connor i saradnici uspeali su da zatvore katalitički ciklus koristeći 2,5 mol% *Wilkinson*-ovog katalizatora i stehiometrijsku količinu difenilfosforilazida (DPPA) na sobnoj temperaturi u tetrahidrofuranu (THF).²⁹ Na osnovu prethodnih radova iz literature zna se da kompleksno jedinjenje **26** reaguje sa butanoilazidom na temperaturi -70 °C i gradi diazo kompleks, koji se u hloroformu na sobnoj temperaturi razgrađuju uz izdvajanje azota.^{30,31} Koristeći ove činjenice autori su predložili mehanizam reakcije dekarbonilovanja u prisustvu DPPA koji je prikazan na slici 9.



Slika 9. Predloženi mehanizam reakcije dekarbonilovanja aldehida *Wilkinson*-ovim katalizatorom u prisustvu stehiometrijske količine DPPA.

Nedostatak ove metode, pored toga što je ograničena uglavnom na primarne aldehide, jeste i nastajanje stehiometrijske količine izocijanata kao sporednog proizvoda.

Doughty i Pignolet 1978. godine koristeći katalitičke količine reaktivnijeg katjenskog kompleksnog jedinjenja [Rh(dppp)₂]Cl uspešno su izveli reakciju dekarbonilovanja na seriji aldehida.³² Međutim, pomenuto kompleksno jedinjenje nije komercijalno dostupno i obično se dobija *in situ* iz drugih Rh(I) jedinjenja kao što su [RhClCO(PPh₃)₂] i [Rh(COD)Cl]₂. Takođe, postoje primeri gde dekarbonilovanje primenom [Rh(dppp)₂]Cl nije bilo uspešno najverovatnije zbog velike osetljivosti katalizatora na kiseonik iz vazduha, pa je u tim slučajevima zamenjen već pomenutim *Wilkinson*-ovim katalizatorom.^{33,34} Crabtree i saradnici upotreбили su katalitičke količine [Rh(CO)(triphos)]SbF₆ za dekarbonilovanje aldehida pod blagim reakcionim uslovima. Ipak, zbog komplikovane sinteze katalizatora ova metodologija nije našla opštu primenu (*shema 15*).³⁵



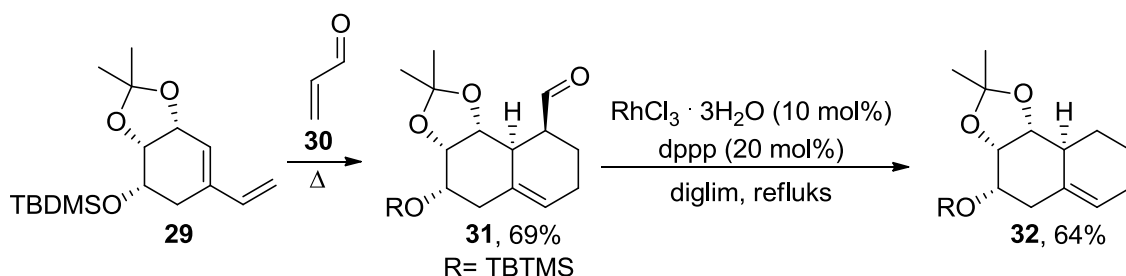
Shema 15.

Madsen-ova grupa 2006. godine publikovala je proceduru za dekarbonilovanje pomoću rodijum(III)-hlorida trihidrata i fosfinskog liganda dppp (*shema 16*).³⁶



Shema 16.

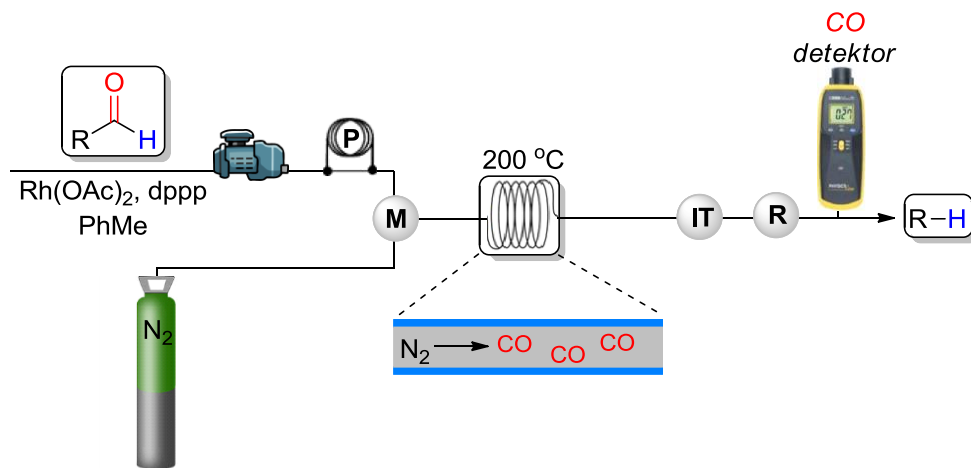
Koristeći komercijalno dostupno jedinjenje rodijuma uspeali su da transformišu veliki broj aromatičnih i alifatičnih aldehida. Metodologiju su uspešno primenili u sekvenci reakcija Diels-Alder-ova reakcija/dekarbonilovanje koristeći akrolein kao sinton za eten (*shema 17*).



Shema 17.

Eksperimentalnim i teorijskim studijama, koristeći ovaj katalitički sistem, potvrdili su mehanizam prikazan na slici 8.³⁷ Ustanovljeno je da se proces oksidativne adicije odvija veoma brzo, dok je migratorna deinsercija ugljen-monoksida korak koji određuje brzinu reakcije.

Osim u klasičnim reakcionim sudovima reakcije se mogu izvoditi i u protočnim sistemima^{iii,38,39} Kappe sa svojom grupom razvio je metodu za kontinualno dekarbonilovanje aldehida u protočnom mikroreaktoru (slika 10).⁴⁰

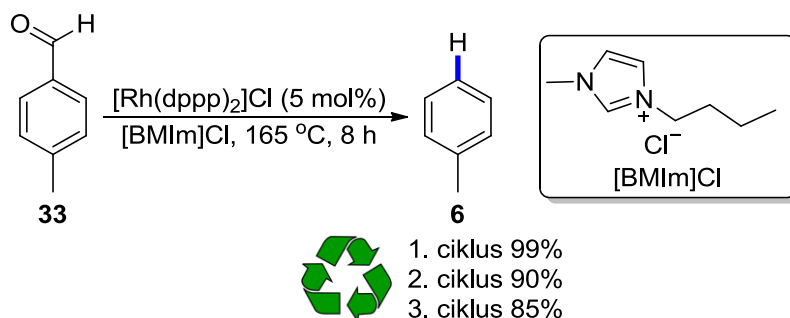


Slika 10. Dekarbonilovanje aldehida u protočnom sistemu. **P** = petlja za uzorak, **M** = mikser, **IT** = izmenjivač toplote, **R** = regulator povratnog pritiska.

Reakcija je izvođena u toluenu na 200 °C, a vreme zadržavanja uzorka u reaktoru variralo je u zavisnosti od tačke ključanja proizvoda i iznosilo je 8-15 minuta.

Reciklovanja i ponovna upotreba katalizatora predstavlja ozbiljan izazov u homogenoj katalizi. U cilju prevazilaženja tih problema jonske tečnosti se mogu upotrebiti kao rastvarači. U velikom broju reakcija jonske tečnosti su se već pokazale kao dobar reakcioni medijum iz kojeg se jednostavnom ekstrakcijom odvaja proizvod od katalizatora.^{41,42} Osim toga, u većini slučajeva jonske tečnosti su manje štetne i samim tim prihvatljivije za životnu sredinu u poređenju sa klasičnim organskim rastvaračima. Riisager i saradnici ispitali su upotrebu jonskih tečnosti kao rastvarača, u reakciji dekarbonilovanja aldehida katalizovanog kompleksnim jedinjenjem [Rh(dppp)₂]Cl. Za optimizacije reakcionih uslova upotrebljeno je više različitih jonskih tečnosti, a najbolji prinosi dobijeni su upotrebom 1-butil-3-metilimidazolijum-hlorida ([BMIm]Cl) (shema 18).⁴³

ⁱⁱⁱ eng. Flow chemistry

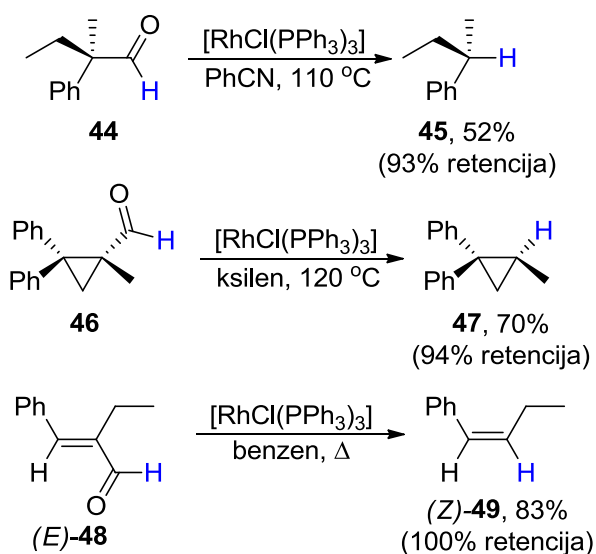


Shema 18. Reakcija dekarbonilovanja u jonskoj tečnosti.

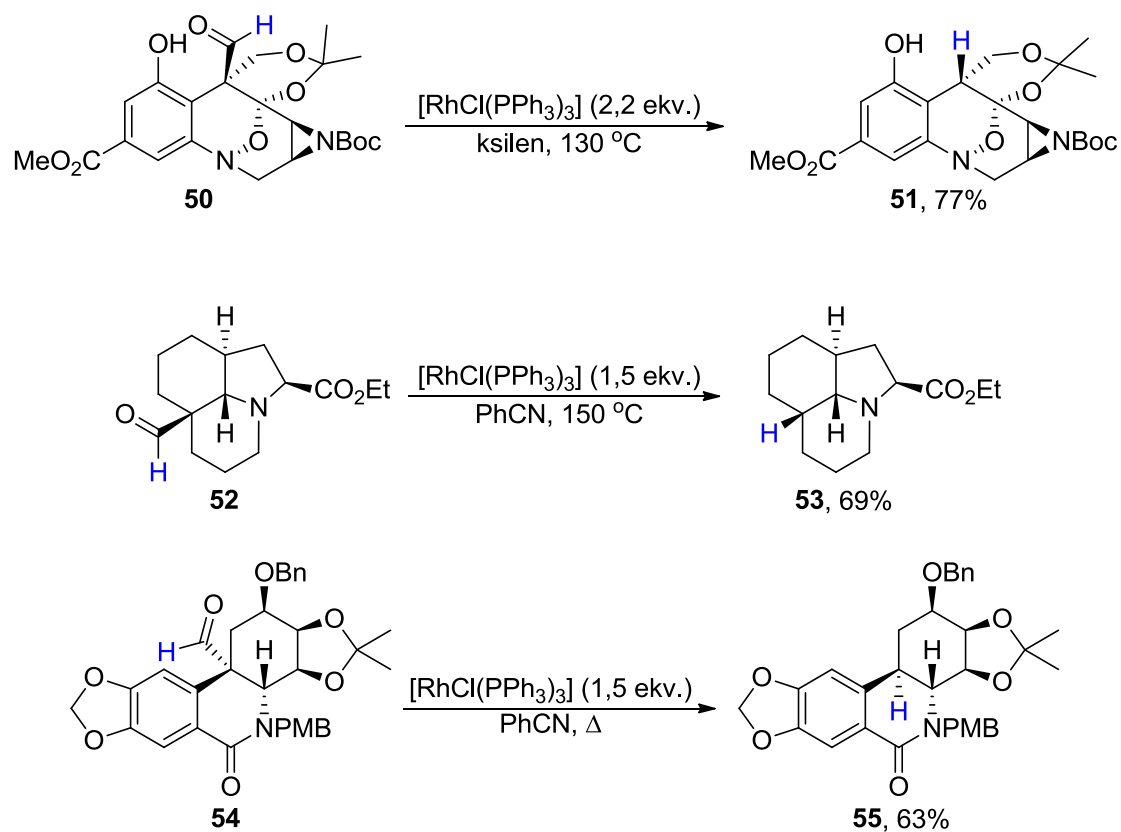
Po završetku reakcije, proizvod je ekstrahovan dietil-etrom, a katalizator koji je zaostao u jonskoj tečnosti upotrebljen je u još dva katalitička ciklusa.

2.1.2.2.1. Stereoselektivnost dekarbonilovanja aldehida katalizovano rodijumom

Važna osobina reakcije dekarbonilovanja asimetričnih aldehida katalizovane *Wilkinson*-ovim katalizatorom je to što se odvija uz retenciju konfiguracije. Walborsky i Allen prvi su detaljno ispitali stereoselektivnost pomenute transformacije na nekoliko optički čistih aldehida (*shema 19*).^{44,45} Rezultati do kojih su došli ukazali su na potencijalni značaj reakcije dekarbonilovanja aldehida u asimetričnoj sintezi. Odabrani primeri stereoselektivnog dekarbonilovanja aldehida primenjenog u totalnim sintezama prirodnih proizvoda i drugih kompleksnih organskih molekula prikazani su na *shemi 20*.^{46,47,48}



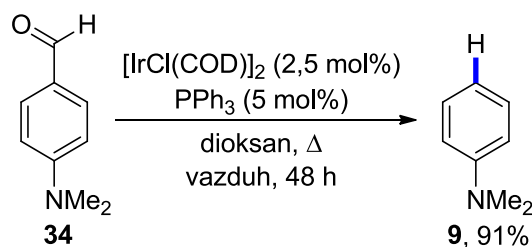
Shema 19. Reakcija dekarbonilovanja stereohemijski definisanih aldehida.



Shema 20. Reakcija dekarbonilovanja stereohemijski definisanih složenih aldehida uz očuvanje stereohemije.

2.1.2.3. Dekarbonilovanje aldehida katalizovano iridijumom

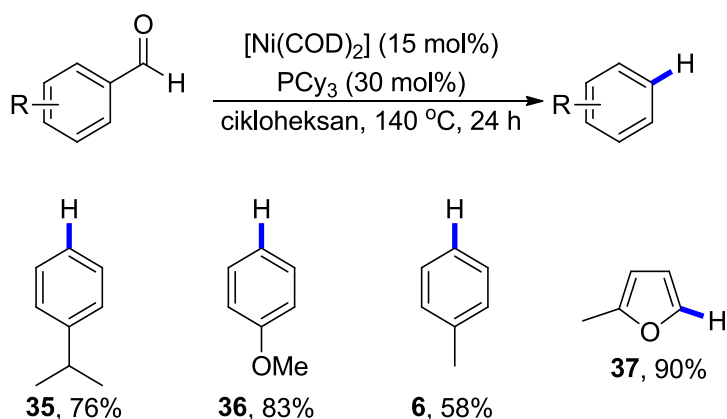
Jedinjenja iridijuma takođe su upotrebljena kao efikasni katalizatori u reakciji dekarbonilovanja. Profesor Y. Tsuji transformisao je veliki broj aromatičnih i alifatičnih aldehida u odgovarajuće dekarbonilovane proizvode koristeći komercijalno dostupno kompleksno jedinjenje $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ i trifenilfosfin u ključalom dioksanu (*shema 21*).⁴⁹



Shema 21. Reakcija dekarbonilovanja aldehida upotrebom katalizatora na bazi iridijuma.

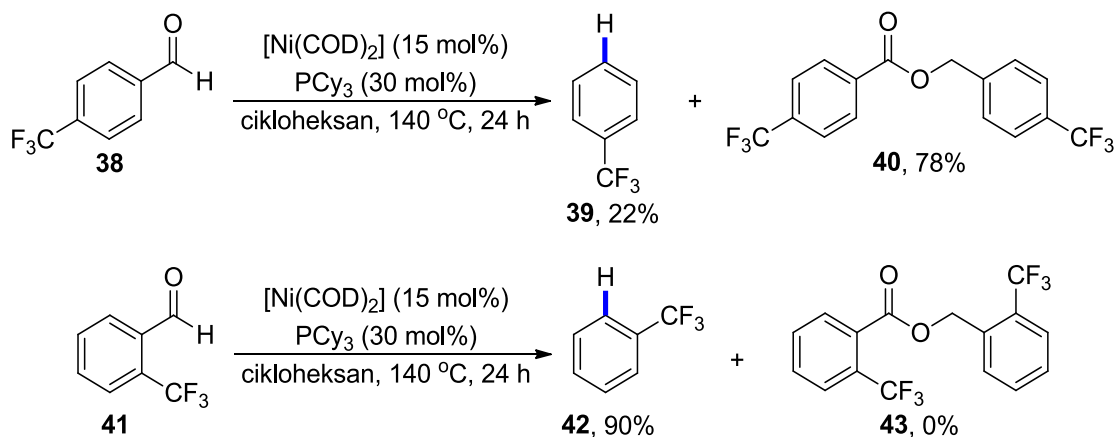
2.1.2.4. Dekarbonilovanje aldehida katalizovano niklom

Dekarbonilovanje aldehida katalizovano niklom poznato je od 1987. godine.⁵² Autori su upotrebili nikel na ugljeniku u protočnom reaktoru na visokoj temperaturi i pritisku od 10 Pa na veoma ograničenom broju supstrata. Međutim, prvu sistematičnu studiju uradili su istraživači sa Univerziteta u Tenesiju koristeći Ni(COD)₂ kao izvor nikla(0) i tricikloheksilfosfin u cikloheksanu (*shema 23*).⁵³



Shema 23.

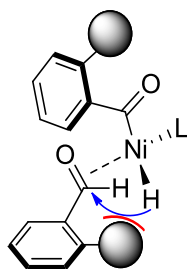
Osim očekivanog proizvoda dekarbonilovanja, istraživači su primetili nastajanje proizvoda dimerizacije i to dominantno kod supstrata sa elektron-privlačnim grupama u *para*-položaju (*shema 24*).



Shema 24.

Aldehidi sa supstituentima u *orto*-položaju dominantno su davali proizvod dekarbonilovanja. Razlog za ovakvo ponašanje verovatno leži u otežanom prenosu

hidrida sa metalnog kompleksa na karbonilni ugljenik drugog aldehida usled sternih smetnji (*slika 12*).



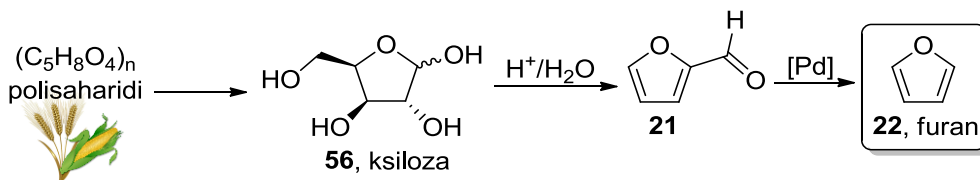
Slika 12. Predloženi mehanizam „*orto*-efekta”.

2.1.2.5. Primena reakcije dekarbonilovanja aldehida

2.1.2.5.1. Industrijska sinteza furana

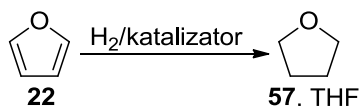
Upotreba biomase od izuzetnog je značaja za održivu proizvodnju hemikalija i biogoriva za buduće generacije. U poređenju sa fosilnim sirovinama, koje uglavnom sadrže ugljovodonike, biomasa sadrži značajno više jedinjenja sa različitim funkcionalnim grupama i da bi mogla da se upotrebi kao biogorivo potrebna je defunkcionalizacija ovih jedinjenja. Reakcija dekarbonilovanja jedna je od najvažnijih reakcija tokom procesa deoksigenacije materijala biljnog porekla i našla je primenu u industrijskoj sintezi furana.⁵⁴

Furan se dobija dekarbonilovanjem furfurala, koji je glavni proizvod kiselo katalizovane dehidratacije pentoza (najčešće ksiloze i arabinoze) dobijenih iz hemiceluloze kukuruza i ostalih žitarica (*shema 25*).^{54, 55}



Shema 25. Sinteza furana iz biomase.

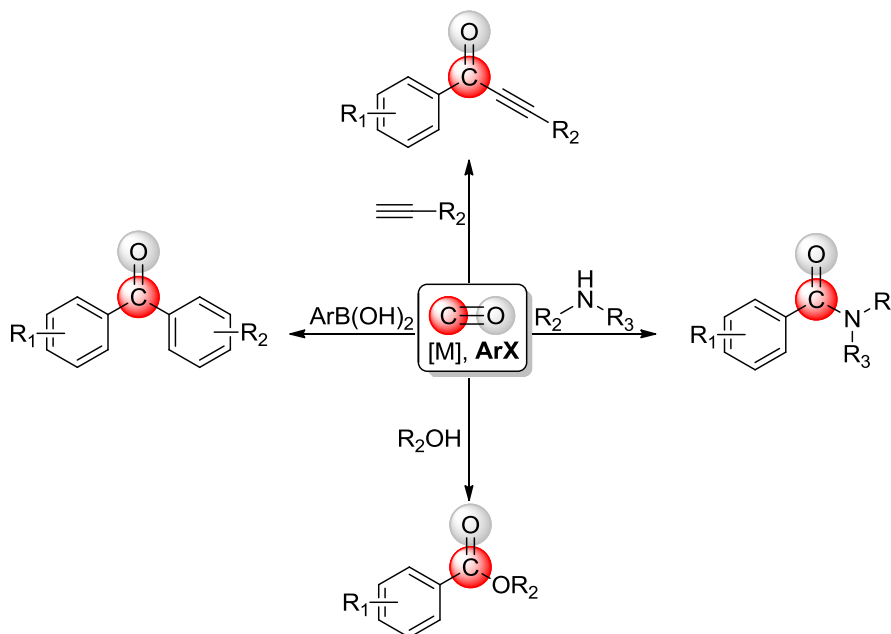
Takođe, furan se dalje može upotrebiti za dobijanje tetrahidrofurana (THF) rastvarača koji je našao veliku primenu u organskoj hemiji (*shema 26.*).⁵⁴ Godišnja proizvodnja THF iznosi oko 200000 tona^{iv}.⁵⁶



Shema 26. Dobijanje tetrahidrofurana katalitičkom hidrogenizacijom furana.

2.1.2.5.2. Upotreba ugljen-monoksida dobijenog dekarbonilovanjem aldehida

Ugljen-monoksid predstavlja izuzetno važnu C1 gradivnu jedinicu u organskoj sintezi. U literaturi su opisane različite metode u kojima je ugljen-monoksid upotrebljen kao izvor karbonilne grupe. Reakcije se odvijaju u prisustvu katalizatora na bazi prelaznih metala pod blagim reakcionim uslovima (*shema 27.*).⁵⁷



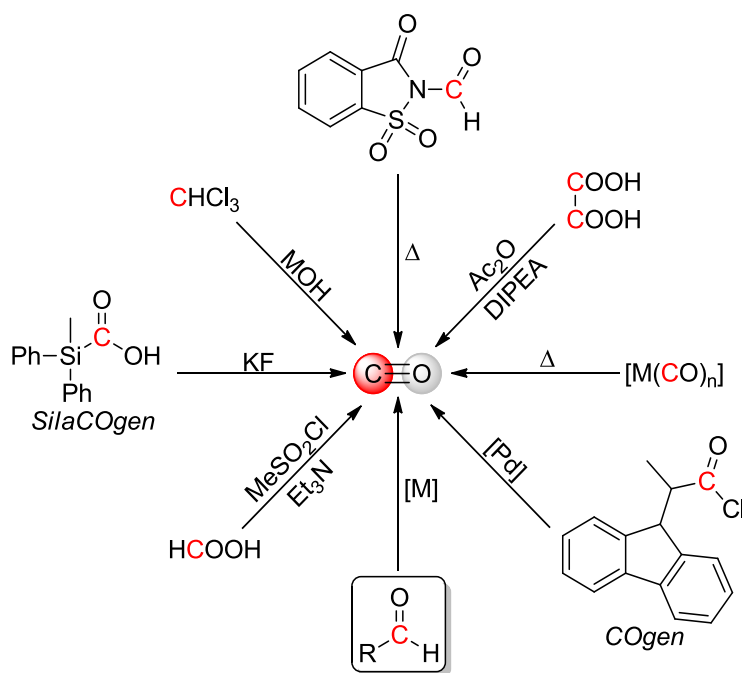
Shema 27.

Iako prikazane reakcije karbonilovanja imaju veću ekonomičnost atoma u odnosu na druge metode uvođenja karbonilne grupe, problemi vezani za rukovanje visoko

^{iv} Podatak za 2004. godinu

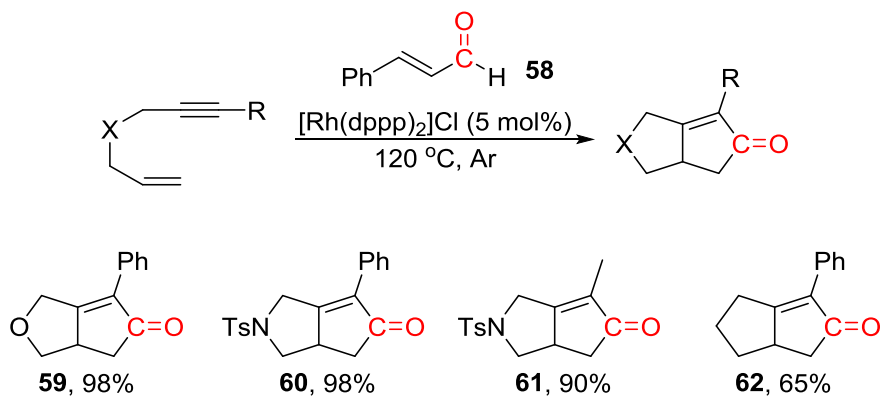
toksičnim ugljen-monoksidom ograničili su upotrebu ovih reakcija u akademskim istraživanjima. Šta više, zbog nemogućnosti ljudskih čula da detektuju ugljen-monoksid, rad sa većim količinama ovog gasa predstavlja ozbiljnu opasnost po život.

U cilju prevazilaženja ovih nedostataka razvijene su metode za *in situ*^{58,59,60,61} i *ex situ*^{62,63} dobijanje ugljen-monoksida u laboratorijskim uslovima (*shema 28.*). Jedna od metoda za dobijanje ugljen-monoksida je reakcija dekarbonilovanja aldehida katalizovana prelaznim metalima i njihovim kompleksnim jedinjenjima.



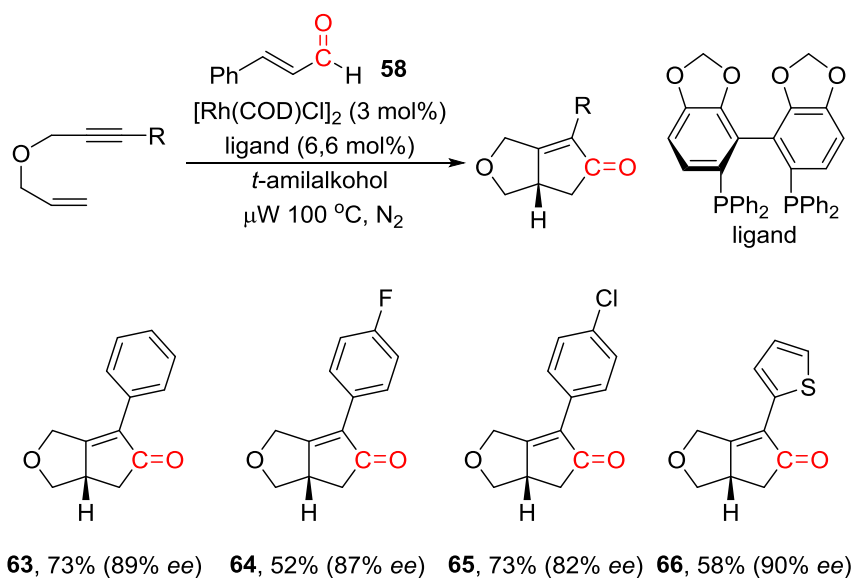
Shema 28. *In situ* i *ex situ* izvori ugljen-monoksida.

Istraživači iz Japana na čelu sa profesorom Takagijem prvi su upotrebili *in-situ* generisani ugljen-monoksid u *Pauson-Khand*-tipu reakcije.⁶⁴ Kao izvor ugljen-monoksida upotrebili su lako dostupni cinamaldehyd. Ugljen-monoksid, dobijen reakcijom dekarbonilovanja, učestvovao je u reakciji [2+2+1] karbonilativne ciklizacije pri čemu su dobijeni biciklični enoni u visokim prinosima (*shema 29*).



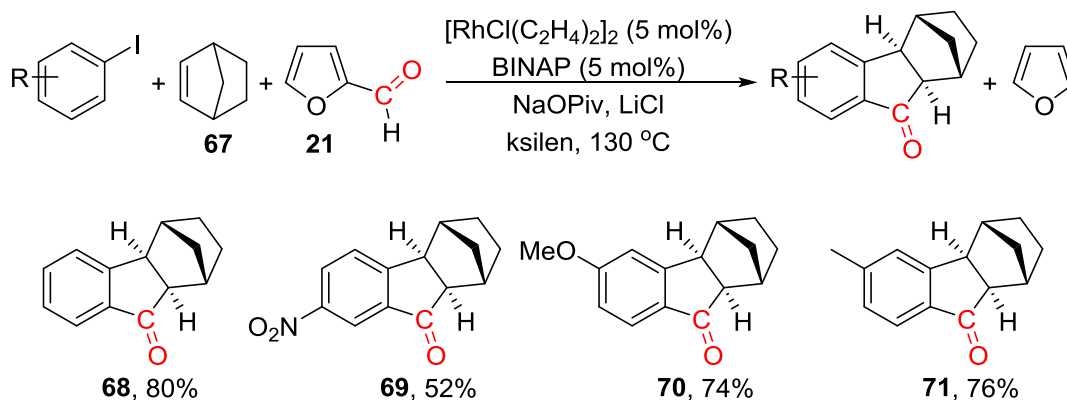
Shema 29. Karbonilativna [2+2+1] ciklizacija.

Razvijena je i asimetrična varijanta pomenute transformacije upotrebom hiralnog liganda u uslovima mikrotalasnog zračenja (*shema 30*).⁶⁵



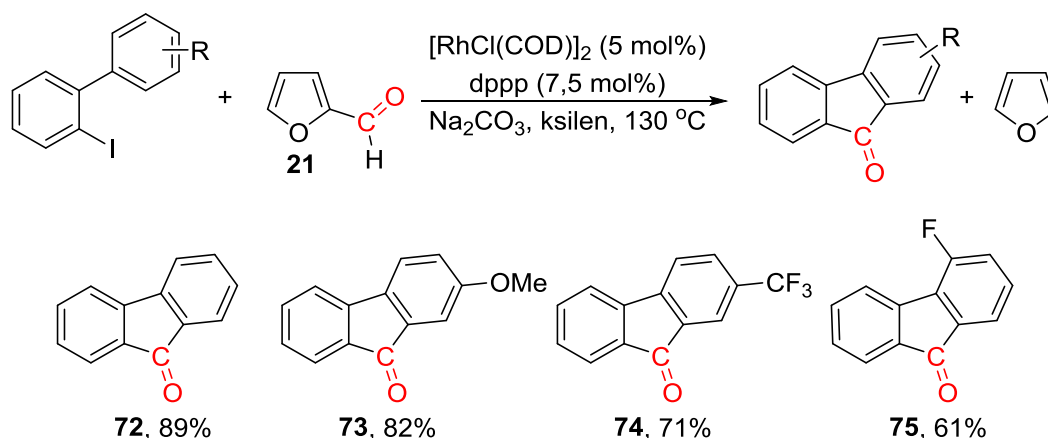
Shema 30. Asimetrična karbonilativna [2+2+1] ciklizacija.

Kakiuchi i njegov istraživački tim razvili su karbonativnu ciklizaciju jodbenzena i 2-norbornena katalizovanu kompleksnim jedinjenjem rodijuma (*shema 31*).⁶⁶ Kao izvor ugljen-monoksida upotreбили su komercijalno dostupni furfural.



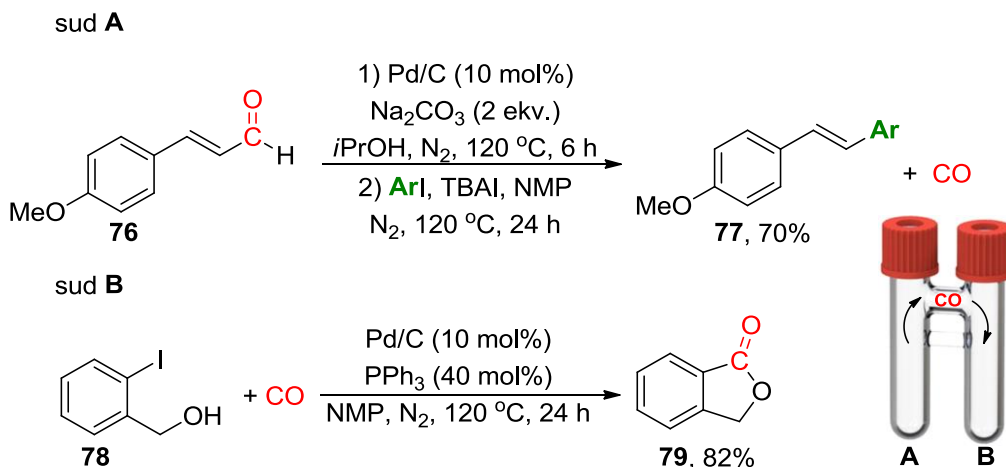
Shema 31. Karbonativna ciklizacija jodbenzena i 2-norbornena

Ista grupa autora upotrebom drugog katalitičkog sistema uspjela je da transformiše 2-jodbifenile u odgovarajuće fluoren-9-one čiji se strukturni motiv nalazi u velikom broju prirodnih proizvoda kao i u biološki aktivnim jedinjenjima (*shema 32*).⁶⁷



Shema 32. Dobijanje fluoren-9-ona iz 2-jodbifenila.

Monguchi i Sajiki razvili su metodu za dobijanje laktona reakcijom karbonilativne esterifikacije koristeći *ex situ* dobijeni ugljen-monoksid.⁶⁸ Reakcije su izvođene u dva suda spojena mostom. U sudu **A** odigrava se reakcija dekarbonilovanja derivata cinamaldehida, a potom *in situ* dobijeni stiren stupa u reakciju *Heck-Mizoroki* kuplovanja sa aril-jodidom (*shema 33*). Generisani ugljen-monoksid iz suda **A** difunduje u sud **B** gde reaguje sa odgovarajućim 2-jodbenzil-alkoholom gradeći lakton. Sve tri reakcije katalizovane su paladijumom na ugljeniku.



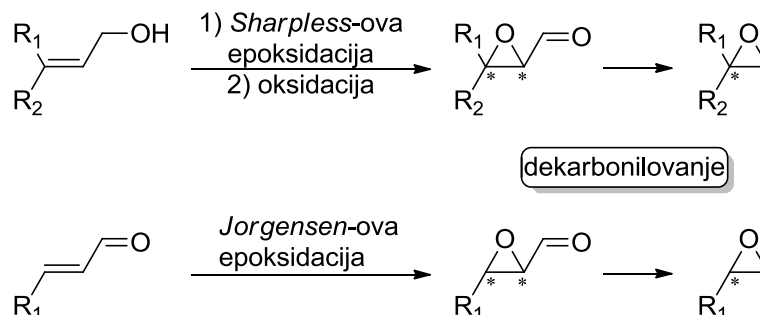
Shema 33. Upotreba *ex situ* dobijenog ugljen-monoksida u reakciji karbonilativne laktonizacije.

2.1.2.5.3. Upotreba aldehida kao dirigujuće privremene grupe u sintezi

2.1.2.5.3.1. Sinteza terminalnih epoksida

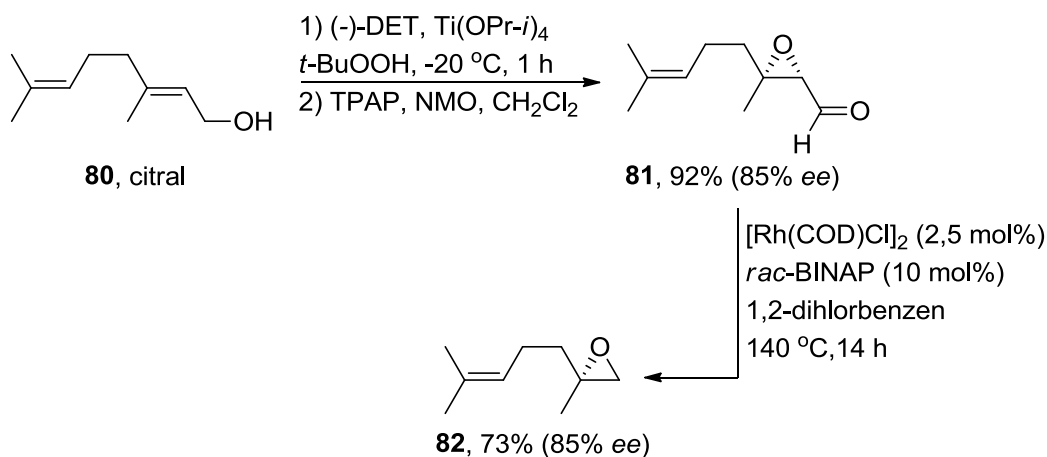
Optički aktivni epoksidi od velikog su značaja u organskoj sintezi kao prekursori u sintezi 1,2-difunkcionalizovanih jedinjenja. Njihov značaj doveo je do razvijanja nekoliko metoda za njihovo dobijanje. Sharpless sa svojim timom pionir je u oblasti enantioselektivne epoksidacije alilnih alkohola katalizovane titanijumom, koja je i danas jedna od najelegantnijih reakcija u asimetričnoj organskoj sintezi.⁶⁹ Važan napredak u asimetričnoj epoksidaciji doneli su oksomangan-salenski katalizatori, koji su prvi put publikovani od strane Kochi-ja 80-ih godina prošlog veka.⁷⁰ Nešto kasnije Jacobsen⁷¹ i Katsuki⁷² predstavili su unapređenu metodu epoksidacije koristeći sofisticiranije hiralne mangan-salenske komplekse, čime su postigli visok stepen asimetrične indukcije. Organokatalizatori su pored katalizatora na bazi prelaznih metala našli upotrebu u pomenutoj transformaciji. Jørgensen je opisao epoksidaciju α,β -nezacićenih aldehida sa vodonik-peroksidom katalizovanu derivatom prolina⁷³, dok je Shi koristio organokatalizator dobijen iz fruktoze za epoksidaciju nefunkcionalizovanih alkena.⁷⁴ Uprkos velikom broju metoda za enantioselektivnu epoksidaciju asimetrična sinteza terminalnih epoksida i disupstituisanih terminalnih epoksida ostaje izazov za organsku hemiju.

Morandi i Carreira, koristeći metode poznate u literaturi, razvili su strategiju za dobijanje terminalnih epoksida koristeći sekvencu reakcija epoksidacija/dekarbonilovanje (slika 13).⁷⁵



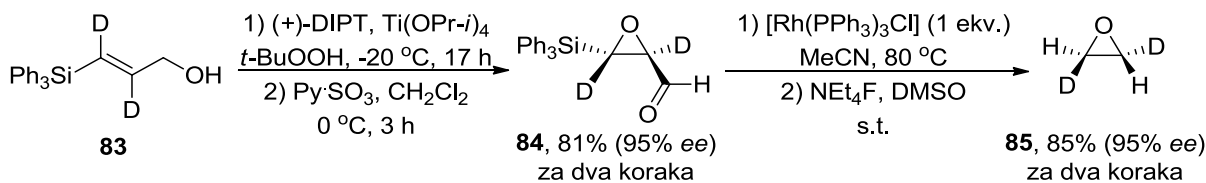
Slika 13. Strategije za dobijanje optički aktivnih terminalnih epoksida upotrebom sekvence reakcija epoksidacija/dekarbonilovanje.

Reakciju dekarbonilovanja, pomoću katalitičke količine kompleksnog jedinjenja rodijuma, primenili su na seriji racemskih epoksialdehida, kao i na hiralnom epoksialdehidu koji je sintetisan iz citrala reakcijama Sharpless-ove epoksidacije i oksidacije alilnog alkohola (shema 34).



Shema 34. Dobijanje hiralnog terminalnog epoksida **82**.

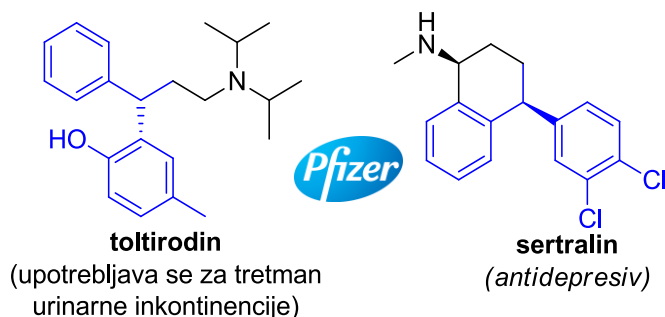
Istraživači iz Nemačke sličnim pristupom dobili su hiralni deuterijum obeleženi oksiran koji je upotrebljen za razvijanje metode određivanja apsolutne konfiguracije molekula u gasovitoj fazi (shema 35).⁷⁶



Shema 35. Dobijanje hiralnog deuterijum obeleženog oksirana.

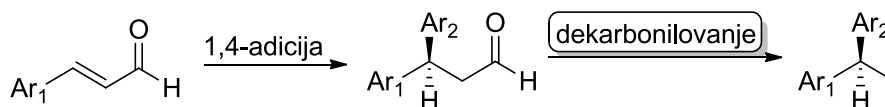
2.1.2.5.3.2. Enantioselektivna sinteza 1,1-diariletana

Optički aktivan 1,1-diarilalkanski fragment nalazi se u nekim prirodnim proizvodima⁷⁷ kao i u nekoliko značajnih farmaceutskih jedinjenja (*slika 14*).^{78,79} Međutim, stereoselektivna sinteza ovih gradivnih jedinica nije jednostavna, naročito kada je mala elektronska ili sterna razlika između dve aril grupe.⁸⁰



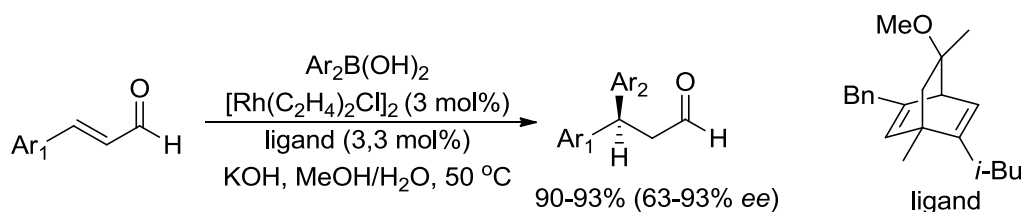
Slika 14. Farmaceutski proizvodi sa 1,1-diarilalkil fragmentom.

Profesor Carreira sa saradnicima razvio je strategiju za dobijanje 1,1-diariletana upotrebom sekvence reakcija 1,4-adicija/dekarbonilovanje (*slika 15*).



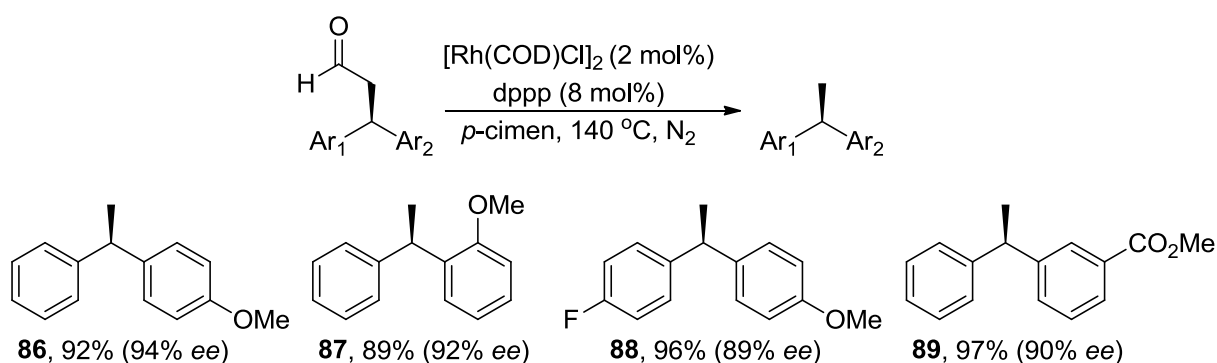
Slika 15. Strategija za sintezu optički aktivnih 1,1-diariletana upotrebom reakcije dekarbonilovanja.

Autori su optički aktivne 3,3-diarilpropanale dobili reakcijom cinamaldehida i arilboronskih kiselina u prisustvu katalitičke količine rodijum-dienskog kompleksnog jedinjenja (*shema 36*).⁸⁰



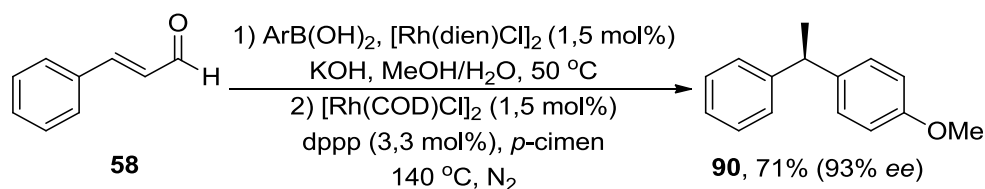
Shema 36. Sinteza 3,3-diarilpropanala iz cinamalheida i boronskih kiselina.

Sintetisani 3,3-diarilpropanali upotrebljeni su u reakciji dekarbonilovanja za dobijanje optički aktivnih 1,1-diariletana (*shema 37*).



Shema 37.

Pokušaj da se dve reakcije izvedu istim katalitičkim sistemom bez izolovanja intermedijarnog aldehida rezultovao je malim prinosom željenog proizvoda. Iako reakcioni uslovi nisu dalje optimizovani, ovo je prvi primer dekarbonilovanja aldehida rodijum/dienskim kompleksom u odsustvu fosfinskih liganada. Međutim, ako se posle završetka 1,4-adicije metanol zameni sa *p*-cimenom i u reakcionu smešu doda 1,5 mol% $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ i 3,3 mol% dppp prinos i optička čistoća proizvoda značajnije rastu (*shema 38*).



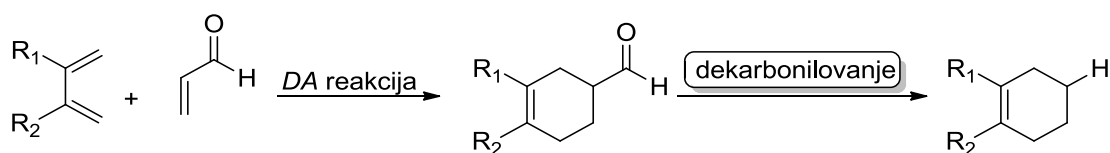
Shema 38.

2.1.2.5.3.3. Upotreba konjugovanih aldehida kao sintona za alkene

Diels-Alder-ova reakcija jedna je od najznačajnijih metoda za sintezu šestočlanih karbocikličnih sistema.⁸¹ Ova reakcija predstavlja [4 + 2] cikloadiciju 1,3-

diena i dienofila. Reakcijom se dobijaju visoko funkcionalizovani ciklohekseni sa dobrom kontrolom regio-, enantio- i diastereoselektivnosti, zbog čega je ova reakcija našla veliku primenu u sintezi prirodnih proizvoda i drugih biološki aktivnih molekula.^{82,83,84} Kada se u reakciji upotrebljavaju jednostavni nesupstituisani alkeni kao dienofili potrebne su visoke temperature i pritisci za reakciju cikloadicije.⁸⁵ U *Diels-Alder*-ovoj reakciji reaktivnost je određena energetsom razlikom između HOMO^v orbitala diena i LUMO^{vi} orbitala dienofila. Energija LUMO orbitala dienofila snižava se elektron-akceptorskim funkcionalnim grupama, kao što su karbonilna-, cijano-, sulfonska- ili nitro-grupa, konjugovanim sa dvostrukom vezom. Tokom godina razvijene su i metode u kojima se upotrebljavaju olefini sa elektron-akceptorskom grupom, koja se u sledećem koraku može ukloniti. Jedna od grupa koja se najčešće upotrebljava u ove svrhe je fenilsulfonylna grupa (PhSO₂)^{86,87}, ali su i etiltilo (EtS)⁸⁸, nitro (NO₂)⁸⁹ i dihlorboril (BCl₂)⁹⁰ takođe u upotrebi. Međutim, za uklanjanje pomenutih grupa potrebne su stehiometrijske količine reagenasa što smanjuje ekonomičnost atoma^{vii} ukupne transformacije.

Taarning i Madsen iskoristili su α,β -nezasićene aldehide kao sintone alkena u DA cikloadiciji. Aldehidna funkcionalna grupa uklonjena je reakcijom dekarbonilovanja (slika 16).⁹¹



Slika 16. Upotreba α,β -nezasićenih aldehide kao sintona za jednostavne alkene u DA reakciji.

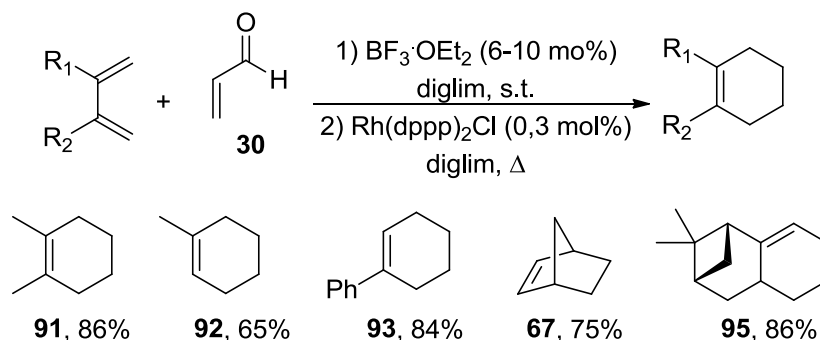
Diels-Alder-ova reakcija izvođena je u diglimu i korišćen je BF₃·OEt kao *Lewis*-ova kiselina. Po završetku reakcije kiselina je neutralisana dodatkom K₂HPO₄·3H₂O i u reakcionu smesu je dodat rastvor katalizatora u diglimu, koji je prethodno sintetisan iz komercijalno dostupnog RhCl₃·3H₂O. Ovom sekvencom reakcija, koristeći akrolein kao sinton za eten dobijena je serija cikličnih proizvoda u dobrim prinosima (*shema 39*).

^v Najviša popunjena molekulska orbitala (eng. **h**ighest **o**ccupied **m**olecular **o**rbital)

^{vi} Najniža nepopunjena molekulska orbitala (eng. **l**owest **u**noccupied **m**olecular **o**rbital)

^{vii} Ekonomičnost atoma je mera koliko je atoma iz reaktanata ugrađeno u željeni proizvod. Brojčano se može izraziti kao odnos molekulske mase proizvoda i zbira molekulskih masa svih reaktanata.

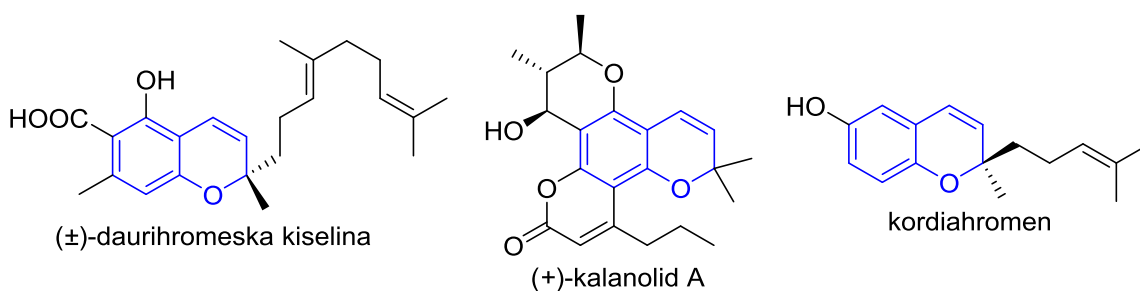
Pored akroleina, reakcija je uspešno izvedena i sa cinamladehidom i krotonaldehidom kao sintonima za odgovarajuće alkene.



Shema 39. Upotreba akroleina kao sintona za eten u sekvenci reakcija *Diels-Alder*-ova reakcija/dekarbonilovanje.

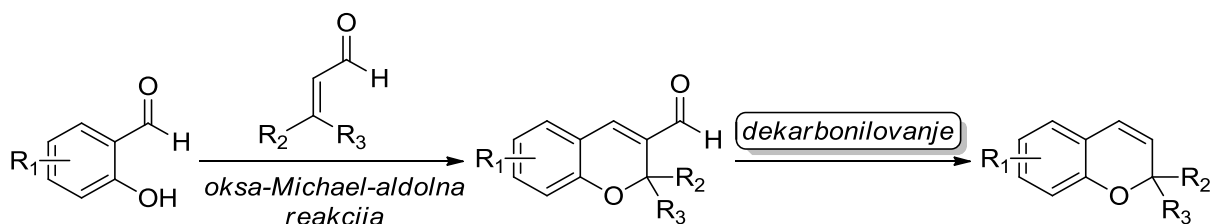
2.1.2.5.3.4. Sintaza hromenskog jezgra

Hromeni (benzopirani) čine važnu klasu prirodnih proizvoda široko rasprostranjenu u višim biljkama (*slika 17*).⁹² Takođe, oni predstavljaju i važne intermedijere u sintezi drugih prirodnih proizvoda kao što su kanabinoidi, antocijanidi i flavoni.



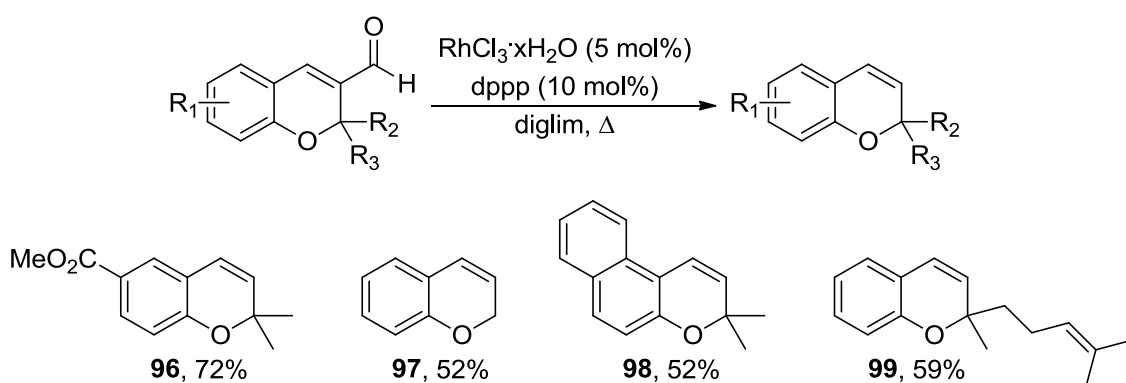
Slika 17. Odabrani prirodni proizvodi koji sadrže hromenski strukturni motiv.

Hromeni se najčešće dobijaju ciklizacijom fenilpropargil-etara⁹³, *Claisen*-ovim i drugim premeštanjima⁹⁴, kao i olefinskom metatezom⁹⁵. Bräse sa saradnicima razvio je novu metodu za sintezu hromena iz salicilaldehida i α,β -nezasićenih aldehida koristeći sekvencu reakcija oksa-*Michael*-ova adicija/aldolna kondenzacija za kojom sledi reakcija dekarbonilovanja (*slika 18*).⁹⁶



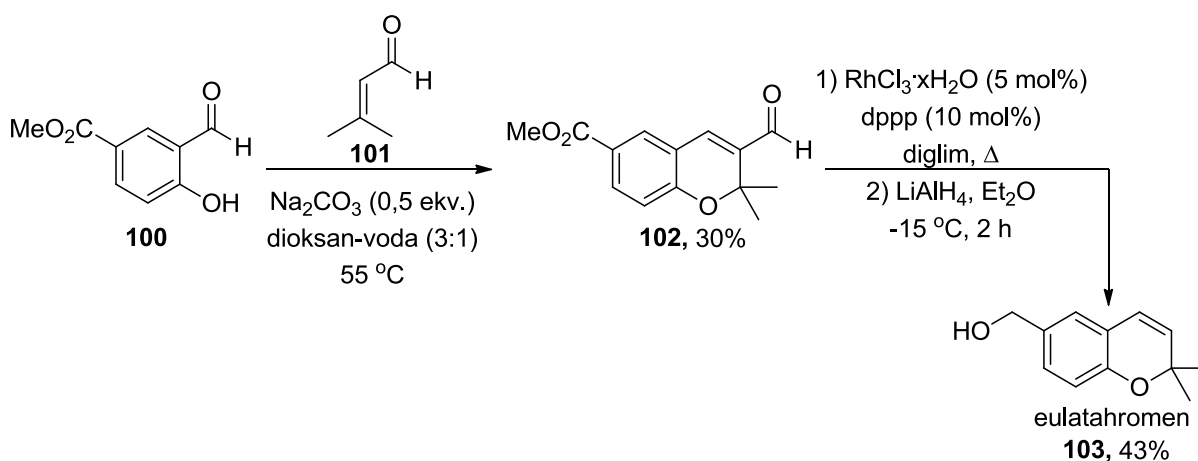
Slika 18. Strategija za sintezu hromena.

Odgovarajući 3-formilhromeni podvrgnuti su dekarbonilovanju u prisustvu katalitičke količine rodijum(III)-hlorida i fosfinskog liganda (*shema 40*).



Shema 40. Dekarbonilovanje 3-formilhromena.

Ovu metodologiju iskoristili su za sintezu prirodnog proizvoda eulatohromena u tri reakciona koraka, polazeći iz metil-3-formil-4-hidroksibenzoata i senecialdehida (*shema 41*).

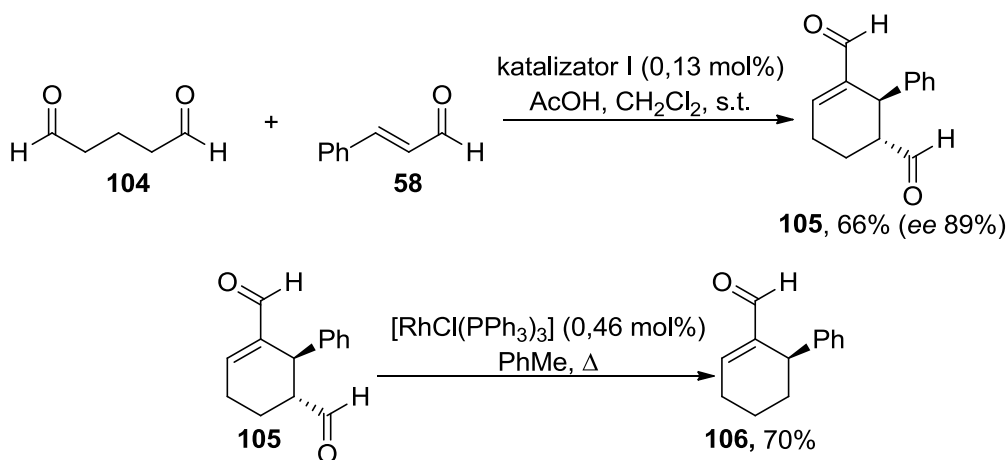


Shema 41. Sinteza prirodnog proizvoda eulatohromena.

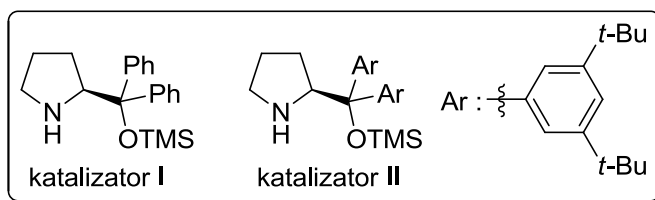
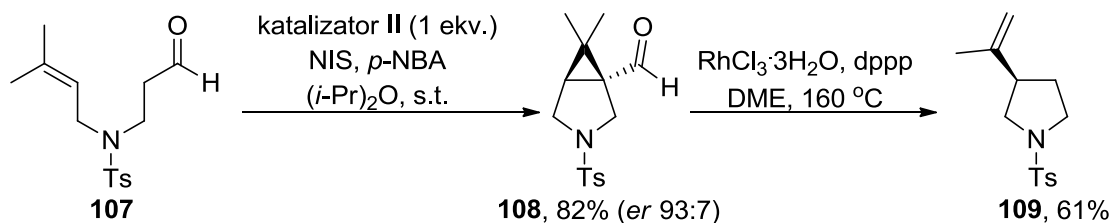
2.1.2.5.3.5. Organokataliza/dekarbonilovanje sekvenca reakcija

Reakcija dekarbonilovanja uspešno je povezana i sa organokatalitičkim reakcijama u cilju dobijanja malih i kompleksnih asimetričnih molekula. Odabrani primeri gde je aldehidna grupa prevedena u enamin, a posle završene organokatalitičke transformacije uklonjena iz molekula reakcijom dekarbonilovanja prikazani su na *shemi 42*.^{97,98}

Michael-Aldol/dekarbonilovanje

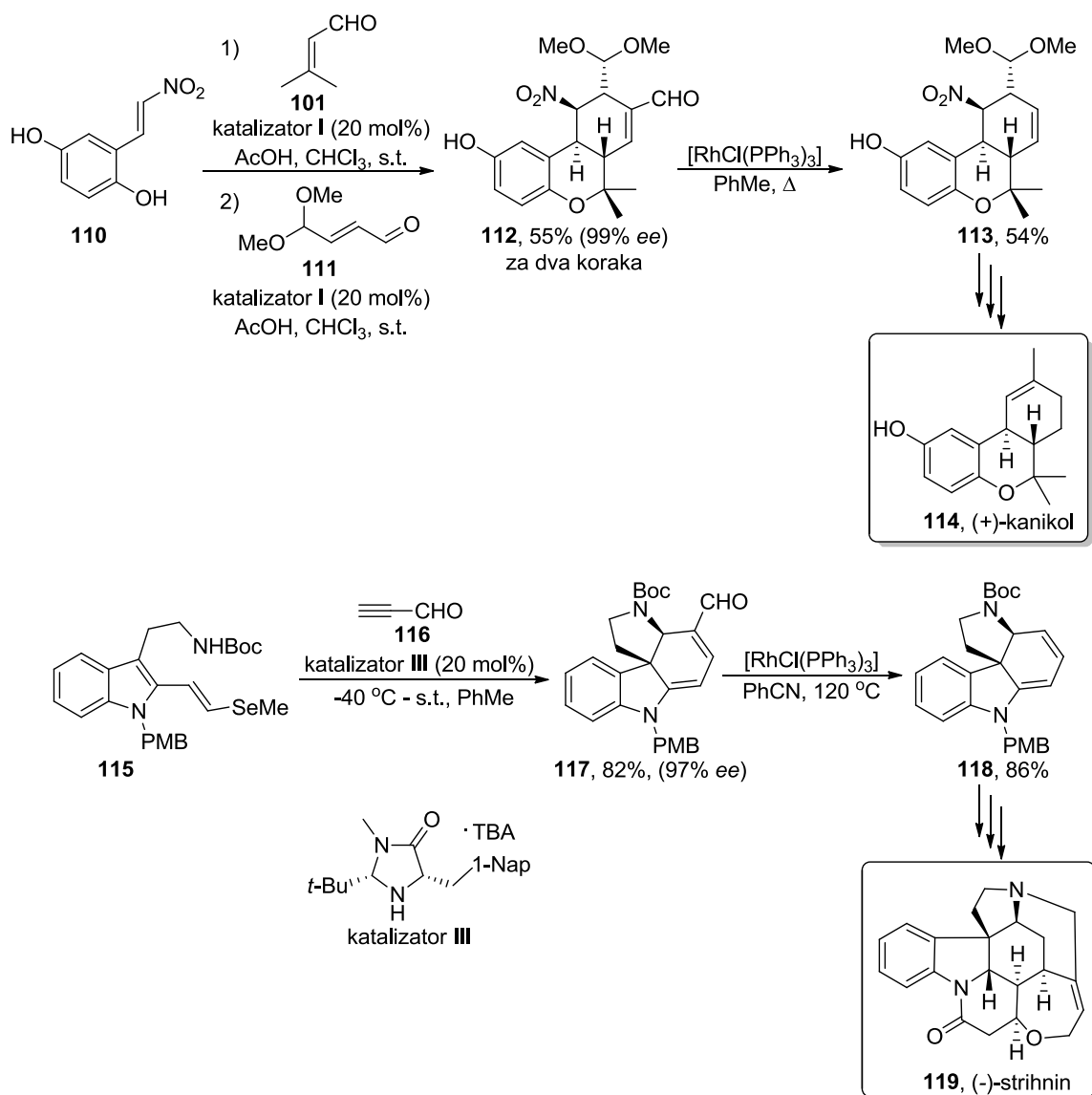


α -ciklopropanovanje/dekarbonilovanje



Shema 42.

Pomenuta sekvenca reakcija organokataliza/dekarbonilovanje uspešno je primenjena i u totalnoj sintezi prirodnog proizvoda (+)-kanikola izolovanog iz morskog beskičmenjaka *Ascidian Aplidium conicum*⁹⁹, kao i u MacMillan-ovoj sintezi (-)-strijhina u 12 reakcionih koraka¹⁰⁰ (*shema 43*).

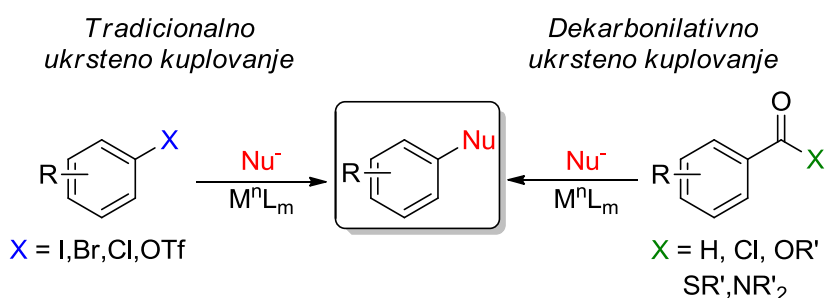


Shema 43. Sinteza (+)-kanikola i (-)-stryhnina.

2.1.2.5.4. Aldehidi kao reaktivni partneri u reakcijama dekarbonilativnih kuplovanja

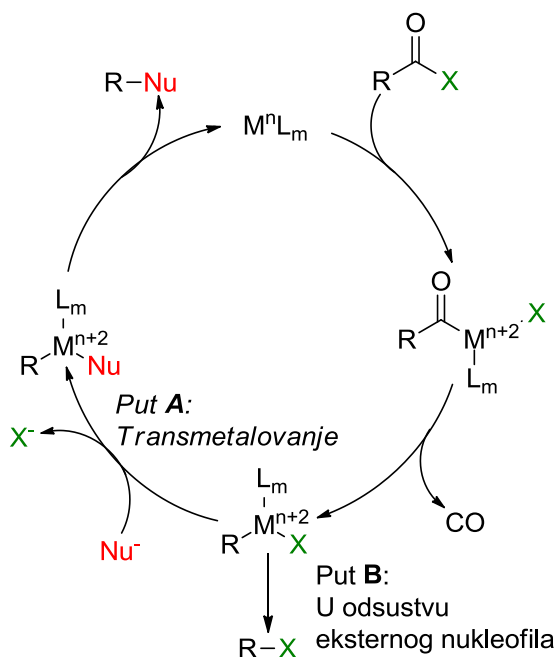
Reakcije ukrštenog kuplovanja katalizovane prelaznim metalima od izuzetne su važnosti za formiranje C-C i C-heteroatom veze u organskoj sintezi.¹⁰¹ Arilhalogenidi i pseudohalogenidi najčešće se upotrebljavaju kao elektrofilni partneri u pomenutim reakcijama. Međutim, njihova visoka cena, mala zastupljenost u prirodi, velika reaktivnost, kao i korozivni otpad koji zaostaje tokom njihove sinteze nepovoljni su sa sintetičkog i ekološkog gledišta. U cilju prevazilaženja ovih problema istraženi su

alternativni izvori elektrofilnog ugljenika za reakcije ukrštenog kuplovanja. Poslednjih nekoliko godina jedinjenja sa karbonilnom funkcionalnom grupom (alkanoil-hloridi, anhidridi, estri, amidi i aldehidi) pokazala su se kao dobra alternativa za tradicionalno korišćene arilhalogenide. Pomenuta karbonilna jedinjenja imaju nisku cenu i dostupna su iz prirodnih izvora što je od velikog značaja za održivu i zelenu hemiju. Imajući u vidu navedene razloge, dekarbonilativna ukrštena kuplovanja predstavljaju važnu zamenu za tradicionalne metode (slika 18).¹⁰²



Slika 18. Poređenje tradicionalnog ukrštenog kuplovanja, sa novo razvijenim dekarbonilativnim kuplovanjem.

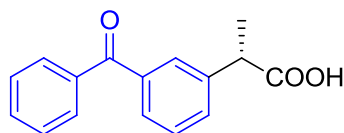
Iako mehanizam reakcije nije u potpunosti razjašnjen, kombinovanjem poznatih mehanističkih aspekata predložen je opšti mehanizam dekarbonilativnog kuplovanja karbonilnih jedinjenja katalizovan prelaznim metalima (slika 19).¹⁰²



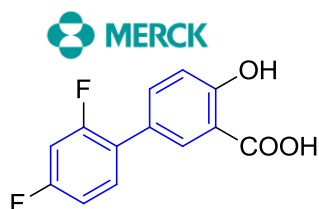
Slika 19. Predloženi mehanizam dekarbonilativnog kuplovanja.

2.1.2.5.4.1. Dekarbonilativno homokuplovanje aldehida.

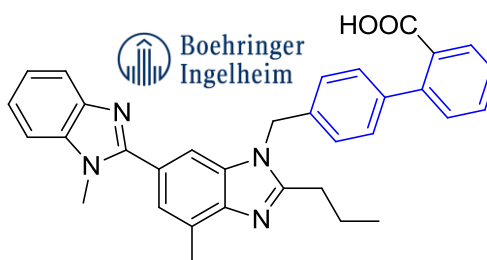
Bifenili i diarilketoni spadaju u važna hemijska jedinjenja, čiji se stuktorni motiv nalazi u prirodnim proizvodima kao i u biološki aktivnim molekulima (*slika 20*).¹⁰³



ketoprofen
(*anti-inflamatorno dejstvo*)



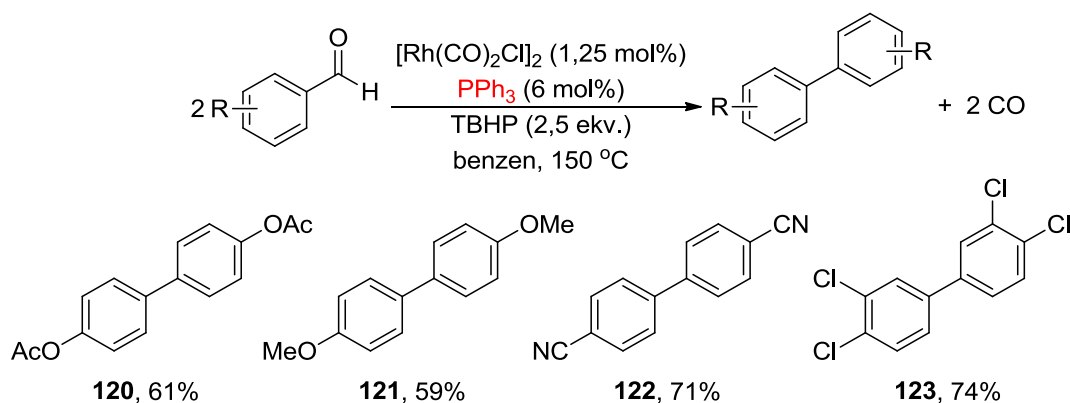
difunisal
(*anti-inflamatorno dejstvo*)



telmisartan
(*za tretman hipertenzije*)

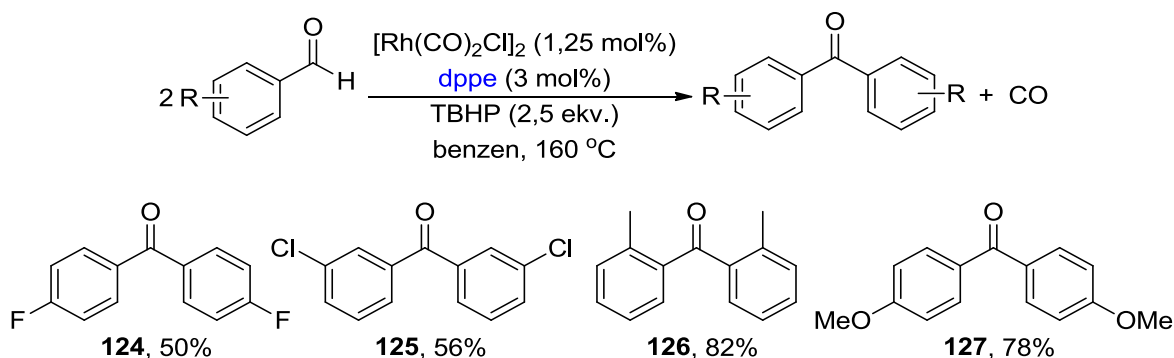
Slika 20. Farmaceutski proizvodi koji u svojoj strukturi sadrže bifenilni ili diarilketonski fragment.

Grupa istraživača sa Univerziteta u Montrealu razvila je metodu za hemoselektivno dobijanje bifenila i diarilketona dekarbonilativnim homokuplovanjem aldehida.¹⁰³ Autori su upotreбили komercijalno dostupno di- μ -hlor-tetrakarbonildiroidijum(I) kompleksno jedinjenje i *terc*-butilhidroperoksida, pri čemu izbor liganda utiče na hemoselektivnost reakcije. Dekarbonilativnim homokuplovanjem aldehida u prisustvu trifenilfosfina kao liganda nastajali su odgovarajući bifenili kao proizvodi reakcije. (*shema 44*).



Shema 44. Dobijanje bifenila dekarbonilativnim homokuplovanjem aldehida.

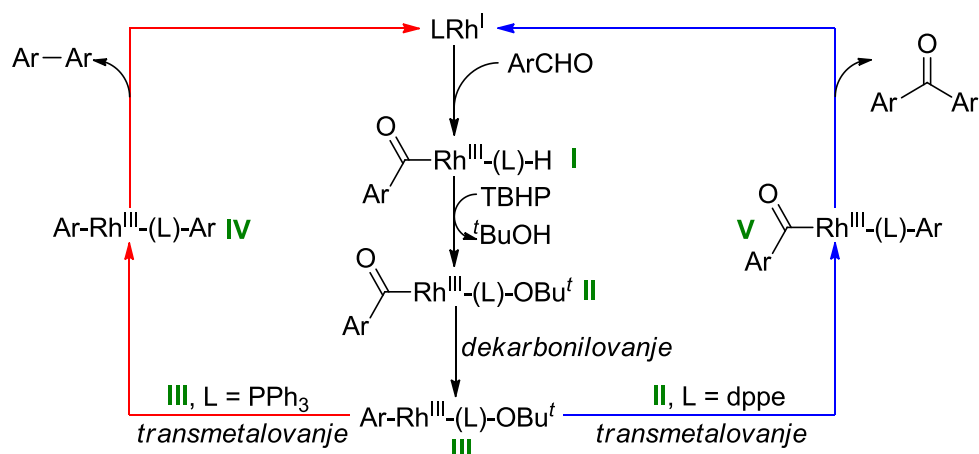
Međutim, kada se umesto trifenilfosfina upotrebi etilenbis(difenilfosfin) dobijaju se diarilketoni kao glavni proizvodi reakcije (*shema 45*).



Shema 45. Dobijanje diarilketona dekarbonilativnim homokuplovanjem aldehida.

Predloženi mehanizam reakcije ilustovan je na *slici 21*. Katalitički ciklus započinje oksidativnom adicijom katalizatora na C-H vezu aldehida pri čemu nastaje acilrodijum-hidridni intermedijer **I**, koji se u prisustvu peroksida oksiduje do acilrodijumskog kompleksa **II**. Kompleks **II** zatim podleže dekarbonilovanju pri čemu se dobija arilrodijumski intermedijer **III**. U prisustvu trifenilfosfina dolazi do transmetalovanja između dva arilrodijumska kompleksa **III** što dovodi do nastajanja intermedijera **IV** koji reaktivnom eliminacijom daje bifeni. U prisustvu etilenbis(difenilfosfina) transmetalovanjem između kompleksa **II** i **III** formira se kompleks **V**, koji nakon reaktivne eliminacije daje diarilketon i katalizator koji može ući u novi katalitički ciklus. Kada se u reakciji primeni etilenbis(difenilfosfin) smanjuje se brzina reakcije dekarbonilovanja metalocikličnog kompleksa **II** i formiranja kompleksa **III** u odnosu na brzinu reakcije transmetalovanja između kompleksa **II** i **III**.¹⁰² Tako da jednom

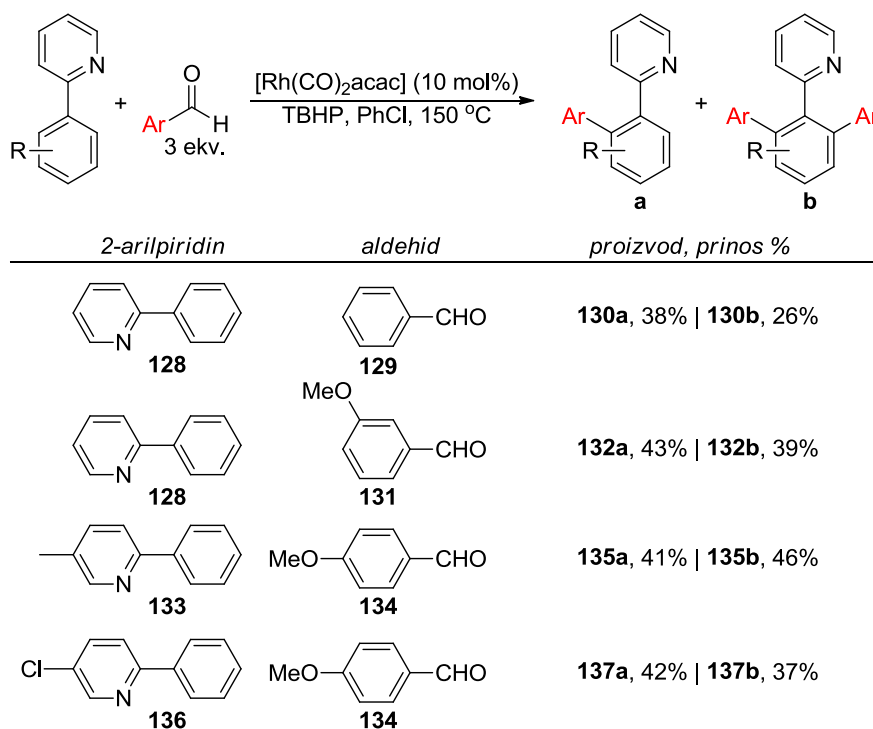
formirani kompleks **III** brzo podleže reakciji transmetalovanja sa kompleksom **II** generišući intermedijer **V**.



Slika 21. Predloženi mehanizam dekarbonilativnog homokuplovanja aldehida.

2.1.2.5.4.2. Dekarbonilativno kuplovanje 2-arilpiridina i aldehida

Istraživači iz grupe profesora Lia razvili su novu metodu za dobijanje bifenilnih fragmenata oksidativnim dekarbonilativnim kuplovanjem neaktivirane C-H veze i aldehida (*shema 46*).¹⁰⁴



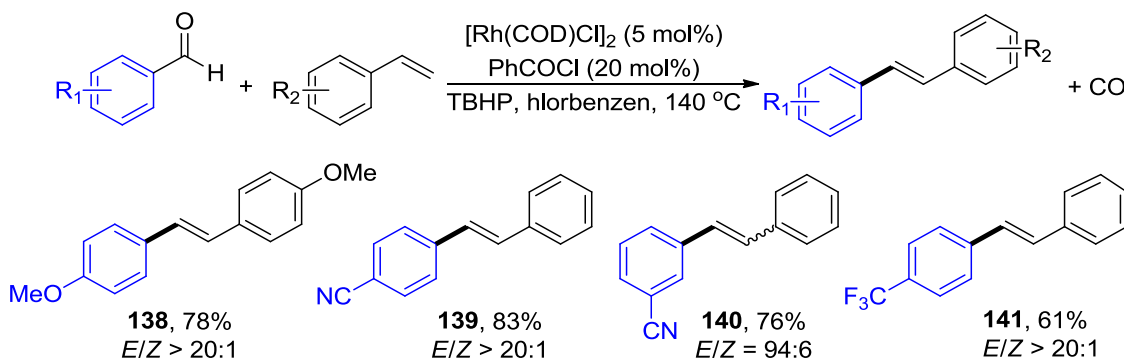
Shema 46. Dekarbonilativno kuplovanje 2-arilpiridina i aldehida.

Reakcija je katalizovana (acetilacetonato)dikarbonilrodijum(I) kompleksom u prisustvu *tert*-butilhidroperoksida koji ima ulogu oksidacionog sredstva. Važno je napomenuti da su aril-halogenidi tolerantni na reakcione uslove, što ilustruju primeri **137a** i **137b**.

2.1.2.6.4.3. Dekarbonilativno kuplovanje alkena i aldehida

Mizoroki-Heck-ova reakcija je jedna od najznačajnijih reakcija u organskoj sintezi koja omogućava direktno arilovanje alkena.^{105,106} Klasična *Heck*-ova reakcija obuhvata reakciju alkena i aril-halogenida ili aril-sulfonata u prisustvu odgovarajućih katalizatora na bazi paladijuma. Međutim, pod oksidativnim uslovima u reakciji se mogu upotrebiti arilboronske i arilsulfonske kiseline.^{107,108} Takođe, aromatične karboksilne kiseline i derivati kao što su acil-hloridi, anhidridi i aktivirani estri mogu se koristiti u dekarbonilativnoj *Heck*-ovoj reakciji.¹⁰⁹

Yang i saradnici prvi su istražili mogućnost upotrebe aldehida kao elektrofilnog partnera u dekarbonilativnoj *Heck*-ovoj reakciji za dobijanje stilbena.¹¹⁰ Autori su aromatične aldehide i derivate stirena selektivno transformisali u odgovarajuće *E*-stilbene u prisustvu dimera 1,5-ciklooktadienrodijum(I)-hlorida kao katalizatora i *tert*-butilhidroperoksida i benzoil-hlorida kao aditiva (*shema 47.*).

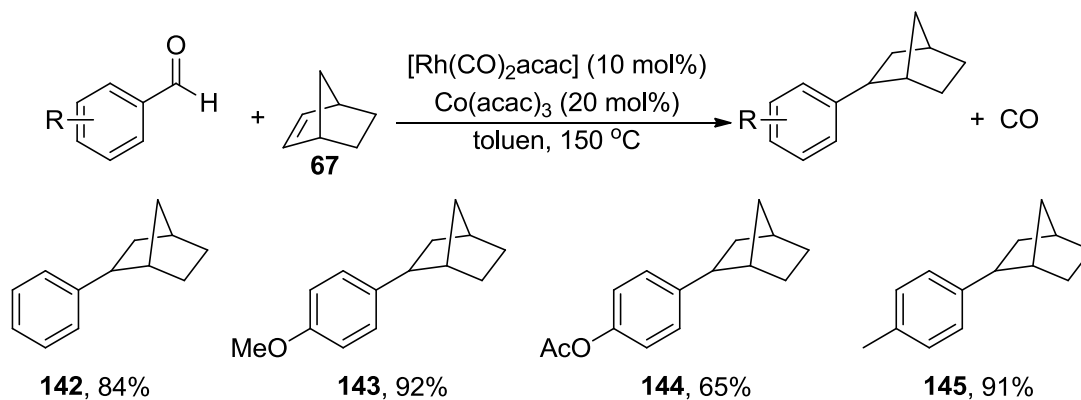


Shema 47. Dekarbonilativno kuplovanje alkena i aldehida.

Kada oksidaciono sredstvo nije prisutno dekarbonilativnim kuplovanjem aldehida i alkena dobijaju se zasićeni proizvodi.

Istraživačka grupa profesora Lia prva je razvila metodu za dekarbonilativno kuplovanje aldehida i norbornena.¹¹¹ Transformacija je katalizovana

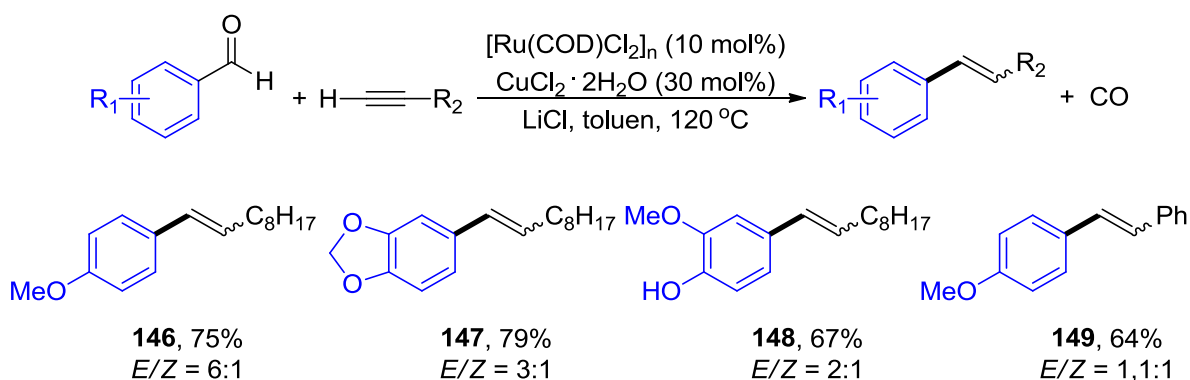
(acetilacetonato)dikarbonilrodijum(I) kompleksom u prisustvu kobalt(III)-acetilacetonata kao aditiva (*shema 48*).



Shema 48. Dekarbonilativno kuplovanje aldehida i norbornena

2.1.2.5.4.4. Dekarbonilativno kuplovanje alkina i aldehida

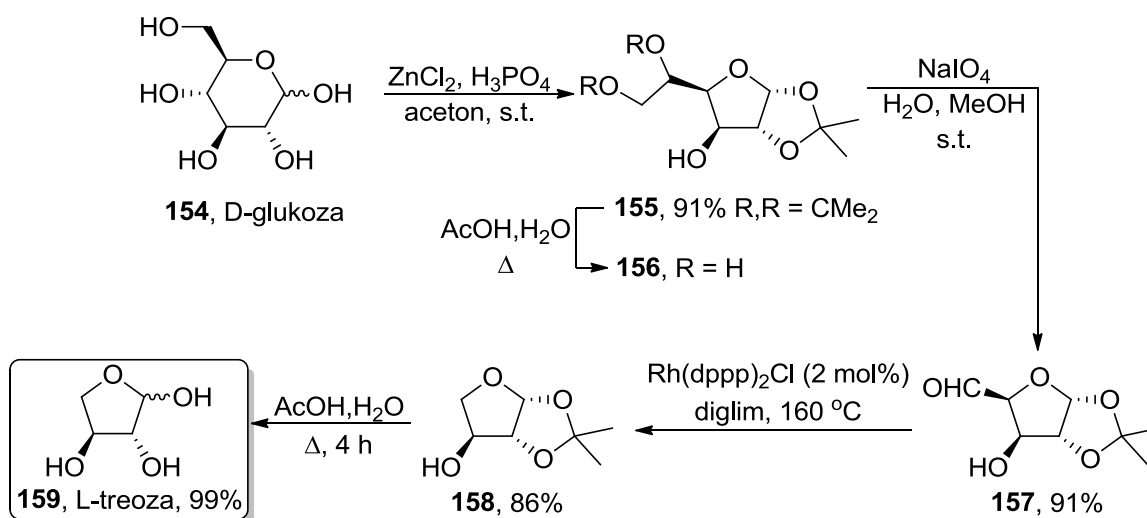
Dekarbonilativno kuplovanje alkina i aldehida poznato je od 2009. godine.¹¹² Aromatični aldehidi i terminalni alkini transformisani su u alkene u dobrim prinosima, ali sa relativno lošom diastereoselektivnošću. Reakcija je katalizovana polimernim dihlor(1,5-ciklooktadien)rutenijum(II) kompleksom u prisustvu soli bakra i litijuma (*shema 49*).



Shema 49. Dekarbonilativno kuplovanje aldehida i alkina.

Metodologija je proširena i na alifatične aldehide, međutim diastereoselektivnost reakcije ostala je niska.¹¹³

Reakcija se takođe može primeniti na delimično zaštićene ugljene hidrate. Autori su polazeći od D-glukoze, kao dostupne polazne sirovine, sintetisali L-treoza u nekoliko faza koristeći dekarbonilovanje kao ključni korak. L-treoza nije dostupna iz prirodnih izvora, a predstavlja koristan prekursor u sintezi kompleksnih molekula (*shema 51*).^{119,120}

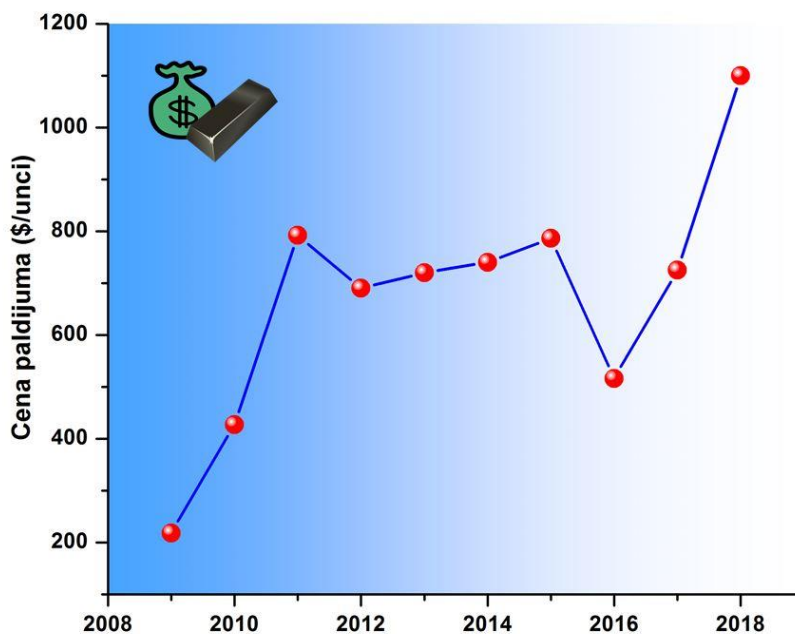


Shema 51. Dobijanje L-treoze iz D-glukoze.

3. Naši radovi

U okviru ove doktorske disertacije opisana je sinteza i karakterizacija heterogenih katalizatora na bazi paladijuma, na magnetnom nosaču maghemitu i na bakterijskoj nanocelulozi, kao i njihova primena u reakcijama dekarbonilovanja aldehida i reduktivnog dehalogenovanja aril-halogenida. Takođe, ispitan je mehanizam i sintetička primena reakcije dekarbonilativnog bromovanja derivata tiofen-2-karbaldehida.

Paladijum je jedan od najznačajnijih metala u modernoj katalizi. Najčešće se upotrebljava u kombinaciji sa fosfinskim ligandima pri čemu nastaju homogeni katalizatori.¹ Teško odvajanje homogenih katalizatora iz reakcione sredine, ograničena upotreba u farmaceutskoj industiji zbog kontaminacije finalnih proizvoda tragovima metala, kao i cena paladijuma koja je u poslednjih 10 godina u konstantnom porastu (slika 22) doveli su do potrebe za razvojem efikasnih heterogenih katalizatora koji bi eliminisali nedostatke homogene katalize sa ekološkog i finansijskog stanovišta.

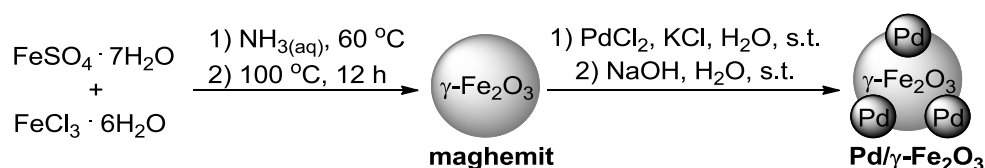


Slika 22. Kretanje cene paladijuma u poslednjih 20 godina^{viii}.

^{viii} <http://www.apmex.com/spotprices/palladium-price>

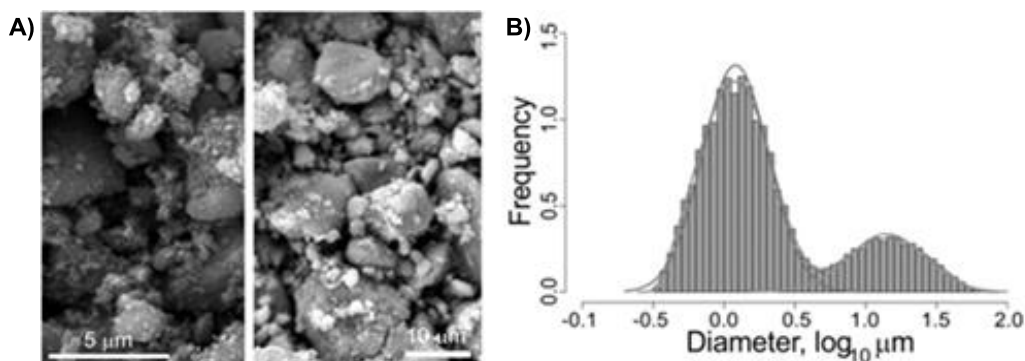
3.1. Sinteza i karakterizacija katalizatora Pd/ γ -Fe₂O₃

Koristeći komercijalno dostupne soli gvožđa i paladijuma metodom koprecipitacije sintetisan je katalizator Pd/ γ -Fe₂O₃ (shema 52)¹²¹ i karakterisan metodama skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM)^{ix}, dinamičkog rasipanja svetlosti (DLS)^x kao i metodom indukovane spregnute plazme-kvadrupol masene spektrometrije (ICP-QMS)^{xi}.



Shema 52. Sinteza katalizatora Pd/ γ -Fe₂O₃.

Rezultati dobijeni SEM analizom ukazali su na dobro razvijenu sunderastu morfologiju površine katalizatora i veličinu čestica u rasponu od 1-10 μm (slika 23, A) što je u saglasnosti sa raspodelom veličine čestica dobijene DLS analizom (slika 23, B).



Slika 23. Karakterizacija katalizatora Pd/ γ -Fe₂O₃. A) SEM mikrografija, B) raspodela veličine čestica.

Analizirani katalizator takođe sadrži agregirane submikronske čestice veličine do 20 μm . Analiza laserskom difrakcijom pokazala je da se uzorak dispergovan u etanolu pomoću ultrazvuka niske energije razlaže na dve frakcije. Oko 77% mase uzorka čine čestice veličine 1,2-1,3 μm sa standardnom devijacijom od 0,7 μm , dok ostatak od 23%

^{ix} eng. Scanning electron microscopy

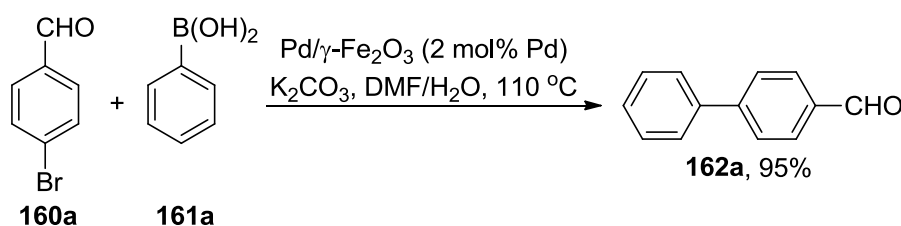
^x eng. Dynamic light scattering

^{xi} eng. Inductively coupled plasma- quadrupole mass spectrometry

čine čestice veličine 14-17 μm sa standardnom devijacijom od 10 μm . Sadržaj paladijuma u katalizatoru određen je ICP-QMS metodom i iznosio je 5,56 wt%.

3.2. Optimizacija reakcionih uslova

Kao model supstrat za optimizaciju reakcionih uslova dekarbonilovanja aldehida odabran je bifetil-4-karbaldehida **162a** koji je dobijen *Suzuki-Miyaura* reakcijom. Bifenil-4-karbaldehid **162a** sintetisan je upotrebom komercijalno dostupnih jedinjenja **160a** i **161a** pomoću sintetisanog katalizatora $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (shema 53).



Shema 53. Sinteza bifetil-4-karbaldehida.

Nakon što je utvrđeno da je prisustvo paladijuma neophodno za odvijanje reakcije dekarbonilovanja (tabela 1, primer 1) pristupili smo određivanju optimalnog molskog udela katalizatora i rastvarača. Upotrebom 3,6 mol% paladijuma u cikloheksanu na 130 °C (tabela 1, primer 2) izolovan je proizvod dekarbonilovanja u prinosu 78% uz nepotpunu konverziju polaznog aldehida. Sa povećanjem udela katalizatora na 5 mol% (tabela 1, primer 3) željeni proizvod je izolovan u prinosu od 82% uz potpuno konverziju polaznog materijala. Promena rastvarača uz istovremeno povećanje temperature nije rezultirala višim prinosima (tabela 1, primeri 4 i 5).

Tabela 1. Optimizacija reakcionih uslova dekarbonilovanja bifetil-4-karbaldehida

reakcioni uslovi
molekulska sita

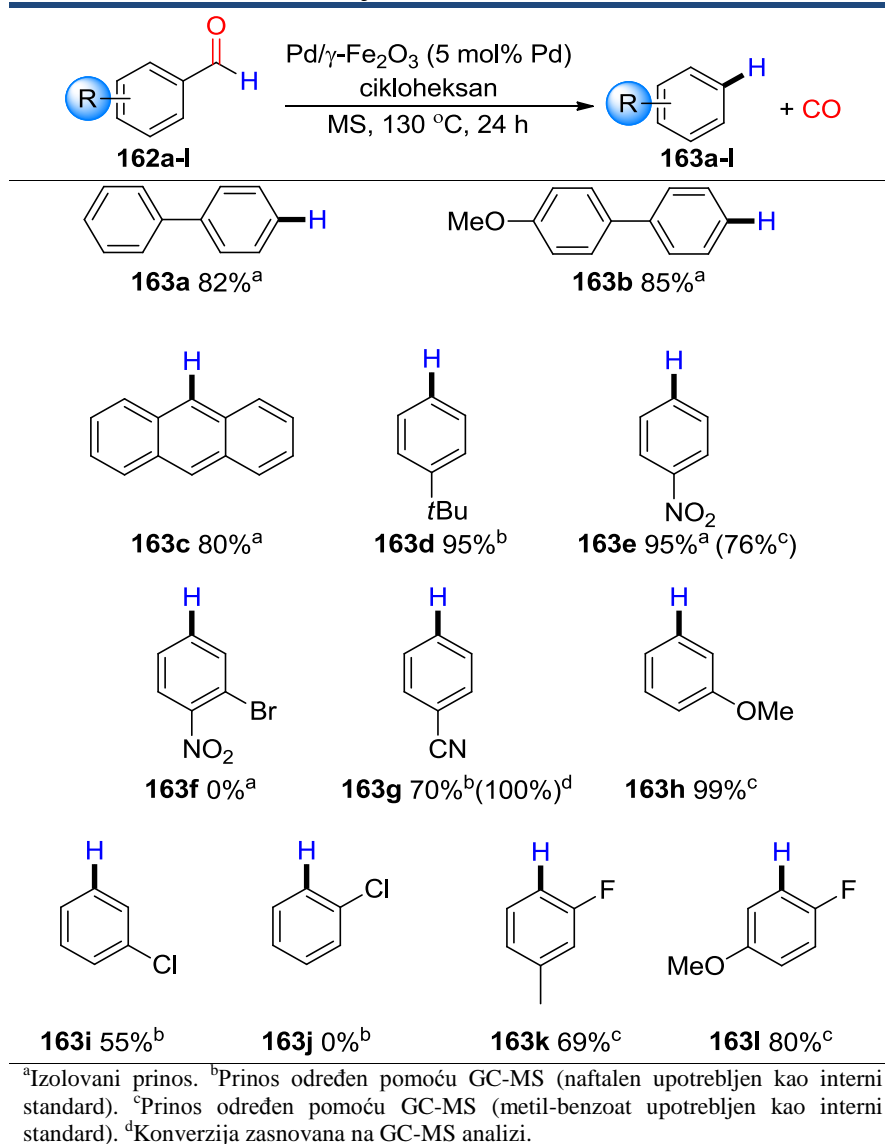
Primer	Katalizator	Rastvarač	T (°C)	Prinos (%) ^b
1	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$	cikloheksan	130	0
2	$\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (3,6 mol%)	cikloheksan	130	78
3	$\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (5,0 mol%)	cikloheksan	130	82
4	$\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (5,0 mol%)	toluen	150	76
5	$\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (5,0 mol%)	1,4-dioksan	150	68

^aReakcioni uslovi: **162a** (0,25 mmol), MS (100 mg), rastvarač (1 mL), 24 h, atmosfera Ar.
^bIzolovani prinos.

3.3. Dekarbonilovanje aromatičnih aldehida

Optimizovani reakcioni uslovi (*tabela 1, primer 3*) primenjeni su za dekarbonilovanje serije aromatičnih aldehida (*tabela 2*).

Tabela 2. Dekarbonilovanje aromatičnih aldehida

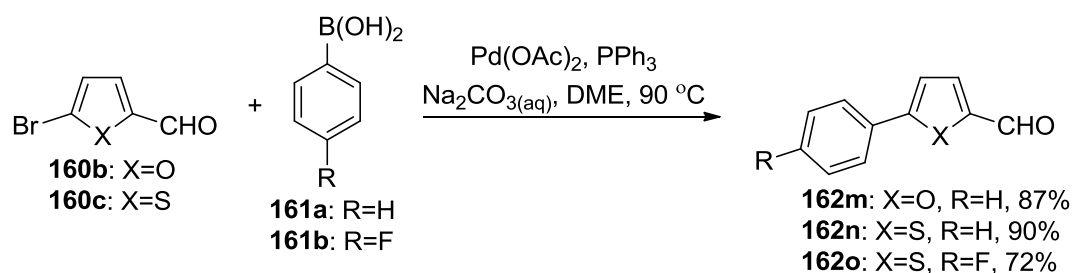


Dekarbonilovanjem nefunkcionalizovanih aldehida kao i aldehida sa slabo reaktivnom etarskom grupom dobijeni su proizvodi **163a-d** i **163h** u dobrim i odličnim prinosima. U nastavku istraživanja ispitali smo reakciju dekarbonilovanja i na aldehydima koji imaju različite funkcionalne grupe. Supstrati sa jakim elektron privlačnim grupama kao što su nitro- i cijano-grupa uspešno su transformisani u odgovarajuće dekarbonilovane

proizvode (*primeri 163e i 163g*). Dobri rezultati dobijeni su i sa aldehydima koji u *orto*-položaju imaju atom fluora (*primeri 163k i 163l*). Aldehyd sa hlorom u *orto*-položaju, verovatno zbog sternih razloga, nije reagovao dok je odgovarajući *meta* izomer uspešno transformisan u hlorbenzen (*primeri 163j i 163i*). Primenom reakcionih uslova na aldehyd koji ima brom kao supstituent izolovan je samo polazni materijal (*primer 163f*). Važno je napomenuti da je u svim slučajevima u kojima je došlo do reakcije konverzija bila potpuna i nisu nastajali sporedni proizvodi. Nešto niži prinosi kod nekih primera (**161i**, **163k**) posledica su isparavanja proizvoda koje je uzrokovano niskim tačkama ključanja.

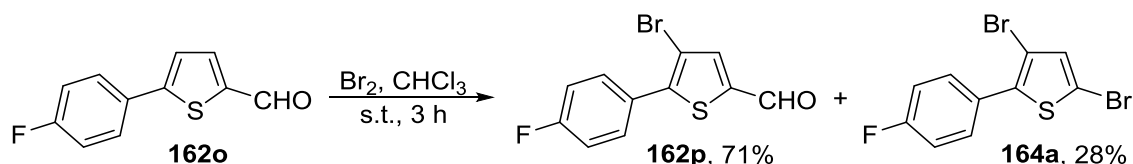
3.4. Dekarbonilovanje heteroaromatičnih aldehyda

Nakon ispitane reakcije na aromatičnim aldehydima, istraživanje je prošireno i na heteroaromatične supstrate. Za te potrebe sintetisana su četiri derivata furan- i tiofen-2-karbaldehyda. Jedinjenja **162m-o** dobijena su iz odgovarajućih bromida i arilboronskih kiselina reakcijom *Suzuki-Miyaura* kuplovanja (*shema 54*).¹²²



Shema 54. Sinteza heterocikličnih aldehyda **162m-o**.

Derivat **162p** dobijen je bromovanjem aldehyda **162o**. Pored očekivanog proizvoda bromovanja izolovan je i proizvod dekarbonilativnog bromovanja **164a** u prinosu 28% (*shema 55*).

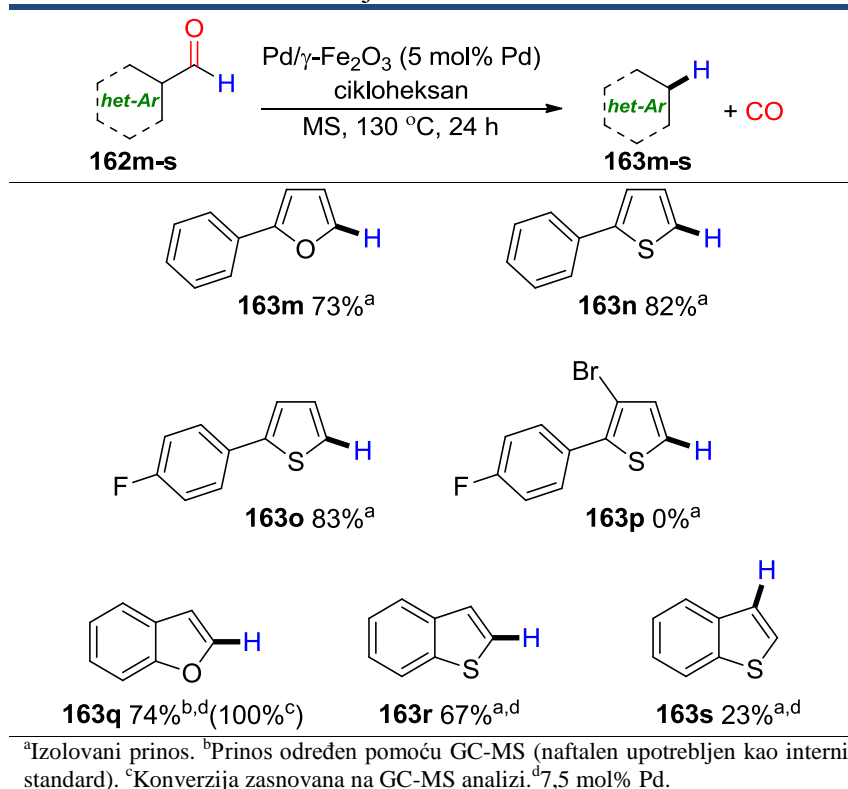


Shema 55. Bromovanje jedinjenja **162o**.

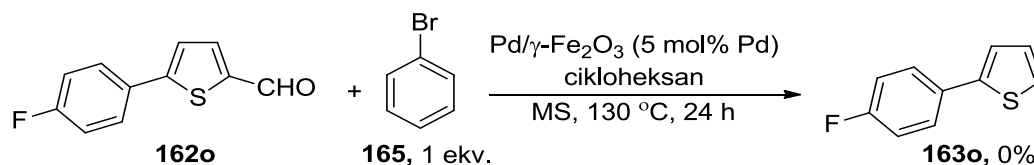
Primenom optimizovanih uslova dekarbonilovanja heterociklični aldehydi **162m-o** transformisani su u odgovarajuće proizvode u dobrom prinosu (*tabela 3*). Zbog nešto

niže konverzije sa 5 mol% katalizatora, za kondezovane heterociklične aldehide **162q-s** upotrebljeno je 7,5 mol% paladijuma. Benzo[*b*]furan i benzo[*b*]tiofen dobijeni su u dobrim prinosima izuzev u slučaju kada je polazni supstrat bio benzo[*b*]tiofen-3-karbaldehid (*primer 163s*). Kao i u slučaju aromatičnog aldehida **163f**, bromovani derivat **162p** nije stupio u reakciju dekarbonilovanja i izolovan je samo polazni materijal (*primer 163p*).

Tabela 3. Dekarbonilovanje heteroaromatičnih aldehida

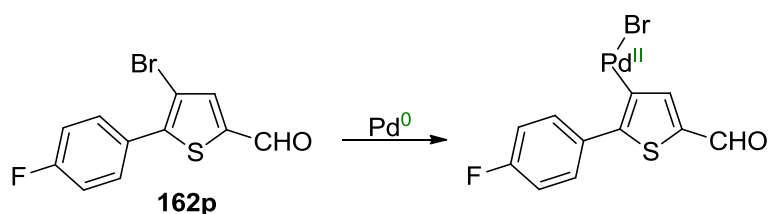


Na osnovu primera **163f** i **163p** proizilazi da prisustvo broma u molekulu sprečava reakciju dekarbonilovanja. Ova pretpostavka potvrđena je izvođenjem reakcije dekarbonilovanja na supstratu **162o** (za koji je prethodno utvrđeno da se može uspešno dekarbonilovati) u prisustvu jednog ekvivalenta brombenzena (*shema 56*).



Shema 56. Dekarbonilovanje aldehida u prisustvu brombenzena.

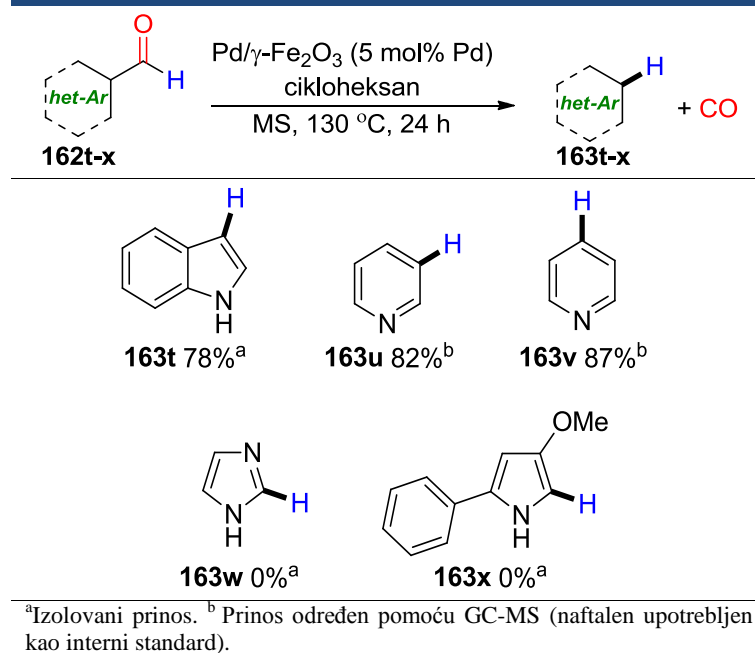
Nakon obrade reakcione smese, NMR spektroskopijom je utvrđeno prisustvo samo polaznih supstrata **162o** i **165**. Razlog za drastičnu promenu reaktivnosti supstrata koji sadrže brom kao supstituent verovatno leži u dezaktiviranju katalizatora usled favorizovane oksidativne-adicije paladijuma na C-Br vezu (*shema 57*).



Shema 57. Oksidativna adicija paladijuma na C-Br vezu.

U nastavku istraživanja optimizovani reakcioni uslovi primenjeni su i na aldehide koji sadrže važna heterociklična jezgra sa azotom (*tabela 4*).

Tabela 4. Dekarbonilovanje heteroaromatičnih aldehida



Indol-3-karbaldehid uspešno je dekarbonilovan i proizvod je izolovan u prinosu 78% (*primer 163t*). Piridinsko jezgro koje ima izražene sposobnosti koordinovanja za prelazne metale nije sprečilo reakciju dekarbonilovanja pa su piridin-3-karbaldehid i njegov izomer piridin-4-karbaldehid transformisani u piridin u prinosima 82% i 87%

(primeri **163u** i **163v**). Nažalost, zbog visoke heterogenosti reakcione smeše prouzrokovane niskom rastvorljivošću imidazol-2-karbaldehida i 3-metoksi-5-fenil-1*H*-pirol-2-karbaldehida u cikloheksanu na temperaturi ključanja nije primećeno nastajanje odgovarajućih dekarbonilovanih proizvoda (primeri **163w** i **163x**).

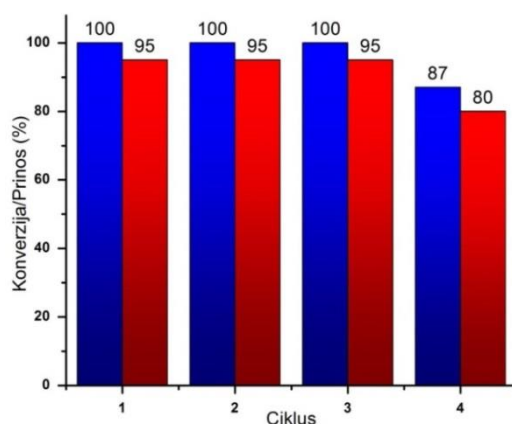
3.5. Odvajanje i ponovna upotreba katalizatora

Kao što je već napomenuto, odvajanje katalizatora od reakcione smeše i njegova ponovna upotreba važne su osobine sa ekonomskog, ekološkog i sintetičkog stanovišta. Sintetisani katalizator jednostavno se odvaja od ostatka reakcione smeše upotrebom spoljašnjeg magnetnog polja (slika 24).



Slika 24. Odvajanje katalizatora iz reakcione smeše upotrebom eksternog magneta.

Nakon odvajanja, katalizator je ispran apsolutnim etanolom i sušen na 50 °C pod sniženim pritiskom do fomiranja kompaktne suve mase. Udvrđili smo da se katalizator može upotrebiti u četiri uzastopne reakcije dekarbonilovanja 4-*terc*-butilbenzaldehida, bez značajnog gubitka aktivnosti (slika 25).



Slika 25. Recikliranje katalizatora primenjenog u reakciji dekarbonilovanja 4-*terc*-

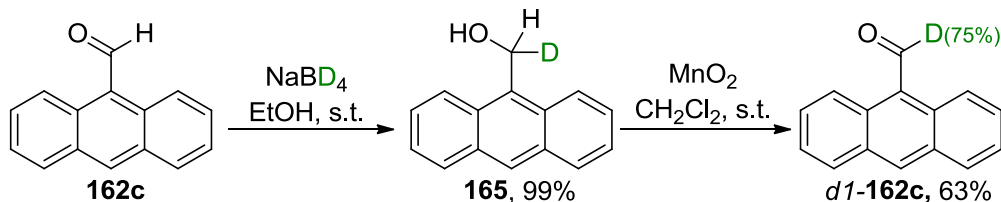
butilbenzaldehyda (plavi barovi označavaju konverziju aldehida, dok crveni barovi označavaju prinos reakcije).

Prosečan prinos određen pomoću GC-MS za četiri uzastopne reakcije iznosio je 91%, što jasno ukazuje na mogućnost ponovne upotrebe katalizatora u reakciji dekarbonilovanja.

Analizom filtrata nakon odvajanja katalizatora utvrđeno je prisustvo paladijuma u niskoj koncentraciji 0,64 ppm. Na osnovu ovog rezultata može se zaključiti da ne dolazi u značajnoj meri do odvajanja paladijuma sa magnetnog nosača. Ova činjenica od velikog je značaja uzimajući u obzir kriterijume Američke agencije za hranu i lekove^{xii} prema kojoj maksimalna koncentracija paladijuma u finalnim farmaceutskim proizvodima može isnositi 10 ppm.

3.6. Ispitivanje mehanizma reakcije dekarbonilovanja

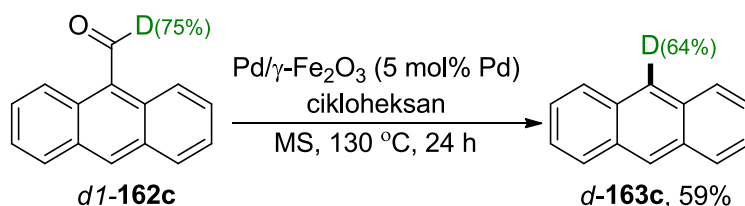
Kako bi utvrdili poreklo vodonika koji se nalazi u dekarbonilovanom proizvodu, sintetisan je aldehyd obogaćen deuterijumom (*shema 58*).



Shema 58. Sinteza deuterijum obeleženog aldehida *dl*-162c.

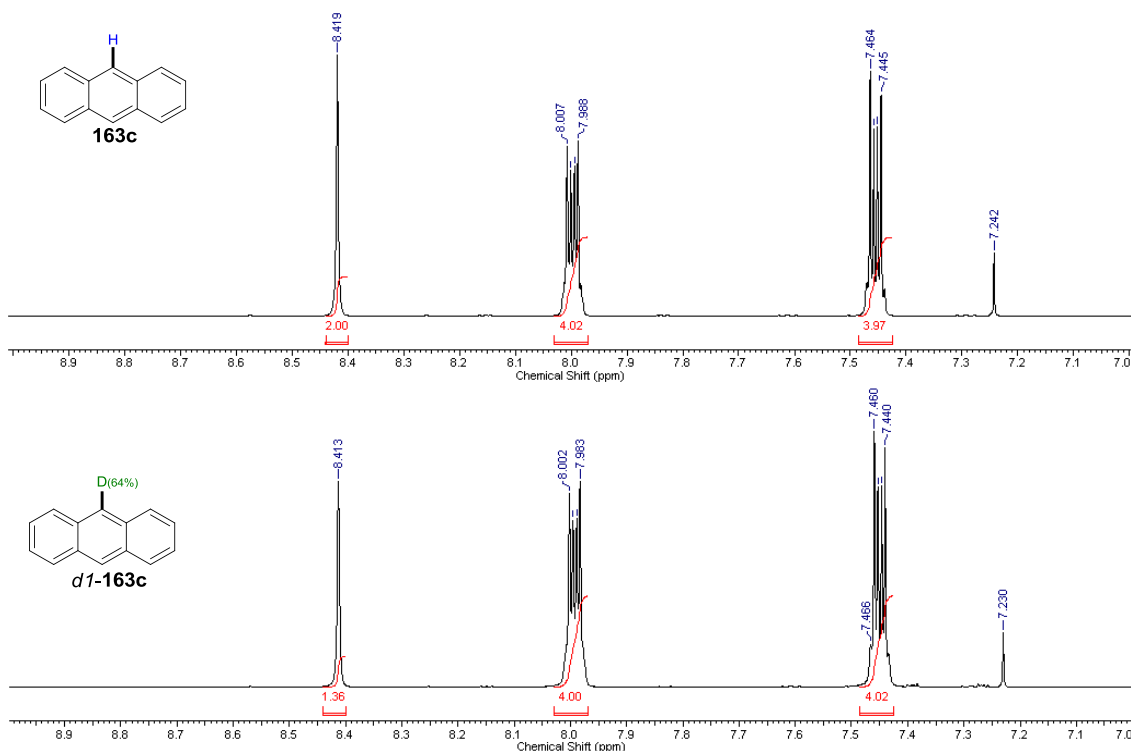
Jedinjenje *dl*-162c dobijeno je u dva reakciona koraka polazeći od 9-formilantracena. U prvom koraku pomoću natrijum-bordeuterida u etanolu dobijen je alkohol **165** u kvantitativnom prinosu, koji je u sledećem koraku oksidovan mangan(IV)-oksidom u odgovarajući deuterisani aldehyd u prinosu 63%. Količina deuterijuma u molekulu određena je NMR spektroskopijom i iznosila je 75%. Ovako dobijen aldehyd upotrebljen je u reakciji dekarbonilovanja koristeći optimizovane reakcione uslove (*shema 59*).

^{xii} *eng.* Food and drug administration (FDA)



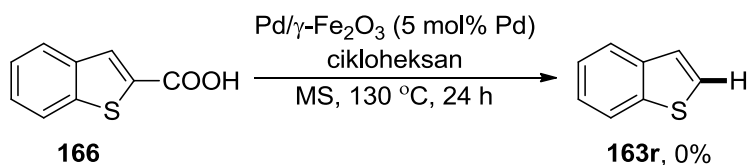
Shema 59. Dekarbonilovanja deuterijumom obeleženog alhida *d1-162c*.

Prisustvo deuterijuma u dekarbonilovanom proizvodu ukazuje na to da je vodonik koji se ugrađuje u molekul poreklom iz aldehidne grupe. I u ovom slučaju količina deuterijuma određena je NMR spektroskopijom i iznosila je 64% (*slika 26*). Nešto manja zastupljenost deuterijuma u proizvodu u poređenju sa polaznim aldehydom posledica je primarnog izotopskog efekta.



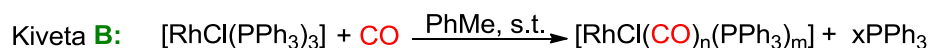
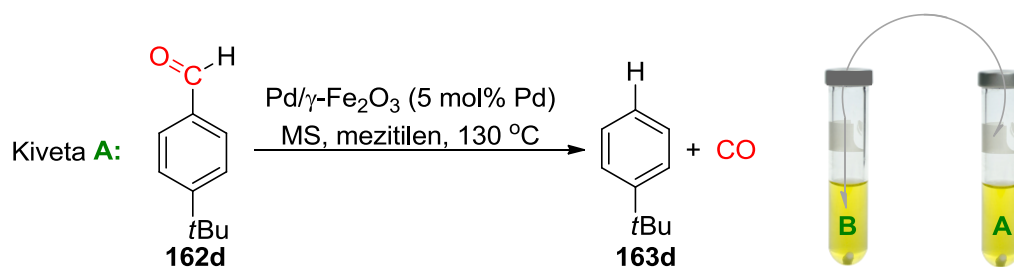
Slika 26. Poređenje ^1H NMR spektara jedinjenja **163c** i *d1-163c*.

Takođe, primenom optimizovanih reakcionim uslova benzo[*b*]tiofen-3-karboksilna kiselina nije dala odgovarajući proizvod dekarboksilacije (*shema 60*). Ova eksperimentalna zapažanja ukazuju na to da karboksilne kiseline nisu intermedijeri u reakciji dekarbonilovanja, odnosno dekarbonilovani proizvodi nisu posledica sekvence reakcija oksidacija/dekarboksilacija.



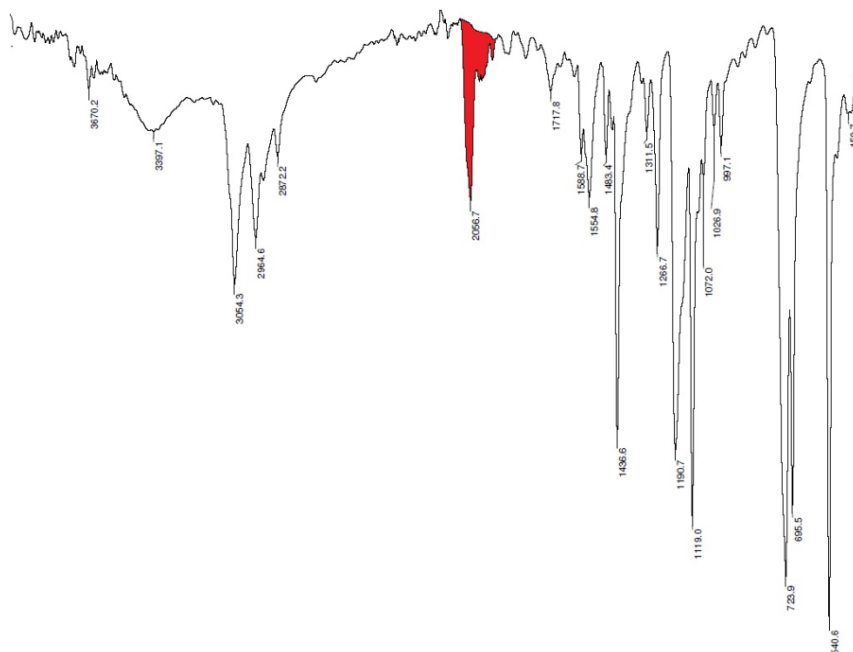
Shema 60.

Eksperimentom prikazanim na *shemi 61* pokazano je da se tokom reakcije dekarbonilovanja aldehidna grupa ireverzibilno transformiše u ugljen-monoksid. Aparatura za izvođenje eksperimenta sastojala se od dve kivete za reakcije pod povišenim pritiskom zatvorene aluminijumskim čepom sa gumenim septumom povezane čeličnom kanulom. U kiveri **A** nalazio se 4-*terc*-butilbenzaldehyd, katalizator, molekulska sita i mezitilen koji je zbog više tačke ključanja upotrebljen umesto cikloheksana. U kiveri **B** nalazio se rastvor *Wilkinson*-ovog katalizatora u toluenu za koji je poznato da ireverzibilno vezuje ugljen-monoksid na temperaturama ispod 200 °C.



Shema 61. Dokazivanje izdvajanje ugljen-monoksida tokom reakcije dekarbonilovanja.

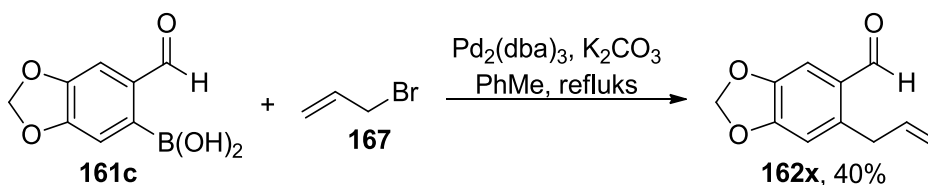
Kiveta **A** zagrevana je u uljanom kupatilu na 130 °C dok se kivera **B** nalazila van kupatila na sobnoj temperaturi. Tokom trajanja oglada primećeno je izdvajanje mehurića gasa u kiveri **B**. Nakon 6 sati rastvarač iz kivera **B** je isparen pod sniženim pritiskom i ostatak je analiziran infra-crvenom spektroskopijom (IC). Dobijeni IC spektar prikazan je na *slici 27*.



Slika 27. Infracrveni spektar sadržaja kivete **B**.

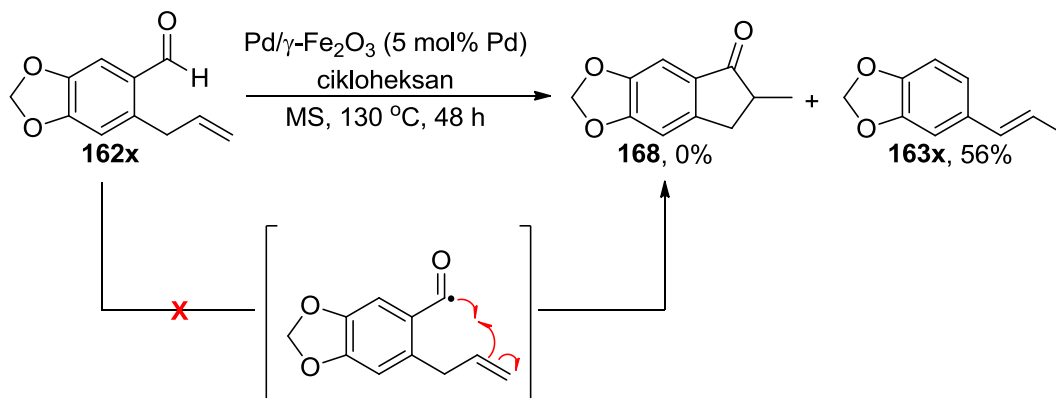
Iz prikazanog spektra može se uočiti traka na 2057cm^{-1} (crveno obojena) koja se nalazi u oblasti karakterističnoj za vibracije koje potiču od ugljen-monoksida koordinovanog za rodijum.¹²³ Ovakva eksperimentalna zapažanja nedvosmisleno ukazuju da se tokom reakcije oslobađa ugljen-monoksid.

U nastavku istraživanja želeli smo da ispitamo da li se reakcija dekarbonilovanja katalizovana paladijumom odvija slobodno radikalnim mehanizmom. Za te potrebe reakcijom *Suzuki-Miyaura* kuplovanja iz odgovarajuće boronske kiseline **161c** i alil bromida sintetisan je aldehyd **162x** (*shema 62*).



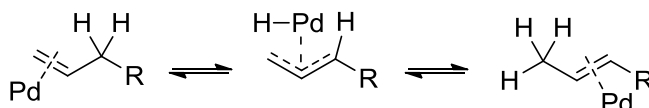
Shema 62. Sinteza aldehyda **162x**.

Primenom optimizovanih reakcionih uslova na jedinjenje **162x**, dobijen je samo proizvod dekarbonilovanja uz izomerizaciju dvostuke veze (*shema 63*). Izostanak cikličnog proizvoda **168** ukazuje na to da se tokom reakcije ne generiše acil radikalna vrsta.¹²⁴



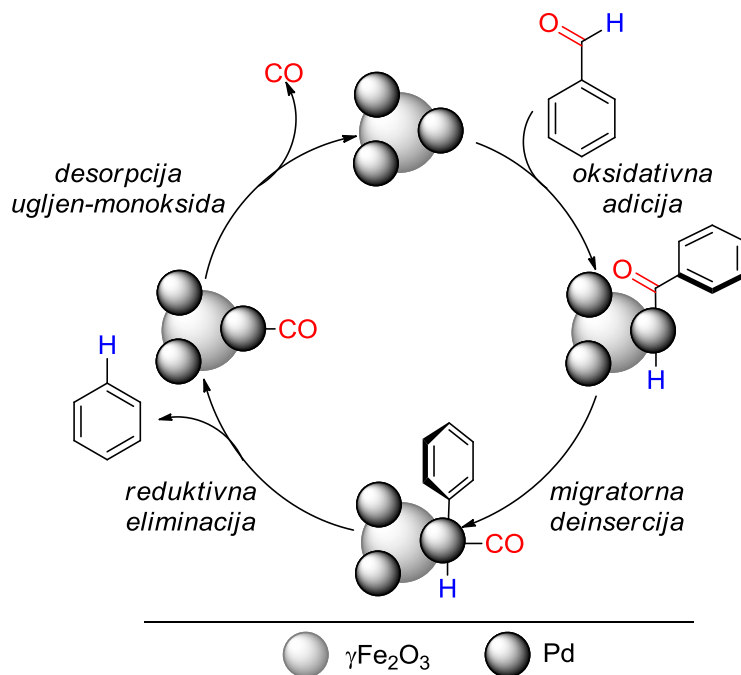
Shema 63. Dekarbonilovanje aldehida **162x**.

Mogući mehanizam izomerizacije dvostruke veze katalizovana paladijumom prikazan je na slici 28.



Slika 28. Predloženi mehanizam izomerizacije dvostruke veze katalizovane paladijumom.

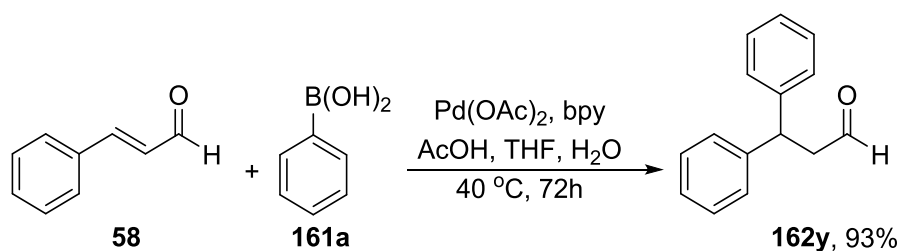
Na osnovu podataka dobijenih iz prethodno opisanih eksperimenata i podataka iz literature predložen je reakcioni mehanizam dekarbonilovanja aldehida pomoću paladijuma kao katalizatora (*slika 29*).²² Katalitički ciklus započinje oksidativnom adicijom paladijuma na C(O)-H vezu pri čemu nastaje acil-paladijum hidridni intermedijer. Nakon toga dolazi do migratorne deinsercije karbonilne grupe i prelaska ugljen-monoksida na paladijum. Katalitički ciklus se završava reduktivnom eliminacijom pri čemu se oslobađa proizvod i regeneriše paladijum(0), koji može ući u novi katalitički ciklus.



Slika 29. Predloženi mehanizam reakcije dekarbonilovanja aldehida katalizovana paladijumom na maghemitu.

3.7. Dekarbonilovanje alifatičnih aldehida

Da bi detaljnije ispitali ponašanje katalizatora u reakciji dekarbonilovanja, proširili smo istraživanje na nekoliko aldehida koji imaju α - i β -vodonikove atome. Za te potrebe prema literaturnoj proceduri sintetisan je aldehyd **162y** 1,4-adicijom iz cinamaldehyda i fenilboronske kiseline u prisustvu paladijuma kao katalizatora (*shema 64*).

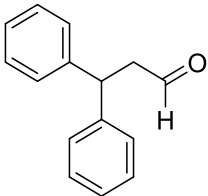
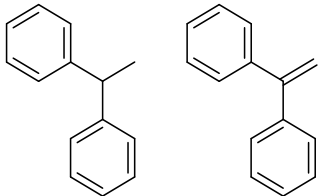
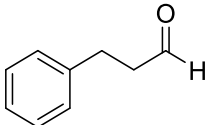
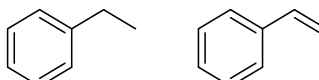
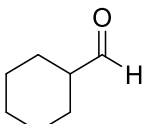



Shema 64. Sinteza aldehida **162y**.

Upotrebom optimizovanih reakcionih uslova na aldehyd **162y** dobijen je proizvod dekarbonilovanja u prinosu od 68%, kao i proizvod retro-hidroformilovanja u prinosu od 17% (*tabela 5, primer 1*). Odnos proizvoda u smeši nakon izolovanja određen je

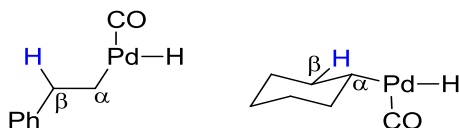
NMR spektroskopijom. Zbog niskih tački ključanja očekivanih proizvoda reakcije sa 3-fenilpropanalom i cikloheksilkarbaldehidom izvođenje su u *d6*-benzenu i nakon odvajanja katalizatora direktno su analizirane NMR spektroskopijom (tabela 5, primeri 2 i 3).

Tabela 5. Dekarbonilovanje alifatičnih aldehida

Primer	$\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO} \xrightarrow[\text{MS, 24 h, 130 }^\circ\text{C}]{\text{Pd}/\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3 \text{ (5 mol\% Pd)}} \text{R-CH=CH}_2$	
	Aldehid	Proizvod(i)
1	 <p>162y</p>	 <p>163y, 68%^a 163z, 17%^a</p>
2 ^b	 <p>162aa</p>	 <p>163aa, 70%^c 163ab, 15%^c</p>
3 ^b	 <p>162ac</p>	 <p>163ac, 85%^d 163ad, 0%^d</p>

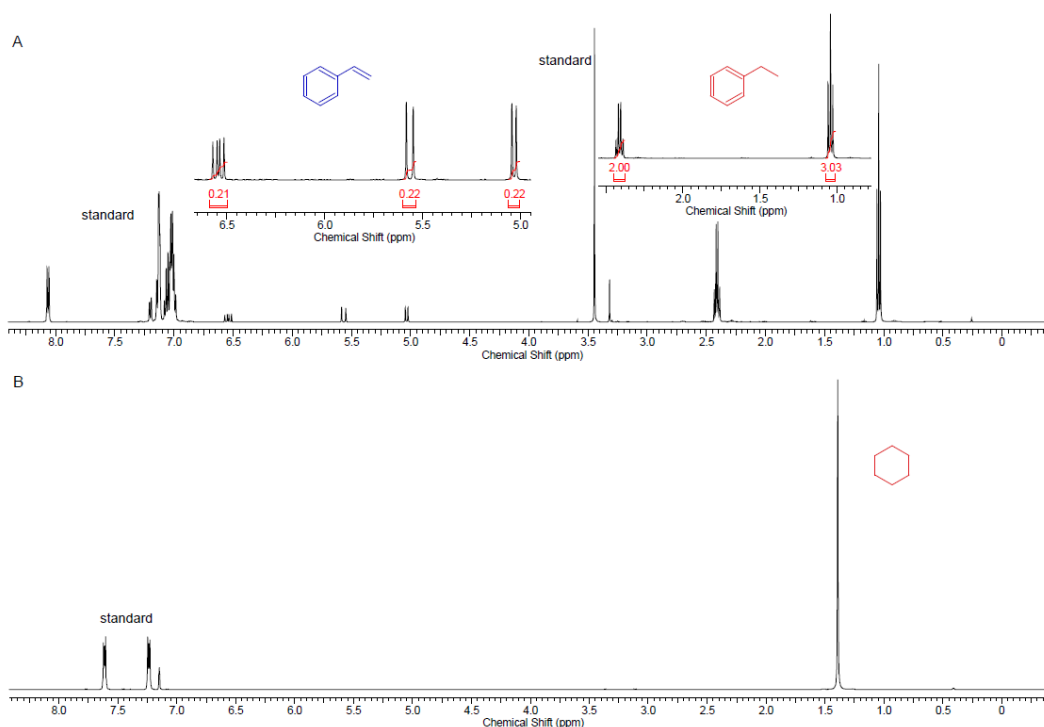
^aIzolovani prinos, ^bReakcija izvođena u *d6*-benzenu, ^cPrinos izračunat na osnovu qNMR (metil-benzoat upotrebljen kao interni standard), ^dNMR prinos (naftalen upotrebljen kao interni standard)

U reakciji sa 3-fenilpropanalom glavni proizvod je etilbenzen koji nastaje u prinosu 70% dok je odgovarajući proizvod retro-hidroformilovanja, stiren, dobijen u prinosu 15%. Međutim, primenom reakcionih uslova na cikloheksilkarbaldehid kao jedini proizvod dobijen je cikloheksan u prinosu 85%. Da bi došlo do β -H eliminacije neophodna je koplanarnost metala, α -ugljenika, β -ugljenika i β -vodonika. Cikloheksen ne nastaje u reakciji verovatno usled otežanog postizanja koplanarne konformacije u rigidnom cikličnom sistemu u poređenju sa acikličnim (slika 30).



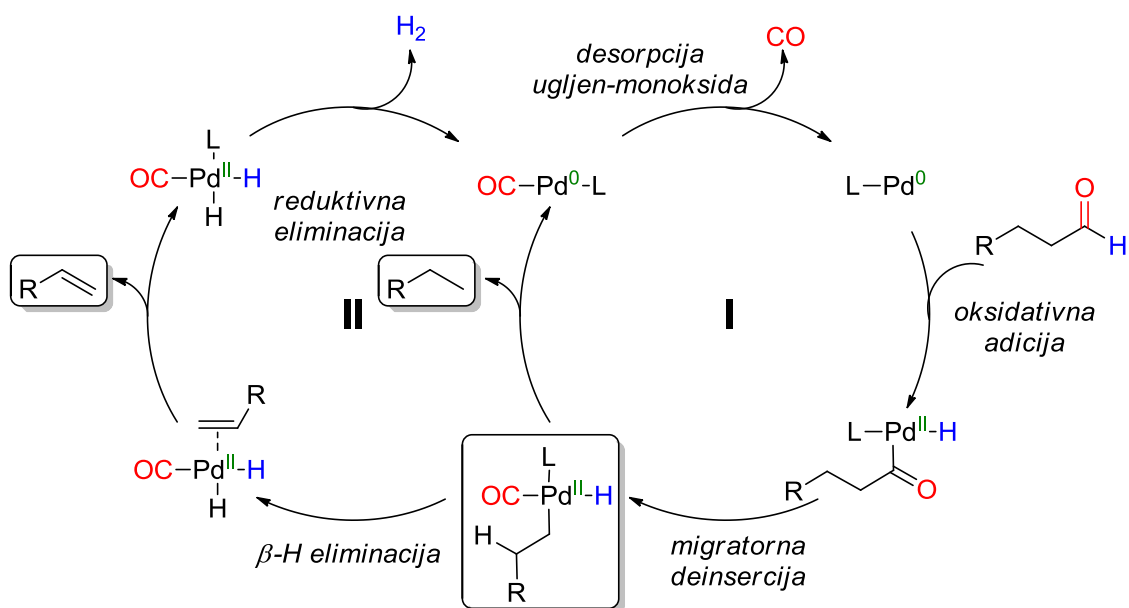
Slika 30. Prikaz konformacija jedinjenja **162aa** i **162ac**.

Prinosi proizvoda određeni su u odnosu na interni standard metil-benzoat odnosno naftalen. Odgovarajući NMR spektri snimljeni iz *d6*-benzena prikazani su na *slici* 31.



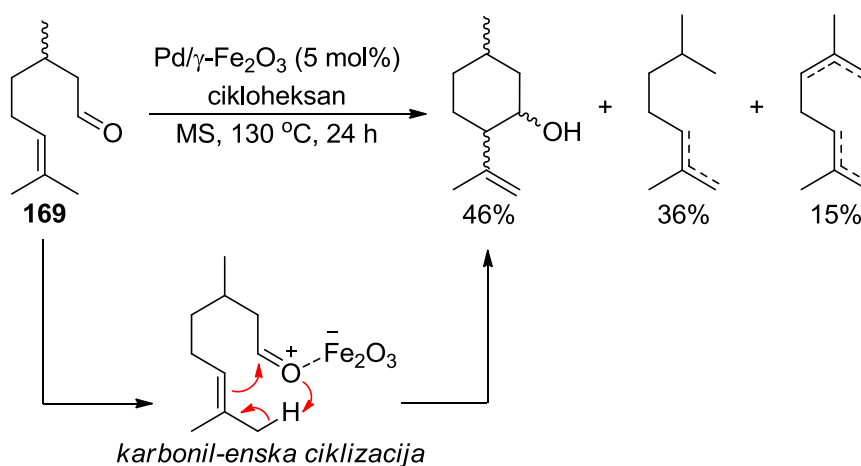
Slika 31. NMR spektri reakcionih smeša nakon završene reakcije dekarbonilovanja: A) aldehida **162aa** i B) aldehida **162ac**.

Predloženi mehanizam retro-hidroformilovanja prikazan je na *slici* 32. Nakon oksidativne adicije i migratorne deinsercije ugljen-monoksida kod aldehida koji poseduju β -H atome katalitički ciklus može da se završiti reduktivnom eliminacijom ili β -H eliminacijom. Kao što je već napomenuto reduktivnom eliminacijom nastaju proizvodi dekarbonilovanja. Sa druge strane, β -H eliminacijom dobijaju se nezasićeni proizvodi retro-hidroformilovanja.



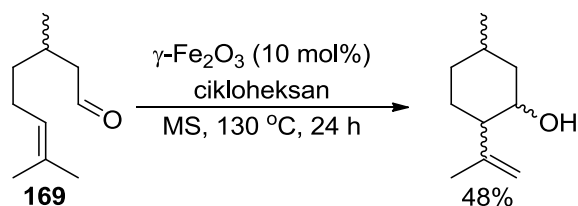
Slika 32. Predloženi mehanizam dekarbonilovanja (I) i retro-hidroformilovanja (II) alifatičnih aldehida.

Optimizovani reakcioni uslovi primenjeni su i na racemski citronelal. Reakciona smeša je analizirana gasnom hromatografijom (GC) uz korišćenje metil-benzoata kao standarda. Smeša izomernih pulegola nastaje u prinosu 46%. Nastali pulegoli posledica su karbonil-enske ciklizacije. Proizvodi dekarbonilovanja i retro-hidroformilovanja dobijeni u prinosu 36% odnosno 15% (*shema 65*).



Shema 65. Dekarbonilovanje citronelala.

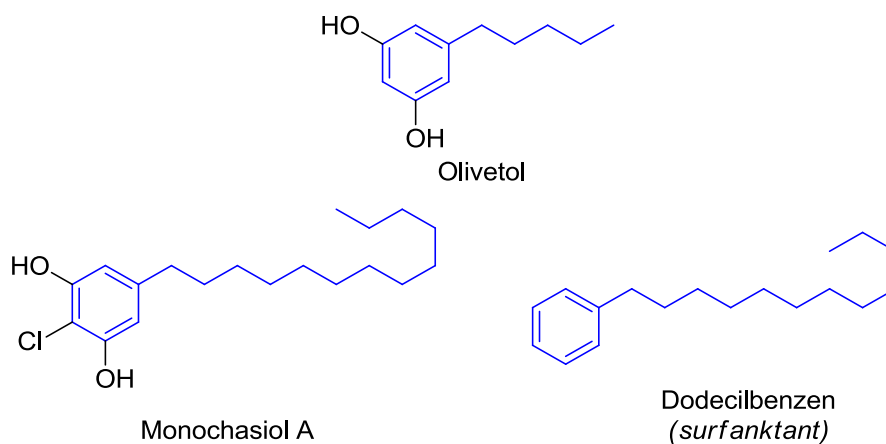
Izvođenjem reakcije sa maghemitom koji ne sadrži paladijum dobijena je samo smeša pulegola (*shema 66*). Ovim ogledom potvrđena je pretpostavka da maghemit katalizuje pomenutu ciklizaciju, a da je za dekarbonilovanje neophodno prisustvo paladijuma.



Shema 66. Karbonil-enska ciklizacija katalizovana maghemitom.

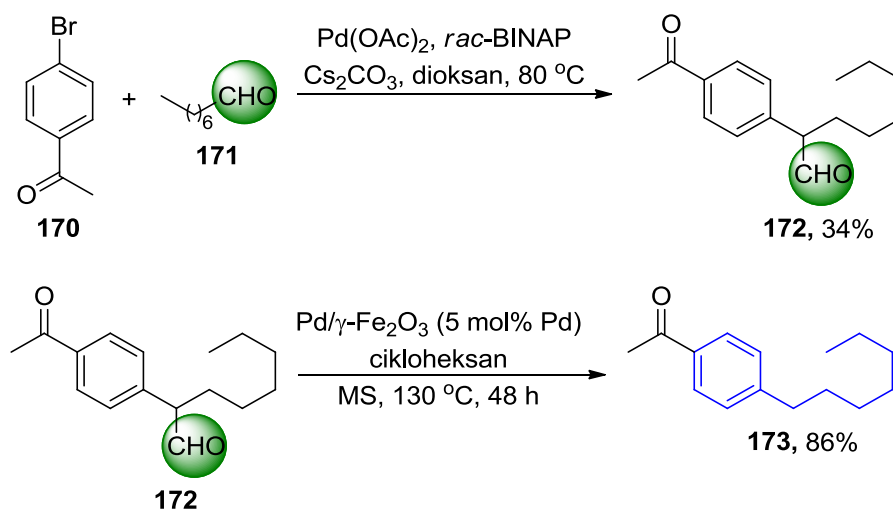
3.8. Upotreba aldehidne grupe kao dirigujuće privremene grupe za uvođenje alkil niza na aromatično jezgro

Kao što je već opisano u poglavlju 2.1.2.5.3. prisustvo aldehidne funkcionalne grupe iskorišćeno je u različitim transformacijama nakon kojih je reakcijom dekarbonilovanja aldehidna grupa uklonjena iz molekula. Alkilovani aromatični motiv nalazi se u biološki aktivnim prirodnim proizvodima kao i u industrijski važnim hemikalijama (slika 33). Želeli smo da upotrebimo sekvencu reakcija paladijum katalizovanu reakciju α -arilovanja enolizabilnih aldehida praćenu dekarbonilovanjem za uvođenje alkil grupe na benzenovo jezgro.



Slika 33. Prirodni proizvodi i industrijski važne hemikalije koje sadrže alkilovni aromatični fragment.

U prvom koraku koristeći metodologiju poznatu iz literature, oktanal je arilovan u α -položaju pomoću 4-bromacetofenona u prisustvu paladijum-acetata i *rac*-BINAP kao katalitičkog sistema i cezijum-karbonata kao baze.^{125,126} Arilovani aldehid **172** dekarbonilovan je pod optimizovanim uslovima i odgovarajući alkilovani acetofenon **173** izolovan je u prinosu 86% (shema 67).



Shema 67. Uvođenje alkil-grupe na deaktivirano benzenovo jezgro sekvencom reakcija α -arilovanje/dekarbonilovanje.

3.9. Reduktivno dehalogenovanje arilhalogenida

Tokom istraživanja reakcije dekarbonilovanja, primećeno je da se primenom optimizovanih reakcionih uslova benzaldehidi koji imaju brom kao supstituent ne transformišu u odovarajući dekarbonilovani proizvod. Na osnovu ovih rezultata zaključeno je da se oksidativna adicija paladijuma na slabu C-halogen vezu odvija značajno brže u odnosu na oksidativnu adiciju na C-H vezu. Ovu osobinu katalizatora želeli smo da primenimo u reakciji reduktivnog dehalogenovanja arilhalogenida. Optimizacija reakcionih uslova prikazana je u tabeli 7.

Tabela 7. Optimizacija reakcionih uslova reakcije dehalogenovanja

Primer	Katalizator	Izvor [H]	Rastvarač	T (°C)	Prinos (%)	
					174a	175a
1	/	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	70	100	0
2	γ-Fe ₂ O ₃	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	70	100	0
3	Pd/γ-Fe ₂ O ₃	Ph ₂ C(H)OH	dioksan	100	100	0
4	Pd/γ-Fe ₂ O ₃	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	25	3	97
5	Pd/γ-Fe ₂ O ₃	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	70	0	100

^aReakcioni uslovi: **3a** (0,26 mmol), NaOt-Bu (0,32 mmol), rastvarač (1 mL), 24 h, atmosfera Ar.

Potpuna konverzija 2-brommezitilena u mezitilen postignuta je upotrebom 5 mol% katalizatora, 1,25 ekvivalenta natrijum-*terc*-butoksida u 2-propanolu kao izvoru hidrida na 70 °C (*tabela 7, primer 5*). Važno je naglasiti da se pod pomenutim uslovima na sobnoj temperaturi 2-brommezitilen transformiše u proizvod u prinosu od 97% (*tabela 7, primer 4*).

Optimizovani reakcioni uslovi primenjeni su na nekoliko dihalogenovanih supstrata u cilju ispitivanja selektivnosti reakcije (*tabela 8*). Dobra do umerena selektivnost postignuta je izvođenjem reakcije na sobnoj temperaturi, pa je tako 1-hlor-4-fluorbenzen transformisan u fluorbenzen u prinosu 77%, uz samo 4% benzena nastalog potpunim dehalogenovanjem (*tabela 8, primer 1*). Nešto niža regioselektivnost ostvarena je kod 1-brom-4-hlorbenzena. Hlorbenzen dobijen je u prinosu 48%, dok je benzen dobijen u prinosu 7% uz značajnu količinu neizreagovanog polaznog jedinjenja (*tabela 8, primer 3*). Najbolji rezultat ostvaren je sa 1-jod-4-hlorbenzenom gde je nastao samo proizvod monodehalogenovanja u prinosu od 83%, uz potpunu konverziju polaznog materijala (*tabela 8, primer 5*).

Sa druge strane izvođenje reakcije na temperaturi od 70 °C značajno je smanjilo regioselektivnost uz povećanje konverzije polaznog jedinjenja. Dehalogenovanjem 1-hlor-4-fluorbenzena dobijeni su fluorbenzena i benzena u približnim količinama (*tabela 8, primer 2*). Nešto bolji rezultat ostvaren je sa 4-hlor-1-brombenzenom i 4-hlor-1-jodbenzenom, gde proizvodi monodehalogenovanja nastaju u približno tri puta većoj količini u odnosu na potpuno dehalogenovani proizvod (*tabela 8, primeri 4 i 6*). Jedino u slučaju 1-brom-4-hlor-2-metilbenzena dvostruko dehalogenovani proizvod nastao je u dvostuko većoj količini u odnosu na monodehalogenovani (*tabela 8, primer 7*). Takođe, heteroaromatični supstrat 2-brom-5-feniltiofen uspešno je transformisan u debromovani proizvod u prinosu od 84% (*tabela 8, primer 8*). Na osnovu prikazanih rezultata jasno se može uočiti da su reaktivnost i selektivnost u direktnoj sprezi sa temperaturom na kojoj se reakcija odvija. Na sobnoj temperaturi postignuta je bolja selektivnost, dok je na povišenoj temepraturi primećena manja selektivnost koja je posledica veće reaktivnosti molekula.

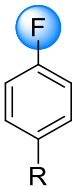
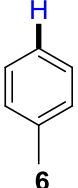
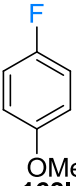
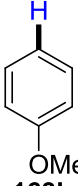
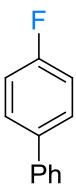
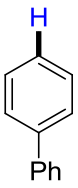
Tabela 8. Dehalogenovanje aril-halogenida

Primer	Aril-halogenid	Proizvod(i)	T (°C)	Prinos (%)
1			s.t.	19:77:4 ^a
2			70	0:37:42 ^a
3			s.t.	45:48:7 ^b
4			70	0:58:16 ^b
5			s.t.	0:83:0 ^b
6			70	0:60:18 ^b
7			70	0:21:40 ^a
8			70	0:84: ^c

^aPrinos određen pomoću GC-MS (naftalen upotrebljen kao interni standard). ^bPrinos određen pomoću GC-MS (metil-benzoat upotrebljen kao interni standard) ^cIzolovani prinos.

Upotrebom 4-brombenzonitrila i metil-4-brom-3-metilbenzoata kao polaznih jedinjenja u reakciji dehalogenovanja dobijena je kompleksna reakciona smeša, koja je verovatno posledica nestabilnosti nitrilne i estarske grupe pod primenjenim reakcionim usovima. Interesantna je činjenica da primenom optimizovanih reakcionih uslova na 1-hlor-4-fluorbenzenom nastaje i proizvod defluorovanja. Imajući u vidu značaj transformacija C-F veze katalizovane prelaznim metalima istraživanje smo proširili i na defluorovanje arilfluorida.¹²⁷

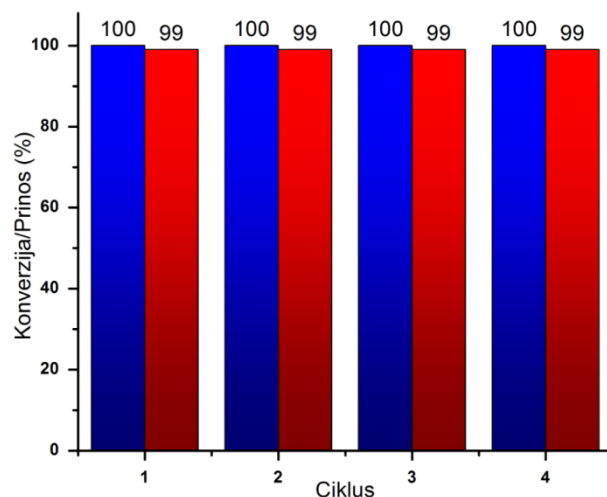
Tabela 9. Defluorovanje arilfluorida

Primer	Aril-fluorid	Proizvod	Prinos (%)
1	 174g	 6	100 ^a
2	 163l	 163h	100 ^b
3	 174i	 163a	98 ^c

^aPrinos određen pomoću GC-MS (naftalen upotrebljen kao interni standard).
^bPrinos određen pomoću GC-MS (metil-benzoat upotrebljen kao interni standard) ^cIzolovani prinos.

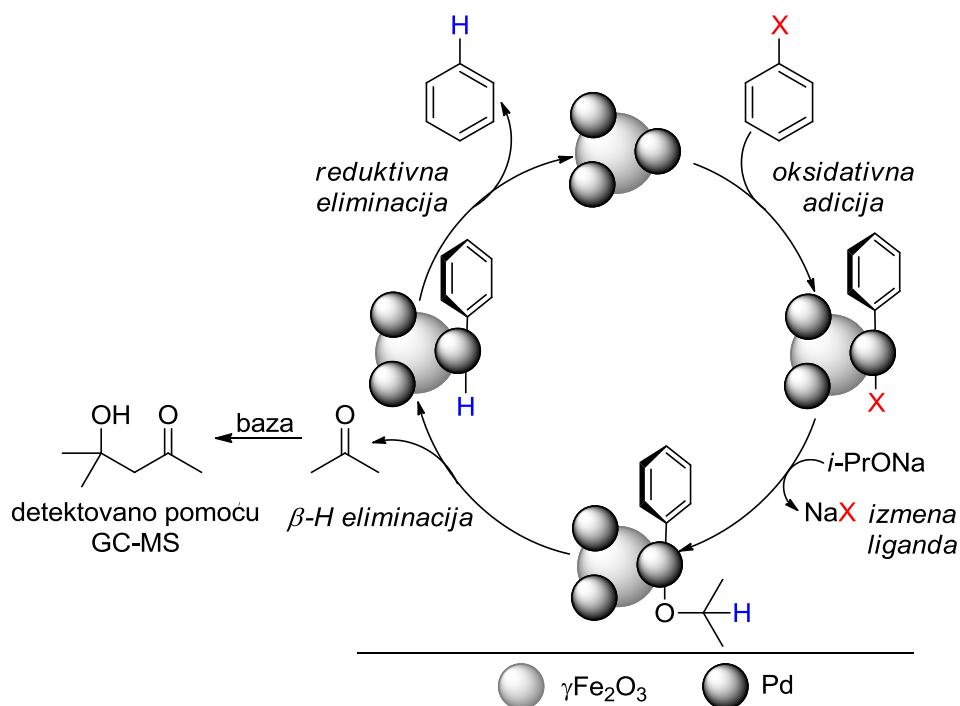
Pod optimizovanim reakcionim uslovima 4-fluortoluen i 4-fluoranizol transformisani su u odgovarajuće defluorovane proizvode u kvantitativnom prinosu (*tabela 9, primeri 1 i 2*). Efikasnost metode potvrđena je i defluorovanjem 4-fluor-1,1'-bifenila gde je nakon odvajanja katalizatora bifenil izolovan iz reakcione smeše ekstrakcijom u prinosu 98% (*tabela 9, primer 3*).

Rezultati studije recikliranja katalizatora za reakciju dehalogenovanja prikazani su na *slici 34*. Utvrđeno je da se katalizator može koristiti u četiri uzastopne reakcije dehalogenovanja 2-brommezitilena, bez gubitka katalitičke aktivnosti. Prosečan GC-MS prinos za četiri reakcije iznosio je 99%.



Slika 34. Recikliranje katalizatora primenjenog u reakciji dehalogenovanja 2-brom-1,3,5-trimetilbenzena (plavi barovi označavaju konverziju polaznog bromida, dok crveni barovi označavaju prinos reakcije).

Na osnovu podataka iz literature predložen je mehanizam reakcije reduktivnog dehalogenovanja arilhalogenida u prisustvu paladijuma kao katalizatora (slika 35).¹



Slika 35. Predloženi mehanizam reakcije reduktivnog dehalogenovanja.

Katalitički ciklus započinje oksidativnom adicijom paladijuma(0) na C-halogen vezu pri čemu nastaje arilpaladijum halogenidni intermedijer. Nakon toga dolazi do izmene halogenida izopropoksidom koji nastaje deprotonovanjem 2-propanola natrijum-*terc*-

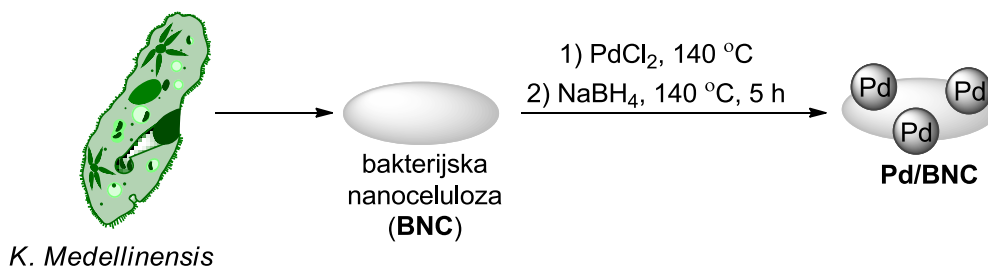
butoksidom pri čemu nastaje alkoksi-paladijum vrsta. Alkoksi-paladijum vrsta dalje podleže β -H eliminaciji pri čemu nastaje arilpaladijum hidridni kompleks uz izdvajanje acetona. Katalitički ciklus se završava reduktivnom eliminacijom uz izdvajanje proizvoda i regenerisanje paladijuma(0) koji može ući u novi katalitički ciklus. Analizom reakcione smeše gasnom hromatografijom primećeno je nastajanje 4-hidroksi-4-metilpentan-2-ona, koji je proizvod aldolne reakcije između dva molekula acetona.

3.10. Sinteza i karakterizacija katalizatora Pd/BNC

Celuloza je najzastupljeniji bio-makromolekul na Zemlji i najčešće se dobija iz biljnih izvora kao što su drveće i pamuk.¹²⁸ Sa druge strane neki mikroorganizmi uključujući bakterijske vrste *Gluconacetobacter*, *Komagataeibacter*, *Enterobacter*, *Rhodococcus* i *Sarcina* sposobne su da sintetišu nanocelulozu tokom fermentacionih procesa.¹²⁹ U poređenju sa nanocelulozom dobijenom iz biljnog materijala, bakterijska nanoceluloza (BNC) ima veći kapacitet zadržavanja vode i veću hidrofilnost, što omogućava veću primenu BNC u biotehnologiji, medicini, farmaceutskoj i prehrambenoj industriji. Istovremeno, prilikom dobijanja BNC nije potreban dodatni tretman za uklanjanje lignina i hemiceluloze.¹³⁰

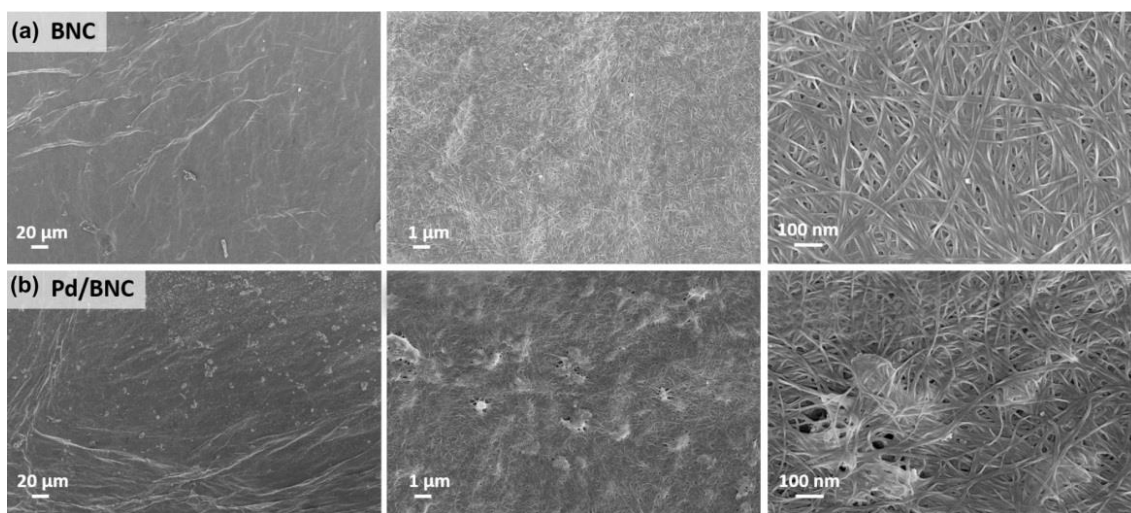
Kolege iz Instituta za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerziteta u Beogradu razvile su postupak za produkciju BNC upotrebom bakterijskog soja *K. medellinensis* (ID13488). U saradnji sa njima, želeli smo da ispitamo mogućnost upotrebe BNC kao nosača katalizatora na bazi paladijuma (**Pd/BNC**).¹³¹

Sinteza katalizatora **Pd/BNC** metodom koprecipitacije iz komercijalno dostupnog paladijum(II)-hlorida prikazana je na *shemi 68*.



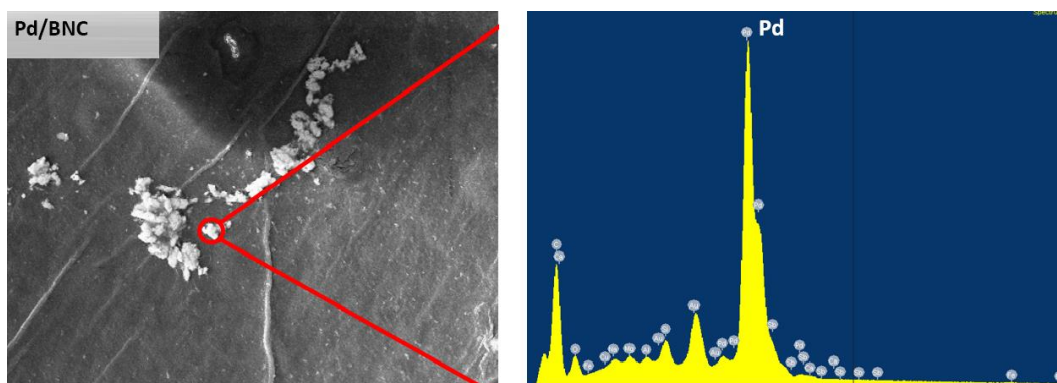
Shema 68. Sinteza katalizatora **Pd/BNC**.

Rezultati analize morfologije površine BNC i **Pd/BNC** izvršene skenirajućom elektronskom mikroskopijom ukazuju na relativno glatku površinu BNC, dok je površina **Pd/BNC** neravna usled formiranja naslaga paladijuma. Pri većim uvećanjima primećuje se mrežasta struktura BNC sa nasumično orijentisanim nano-vlaknima. Takođe, jasno je uočljivo da paladijum nije raspoređen samo na površini BNC već se ugrađuje između nano-vlakana. Veličina vlakana je u opsegu od 30 - 130 nm po širini (slika 36).



Slika 36. SEM mikrografija (a) BNC, (b) Pd/BNC

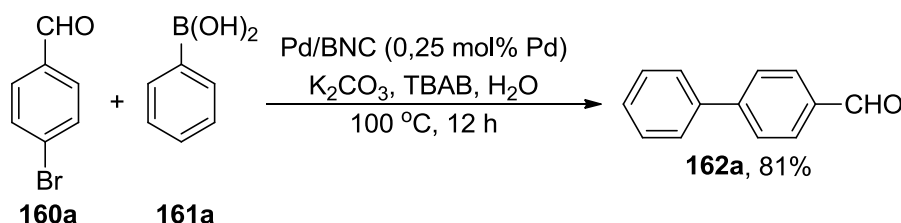
Energetsko-disperzivna rendgenska spektroskopijom (EDX)^{xiii} kuplovanom sa skenirajućom elektronskom mikroskopijom potvrđeno je prisustvo paladijuma na površini katalizatora (slika 37). Pomoću ICP-QMS određeno je da je sadržaj paladijuma u katalizatoru 20,55 masenih procenata.



Slika 37. EDX analiza Pd-BNC.

^{xiii} eng. Energy-dispersive X-ray spectroscopy

Aktivnost katalizatora potvrđena je u reakciji Suzuki-Miyaura ukrštenog kuplovanja između 4-brombenzaldehyda (**160a**) i fenilboronske kiseline (**161a**). Reakcija je izvedena u vodi u prisustvu 0,25 mol% paladijuma i TBAB kao katalizatora za prenos između faza. Proizvod bifetil-4-karbaldehyd (**162a**) dobijen je u prinosu 81% (*shema 69*).

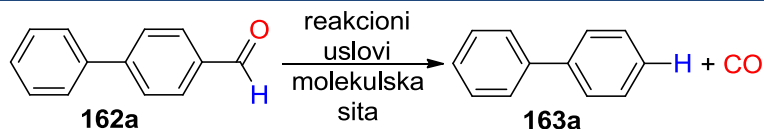


Shema 69. Sinteza jedinjenja **162a** Suzuki-Miyaura kuplovanjem.

Nakon što smo utvrdili da je sintetisani katalizator **Pd/BNC** aktivan u reakciji ukrštenog kuplovanja želeli smo da ispitamo mogućnost njegove upotrebe u reakciji dekarbonilovanja aldehyda.

Primenom reakcionih uslova optimizovanih za katalizator **Pd/ γ -Fe₂O₃** (*tabela 1*) očekivani proizvod **163a** dobijen je u niskom prinosu (*tabela 10, primeri 1-4*).

Tabela 10. Optimizacija reakcionih uslova dekarbonilovanja bifetil-4-karbaldehyda pomoću Pd/BNC.



Primer	Katalizator	Rastvarač	T (°C)	Vreme	Prinos (%) ^b
1	Pd/BNC (5,0 mol%)	cikloheksan	130 ^c	24 h	9
2	Pd/BNC (2,5 mol%)	cikloheksan	130 ^c	24 h	7
3	Pd/BNC (5,0 mol%)	toluen	130 ^c	24 h	<5
4	Pd/BNC (5,0 mol%)	1,4-dioksan	130 ^c	24 h	9
5	Pd/BNC (5,0 mol%)	PEG-400	160 ^d	2 h	7
6	Pd/BNC (5,0 mol%)	PEG-400	180 ^d	2 h	15
7	Pd/BNC (5,0 mol%)	H ₂ O ^e	160 ^d	2 h	tragovi
8	Pd/BNC (5,0 mol%)	EtOAc	150 ^d	2 h	10
9	Pd/BNC (5,0 mol%)	<i>i</i> -PrOH/CyH = 3/4	150 ^d	2 h	5

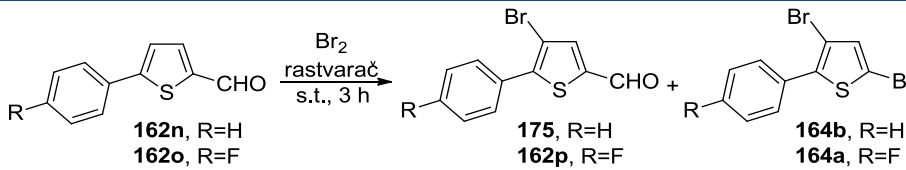
^aReakcioni uslovi: **162a** (0,25 mmol), MS (100 mg), rastvarač (1 mL), atmosfera Ar. ^bIzolovani prinos.

^cTermalno zagrevanje ^dZagrevanje u mikrotalasnom reaktoru. ^eU prisustvu 0,25 mmol TBAB

U cilju povećanja prinosa optimizaciju uslova smo nastavili izvođenjem reakcije u mikrotalasnom reaktoru. Koristili smo polarnije rastvarače koji bolje apsorbuju mikrotalasno zračenje. Nažalost ni pod ovim uslovima nije došlo do značajnog povećanja prinosa željenog proizvoda (*tabela 10, primeri 5-9*). Poređenjem rezultata u *tabelama 1 i 10* može se zaključiti da nosač na kojem se nalazi katalizator igra važnu ulogu u procesu dekarbonilovanja aldehida.

3.11. Dekarbonilativno bromovanje

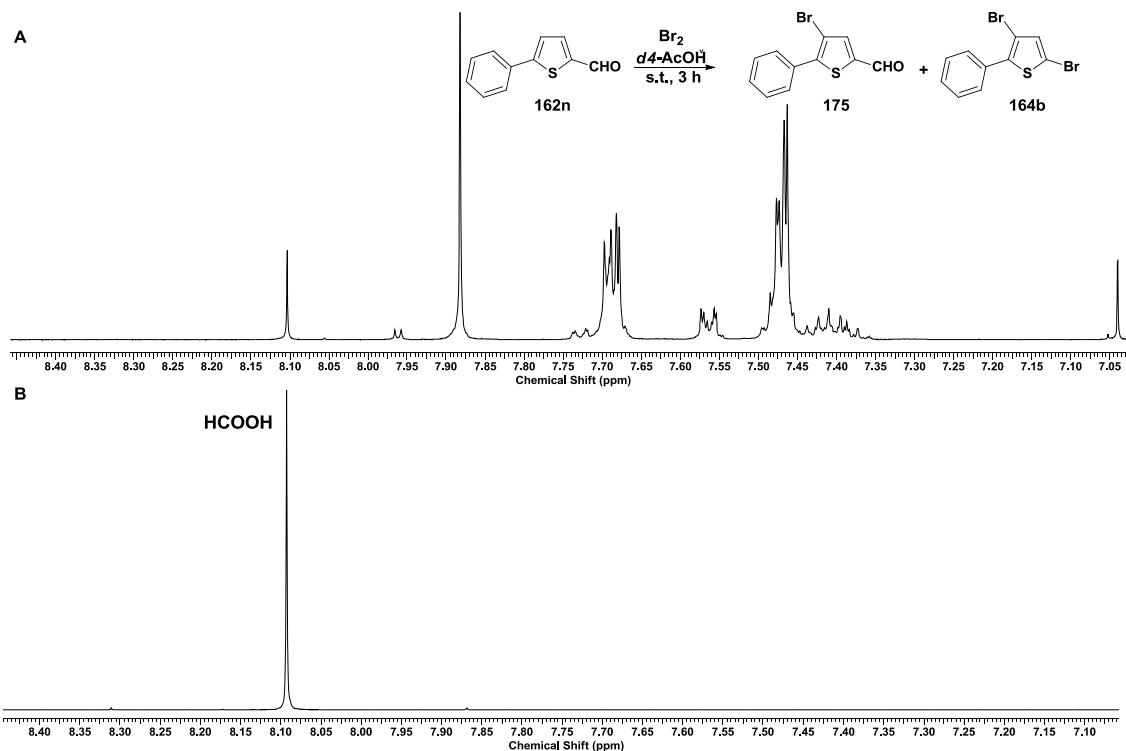
Prilikom reakcije 5-feniltiofen-2-karbaldehida **162n** sa bromom u komercijalno dostupnom hloroformu osim očekivanog proizvoda bromovanja **175** nastaje i proizvod dekarbonilativnog bromovanja **164b** (*Tabela 11, primer 1*). Aldehid **175** dobijen je kao glavni proizvod u prisnosu 67%, dok je jedinjenje **164b** dobijeno kao sporedni proizvod u prisnosu 25%. Aldehid **162o** koji sadrži atom fluora u *para*-položaju na benzenovom jezgru reagovao je na sličan način (*shema 55*). Bromovani aldehid **162p** izolovan je kao glavni proizvod u prisnosu 71%, dok je proizvod dekarbonilativnog bromovanja **164a** izolovan u prisnosu 28% (*tabela 11, primer 6*). Da bismo dobili više informacija o mehanizmu prikazane transformacije, reakcije su ponovljene u CDCl_3 i reakcione smeše su direktno analizirane NMR spektroskopijom. Tom prilikom identifikovali smo samo bromovane aldehide **175** i **162p** kao jedine proizvode reakcije. Ovakva zapažanja dovela su nas do zaključka da u reakciji koja se odvijala u komercijalno dostupnom hloroformu pored broma još neka komponenta u reakcionoj smeši učestvuje u dekarbonilativnom bromovanju. U nastavku istraživanja reakciju smo izveli u suvom CHCl_3 (dobijenom destilacijom komercijalno dostupnog CHCl_3 iznad P_2O_5) pri čemu su aldehidi **175** i **162p** dobijeni kao glavni proizvodi dok su proizvodi dekarbonilativnog bromovanja **164b** i **164a** dobijeni u prisnosu 2% i 9% (*tabela 11, primeri 2 i 7*).¹³² Nakon dodavanja vode u reakcionu smešu, prinos proizvoda dekarbonilativnog bromovanja značajno se povećao. Dibromid **164b** izolovan je u prisnosu od 36%, dok je dibromid **164a** izolovan kao glavni proizvod u prisnosu od 53% (*tabela 11, primeri 3 i 8*). Rezultati ovih eksperimenata ukazuju da je za uspešnost procesa dekarbonilovanja neophodno prisustvo vode u reakcionoj smeši. Kada se u reakciji upotrebi sirćetna kiselina kao rastvarač proizvod **164b** nastaje u prisnosu 25% (*tabela 11, primer 4*).

Tabela 11. Optimizacija reakcionih uslova dekarbonilativnog bromovanja

Primer	Aldehid	Br ₂ (ekv.)	Rastvarač	Prinos (%) ^a 162n:175:164b
1	162n	1,2	CHCl ₃	0:67:25
2	162n	1,6	Suvi CHCl ₃ ^b	0:75:2
3	162n	1,6	CHCl ₃ /H ₂ O (12:1, v/v)	0:52:36
4	162n	3	AcOH	0:57:25
5	162n	3	<i>d4</i> -AcOH	0 ^c :85 ^c :15 ^c
				162o:162p:164a
6	162o	1,2	CHCl ₃	0:71:28
7	162o	1,6	Suvi CHCl ₃ ^b	0:86:9
8	162o	1,6	CHCl ₃ /H ₂ O (12:1, v/v)	0:38:53

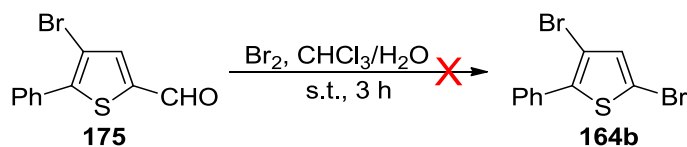
^aIzolovani prinos, ^bDestilovan preko P₂O₅, ^cPrinos izračunat na osnovu qNMR

Ispitivanje mehanizma nastavljeno je izvođenjem reakcije u *d4*-AcOH i analiziranjem reakcione smeše NMR spektroskopijom (*tabela 11, primer 5*). Analizom 1D i 2D NMR spektara identifikovan je signal na 8,1 ppm koji potiče od vodonika koji je direktno vezan za ugljenik i nije u sprezi ni sa jednim drugim vodonikom ni ugljenikom. Iz ovoga je zaključeno da taj vodonik nije ugrađen ni u jedan od očekivanih proizvoda već da potiče iz zasebnog jedinjenja. Poređenjem NMR spektara reakcione smeše i čiste mravlje kiseline potvrđeno je da taj signal potiče iz mravlje kiseline koja se tokom procesa dekarbonilovanja oslobađa u reakcionu smešu (*slika 38*). Količina oslobođene mravlje kiseline jednaka je količini nastalog dekarbonilovanog proizvoda (NMR spektar dat je u prilogu *slika P9*).



Slika 38. ^1H NMR spektri reakcione smeše (**A**) i mravlje kiseline (**B**) u $d_4\text{-AcOH}$.

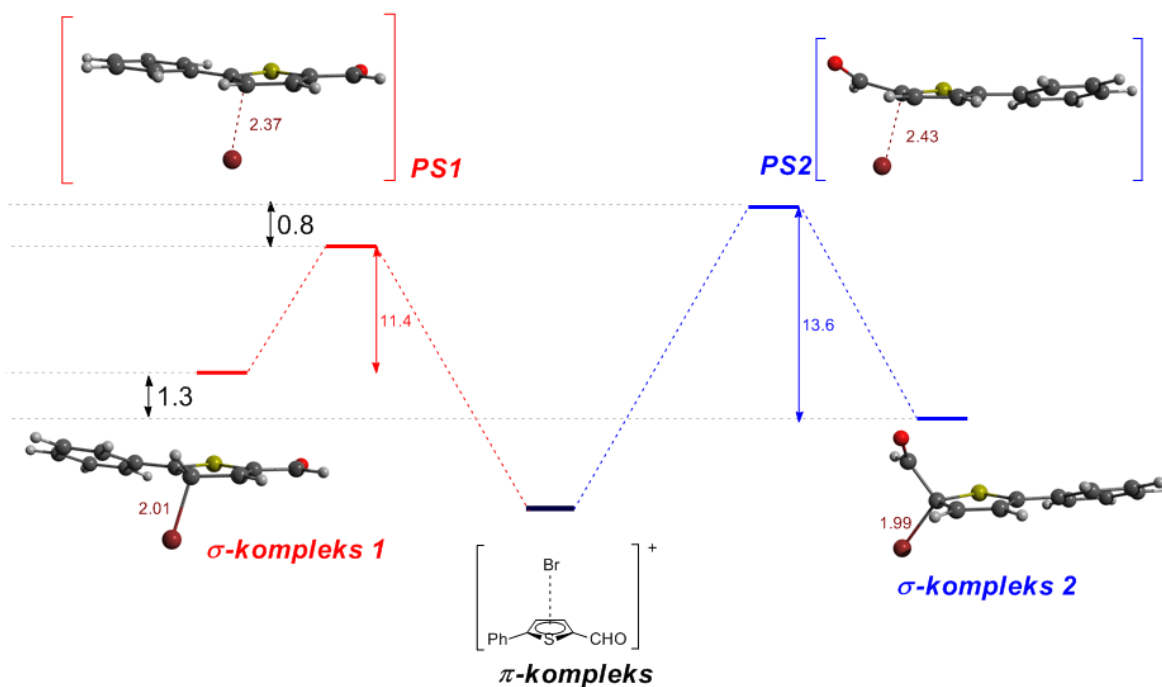
Važno je napomenuti da se bromovani aldehid **175** ne transformiše u dekarbonilovani proizvod **164b** u prisustvu broma što ukazuje na to da se transformacija polaznog aldehida **162n** u jedinjenja **175** i **164b** odvija različitim reakcionim putevima (*shema 70*).



Shema 70. Reakcija jedinjenja **175** sa bromom.

Kako bi objasnili transformaciju dekarbonilativnog bromovanja i odnos proizvoda **175** i **164b** koji nastaju u reakciji urađeni su DFT proračuni za dva predložena reakciona puta. Imajući u vidu da je formiranje α -kompleksa, koje je praćeno gubitkom aromatične stabilizacije, korak koji određuje brzinu reakcije u elektrofilnoj aromatičnoj supstituciji izračunali smo energije prelaznih stanja **PS1** i **PS2**, kao i energije intermedijera σ -kompleksa-1 i σ -kompleksa-2 koji nastaju u ovoj fazi reakcije. Rezultati su prikazani na *slici 39*. Na levoj strani reakcione koordinate (prikazana u crvenoj boji) preko prelaznog stanja **PS1** i formiranja σ -kompleksa-1 prikazana je reakcija elektrofilne

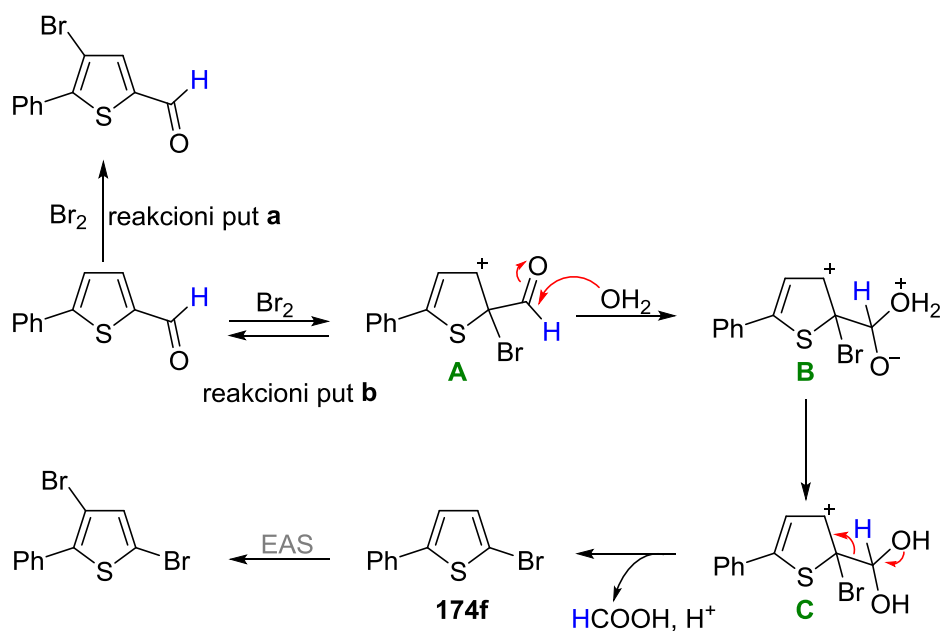
aromatične supstitucije. U poslednjem koraku reakcije dolazi do eliminacije H⁺-jona i ponovnog uspostavljanja aromatičnosti.



Slika 39. DFT proračun energija prelaznih stanja i odgovarajućih intermedijera u reakciji dekarbonilativnog bromovanja.

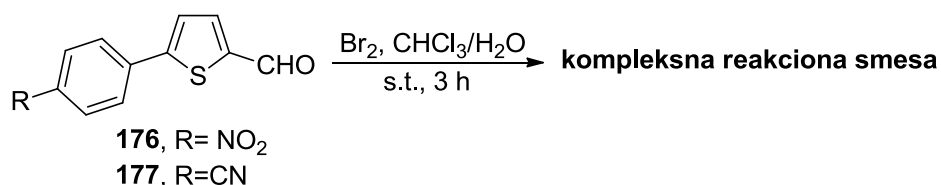
Na desnoj strani reakcione koordinate (prikazano u plavoj boji) predstavljena je reakcija dekarbonilativnog bromovanja. Napad ugljenika u susjedstvu karbonilne grupe na brom dešava se preko prelaznog stanja **PS2**, pri čemu dolazi do formiranja **σ -kompleksa-2**. Dalja sudbina tog intermedijera zavisi od prisustva ili odsustva vode u reakcionoj smeši. Naši rezultati prikazani na slici 39 pokazuju da je energetske barijera za dva različita mehanistička puta skoro identična, energija prelaznog stanja **PS1** niža je za samo 0,8 kcal/mol u odnosu na energiju prelaznog stanja **PS2**. Imajući ovo u vidu, proizvod aromatične elektrofilne supstitucije **175** i proizvod dekarbonilativnog bromovanja **164b** trebalo bi da nastaju u približno istim količinama. Ovakav rezultat u skladu je sa prinosima izolovanih proizvoda (tabela 11, primer 3) kada je voda prisutna u reakcionoj smesi. Nasuprot tome u odsustvu vode **σ -kompleks-2** se ne može transformisati u dekarbonilovani proizvod, a imajući u vidu da je energetska barijera za reverzibilni proces, eliminaciju broma i nastajanje **π -kompleksa**, dovoljno niska u reakciji nastaje jedinjenje **175** kao jedini proizvod. Na osnovu eksperimentalnih i teorijskih podataka predložen je mehanizam reakcije dekarbonilativnog bromovanja (shema 71). Reakcija

započinje napadom tiofenskog jezgra na molekul broma pri čemu se formira arenijum jon **A** poznat kao α -kompleks ili *Wheland*-ov intermedijer. U prisustvu vode dolazi do nukleofilnog napada na karbonilnu grupu i nastajanje tetraedarskih intermedijera **B** i **C**. Nakon eliminacije mravlje kiseline dolazi do uspostavljanja aromatične 6π elektronske strukture i nastaje jedinjenje **174f**. U prisustvu dodatnog molekula broma jedinjenje **174f** se transformiše u dibromid **164b**.



Shema 71. Predloženi mehanizam dekarbonilativnog bromovanja.

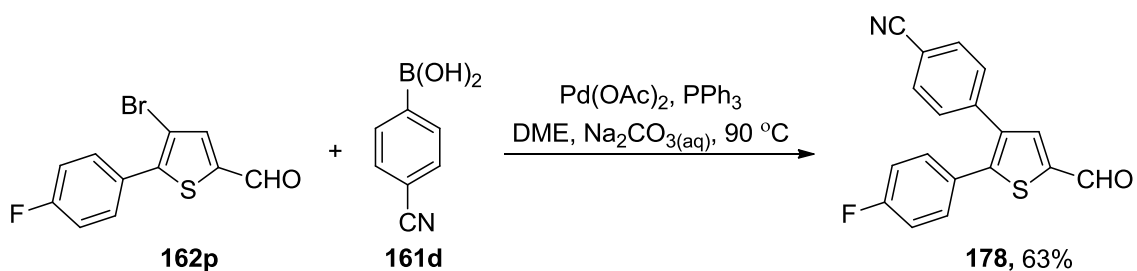
U nastavku istraživanja ispitali smo uticaj elektron-privlačnih grupa na benzenovom jezgru na ishod reakcije dekarbonilativnog bromovanja. Alhidi sa nitro- i cijano-grupom u *para*-položaju dali su kompleksnu reakcionu smešu u kojoj je dominirao polazni materijal (*shema 72*).



Shema 72.

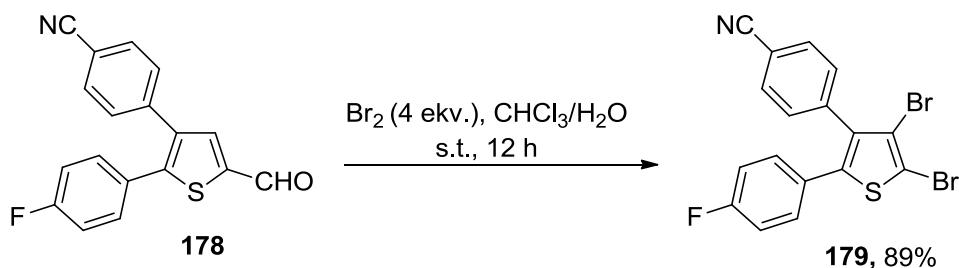
Očigledno nitro- i cijano-grupa smanjuju elektronsku gustinu na benzenovom i tiofenskom jezgru što utiče na smanjenu reaktivnost prema elektrofilu.

Kako je prikazano na *shemi 70*, uvođenjem atoma broma smanjuje se reaktivnost tiofenskog jezgra i reakcija dekarbonilativnog bromovanja nije moguća. Reakciju dekarbonilativnog bromovanja ispitali smo na C4-aril supstituisanom derivatu tiofena **178**. Jedinje **178** sintetisano je iz odgovarajućeg bromovanog aldehida **162p** i 4-cijanoboronske kiseline *Suzuki-Miyaura* kuplovanjem (*shema 73*).



Shema 73. Sinteza aldehida **178**.

Dobijeni aldehyd podvrgnut je uslovima za dekarbonilativno bromovanje. Dobijen je dibromid **179** u prinosu 89% (*shema 74*).



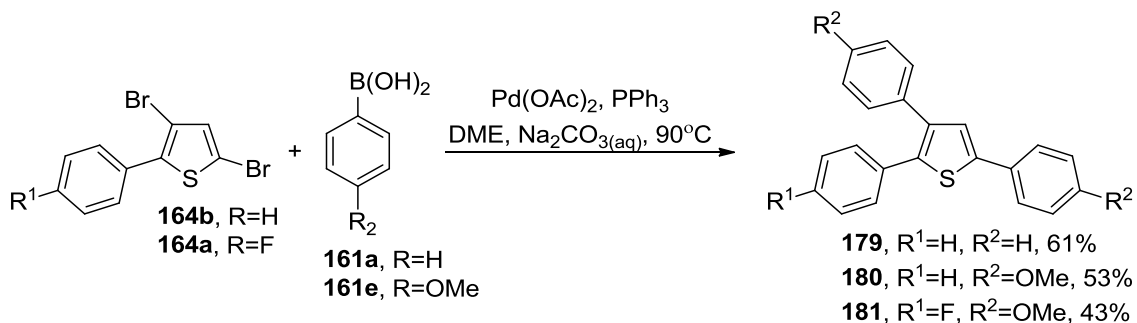
Shema 74. Dekarbonilativno bromovanje aldehida **178**.

Koristeći jedan ekvivalent broma pokušali smo da selektivno dobijemo monobromovani proizvod, međutim osim polaznog aldehida izolovana je smeša, mono- i dibromida u jednakim količinama, koja nije mogla da se razdvoji standardnim hromatografskim tehnikama. Ovi eksperimentalni rezultati ukazuju na to da je reakcija uvođenja drugog atoma broma konkurentna reakciji dekarbonilativnog bromovanja.

3.12. Sinteza aril-supstituisanih tiofena

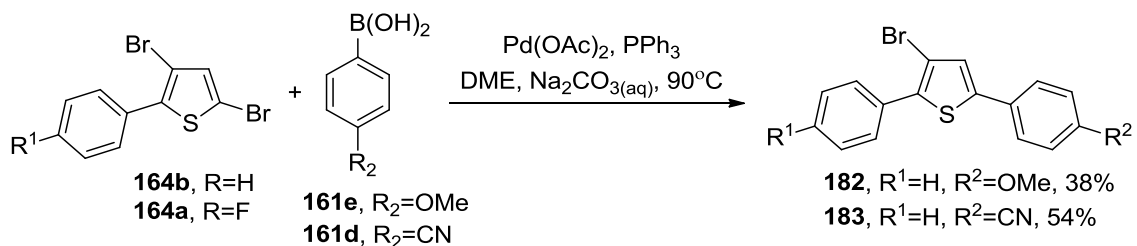
Aril-supstituisani tiofeni našli su primenu u medicinskoj hemiji¹³³, kao i u nauci o materijalima.¹³⁴ Zbog značaja tih jedinjenja, uložen je veliki napor u razvoj procedura za njihovu sintezu. Reakcije ukrštenog kuplovanja katalizovane prelaznim metalima

predstavljaju jednu od najčešće upotrebljenih metoda za dobijanje poliarilovanih tiofena. U nastavku ove studije sintetisali smo 2,5-diaril-3-bromtiofene i 2,3,5-triariltiofene koristeći kao polazne supstrate dibromide **164a** i **164b**, dobijene reakcijom dekarbonilativnog bromovanja,. Dvostrukom *Suzuki-Miyaura* reakcijom polazeći iz dibromida **164b** i **164a** i odgovarajućih boronskih kiselina **161a** i **161e** sintetisani su 2,3,5-triariltiofeni **179-181** u umerenom prinosu (*shema 75*).



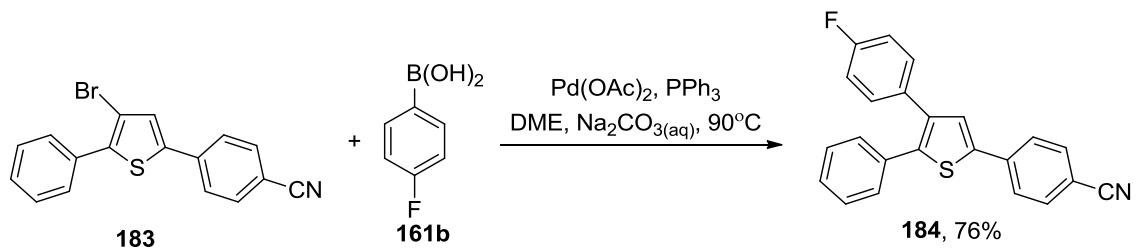
Shema 75. Sinteza 2,3,5-triariltiofena dvostrukom *Suzuki*-jevom reakcijom.

Polazeći iz **164b** i **164a** koristeći 1 ekvivalent boronske kiseline selektivno su dobijeni 2,5-diaril-3-bromtiofeni **182** i **183** u umerenom prinosu (*shema 76*).



Shema 76. Sinteza 2,5-diaril-3-bromtiofena.

Istovremeno, bromid **183** transformisan je u jedinjenje **184**, koje ima tri različite aril-grupe na tiofenu, u dobrom prinosu (*shema 77*).



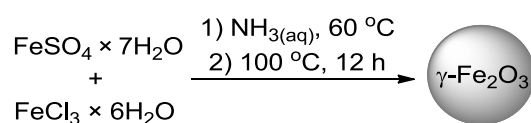
Shema 77. Sinteza 2,3,5-triariltiofena.

4. Eksperimentalni deo

Tačke topljenja određivane su na aparatu Boetius PMHK i nisu korigovane. IR spektri su snimani na Thermo-Scientific Nicolet 6700 FT-IR "diamond crystal" spektrofotometru. Položaji apsorpcionih traka izraženi su u cm^{-1} . ^1H NMR i ^{13}C NMR spektri snimani su na Varian Gemini-200 spektrometru (na 200 i 50 MHz za ^1H i ^{13}C respektivno) i Bruker Ultrashield AVANCE III spektrometru (na 500,26 i 125,82 MHz za ^1H i ^{13}C respektivno) u navedenom rastvaraču, sa TMS kao internim standardom. Hemijska pomeranja izražena su u ppm, konstante kuplovanja (J) u Hz, a multiplicitet signala je označen kao s (singlet), ps (proširen singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), quin (kvintet), sext (sektet), dd (dublet dubleta), td (triplet dubleta) i m (multiplet). ESI-MS spektri snimani su na Agilent Technologies 1200 Series, instrumentu koji je opremljen degaserom, autosemplerom, kolonom Zorbax Eclipse Plus C18 ($100 \times 2,1$ mm i. d.; $1,8 \mu\text{m}$) i DAD detektorom u kombinaciji sa 6210 Time-of-Flight LC/MS sistemom (Agilent Technologies) u pozitivnom ili negativnom jon-modu sa $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ sa 0,2% HCOOH kao nosećim rastvaračem uzorka. Uzorci su rastvarani u čistom CH_3CN ili MeOH (HPLC čistoće). GC/MS analiza vršena je na sistemu koji čine: Agilent Technologies 7890A gasni hromatogram, 5975 MSD i FID detektor, DB-5 MS kolona ($30 \text{ m} \times 0,25 \text{ mm} \times 0,25 \mu\text{m}$). Kao noseći gas korišćen je He ($1,0 \text{ mL/min}$), a temperatura je linearno programirana u oblasti $40\text{-}310 \text{ }^\circ\text{C}$ ($6 \text{ }^\circ\text{C/min}$). Injekciona zapremina bila je $1 \mu\text{L}$, a temperatura $220 \text{ }^\circ\text{C}$. Temperatura FID detektora: $300 \text{ }^\circ\text{C}$. EI maseni spektri (70 eV) su snimani u opsegu $30\text{-}550 \text{ m/z}$. Za tankoslojnu hromatografiju korišćene su ploče SiO_2 i RP-18 (Merck). Za flash hromatografiju korišćen je Biotage SP1 sistem sa UV detektorom. Za dry flash hromatografiju korišćen je SiO_2 ($40\text{-}63 \mu\text{m}$). Za određivanje koncentracije paladijuma korišćen je ICP-QMS (iCap Q, Thermo Scientific X series 2). Korišćeni parametri za određivanje koncentracije Pd su: RF snaga (W) = 1548; protok gasa (L/min) 13,9; 1,09, 0,8; vreme uzimanja uzorka = $3 \times 50 \text{ s}$; Broj tačaka po piku = 3; integraciono vreme = 10 ns; mod detektora je analogni/pulsni; broj replikata = 3. Izmereni izotopi (normalni mod) = ^{104}Pd , ^{105}Pd , ^{106}Pd , ^{108}Pd , ^{110}Pd . SEM mikrografije dobijene su skenirajućim elektronskim mikroskopom SEM JEOL JSM-6610LV i Carl Zesis ULTRA plus. Laserska difrakcija na česticama urađena je na instrumentu Malvern Mastersize 2000 u mernoj jedinici microPrecision. 30 mg uzorka

dispergovano je u 3 mL etanola, tokom 30 minuta. Uzorak je dodavan do postizanja željene koncentracije. Indeks prelamanja korišćen za čestice je 2,94 uz adsorpcioni koeficijent 1. Dobijene multimodalne raspodele veličine čestica analizirane su uz pomoć normalmixEM metode iz Mixtools paketa, programskog jezika R. Eksperimentalne raspodele veličine prikazane su u vidu dve normalne raspodele od kojih jedna odgovara slabije agregiranim česticama, a druga agregatu koji nije moguće usitniti. Elementarni sastav površine katalizatora je ispitan EDX spektroskopijom na instrumentu kompanije Oxford Instruments, Abingdon, United Kingdom. Svi proračuni urađeni su upotrebom Amsterdam Density Functional (ADF) programskog paketa (verzija 2013.01). Proračuni su izvedeni primenom hibridnog B3LYP funkcionala, a osobine orbitala alfa i beta spina su posmatrane kao identične, pri čemu je uključena i Grimme (D3) korekcija disperzionih faktora. Bazni skup TZP tipa u proračune uključuje sve prisutne elektrone, difuznu funkciju i dva seta polarizacionih funkcija. Proračuni su koristili orbitale Slater tipa, a integrali izračunati numerički upotrebom grida visokog kvaliteta (quality=good). Geometrije intermedijernih struktura dobijene su upotrebom QUILD programa. Strukture prelaznih stanje su locirane i okarakterisane primenom linear transit metodologije i dalje relaksirane upotrebom algoritma predviđenog za optimizaciju prelaznih stanja. Priroda stacionarnih tačaka je u svim primerima okarakterisana računanjem numeričkih frekvenci i potvrđena odsustvom, ili prisustvom samo jedne imaginarne frekvence. Imaginarna frekvencija prelaznih stanja je vizualizovana i potvrđena kao kao reakciona koordinata adicije bromida.

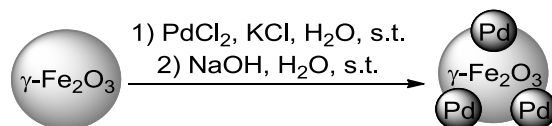
Maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)¹³⁵



U deaerisanoj i dejonizovanoj vodi (120 mL) rastvori se $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (6,06 g, 21,8 mmol) i $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (11,75 g, 45,08 mmol). Smeša se meša 15 minuta na sobnoj temperaturi, a potom se zagreje na 60 °C i u smešu se ukapa koncentrovani vodeni rastvor NH_3 (30 mL). Smeša se meša 2 sata na 60 °C. Posle hlađenja na sobnu temperaturu rastvor se dekantuje pomoću eksternog magneta, a talog se ispere

dejonizovanom vodom do neutralne sredine i suši pod sniženim pritiskom 12 sati na 100 °C. Dobija se 5,38 g proizvoda u obliku praha smeđe boje.

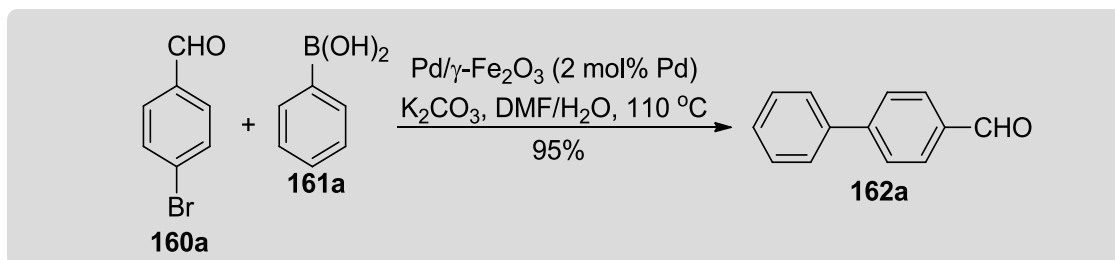
Paladijum na maghemitu (Pd/ γ -Fe₂O₃)¹³⁵



Rastvor PdCl₂ (349 mg, 1,97 mmol) i KCl (1 g, 13,41 mmol) u H₂O (120 mL) meša se 5 minuta i u njega se doda γ -Fe₂O₃ (3 g, 18,79 mmol). Reakciona smeša se meša 1 sat na sobnoj temperaturi, nakon čega se ukapa vodeni rastvor NaOH (1 M) do pH 12-13. Mešanje se nastavi 24 sata na sobnoj temperaturi. Rastvor se odvoji od taloga pomoću eksternog magneta. Talog se ispere dejonizovanom vodom (3 × 50 mL), uz sonifikaciju na 45 °C, i apsolutnim etanolom (3 × 50 mL). Dobijeni talog se suši pod sniženim pritiskom na 60 °C 4 sata. Dobija se 2,69 g proizvoda u obliku praha crne boje. Koncentracija paladijuma određena je ICP-QMS analizom i iznosila je 5,56 wt%.

Opša procedura za Suzuki-Miyaura kuplovanje A

Bifenil-4-karbaldehid (**162a**)¹³⁶



U rastvor 4-brombenzaldehida **160a** (50 mg, 0,27 mmol), K₂CO₃ (75 mg, 0,54 mmol) i fenilboronske kiseline **161a** u smeši rastvarača DMF/H₂O (1,6 mL, 3:1. v/v) doda se katalizator Pd/ γ -Fe₂O₃ (10 mg, 2 mol% Pd). Reakciona smeša se zagreje na 110 °C i na toj temperaturi se meša 4 sata. Posle hlađenja na sobnu temperaturu rastvarač se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom, a ostatak u balonu se rastvori u EtOAc (5 mL). Organski sloj se odvoji i ispere vodom, zasićenim rastvorom NaCl, suši iznad anh. Na₂SO₄. Posle ceđenja, rastvarač se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom. Sirovi

proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (n-heksan/ EtOAc = 9/1). Prinos 46 mg (95%) **162a**. Prah bele boje.

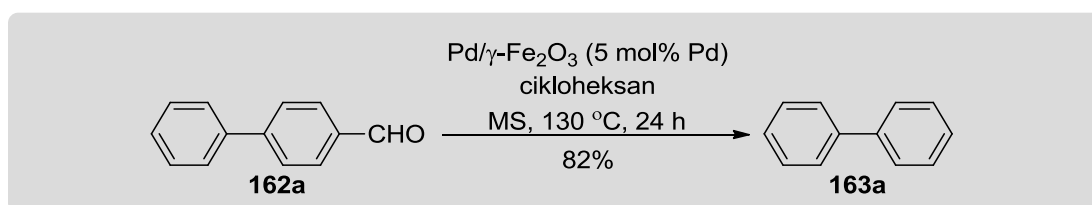
TT = 57-61 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10,06 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H) ppm.

IC (ATR): ν = 3032, 2840, 2745, 1701, 1603, 1564, 1482, 1449, 1385, 1310, 1215, 1169, 1111, 1078, 1005, 839, 766, 726, 699 cm⁻¹.

Opša procedura za dekarbonilovanje aldehida A

Bifenil (**163a**)¹³⁷



U spaljenu reakcionu kivetu sa molekulskim sitima (100 mg, 3 - 4Å) u atmosferi argona odmeri se aldehyd **162a** (46 mg, 0,25 mmol), Pd/γ-Fe₂O₃ (24 mg, 5 mol% Pd) i cikloheksan (1 mL). Kiveta se napuni Ar i zatvori teflonskim septumom. Reakciona smeša se meša 24 sata na 130 °C. Posle hlađenja na sobnu temperaturu reakciona smeša se dekantuje pomoću eksternog magneta i katalizator se ispere sa CH₂Cl₂ (5 × 5 mL). Rastvarač se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom i proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (*n*-heksan). Prinos jedinjenja **163a** 31 mg (82%). Prah bele boje.

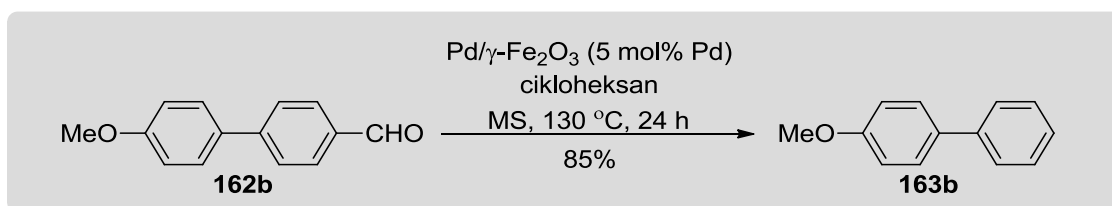
TT = 66-68 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,60-7,55 (m, 4H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 141,2; 128,7; 127,2; 127,2 ppm.

IC (ATR): ν = 3154, 3113, 3064, 3037, 2928, 2856, 1960, 1887, 1823, 1752, 1695, 1598, 1573, 1519, 1478, 1432, 1384, 1348, 1178, 1092, 1007, 730, 704 cm⁻¹.

4-Metoskibifenil (**163b**)¹³⁶



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, alhid **162b** (45 mg, 0,21 mmol) se transformiše u jedinjenje **163b** (33 mg, 85%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (20 mg, 5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (*n*-heksan). Prah bele boje.

TT = 87-88 °C

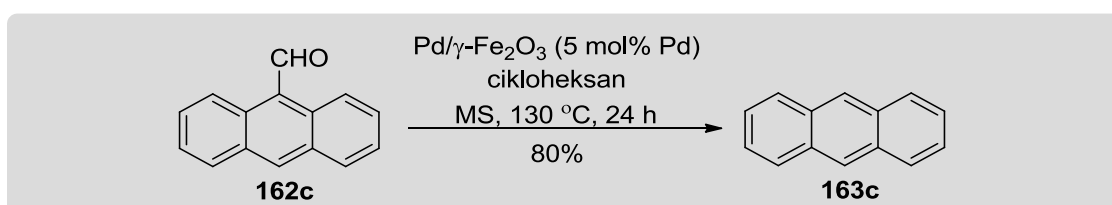
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,57-7,50 (m, 4H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 159,1; 140,8; 133,8; 128,7; 128,1; 126,7; 126,6; 114,2; 55,3 ppm.

IC (ATR): ν = 3065, 3035, 3003, 2938, 2903, 2837, 1605, 1580, 1522, 1484, 1286, 1249, 1199, 1185, 1121, 1038, 833, 759 cm⁻¹.

GC-MS: m/z = 184,1 [M]⁺

Antracen (**163c**)²⁵



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, alhid **162c** (50 mg, 0,24 mmol) se transformiše u jedinjenje **163c** (34 mg, 80%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (23 mg, 5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (*n*-heksan). Kristali bele boje.

TT = 208-212 °C

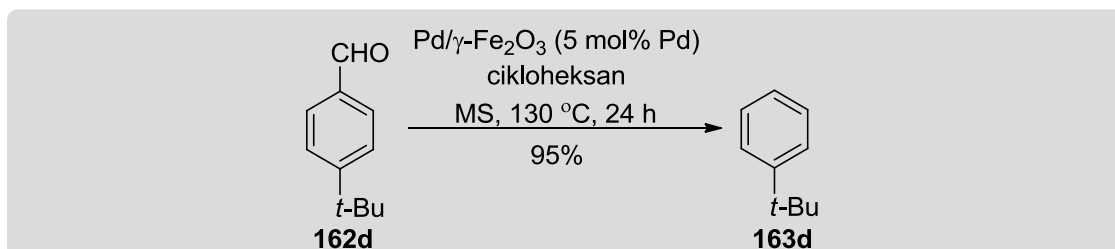
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,42 (s, 2H), 8,05-7,95 (m, 4H), 7,50-7,45 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 131,7; 128,1; 126,2; 125,3 ppm.

IC (ATR): $\nu = 3050, 2921, 1928, 1788, 1722, 1619, 1573, 1533, 1448, 1397, 1315, 1272, 1167, 1143, 955, 881, 722 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS: $m/z = 178,1 \text{ [M]}^+$

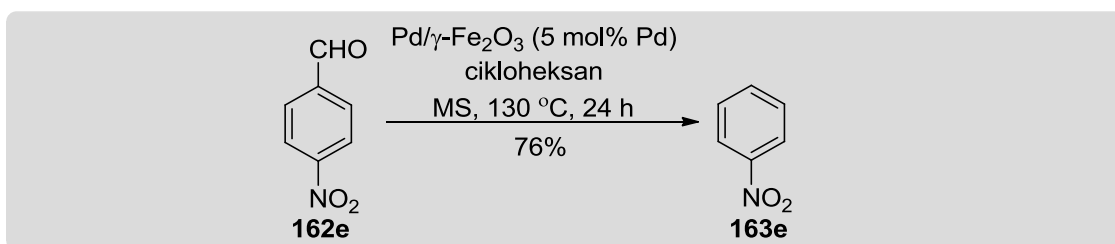
terc-Butilbenzen (163d)¹³⁸



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162d** (30 μ L, 0,18 mmol) se transformiše u jedinjenje **163d** (95%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (17 mg, 5 mol% Pd). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

GC-MS: $m/z = 134,1 \text{ [M]}^+$

Nitrobenzen (163e)²⁵



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162e** (50 mg, 0,33 mmol) se transformiše u jedinjenje **163e** (31 mg, 76%), pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (32 mg, 5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (*n*-heksan). Ulje žute boje.

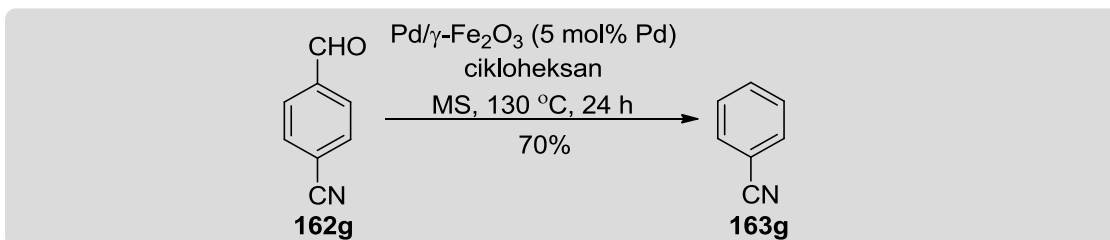
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,25\text{-}8,20 \text{ (m, 2H)}, 7,73\text{-}7,68 \text{ (m, 1H)}, 7,58\text{-}7,52 \text{ (m, 2H)}$ ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 148,2; 134,5; 129,3; 123,4$ ppm.

IC (ATR): $\nu = 3076, 2925, 2858, 1065, 1524, 1477, 1348, 1315, 1173, 1107, 1070, 1021, 852, 794, 705, 680 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS: $m/z = 123,0 \text{ [M]}^+$

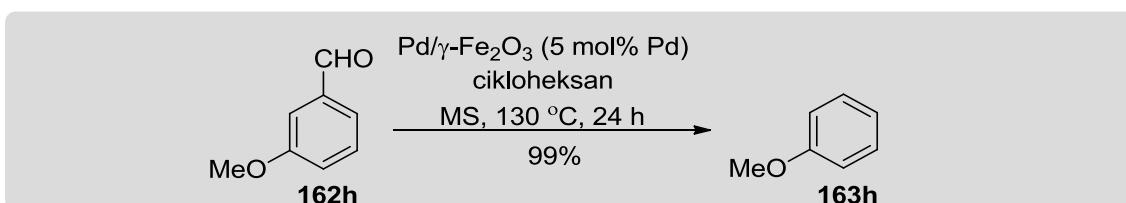
Benzonitil (**163g**)²⁵



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162g** (30 mg, 0,23 mmol) se transformiše u jedinjenje **163g** (70%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (22 mg, 5 mol% Pd). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

GC-MS: $m/z = 103,0$ [M]⁺

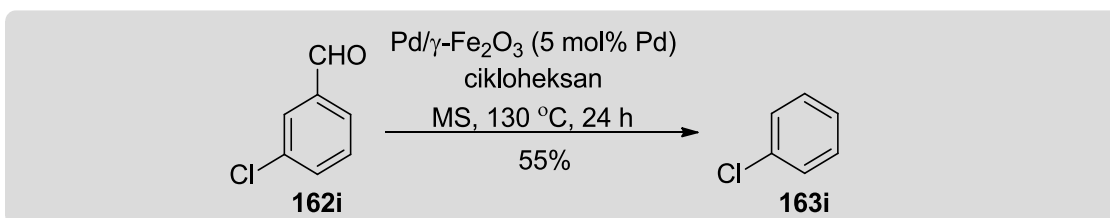
Anizol (**163h**)²⁵



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162h** (30 μ L, 0,25 mmol) se transformiše u jedinjenje **163h** (99%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (24 mg, 5 mol% Pd). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem metil-benzoata kao internog standarda.

GC-MS: $m/z = 108,0$ [M]⁺

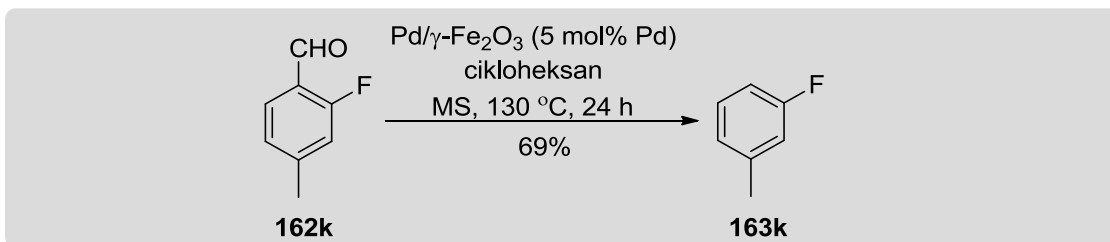
Hlorbenzen (**163i**)²⁵



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162i** (30 μ L, 0,17 mmol) se transformiše u jedinjenje **163i** (65%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (16 mg, 5 mol% Pd). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

GC-MS: $m/z = 112,1$ [M]⁺

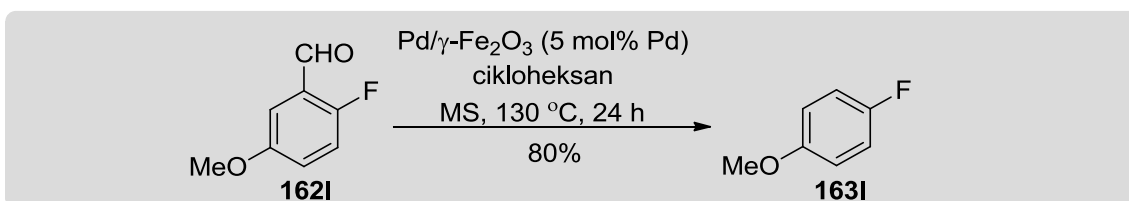
3-Fluortoluen (163k)



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, alhid **162k** (30 μL , 0,23 mmol) se transformiše u jedinjenje **163k** (69%) pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (22 mg, 5 mol% Pd). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem metil-benzoata kao internog standarda.

GC-MS: $m/z = 110,0$ $[\text{M}]^+$

4-Fluoranizol (163l)

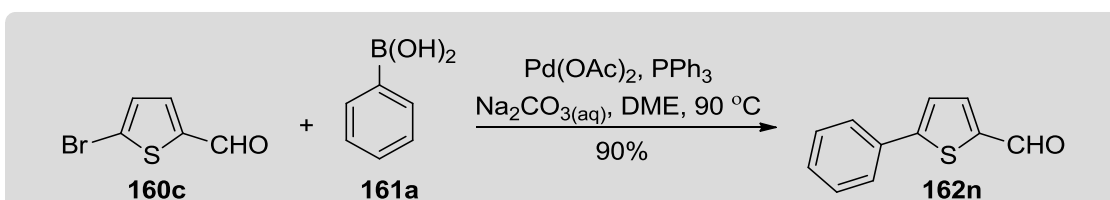


Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, alhid **162l** (30 μL , 0,24 mmol) se transformiše u jedinjenje **163l** (80%). pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (23 mg, 5 mol% Pd). GC-MS prinos je određen uz korišćenje metil-benzoata kao internog standarda.

GC-MS: $m/z = 126,0$ $[\text{M}]^+$

Opša procedura za Suzuki-Miyaura kuplovanje **B**.

5-feniltiofen-2-karbaldehid (**162n**)¹²²



U rastvor $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,4 mg, 0,015 mmol) u suvom DME (2 mL) doda se PPh_3 (15,8 mg, 0,06 mmol) i posle 10 minuta mešanja na sobnoj temperaturi u atmosferi Ar u rastvor se doda 5-brom-2-tiofenkarbaldehid **160c** (77 μL , 0,65 mmol) i 0,65 mL vodenog rastvora Na_2CO_3 (2 M). Posle 5 minuta mešanja na sobnoj temperaturi u

reakcionu smesu se sipa rastvor fenilboronske kiseline **161a** (99 mg, 0,82 mmol) u etanolu (1 mL). Reakciona smesa se zagreva na 90 °C i na toj temperaturi se meša 2 sata. Posle hlađenja na sobnu temperaturu u rastvor se doda dihlormetan, dobijena suspenzija se procedi kroz celit i filtrat se suši iznad anh. Na₂SO₄. Posle ceđenja rastvarač se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom i sirov proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 95/5). Prinos 109,6 mg (90%) **162n**. Amorfní prah žute boje.

TT = 88-90 °C

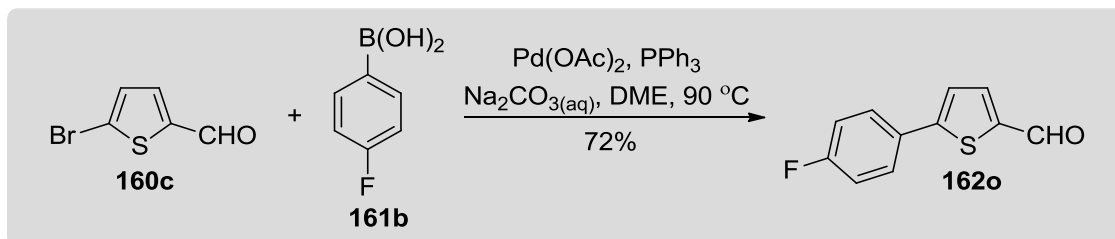
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9,89 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 182,8; 154,3; 142,5; 137,4; 133,0; 129,4; 129,2; 126,4; 124,1 ppm.

IC (ATR): ν = 3281, 3099, 1637, 1527, 1436, 1388, 1329, 1227, 1060, 993, 905, 814 cm⁻¹.

GC-MS: *m/z* = 187,0 [M]⁺

5-(4-fluorfenil)tiofen-2-karbaldehid (**162o**)¹²²



Prema opštem postupku za Suzuki-Miyaura kuplovanje **B**, aldehid **160c** (116 μL, 0,98 mmol) se transformiše u jedinjenje **162o** (145 mg, 72%) pomoću 4-fluorfenilboronske kiseline **161b** (171 mg, 1,22 mmol), Pd(OAc)₂ (6,7 mg, 0,03 mmol) i PPh₃ (32 mg, 0,12 mmol). Reakcija se prekine posle 2 sata mešanja na 90 °C. Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 8/2). Amorfní prah svetle braon boje.

TT = 114-116 °C

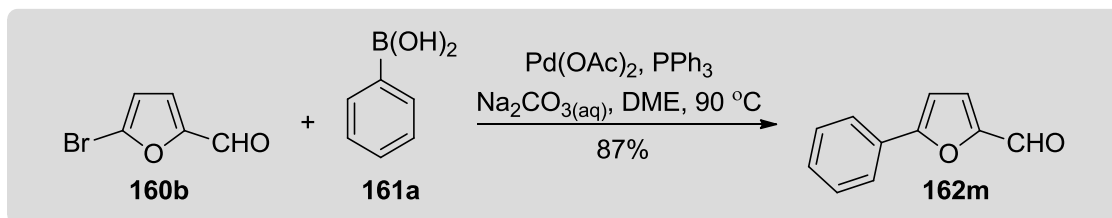
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9,89 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 182,7; 163,4 (d, *J* = 248,2 Hz); 153,0; 142,5; 137,4; 129,3 (d, *J* = 3,5 Hz); 128,3 (d, *J* = 8,1 Hz); 124,1; 116,3 (d, *J* = 21,8 Hz) ppm.

IC (ATR): $\nu = 3092, 2855, 1633, 1594, 1528, 1502, 1441, 1413, 1384, 1327, 1306, 1231, 1158, 1100, 1058, 959, 832, 803 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS: $m/z = 206,0 \text{ [M]}^+$

5-fenilfuran-2-karbaldhid (162m)¹²²



Prema opštem postupku za Suzuki-Miyaura kuplovanje **B**, aldehyd **160b** (171 mg, 0,98 mmol) se transformiše u jedinjenje **162m** (145 mg, 87%) pomoću fenilboronske kiseline **161a** (150 mg, 1,22 mmol), Pd(OAc)₂ (6,7 mg, 0,03 mmol) i PPh₃ (32 mg, 0,12 mmol). Reakcija se prekine posle 2 sata mešanja na 90 °C. Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 8/2). Ulje žute boje.

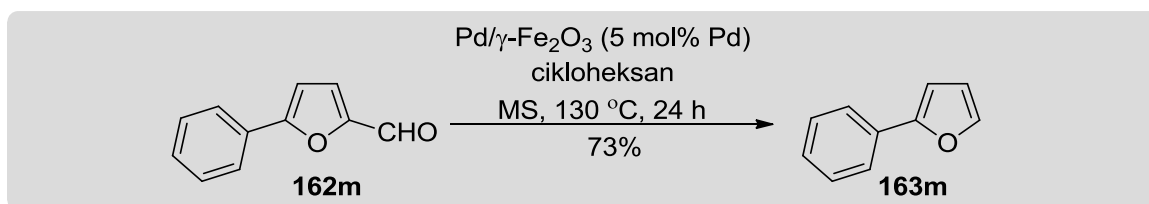
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 9,65 \text{ (s, 1H)}, 7,85\text{-}7,80 \text{ (m, 2H)}, 7,47\text{-}7,42 \text{ (m, 2H)}, 7,41\text{-}7,37 \text{ (m, 1H)}, 7,32 \text{ (d, } J = 3,5 \text{ Hz, 1H)}, 6,84 \text{ (d, } J = 4,0 \text{ Hz, 1H)}$ ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 177,20; 159,40; 152,01; 129,65; 128,92; 125,27; 123,44; 107,66$ ppm.

IC (ATR): $\nu = 3114, 2814, 1669, 1520, 1474, 1449, 1391, 1255, 1028, 967, 920, 802, 765 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS: $m/z = 172,1 \text{ [M]}^+$

2-Fenilfuran (163m)¹³⁴



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162m** (48 mg, 0,28 mmol) se transformiše u jedinjenje **163m** (29 mg, 73%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (27mg, 5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (*n*-heksan). Bezbojno ulje.

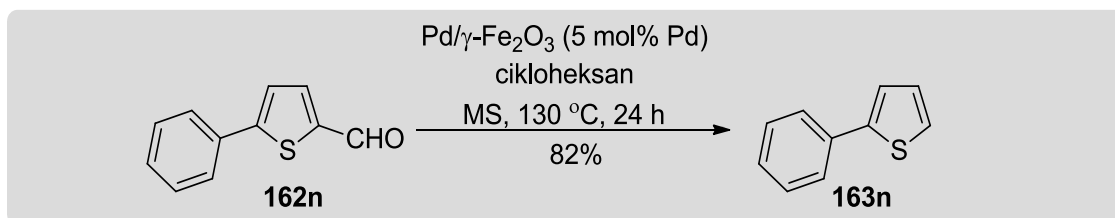
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,70\text{-}7,65 \text{ (m, 2H)}, 7,48\text{-}7,44 \text{ (m, 1H)}, 7,41\text{-}7,35 \text{ (m, 2H)}, 7,27\text{-}7,22 \text{ (m, 1H)}, 6,66\text{-}6,63 \text{ (m, 1H)}, 6,48\text{-}6,44 \text{ (m, 1H)}$ ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 154,0; 142,0; 130,9; 128,6; 127,3; 123,8; 111,6; 104,9$ ppm.

IC (ATR): $\nu = 3117, 3071, 2925, 2853, 1607, 1506, 1478, 1450, 1379, 1273, 1219, 1158, 1067, 1010, 906, 885, 805, 761, 736, 693, 665$ cm^{-1} .

GC-MS: $m/z = 144,1$ $[\text{M}]^+$

2-Feniltiofen (**163n**)¹³⁹



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, alhid **162n** (50 mg, 0,27 mmol) se transformiše u jedinjenje **163n** (35 mg, 82%) pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (25 mg, 5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (*n*-heksan). Kristali bele boje.

TT = 35-36 $^\circ\text{C}$

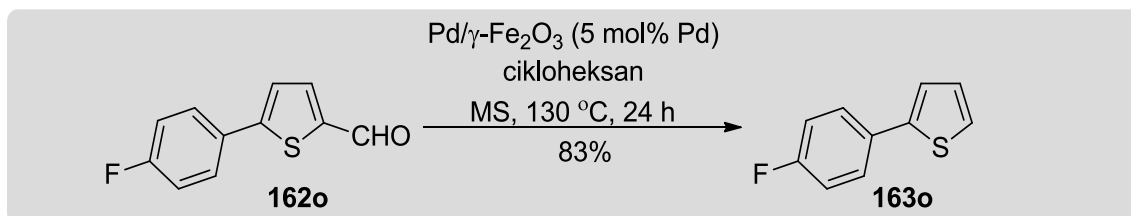
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,63\text{-}7,59$ (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 144,4; 134,4; 128,8; 128,0; 127,4; 125,9; 124,8; 123,0$ ppm.

IC (ATR): $\nu = 3063, 2921, 2849, 1596, 1526, 1484, 1446, 1426, 1355, 1211, 1074, 852, 826, 755, 691$ cm^{-1} .

GC-MS: $m/z = 160,1$ $[\text{M}]^+$

2-(4-fluorfenil)tiofen (**163o**)¹⁴⁰



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, alhid **162o** (25 mg, 0,12 mmol) se transformiše u jedinjenje **163o** (18 mg, 83%) pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (12 mg, 5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (*n*-heksan). Kristali bele boje.

TT = 51-52 °C

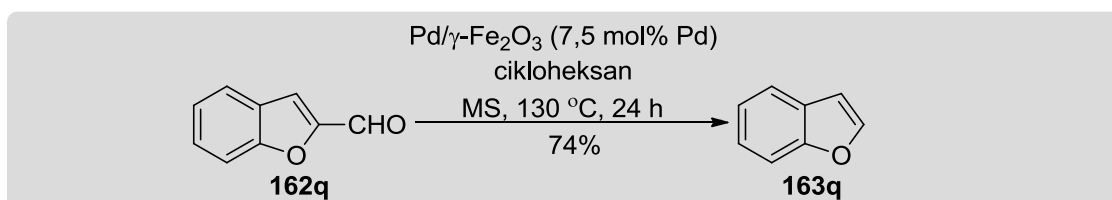
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,60-7,55 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162,3 (d, *J* = 245.5 Hz); 143,3; 130,7; 128,0; 127,6 (d, *J* = 8.1 Hz); 124,7; 123,0; 115,8 (d, *J* = 21.8 Hz) ppm.

IC (ATR): ν = 3114, 3050, 2921, 2852, 2164, 2030, 2010, 1988, 1956, 1872, 1795, 1775, 1736, 1650, 1601, 1537, 1500, 1460, 1433, 1394, 1378, 1299, 1264, 1232, 1160, 1098, 961, 820, 737, 697 cm⁻¹.

GC-MS: *m/z* = 178,1 [M]⁺

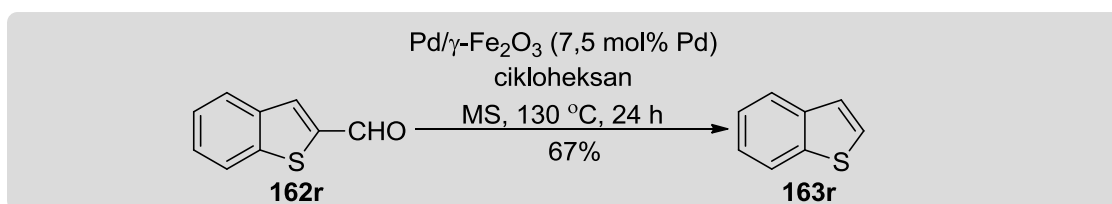
Benzo[*b*]furan (163q)²⁵



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162q** (30 μL, 0,25 mmol) se transformiše u jedinjenje **163q** (74%) pomoću Pd/γ-Fe₂O₃ (36 mg, 7,5 mol% Pd). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem metil-benzoata kao internog standarda.

GC-MS: *m/z* = 118,1 [M]⁺

Benzo[*b*]tiofen dobijen iz benzo[*b*]tiofen-2-karbaldehida (163r)²⁵



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162r** (50 mg, 0,31 mmol) se transformiše u jedinjenje **163r** (44 mg, 67%) pomoću Pd/γ-Fe₂O₃ (44 mg, 7,5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (*n*-heksan). Kristali bele boje.

TT = 31-33 °C

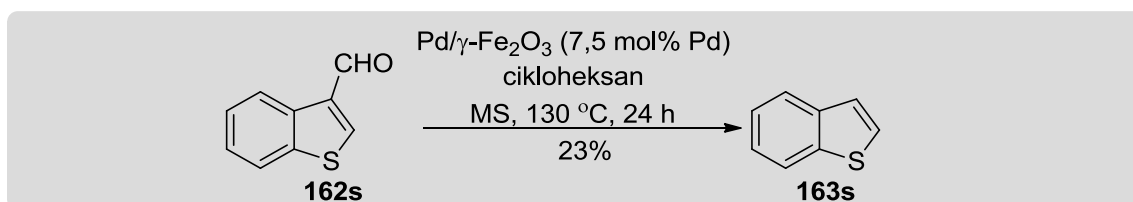
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 139,7; 139,6; 126,3; 124,2; 124,1; 123,8; 123,6; 122,5$ ppm.

IC (ATR): $\nu = 3054, 3027, 2955, 2920, 2851, 1736, 1456, 1419, 1179, 815, 740$ cm^{-1} .

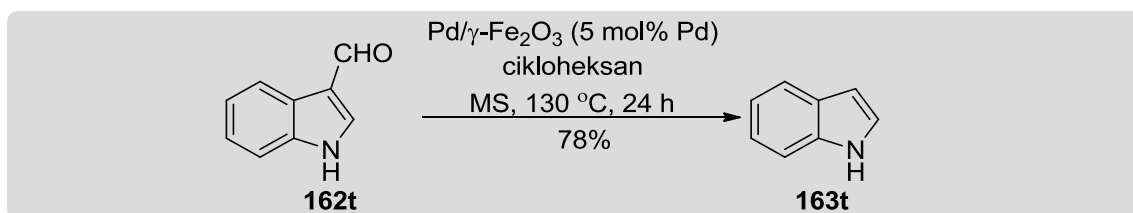
GC-MS: $m/z = 134,0$ $[\text{M}]^+$

Benzo[*b*]tiofen dobijen iz benzo[*b*]tiofen-3-karbaldhida (**163s**)²⁵



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162s** (50 mg, 0,31 mmol) se transformiše u jedinjenje **163s** (44 mg, 23%) pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (44,2 mg, 7,5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (*n*-heksan). Kristali bele boje. Spektralni podaci poklapaju se za podacima iz primera **163r**.

Indol (**163t**)



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162t** (40 mg, 0,28 mmol) se transformiše u jedinjenje **163t** (25 mg, 78%) pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (26mg, 5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (heksan : EtOAc = 9:1). Kristali bele boje.

TT = 51-53 °C

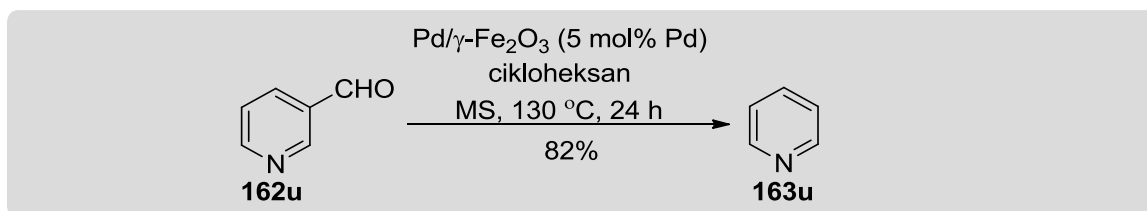
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,04$ (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,23-7,08 (m, 3H), 6,55 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 135,7; 127,8; 124,1; 121,9; 120,7; 119,8; 111,0; 102,6$ ppm.

IC (ATR): $\nu = 3415, 3106, 3053, 1455, 1413, 1352, 1334, 1269, 1092, 766$ cm^{-1} .

GC-MS: $m/z = 117,1$ $[\text{M}]^+$

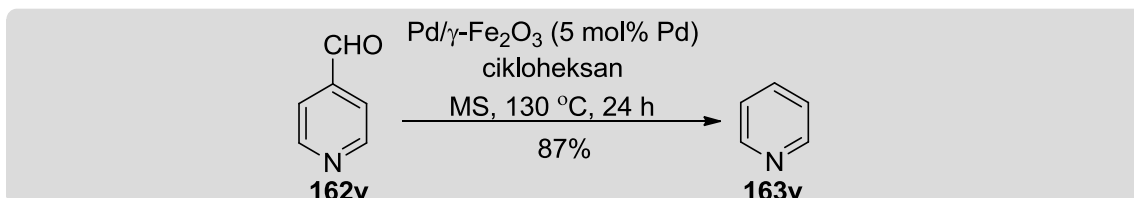
Piridin dobijen iz piridin-3-karbaldehida (163u)



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162u** (25 μ L, 0,26 mmol) se transformiše u jedinjenje **163u** (82%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (26 mg, 5 mol% Pd). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

GC-MS: $m/z = 79,1$ [M]⁺

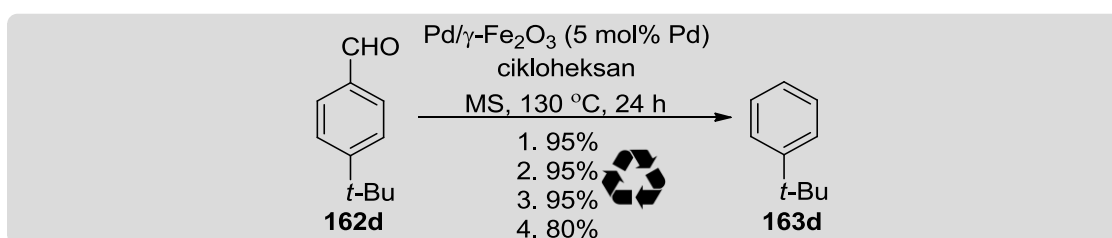
Piridin dobijen iz piridin-4-karbaldehida (163v)



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehyd **162v** (25 μ L, 0,26 mmol) se transformiše u jedinjenje **163v** (87%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (26 mg, 5 mol% Pd). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

GC-MS: $m/z = 79,1$ [M]⁺

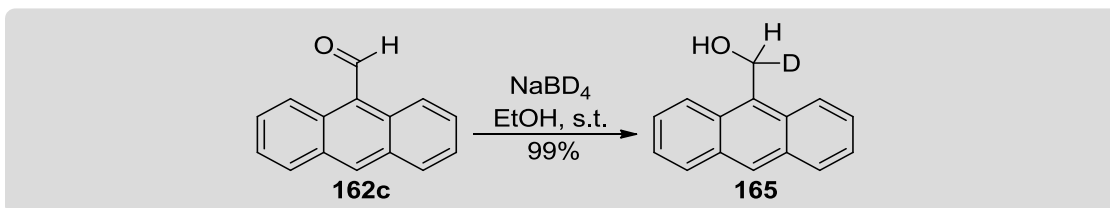
Recikliranje Pd/ γ -Fe₂O₃



U spaljenu reakcionu kivetu sa molekulskim sitima (100 mg, 3-4 Å) u atmosferi argona odmeri se aldehyd **162d** (30 μ L, 0,18 mmol), Pd/ γ -Fe₂O₃ (24 mg, 5 mol% Pd) i cikloheksan (1 mL). Kiveta se napuni Ar i zatvori septumom. Reakciona smeša se meša 24 sata na 130 °C. Posle hlađenja na sobnu temperaturu reakciona smeša se dekantuje pomoću spoljašnjeg magneta i katalizator se ispere sa CH₂Cl₂ (5 \times 5 mL), apsolutnim etanolom i suši pod sniženim pritiskom na 50 °C do formiranja suve kompaktne mase.

Dobijeni ostatak koji sadrži molekulska sita, korišćen je u narednim reakcionim ciklusima, prateći opštu proceduru. Prinosi su određeni GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda. 1. ciklus 95%, 2. ciklus 95%, 3. ciklus 95%, 4. ciklus. **GC-MS**: $m/z = 134,1$ $[M]^+$

***d*₁-9-Antracenmetanol (**165**)**¹⁴¹



U suspenziju **162c** (206 mg, 1,0 mmol) u etanolu (3 mL) doda se natrijum-bordeuterid (42 mg, 1,0 mmol) i reakciona smesa se meša 30 minuta na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekine dodatkom vode (2 mL). Slojevi se razdvoje i vodeni sloj se ekstrahuje Et₂O (2 × 5 mL). Organski sloj se suši iznad anh. Na₂SO₄ i rastvarač se ukoni isparavanjem pod sniženim pritiskom. Prinos 207 mg (99%) **165**. Kristali svetlo žute boje.

TT = 160-165 °C

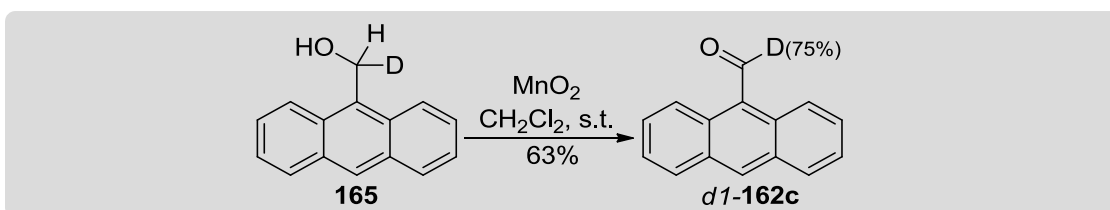
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,44 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 5,60 (s, 1H) ppm .

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 131,5; 130,9; 130,2; 129,1; 128,3; 126,4; 125,1; 123,8; 57,0 (t, *J* = 22.6 Hz) ppm.

IC (ATR): ν = 3444, 3047, 2982, 2922, 2852, 2792, 1620, 1470, 1237, 1089, 1023, 978, 957, 928, 885, 733, 631 cm⁻¹.

GC-MS: $m/z = 209,0$ $[M]^+$

***d*₁-Antracen-9-karbaldehid (*d*1-**162c**)**¹⁴²

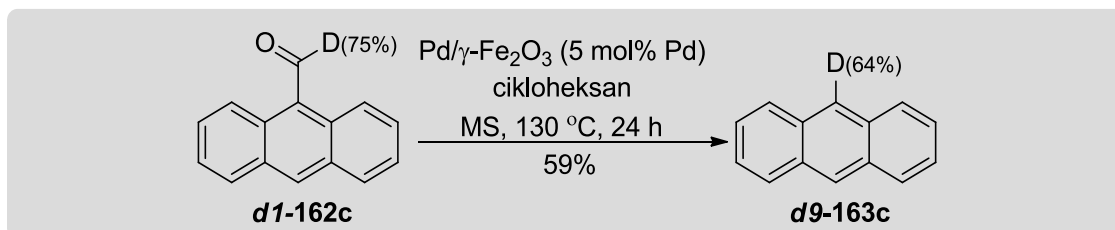


Smeša alkohola **165** (104 mg, 0,5 mmol) i MnO₂ (435 mg, 5,0 mmol) u CH₂Cl₂ (5 mL) meša se 2 sata na sobnoj temperaturi. Reakciona smeša se procedi, rastvarač se ukloni

isparavanjem pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 95/5) i bez dodatnog prečišćavanja koristi u narednoj fazi. Prinos 65 mg (63%) **d1-162c**. Amorfni prah žute boje.

GC-MS: $m/z = 207,0$ [M]⁺

d₉-Antracen (d9-163c)



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehid **d1-162c** (35 mg, 0,17 mmol) se transformiše u jedinjenje **163t** (18 mg, 59%) pomoću Pd/γ-Fe₂O₃ (16 mg, 5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan). Kristali bele boje.

TT = 208-210 °C

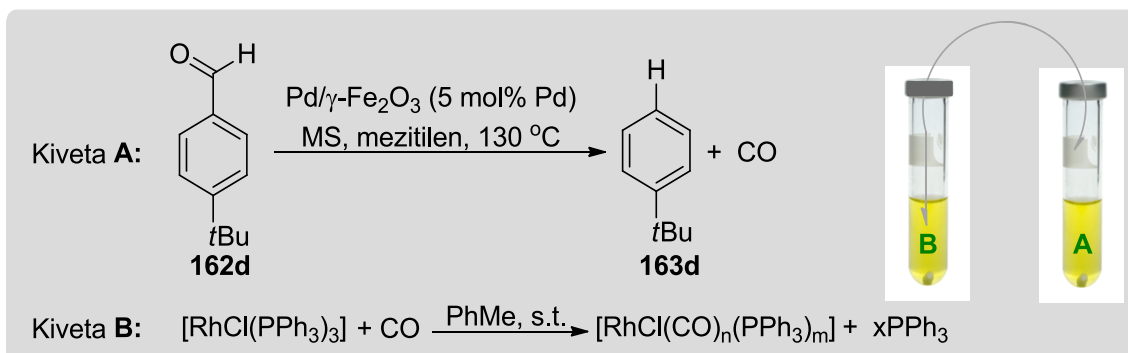
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,42 (s, 1,36H), 8,05-7,95 (m, 4H), 7,48-7,43 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 131,7; 131,6; 128,1; 128,1; 126,2; 126,2; 125,3 ppm.

IC (ATR): ν = 3051, 2921, 2852, 1714, 1628, 1529, 1448, 1311, 1270, 1145, 955, 887, 851, 793, 732, 674 cm⁻¹.

GC-MS: $m/z = 179,0$ [M]⁺

Eksperiment za potvrdu izdvajanja ugljen-monoksida



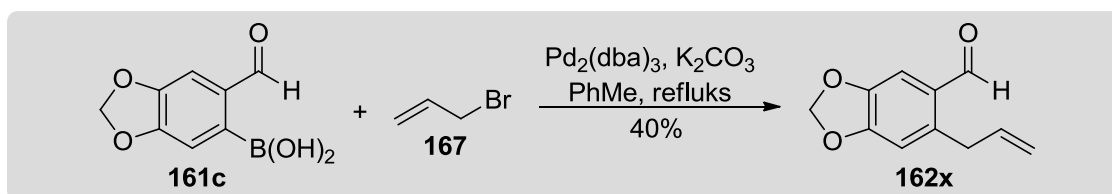
Kiveta A: U spaljenu reakcionu kivetu sa molekulskim sitima (100 mg, 3-4 Å) u

atmosfera argona odmeri se aldehyd **162d** (100 μ L, 0,6 mmol), Pd/ γ -Fe₂O₃ (57 mg, 5 mol% Pd) i mezitilen (1 mL).

Kiveta **B**: U spaljenu reakcionu kivetu doda se *Wilkinson*-ov katalizator (4 mg, 0,0043 mmol) i toluen (2 mL). Kivete se zatvore aluminijumskim čepom sa gumenim septumom i povežu se međusobno čeličnom kanulom na takav način da se kanula nalazi iznad suspenzije u kiveti **A** i da je uronjena u rastvor u kiveti **B** (*shema 61*). Sadržaj kivete **A** se zagreva 6 sati na 130 °C. Posle hlađenja do sobne temperature rastvarač iz kivete **B** se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom i suvi ostatak se analizira IC spektroskopijom.

IC (ATR): $\nu = 3397, 3054, 2965, 2872, 2056, 1718, 1589, 1555, 1483, 1437, 1312, 1267, 1191, 1119, 1072, 1027, 997, 724, 696 \text{ cm}^{-1}$.

6-Alil-1,3-benzodioksol-5-karbaldehyd (**162x**)¹⁴³



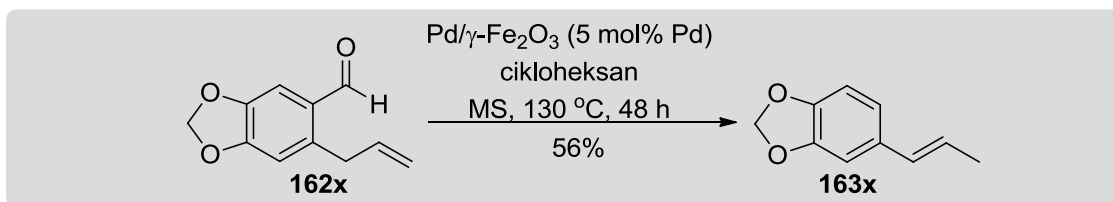
U smešu alil-bromida **167** (29 μ L, 0,34 mmol), boronske kiseline **161c** (50 mg, 0,26 mmol) i K₂CO₃ (242 mg, 1,7 mmol) u suvom toluenu (3,6 mL) doda se Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0,0152 mmol). Reakciona smeša se meša 15 sati na 110 °C. Posle hlađenja do sobne temperature u reakcionu smesu doda se voda (5 mL). Slojevi se razdvoje i vodeni sloj se ekstrahuje pomoću Et₂O (3 \times 5 mL). Organski sloj se suši iznad anhidrovanog Na₂SO₄ i rastvarač se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 99/1). Prinos 20 mg (40%) **162x**. Ulje žute boje.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 10,12$ (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 6,02-5,95 (m, 1H), 5,11 (dd, $J = 1,5; 10$ Hz, 1H), 4,99 (dd, $J = 1,5; 17$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 189,4; 152,5; 146,9; 139,7; 136,9; 128,4; 116,6; 110,6; 108,4; 101,9; 36,0$ ppm.

IC (ATR): $\nu = 3077, 3009, 2970, 2906, 2730, 1677, 1617, 1503, 1482, 1260, 1038, 928 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS: $m/z = 190,1$ [M]⁺ **5-[(1E)-prop-1-en-1-il]-1,3-benzodioksol (163x)**¹⁴⁴



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, alhid **162x** (16 mg, 0,09 mmol) se transformiše u jedinjenje **163x** (8 mg, 56%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (8 mg, 5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (pentan). Bezbojno ulje.

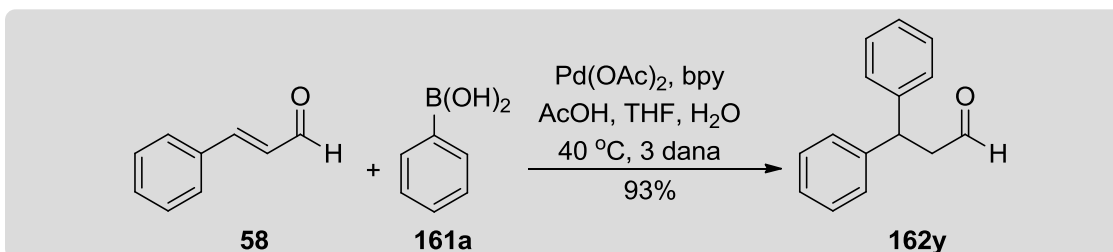
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6,88$ (s, 1H), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,30 (dd, $J = 1,5$; 15,5 Hz, 1H), 6,06 (dq, $J = 6,5$; 15,5 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 1,84 (dd, $J = 1,5$; 6,5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 147,9$; 146,5; 132,5; 130,5; 123,9; 120,0; 108,2; 105,3; 100,9; 18,3 ppm.

IC (ATR): $\nu = 3023, 2957, 2925, 2854, 1496, 1444, 1249, 1042$ cm⁻¹.

GC-MS: $m/z = 162,1$ [M]

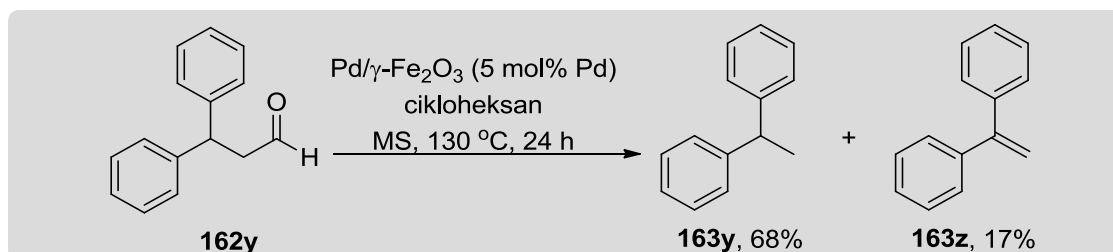
3,3-difenilpropanal (**162z**)¹⁴⁵



U smešu alhida **58** (150 μ L, 1,19 mmol), boronske kiseline **161a** (435 mg, 3,57 mmol) i 2,2'-bipiridila (38 mg, 0,24 mmol) doda se AcOH (1 mL), THF (0,5 mL) i H₂O (0,3 mL), a zatim Pd(OAc)₂ (13 mg, 0,06 mmol). Reakciona smeša se meša 3 dana na 40 °C. Posle hlađenja na sobnu temperaturu reakcija se prekine dodavanjem zasićenog vodenog rastvora NaHCO₃ i CH₂Cl₂ (10 mL). Slojevi se razdvoje i vodeni sloj se ekstrahuje CH₂Cl₂ (2 \times 10 mL). Spojeni organski slojevi se isperu zasićenim vodenim rastvorom NaCl i suše iznad anhidrovanog Na₂SO₄. Rastvarač se ukoni isparavanjem pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 95/5). Prinos 232 mg (93%) **162y**. Bezbojno ulje.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,73$ (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,31-7,15 (m, 10H), 4,62 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 2H) ppm.

Dekarbonilovanje 3,3-difenilpropanala²³



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, alhid **162y** (52 mg, 0,25 mmol) se transformiše u jedinjenja **163y** (68%) i **163z** (17%) pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (24 mg, 5 mol% Pd). Proizvodi se prečiste „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (heksan). Odnos proizvoda određen je $^1\text{H NMR}$ spektroskopijom.

1,1-Difeniletan (**163y**):

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,29$ -7,15 (m, 10H), 4,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,64 (d, $J = 7$ Hz, 3H) ppm.

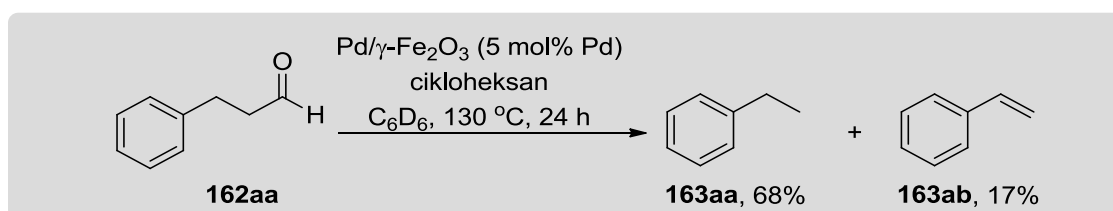
GC-MS: $m/z = 182,1$ [M]⁺

1,1-Difeniletan (**163z**):

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35$ -7,30 (m, 10H), 5,46 (s, 2H) ppm.

Opšta procedura za dekarbonilovanje aldehida **B**.

Dekarbonilovanje 3-fenilpropanala²³



U spaljenu reakcionu kivetu sa molekulskim sitima (100 mg, 3-4 Å) u atmosferi argona odmeri se alhid **162aa** (54 μL , 0,41 mmol), $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (40 mg, 5 mol% Pd) i C_6D_6 (1 mL). Kiveta se napuni Ar i zatvori septumom. Reakciona smeša se meša 24 sata na 130 °C. Posle hlađenja na sobnu temperaturu u reakcionu smešu se doda metil-benzoat (20 μL , 0,16 mmol) i reakciona smeša se prenese u NMR kivetu i direktno analizira. Prinos 68% **163aa** 17% **163ab**. Prinos je određen qNMR spektroskopijom korišćenjem metil-benzoata kao internog standarda.

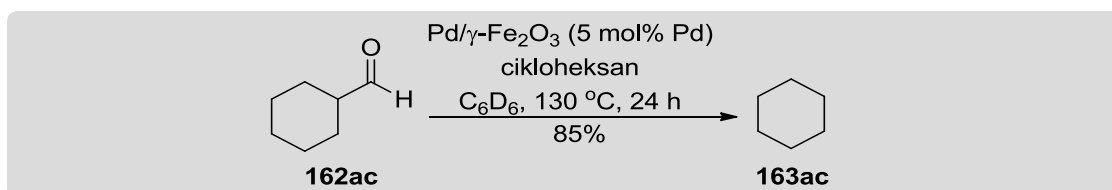
Etilbenzen (**163aa**):

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 6,90\text{-}6,70$ (m, 5H), 2,15 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm.

Stiren (**163ab**):

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 6,90\text{-}6,70$ (m, 5H), 6,28 (dd, $J = 11,0; 17,5$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H) ppm.

Cikloheksan (**163ab**)

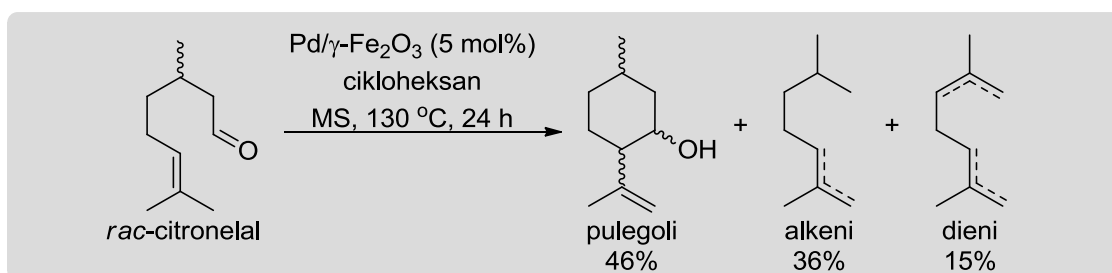


Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **B**, aldehid **162ac** (20 μL , 0,16 mmol) se transformiše u jedinjenje **163ac** (85%), pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (16 mg, 5 mol% Pd). Prinos je određen qNMR spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 1,40$ (s, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): $\delta = 27,2$ ppm.

Dekarbonilovanje citronelala



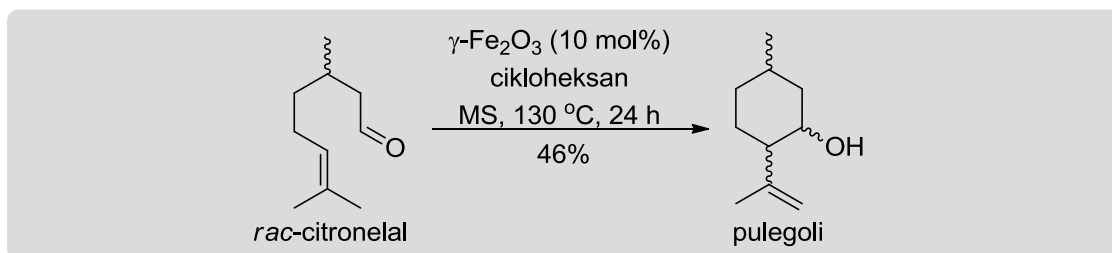
Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, citronelal (40 μL , 0,22 mmol) se transformiše u smešu proizvoda pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (21 mg, 5 mol% Pd). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem metil-benzoata kao internog standarda.

pulegoli: prinos određen pomoću GC-MS 46%, $m/z = 154,0$ $[\text{M}]^+$

alkeni: prinos određen pomoću GC-MS 36%, $m/z = 126,0$ $[\text{M}]^+$

dieni: prinos određen pomoću GC-MS 15%, $m/z = 124,0$ $[\text{M}]^+$

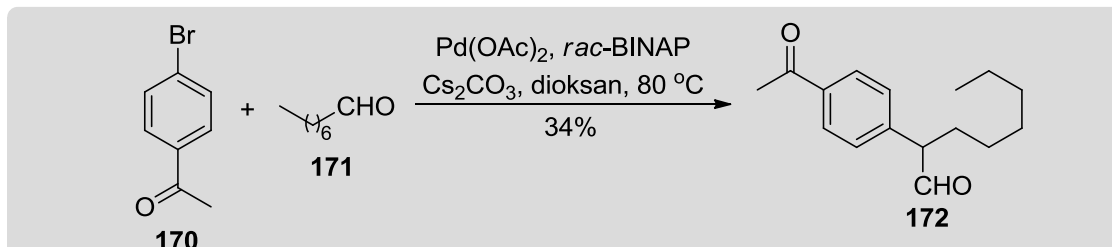
Dobijanje pulegola



U spaljenu reakcionu kivetu sa molekulskim sitima (100 mg, 3-4Å) u atmosferi argona odmeri se racemski citronelal (20 μL , 0,11 mmol), $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (1,8 mg, 10 mol%) i cikloheksan (1 mL). Kiveta se napuni Ar i zatvori septumom. Reakciona smeša se meša 24 sata na 130 °C. Posle hlađenja na sobnu temperaturu, reakciona smeša se dekantuje uz pomoć spoljašnjeg magneta i katalizator se ispere sa CH_2Cl_2 (5 \times 5 mL). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem metil-benzoata kao internog standarda. Utvrđeno je da se dobija smeša izomernih pulegola (46%).

GC-MS: $m/z = 154,0$ $[\text{M}]^+$

2-(4-Acetilfenil)oktanal (**168**)¹²⁶



U spaljenu reakcionu kivetu u atmosferi argona odmeri se $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg, 0,02 mmol, 4 mol%), *rac*-BINAP (20 mg, 0,03 mmol, 6 mol%), Cs_2CO_3 (208 mg, 0,64 mmol) i **170** (106 mg, 0,53 mmol). Atmosfera se ponovo izmeni argonom i u reakcionu sud se doda oktanal **171** (100 μL , 0,64 mmol) i 1,4-dioksan (2 mL) i reakciona smeša se zagreva na 80 °C i na toj temperaturi se meša 9 sati. Posle hlađenja na sobnu temperaturu sadržaj kivete se procedi kroz celit, ispere sa EtOAc (25 mL), a filtrat koncentruje pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (heksan/EtOAc = 9/1). Prinos 45 mg (34%) **172**. Ulje žute boje.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,69$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,60-3,55 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,40-1,15 (m, 8H), 0,90-0,80 (m, 3H) ppm.

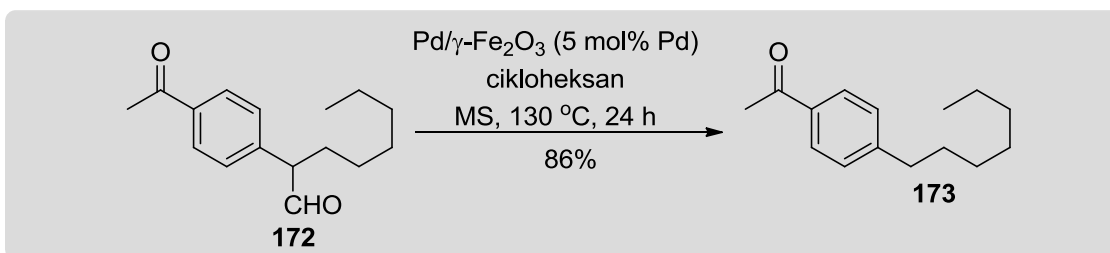
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 200,1; 197,6; 142,0; 136,4; 129,0; 59,1; 31,5; 29,8; 29,0; 27,0; 26,6; 22,5; 14,0$ ppm.

IC (ATR): $\nu = 3401, 2928, 2858, 1683, 1608, 1462, 1415, 1360, 1270$ cm^{-1} .

GC-MS: $m/z = 246.2$ $[\text{M}]^+$

HRMS (HESI): m/z ($[\text{M} + \text{H}]^+$) izračunato $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2$: 247,16980, nađeno 247,16864.

4-*n*-Heptilacetofenon (**173**)¹⁴⁶



Prema opštoj proceduri za dekarbonilovanje **A**, aldehid **172** (20 mg, 0,08 mmol) se transformiše u jedinjenje **173** (15 mg, 86%) pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (8 mg, 5 mol% Pd). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (heksan). Ulje žute boje.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,88$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H), 0,95-0,80 (m, 3H) ppm.

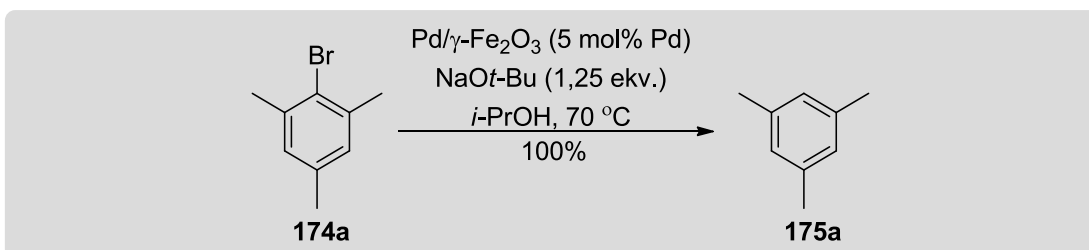
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 197,9; 148,8; 134,9; 128,6; 128,4; 36,0; 31,7; 31,1; 29,2; 29,1; 26,5; 22,6; 14,0$ ppm.

IC (ATR): $\nu = 2956, 2928, 2856, 1684, 1606, 1462, 1412, 1358, 1268, 1182$ cm^{-1} .

GC-MS: $m/z = 218.2$ $[\text{M}]^+$

Opšta procedura za reduktivno dehalogenovanje

Mezitilen (**175a**)

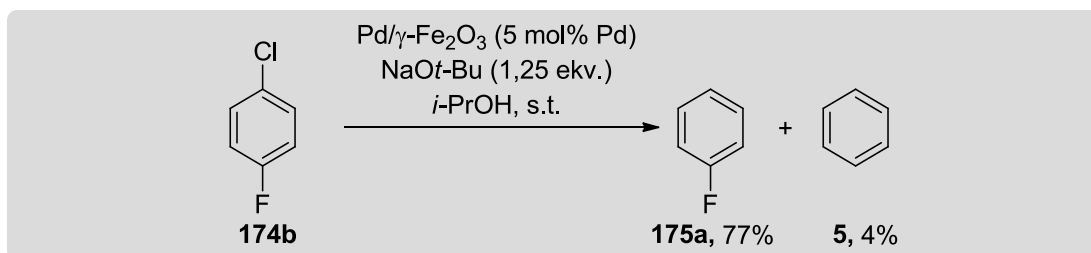


U spaljenu reakcionu kivetu u atmosferi argona odmeri se **174a** (40 μL , 0,26 mmol), $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (25 mg, 5 mol% Pd), NaOt-Bu (31 mg, 0,33 mmol) i *i*-PrOH (1 mL). Kiveta

se napuni Ar i zatvori septumom. Reakciona smeša se meša 12 sati na 70 °C.. Posle hlađenja na sobnu temperaturu reakciona smeša razblaži se H₂O (5 mL) i CH₂Cl₂ (10 mL). Slojevi se razdvoje i vodeni sloj se ekstrahuje CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). U spojene organske slojeve doda se naftalen i smeša se analizira pomoću GC-MS spektroskopije. Prinos 100% **165a**.

GC-MS: $m/z = 120,1$ [M]⁺

Dehalogenovanje 1-hlor-fluorbenzena na sobnoj temperaturi

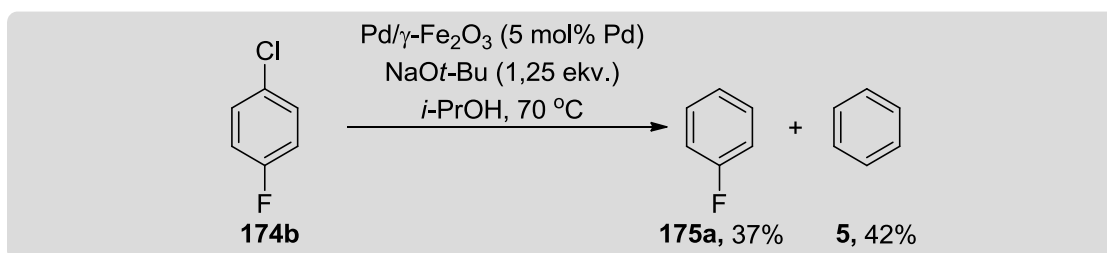


Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **174b** (30 μL, 0,28 mmol) se transformiše u jedinjenja **175a** (77%) i **5** (4%) pomoću Pd/γ-Fe₂O₃ (27 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (34 mg, 0,35 mmol). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

175a: GC-MS: $m/z = 96,1$ [M]⁺

5: GC-MS: $m/z = 78,0$ [M]⁺

Dehalogenovanje 1-hlor-4-fluorbenzena na 70 °C

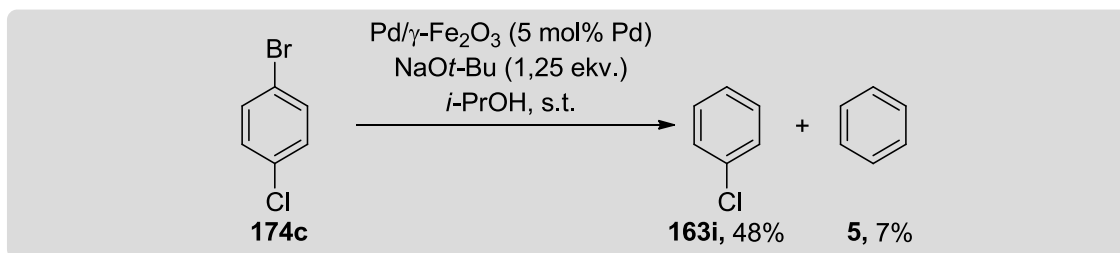


Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **174b** (30 μL, 0,28 mmol) se transformiše u jedinjenja **175a** (37%) i **5** (42%) pomoću Pd/γ-Fe₂O₃ (27 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (34 mg, 0,35 mmol). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

175a: GC-MS: $m/z = 96,1$ [M]⁺

5: GC-MS: $m/z = 78,0$ $[M]^+$

Dehalogenovanje 4-hlor-1-brombenzena na sobnoj temperaturi

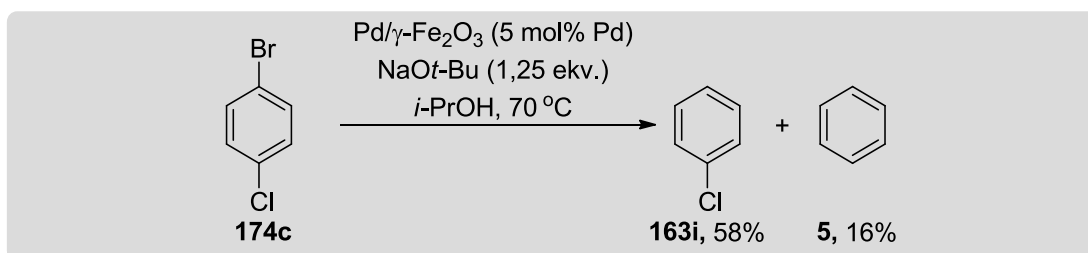


Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **174c** (30 mg, 0,16 mmol) se transformiše u jedinjenja **163i** (48%) i **5** (7%,) pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (15 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (19 mg, 0,19 mmol). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

163i: GC-MS: $m/z = 112,0$ $[M]^+$

5: GC-MS: $m/z = 78,0$ $[M]^+$

Dehalogenovanje 4-hlor-1-brombenzena na 70 °C

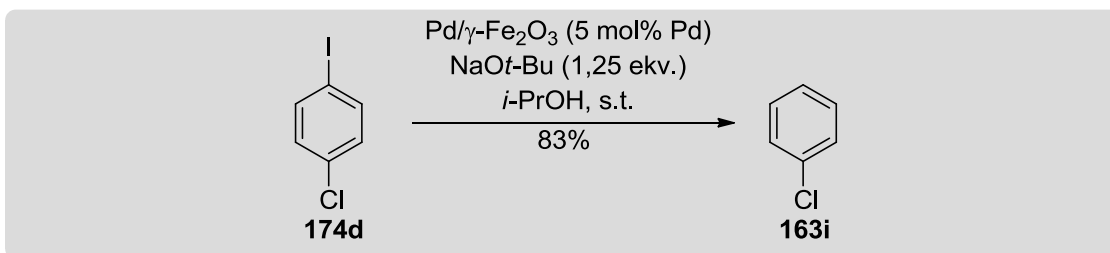


Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **174c** (30 mg, 0,16 mmol) se transformiše u jedinjenja **163i** (58%) i **5** (16%) pomoću $\text{Pd}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (15 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (19 mg, 0,19 mmol). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

163i: GC-MS: $m/z = 112,0$ $[M]^+$

5: GC-MS: $m/z = 78,0$ $[M]^+$

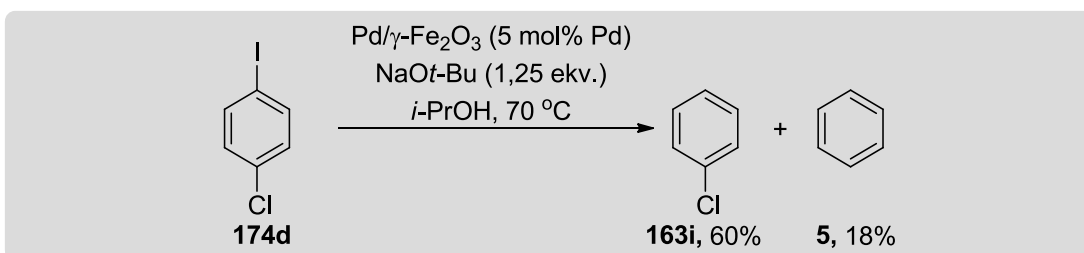
Dehalogenovanje 4-hlor-1-jodbenzena na sobnoj temperaturi



Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **174d** (30 mg, 0,13 mmol) se transformiše u jedinjenje **163i** (83%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (12 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (15 mg, 0,16 mmol). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem metil-benzoata kao internog standarda.

GC-MS: $m/z = 112,0$ [M]⁺

Dehalogenovanje 4-hlor-1-jodbenzena na 70 °C

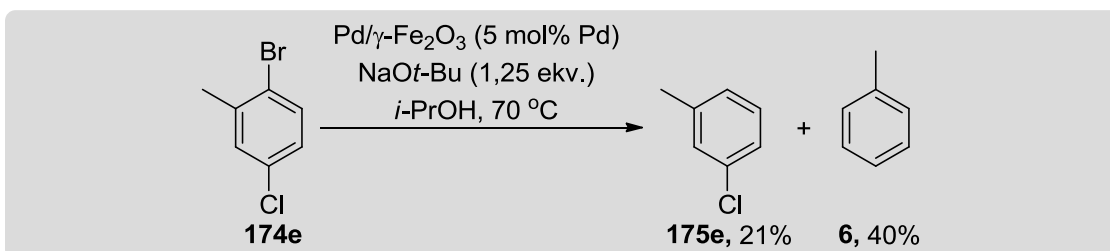


Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **174d** (30 mg, 0,13 mmol) se transformiše u jedinjenja **163i** (60%) i **5** (18%, GC-MS prinos) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (12 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (15 mg, 0,16 mmol). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem metil-benzoata kao internog standarda.

163i: GC-MS: $m/z = 112,0$ [M]⁺

5: GC-MS: $m/z = 78,0$ [M]⁺

Dehalogenovanje 2-brom-5-hlortoluena na 70 °C



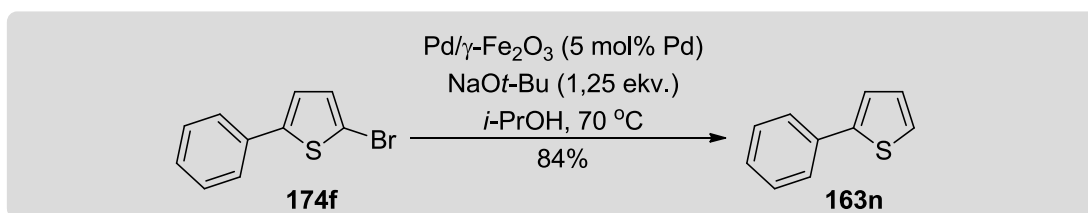
Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **174e** (30 μ L, 0,22

mmol) se transformiše u jedinjenja **175e** (21%) i **6** (40%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (22 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (27 mg, 0,28 mmol). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

174e: GC-MS: $m/z = 126,0$ [M]⁺

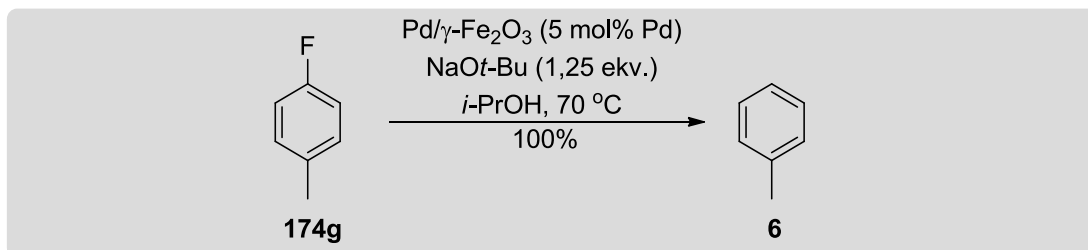
6: GC-MS: $m/z = 91,1$ [M]⁺

2-Feniltiofen (**163n**)



Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **174f** (29 mg, 0,12 mmol) se transformiše u jedinjenje **163n** (16mg, 84%) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (12 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (15 mg, 0,15 mmol). Čist proizvod je dobijen Posle ekstrakcije reakcione smeše i uklanjanja rastvarača isparavanjem pod sniženim pritiskom dobijen je čist proizvod u oblikukristala svetložute boje.

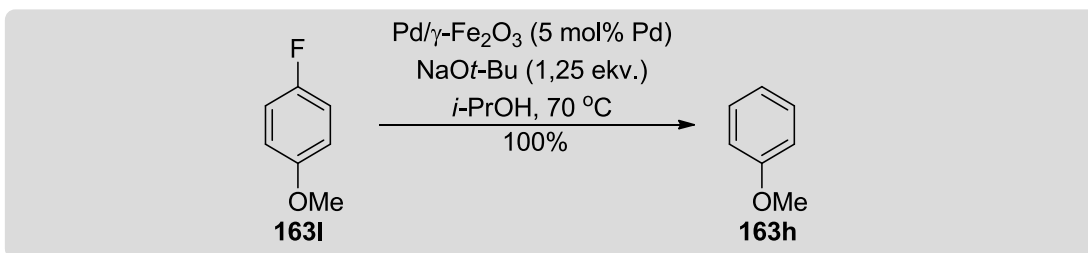
Toluen iz 4-fluortoluena (**6**)



Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **174g** (50 μ L, 0,45 mmol) se transformiše u jedinjenje **6** (100%,) pomoću Pd/ γ -Fe₂O₃ (43 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (54 mg, 0,56 mmol). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda.

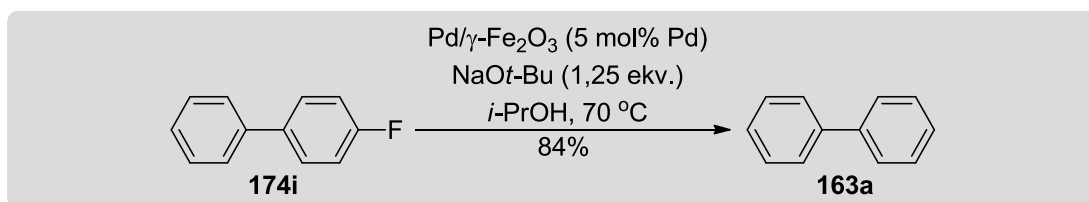
GC-MS: $m/z = 91,0$ [M]⁺

Anizol iz 4-fluoranizola (**163h**)



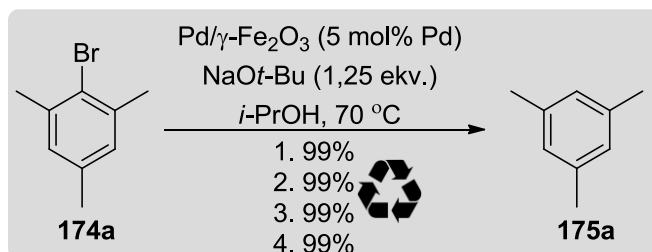
Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **163l** (50 μL , 0,44 mmol) se transformiše u jedinjenje **163h** (100%,) pomoću Pd/ $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (42 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (53 mg, 0,55 mmol). Prinos je određen GC-MS spektroskopijom korišćenjem metil-benzoata kao internog standarda.

Bifenil iz 4-fluor-1,1'-bifenila (**161a**)



Prema opštoj proceduri za reduktivno dehalogenovanje, jedinjenje **174i** (62 mg, 0,36 mmol) se transformiše u jedinjenje **163a** (54 mg, 84%) pomoću Pd/ $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (34 mg, 5 mol% Pd) i NaOt-Bu (43 mg, 0,45 mmol). Posle ekstrakcije reakcione smeše i uklanjanja rastvarača isparavanjem pod sniženim pritiskom dobijen je čist proizvod u obliku bezbojnog praha.

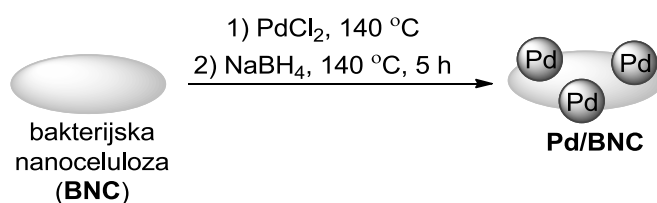
Reciklovanje Pd/ $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$



U spaljenu reakcionu kivetu u atmosferi argona odmeri se **174a** (40 μL , 0,26 mmol), Pd/ $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (25 mg, 5 mol% Pd), NaOt-Bu (31 mg, 0,33 mmol) i *i*-PrOH (1 mL). Kiveta se napuni Ar i zatvori septumom. Reakciona smeša se meša 12 sati na 70 °C. Posle

hlađenja na sobnu temperaturu reakciona smešase dekantuje uz pomoć spoljašnjeg magneta i katalizator se ispere sa CH_2Cl_2 (5×5 mL), apsolutnim etanolom i suši pod sniženim pritiskom na $50\text{ }^\circ\text{C}$ do formiranja suve kompaktne mase. Dobijeni ostatak korišćen je u narednim reakcionim ciklusima, prateći opštu proceduru. Prinosi su određeni GC-MS spektroskopijom korišćenjem naftalena kao internog standarda. 1. ciklus 99%, 2. ciklus 99%, 3. ciklus 99%, 4. ciklus 99% uz korišćenje naftalena kao internog standarda.

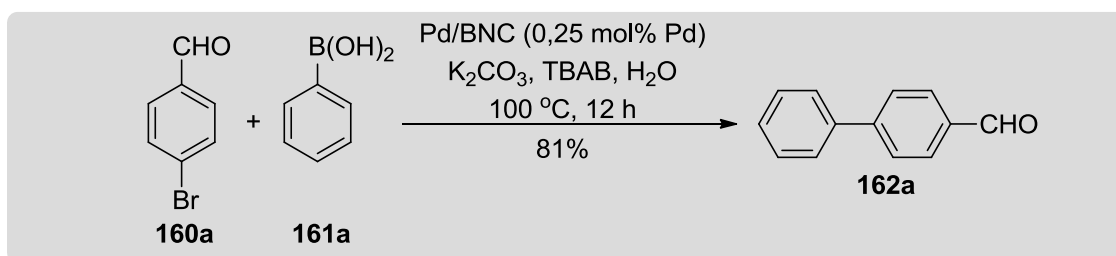
Paladijum na bakterijskoj nanocelulozi (Pd/BNC)¹³¹



U suspenziju **BNC** (44 mg) u vodi (3 mL) doda se PdCl_2 (14,4 mg, 0,082 mmol) i reakciona smeša se meša pola sata na $140\text{ }^\circ\text{C}$. Posle hlađenja na sobnu temperaturu u reakcionu smešu se doda rastvor NaBH_4 (106 mg, 2,8 mmol) u vodi (2 mL) i reakciona smeša se meša (1100 obrtaja/min) 5 sati na $140\text{ }^\circ\text{C}$. Posle hlađenja na sobnu temperaturu, čvrsti ostatak se odvoji centrifugiranjem i ispere sa dejonizovanom vodom (3×15 mL). Posle sušenja pod sniženim pritiskom na $50\text{ }^\circ\text{C}$, dobija se **Pd/BNC** 47 mg.

Opša procedura za Suzuki-Miyaura kuplovanje C

Bifenil (163a)

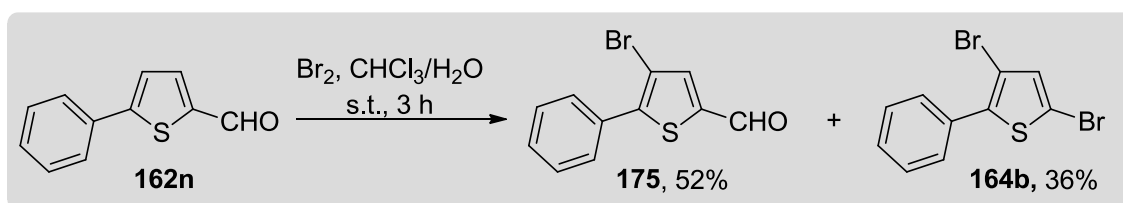


U smešu 4-brombenzaldehyda **160a** (138 mg, 0,74 mmol), K_2CO_3 (308 mg, 2,23 mmol), fenilboronske kiseline **161a** (134 mg, 1,12 mmol) i TBAB (240 mg, 0,74 mmol) u H_2O (5 mL) doda se katalizator **Pd/BNC** (1 mg, 0,25 mol% Pd). Reakciona smeša se meša 12 sati na $100\text{ }^\circ\text{C}$. Posle hlađenja na sobnu temperaturu reakciona smeša se procedi i

katalizator se ispere sa EtOAc i dejonizovanom vodom. Slojevi se razdvoje, organski sloj se ispere zasićenim vodenim rastvorom NaCl, suši iznad anh. Na₂SO₄ i rastvarač se ukoni isparavanjem pod sniženim pritiskom.. Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (n-heksan/ EtOAc = 9/1). Prinos 110 mg (81%) **162a**. Bezbojni prah.

Opšta procedura za dekarbonilativno bromovanje

Dekarbonilativno bromovanje 5-feniltiofen-2-karbaldehida (**162n**)¹³²



U rastvor aldehida **162n** (76 mg, 0,4 mmol) u CHCl₃ (0,7 mL) i H₂O (0,33 mL) doda se rastvor Br₂ (33 μL, 0,64 mmol) u CHCl₃ (0,33 mL). Dobijeni rastvor se meša 3 sata na sobnoj temperaturi. U reakcionu smešu se doda zasićeni vodeni rastvor Na₂S₂O₃ i reakciona smeša, slojevi se razdvoje i vodeni sloj se ekstrahuje CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Spojeni organski slojevi se isperu zasićenim vodenim rastvorom NaHCO₃, zasićenim vodenim rastvorom NaCl i suše iznad anh. Na₂SO₄. Rastvarač se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom. Proizvodi se prečiste „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 95/5 do 9/1).

4-brom-5-feniltiofen-2-karbaldehid (**175**)

Prinos 56 mg (52%) **175**. Amorfna supstance žute boje.

TT = 57-60 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 181,8; 148,1; 141,3; 139,8; 131,8; 129,7; 129,0; 128,8; 108,8 ppm.

IC (ATR): ν = 3310, 3082, 3053, 3026, 2845, 1678, 1645, 1519, 1449, 1430, 1394, 1309, 1226, 1122, 1031, 997, 966, 915, 842, 755 cm⁻¹.

GC-MS: *m/z* = 267,9 [M]⁺ (⁸¹Br)

3,5-Dibrom-2-feniltiofen (**164b**)

Prinos 46 mg (36%) **164b**. Bezbojno ulje.

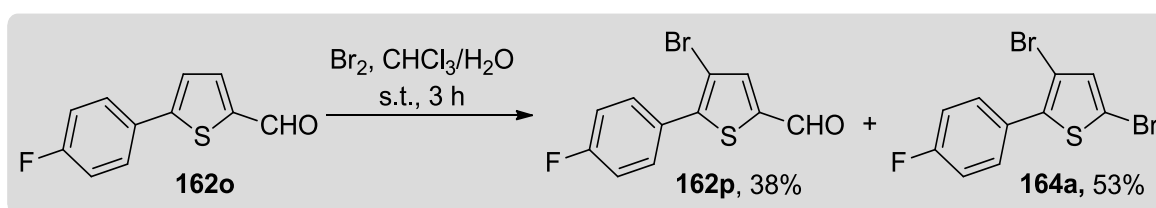
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,60\text{-}7,55$ (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,02 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 140,0$; 133,6; 132,0; 128,9; 128,6; 111,6; 106,7 ppm.

IC (ATR): $\nu = 3096, 3057, 3023, 2953, 2923, 2852, 1597, 1527, 1504, 1486, 1445, 1300, 1130, 982, 819, 756 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS: $m/z = 317,8$ $[\text{M}]^+$

Dekarbonilativno bromovanje 5-(4-fluorfenil)tiofen-2-karbaldhida¹³²



Prema opštoj proceduri za dekarbonilativno bromovanje, jedinjenje **162o** (18 mg, 0,09 mmol) se transformiše u jedinjenja **162p** (9,5 mg, 38%) i **164a** (15,5 mg, 53%) pomoću Br_2 (7 μL , 0,14 mmol). Proizvodi se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (heksan/ $\text{EtOAc} = 95/5$ do $9/1$).

4-Brom-5-(4-fluorfenil)tiofen-2-karbaldhid (**162p**)

TT = 105-110 °C (amorfna supstanca žute boje)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,86$ (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 181,7$; 163,4 (d, $J = 249,1$ Hz); 146,8; 141,4; 139,7; 131,0 (d, $J = 8,1$ Hz); 127,9 (d, $J = 2,8$ Hz); 116,0 (d, $J = 21,6$ Hz); 108,9 ppm.

IC (ATR): $\nu = 3306, 3092, 2923, 2848, 2815, 1894, 1677, 1599, 1524, 1441, 1404, 1313, 1296, 1229, 1158, 1123, 1096, 1013, 971, 847, 824 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS: $m/z = 284,9$ $[\text{M}]^+$

HRMS (HESI): m/z ($[\text{M} + \text{H}]^+$) izračunato za $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrFOS}$: 284,93795, nađeno 284,93698.

3,5-Dibrom-2-(4-fluorfenil)tiofen (**164a**)

TT = 83-84 °C (bezbojna čvrsta supstanca)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,57\text{-}7,51$ (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 1H) ppm.

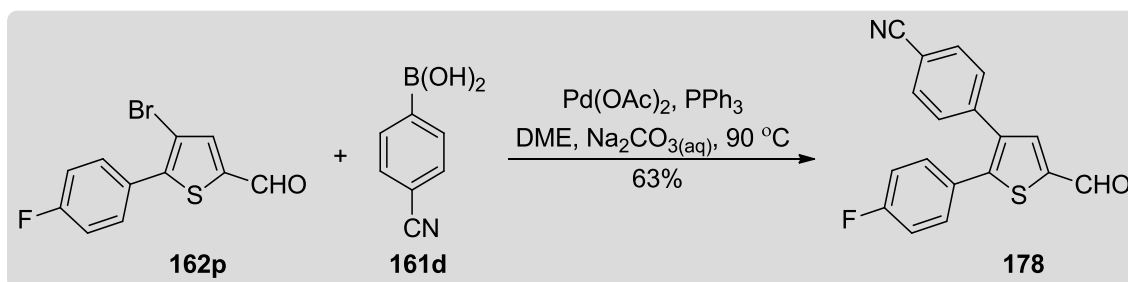
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 162,8$ (d, $J = 248,2$ Hz); 138,8; 133,6; 130,8 (d, $J = 8,1$ Hz); 128,1 (d, $J = 2,6$ Hz); 115,7 (d, $J = 21,6$ Hz); 111,6; 106,9 ppm.

IC (ATR): $\nu = 3194, 3117, 3063, 2921, 2852, 1886, 1735, 1652, 1599, 1535, 1492, 1443, 1403, 1301, 1233, 1153, 1135, 1093, 1012, 980, 953, 836, 804$ cm^{-1} .

GC-MS: $m/z = 335,8$ $[\text{M}]^+$

Opša procedura za Suzuki-Miyaura kuplovanje D.

4-[2-(4-Fluorfenil)-5-formiltiofen-3-il]benzonitril (**178**)¹³²



U rastvor $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,3 mg, 0,019 mmol) u suvom DME (3 mL) doda se PPh_3 (20 mg, 0,077 mmol) i posle 10 minuta mešanja na sobnoj temperaturi u atmosferi argona u rastvor se doda aldehyd **162p** (110 mg, 0,386 mmol) i vodeni rastvora Na_2CO_3 (0,65 mL, 2 M). Posle 5 minuta mešanja na sobnoj temperaturi u reakcionu smesu se doda 4-cijanofenilboronska kiselina **161d** (56,7 mg, 0,39 mmol). Reakciona smesa se zagreje na temperaturu ključanja i na toj temperaturi se meša 12 sati. Posle hlađenja na sobnu temperaturu u rastvor se doda CH_2Cl_2 , dobijena suspenzija se procedi kroz hifl i filtrat se suši iznad anh. Na_2SO_4 . Posle ceđenja rastvarač se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom i sirov proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (heksan/ $\text{EtOAc} = 9/1$). Prinos 75 mg (63%) **178**. Amorfni prah žute boje.

TT = 118-120 $^\circ\text{C}$

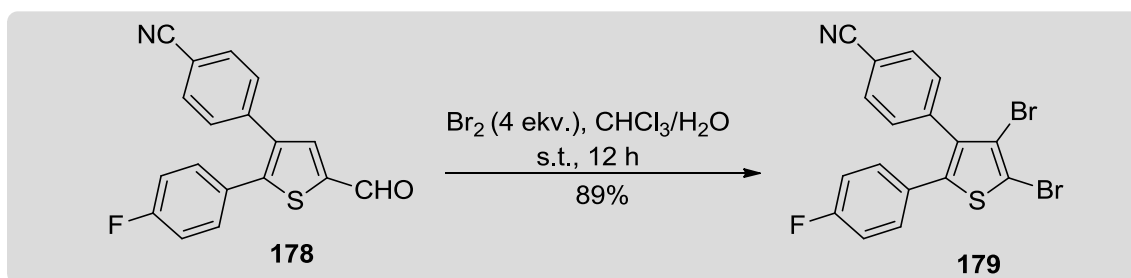
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,93$ (s, 1 H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 182,4$; 163,1 (d, $J = 250,0$ Hz); 148,5; 141,9; 139,4; 138,0; 137,3; 132,4; 131,0 (d, $J = 9,0$ Hz); 129,4; 128,2 (d, $J = 3,6$ Hz); 118,3; 116,1 (d, $J = 21,7$ Hz); 111,3 ppm.

IC (ATR): $\nu = 3306, 3106, 3060, 2858, 2822, 2224, 1926, 1671, 1602, 1542, 1509, 1445, 1222, 1168, 869, 839, 815$ cm^{-1} .

HRMS (HESI): m/z ($[\text{M} + \text{H}]^+$) izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FNOS}$: 308,05399, nađeno 308,05345.

4-[4,5-Dibrom-2-(4-fluorfenil)tiofen-3-il]benzonitril (**179**)¹³²



Prema opštoj proceduri za dekarbonilativno bromovanje jedinjenje **178** (38 mg, 0,11) transformiše se u jedinjenje **179** (41 mg, 89%) pomoću Br_2 (22 μL , 0,42 mmol). Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (heksan). Amorfní prah žute boje.

TT = 183-185 °C

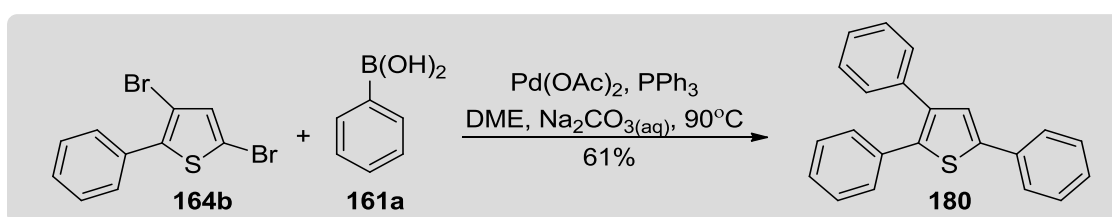
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 162,8 (d, J = 249,1 Hz); 141,0; 139,7; 136,2; 132,2; 131,4; 130,7 (d, J = 8,1 Hz); 128,2 (d, J = 2,8 Hz); 118,5; 116,3; 116,0 (d, J = 21,6 Hz), 112,0; 111,2 ppm.

IC (ATR): ν = 3074, 2924, 2854, 2233, 1603, 1532, 1507, 1489, 1221, 1185, 1160, 1142, 1102, 1022, 1004, 908, 880, 833, 814 cm^{-1} .

GC-MS: m/z = 436,9 $[\text{M}]^+$

2,3,5-Trifeniltiofen (**180**)¹⁴⁷



Prema opštoj proceduri za Suzuki-Miyaura kuplovanje **C**, jedinjenje **164b** (25 mg, 0,08 mmol) se transformiše u jedinjenje **180** (15 mg, 61%) pomoću fenilboronske kiseline **161b** (23 mg, 0,19 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,1 mg, 0,005 mmol), PPh_3 (5,1 mg, 0,019 mmol) i Na_2CO_3 (0,5 mL, 2 M). Reakcija se prekine posle 12 sati mešanja na 90 °C. Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO_2 (heksan/EtOAc = 95/5). Amorfní prah žute boje.

TT = 111-116 °C

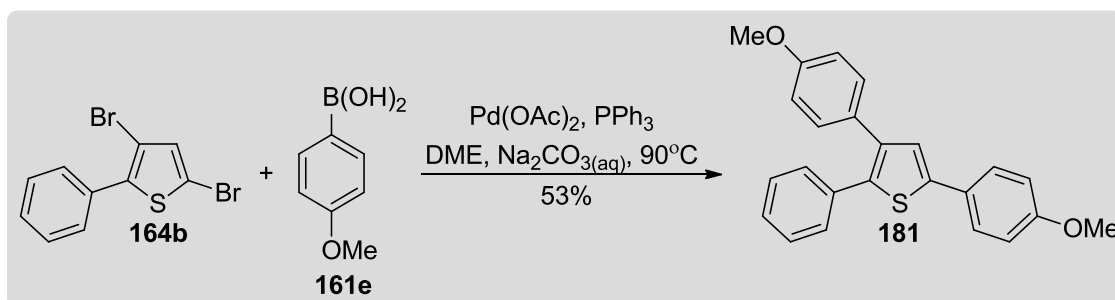
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,68-7,62 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,35-7,24 (m, 11H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 142,6; 139,0; 138,0; 136,6; 134,2; 134,1; 129,2; 129,1; 128,9; 128,5; 128,4; 127,6; 127,4; 127,0; 126,5; 125,6 ppm.

IC (ATR): ν = 3059, 3025, 2924, 2853, 1726, 1670, 1598, 1485, 1446, 1252, 1073, 1029, 916, 846, 757 cm⁻¹.

GC-MS: *m/z* = 312,1 [M]⁺

3,5-Bis(4-metoksifenil)-2-feniltiofen (**181**)¹⁴⁸



Prema opštoj proceduri za Suzuki-Miyaura kuplovanje **C**, jedinjenje **164b** (37 mg, 0,12 mmol) se transformiše u jedinjenje **181** (23 mg, 53%) pomoću 4-metoksifenilboronske kiseline **161e** (44 mg, 0,29 mmol), Pd(OAc)₂ (1,5 mg, 0,007 mmol), PPh₃ (7,5 mg, 0,028 mmol) i Na₂CO₃ (0,4 mL, 2 M). Reakcija se prekine posle 12 sati mešanja na 90 °C. Proizvod se prečisti „flash” (Lobar) hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 95/5). Amorfni prah narandaste boje.

TT = 87-93 °C

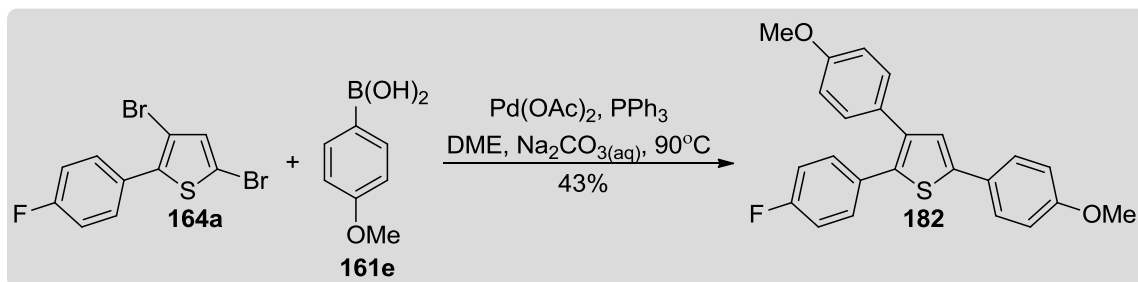
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,60-7,54 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 6H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 159,3; 158,6; 142,3; 138,5; 136,2; 134,5; 130,1; 129,2; 129,1; 128,4; 127,2; 127,0; 126,9; 125,5; 114,3; 113,8; 55,4; 55,2 ppm.

IC (ATR): ν = 3059, 3044, 3000, 2964, 2932, 2837, 1606, 1503, 1458, 1293, 1250, 1176, 1113, 1030, 821, 761 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* ([M + H]⁺) izračunato za C₂₄H₂₁O₂S: 373,12568, nađeno 373,12744

2-(4-Fluorfenil)-3,5-bis(4-metoksifenil)tiofen (**182**)¹³²



Prema opštoj proceduri za Suzuki-Miyaura kuplovanje **C**, jedinjenje **164a** (60 mg, 0,18 mmol) se transformiše u jedinjenje **182** (30 mg, 43%) pomoću 4-metoksifenilboronske kiseline **161e** (65 mg, 0,43 mmol), Pd(OAc)₂ (2,4 mg, 0,01 mmol), PPh₃ (12 mg, 0,044 mmol) i Na₂CO₃ (0,5 mL, 2 M). Reakcija se prekine posle 12 sati mešanja na 90 °C. Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 95/5). Žuto ulje.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,58-7,53 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 4H), 6,87-6,82 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm.

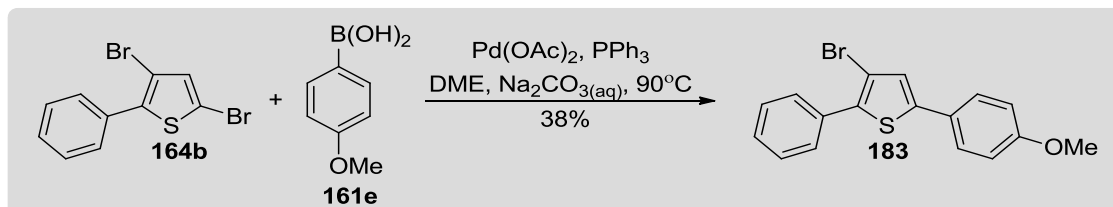
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162,1 (d, *J* = 245,5 Hz); 159,4; 158,7; 142,3; 138,6; 134,9; 130,8 (d, *J* = 7,2 Hz); 130,6 (d, *J* = 3,6 Hz); 130,1; 128,9; 126,9; 125,4; 115,4 (d, *J* = 21,6 Hz); 114,4; 113,9; 55,4; 55,2 ppm.

IC (ATR): ν = 3001, 2957, 2922, 2840, 1734, 1675, 1606, 1575, 1552, 1502, 1462, 1294, 1252, 1178, 1034, 830, 738 cm⁻¹.

GC-MS: *m/z* = 390,1 [M]⁺

HRMS (ESI): *m/z* ([M + H]⁺) izračunato za C₂₄H₁₉FO₂S: 390,10843, nađeno 390,11016

3-Brom-5-(4-metoksifenil)-2-feniltiofen (**183**)¹³²



Prema opštoj proceduri za Suzuki-Miyaura kuplovanje **C**, jedinjenje **164b** (60 mg, 0,19 mmol) se transformiše u jedinjenje **183** (25 mg, 38%) pomoću 4-metoksifenilboronske kiseline **161e** (29 mg, 0,19 mmol), Pd(OAc)₂ (1,3 mg, 0,006 mmol), PPh₃ (6 mg, 0,023 mmol) i Na₂CO₃ (0,5 mL, 2 M). Reakcija se prekine posle 12 sati mešanja na 90 °C.

Proizvod se prečisti reverzno faznom preparativnom TLC (MeCN). Amorfni prah žute boje.

TT = 89-92 °C

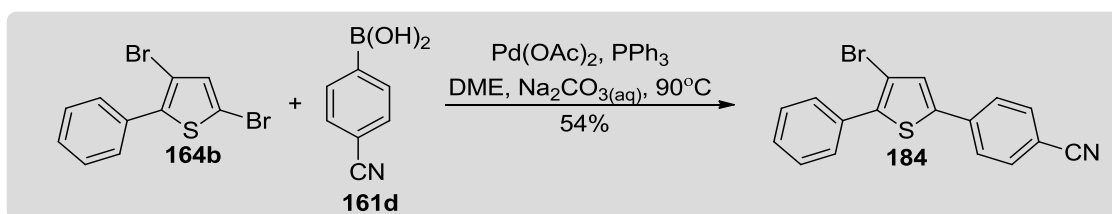
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,72-7,67 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 3,84 (s, 3H)ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 159,8; 143,2; 136,2; 132,9; 128,8; 128,5; 128,1; 126,8; 126,4; 126,0; 114,4; 107,7; 55,4 ppm.

IC (ATR): ν = 3052, 2999, 2960, 2925, 2842, 1725, 1603, 1573, 1511, 1488, 1457, 1284, 1250, 1179, 1112, 1032, 825, 761 cm⁻¹.

GC-MS: *m/z* = 346,0 [M]⁺ (⁸¹Br)

4-(4-Brom-5-fenil-2-tienil)benzonitril (**184**)¹³²



Prema opštoj proceduri za Suzuki-Miyaura kuplovanje **C**, jedinjenje **164b** (85 mg, 0,27 mmol) se transformiše u jedinjenje **184** (49 mg, 54%) pomoću 4-cijanofenilboronske kiseline **161d** (39 mg, 0,27 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,013 mmol), PPh₃ (14 mg, 0,05 mmol) i Na₂CO₃ (0,5 mL, 2 M). Reakcija se prekine posle 12 sati mešanja na 90 °C. Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 9/1). Amorfni prah žute boje.

TT = 110-112 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,70-7,60 (m, 6H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,34 (s, 1H) ppm.

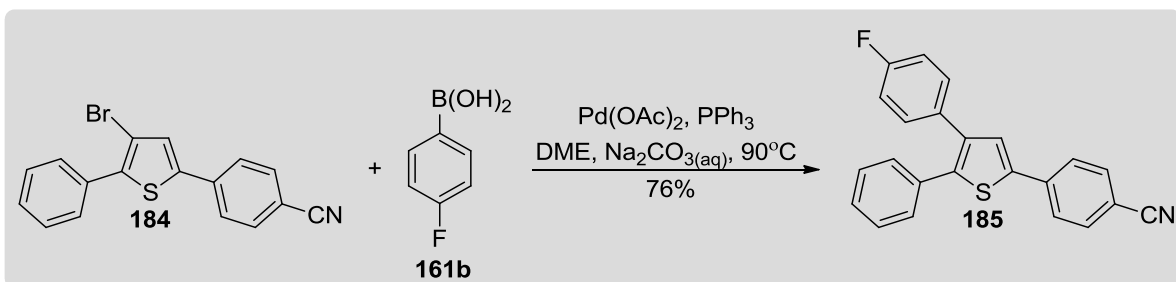
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 140,5; 139,6; 137,2; 132,8; 132,2; 129,3; 128,8; 128,7; 128,6; 125,6; 118,5; 111,2; 108,5 ppm.

IC (ATR): ν = 3056, 2958, 2925, 2855, 1724, 1668, 1603, 1487, 1451, 1331, 1309, 1181, 972, 822, 758 cm⁻¹.

GC-MS: *m/z* = 340,9 [M]⁺ (⁸¹Br)

HRMS (ESI): *m/z* ([M + H]⁺) izračunato za C₁₇H₁₁BrNS: 339,97901, nađeno 339,97773

4-[3-(4-Fluorfenil)-5-fenil-2-tienil]benzonitril (**185**)¹³²



Prema opštoj proceduri za Suzuki-Miyaura kuplovanje **C**, jedinjenje **184** (27 mg, 0,08 mmol) se transformiše u jedinjenje **185** (22 mg, 76%) pomoću 4-fluorfenilboronske kiseline **161b** (13 mg, 0,095 mmol), Pd(OAc)₂ (0,7 mg, 0,003 mmol), PPh₃ (3,4 mg, 0,013 mmol) i Na₂CO₃ (0,3 mL, 2 M). Reakcija se prekine posle 12 sati mešanja na 90 °C. Proizvod se prečisti „dry-flash” hromatografijom na stubu SiO₂ (heksan/EtOAc = 95/5 do 9/1). Amorfni prah žute boje.

TT = 99-100 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,74-7,65 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 4H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162,1 (d, *J* = 245,5 Hz); 140,4; 140,1; 138,4; 138,2; 133,4; 132,8; 132,0 (d, *J* = 2,7 Hz); 130,6 (d, *J* = 8,1 Hz); 129,1; 128,7; 128,2; 128,1; 125,7; 118,8; 115,5 (d, *J* = 21,6 Hz); 110,7 ppm.

IC (ATR): ν = 3060, 2958, 2922, 2853, 2225, 1600, 1546, 1499, 1438, 1406, 1214, 1179, 1156, 823, 760 cm⁻¹.

GC-MS: *m/z* = 355,1 [M]⁺ (⁸¹Br)

HRMS (ESI): *m/z* ([M + H]⁺) izračunato za C₂₃H₁₅FNS: 356,09037, nađeno 356,09103

5. Zaključak

U okviru ove doktorske disertacije sintetisani i okarakterisani su katalizatori **Pd/ γ -Fe₂O₃** i **Pd/BNC** koji su upotrebljeni u reakciji dekarbonilovanja aromatičnih i heteroaromatičnih aldehida, dok je katalizator **Pd/ γ -Fe₂O₃** upotrebljen i u reakciji reduktivnog dehalogenovanja. Ispitana je efikasnost odvajanja katalizatora iz reakcione smeše i njegova ponovna upotreba u gore pomenutim transformacijama. Takođe, istražena je reakcija dekarbonilativnog bromovanja derivata tiofen-2-karbaldehida i njena primena u sintezi 2,3,5-triariltiofena. Istovremeno, ispitan je mehanizam reakcija dekarbonilovanja i dekarbonilativnog bromovanja upotrebom eksperimentalnih i instrumentalnih metoda i tehnika.

Dekarbonilovanje aldehida

Dekarbonilovanje aldehida jedna je od najvažnijih reakcija tokom deoksigenacije biomase i dobijanja biogoriva i industrijski važnih jedinjenja. U novijoj literaturi može se pronaći značajan broj radova koji opisuju razvoj novih i unapređenje starih metoda za efikasno izvođenje reakcije dekarbonilovanja u skladu sa principima zelene hemije.

Istraživanje smo započeli optimizacijom reakcionih uslova na bifenil-4-karbaldehidu **162a** kao model supstratu. Odgovarajući proizvod dekarbonilovanja **163a** dobijen je u visokom prinosu upotrebom **Pd/ γ -Fe₂O₃** (5 mol% [Pd]) i molekulskih sita u cikloheksanu na 130 °C. Optimizovani reakcioni uslovi primenjeni su na seriju različito susptituisanih benzaldehida kao i na heteroaromatične aldehide sa azotom, sumporom i kiseonikom kao heteroatomom. U većini primera proizvod je dobijen u dobrom do visokom prinosu izuzev supstrata koji su sadržali atom broma kao supstituent. U tim slučajevima nije došlo do konverzije u proizvod zbog dezaktiviranja katalizatora uzrokovanog oksidativnom-adicijom paladijuma na reaktivnu C-Br vezu. Istraživanje je prošireno i na nekoliko alifatičnih aldehida kod kojih je primećena i sporedna reakcija retro-hidroformilovanja. Studija recikliranja katalizatora urađena je na 4-*terc*-butilbenzaldehidu **162d**. Podaci dobijeni na osnovu GC-MS spektroskopske analize

ukazuju na to da se katalizator može upotrebiti u četiri uzastopne, reakcije bez značajnog gubitka katalitičke aktivnosti.

Na osnovu rezultata dobijenih tokom ispitivanja reakcionog mehanizma, zaključeno je da se vodonik vezan direktno za karbonilni ugljenik aldehida ugrađuje u proizvod, a karbonilna grupa izdvaja u vidu ugljen-monoksid iz reakcione smeše. Takođe na osnovu dodatnog eksperimenta (u literaturi poznatog kao „radical clock” eksperiment) može se zaključiti da se reakcija ne odvija slobodno radikalskim mehanizmom.

Osim **Pd/ γ -Fe₂O₃** sintetisan je i okarakterisan i katalizator **Pd/BNC**. Nažalost sintetisani katalizator **Pd/BNC** nije bio efikasan u reakciji dekarbonilovanja aldehida.

Reduktivno dehalogenovanje

Stečeno saznanje tokom studije dekarbonilovanja, da prisustvo broma u molekulu inhibira reakciju dekarbonilovanja, primenili smo u reakciji reduktivnog dehalogenovanja. Pod optimizovanim uslovima pomoću **Pd/ γ -Fe₂O₃** (5 mol% [Pd]), NaO*t*-Bu u *i*-PrOH na 70 °C 2-brommezitilen **174a** transformisan je u debromovani proizvod mezitilen **175a** u kvantitativnom prinosu. Opisani reakcioni uslovi primenjeni su na nekoliko derivata benzena supstituisanih sa različitim atomima halogena u cilju ispitivanja selektivnosti reakcije. Najbolja selektivnost uočena je kod 1-jod-4-hlorbenzena **174d** gde je na sobnoj temperaturi selektivno uklonjen atom joda u prisustvu atoma hlora u prinosu od 83%. Metodologiju smo uspešno primenili i u reakciji defluorovanja elektron bogatih arilfluorida. Recikliranje katalizatora je urađeno i u reakciji reduktivnog dehalogenovanja upotrebom 2-brommezitilena kao supstrata. Posle četiri uzastopna reakciona ciklusa nije primećen značajan gubitak katalitičke aktivnosti **Pd/ γ -Fe₂O₃**.

Dekarbonilativno bromovanje

U trećem delu ove disertacije ispitana je reakcija dekarbonilativnog bromovanja derivata 5-ariltiofen-2-karbaldehida. Prilikom pokušaja bromovanja aldehida **162n** i **162o** pored očekivanog proizvoda bromovanja u položaju C3 došlo je i do reakcije dekarbonilativnog bromovanja pri čemu su nastali dekarbonilovani dibromovani proizvodi **164a** i **164b**. Nakon detaljnog ispitivanja mehanizma upotrebom

eksperimentalnih i instrumentalnih tehnika došli smo do zaključka da je za pomenutu transformaciju neophodno prisustvo vode u reakcionoj smeši kao i da karbonilna grupa napušta molekul u obliku mravlje kiseline što je i potvrđeno ^1H NMR spektroskopijom. Takođe, utvrđeno je da elektronski efekti supstituenata imaju veliki uticaj na ishod reakcije.

Dibromide dobijene reakcijom dekarbonilativnog bromovanja iskoristili smo za sintezu 2,5-diaril-3-bromtiofena i 2,3,5-triariltiofena pomoću Suzuki-Miyaura ukrštenog kuplovanja.

6. Summary

In this dissertation we report the synthesis and characterization of palladium based catalysts **Pd/ γ -Fe₂O₃** and **Pd/BNC** and their application in the decarbonylation of aromatic and heteroaromatic aldehydes, as well as, in the reductive dehalogenation reaction. Separation and reusability of **Pd/ γ -Fe₂O₃** in these transformations were also investigated. The reaction of decarbonylative bromination of thiophene-2-carbaldehyde derivatives and its application in the synthesis of 2,3,5-triarylthiophene was then investigated. By combining experimental and computational methods, the mechanism of decarbonylative bromination reaction was also examined.

Decarbonylation of aldehydes

The decarbonylation reaction is one of the most important processes in biomass deoxidation and the production of biofuels and industrially important chemicals. In recent literature, a significant number of scientific papers that describe the development of new and the improvement of old methods for effective decarbonylation of aldehydes has been reported.

We started our research by optimizing the reaction conditions on biphenyl-4-carbaldehyde **163a** as a model substrate. The highest yield of the decarbonylated product was obtained using 5 mol% of **Pd/ γ -Fe₂O₃** in the presence of molecular sieves in cyclohexane at 130 °C. Under optimized reaction conditions, a series of substituted benzaldehydes and heteroaromatic aldehydes with different heteroatoms were transformed to decarbonylated products in good yields. Interestingly, in the case of halogen-substituted aryl aldehydes as starting materials, there was no product formation. These results indicate that the oxidative addition of palladium on carbon-halogen bonds is more favorable than its addition on the C(O)-H bond. We also expanded the research to several aldehydes having alpha and beta hydrogen atoms. In these cases, the reaction of retro-hydroformylation was also observed. A catalyst recycling study was performed on 4-tert-butylbenzaldehyde **162d**. The data obtained from GC-MS analysis indicate that the catalyst can be used in four consecutive reactions without the loss of catalytic activity.

Based on results obtained during the investigation of the reaction mechanism, we concluded that the hydrogen atom bound to the carbonyl group of the aldehyde is incorporated into the product while the carbonyl carbon atom is incorporated into carbon monoxide.

In addition the **Pd/BNC** catalyst was also synthesized and characterized. Unfortunately, the synthesized **Pd/BNC** catalyst was not effective in the reaction of decarbonylation of aldehydes.

Reductive dehalogenation

The observation that the presence of bromine in the molecule inhibits the decarbonylation of aldehydes was applied in the reductive dehalogenation reaction. Using 5 mol% of **Pd/ γ -Fe₂O₃**, and NaO*t*-Bu in *i*-PrOH at 70 °C, 2-bromomesitylene **174a** was transformed into the dehalogenation product mesitylene **175a** in quantitative yield. The optimized reaction conditions were applied to several halogen-substituted benzenes with different halogen atoms in order to investigate the selectivity of the reaction. The best selectivity was observed with 1-iodo-4-chlorobenzene **174d**, where the iodine atom was selectively removed at room temperature in the presence of the chlorine atom to give chlorobenzene in 83% yield. We successfully applied this methodology in the defluorination of electron rich aryl fluorides. A catalyst recycling study was performed on 2-bromomethylene **174a**. Data obtained from GC-MS analysis indicate that the catalyst can be used in four consecutive reactions without loss of yield.

Decarbonylative bromination

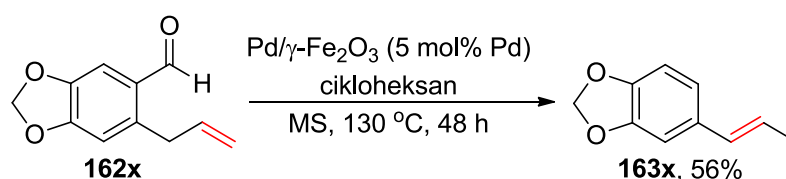
In the third part of this dissertation, the decarbonylative bromination of the 5-arythiophene-2-carbaldehyde derivatives was investigated. During the bromination of aldehydes **162n** and **162o**, we have observed dibromination products **164a** and **164b**, neither of them containing the aldehyde group. After detailed investigation of reaction mechanisms by combining experimental and instrumental methods, we concluded that the presence of water is necessary for the success of the decarbonylation reaction. Based on ¹H NMR spectroscopy, it was concluded that during the decarbonylation reaction, the aldehyde group was converted into formic acid.

Finally, the dibromides obtained by the reaction of decarbonylative bromination were used for the synthesis of 2,5-diaryl-3-bromothiophenes and 2,3,5-triarylthiophenes using the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction.

7. Prilog

7.1. Određivanje strukture jedinjenja 163x

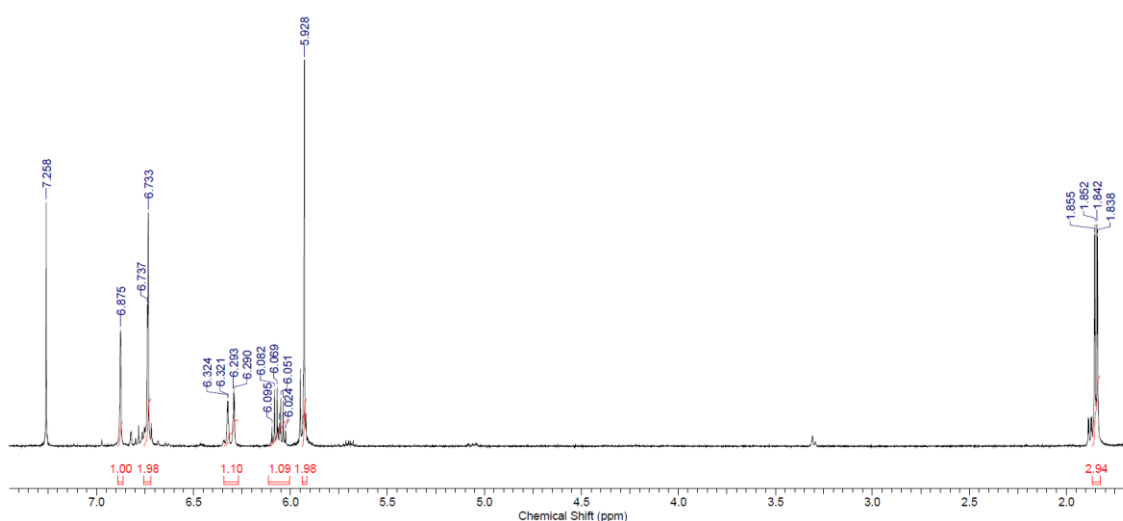
Prilikom dekarbonilovanja aldehida **162x** dobijen je proizvod **163x** kod koga je pod primenjenim reakcionim uslovima došlo do izomerizacije dvostuke veze. Struktura proizvoda određena je analizom spektara dobijenih pomoću 1D i 2D NMR spektroskopskih tehnika, kao i masenog spektra.



Shema P1. Sinteza jedinjenja **163x**.

7.1.1. Analiza ¹H i COSY spektra

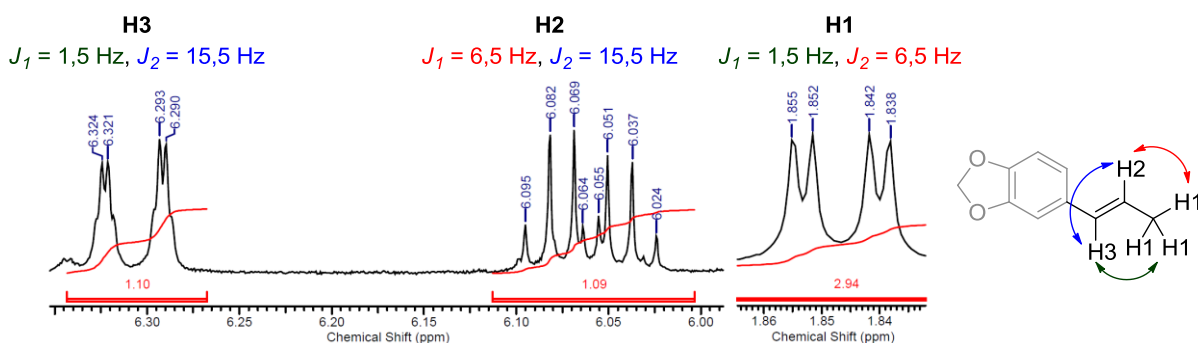
Potvrđivanje strukture jedinjenja **163x** započeli smo analizom ¹H NMR spektra koji je prikazan na slici P1.



Slika P1. ¹H NMR spektar jedinjenja **163x**.

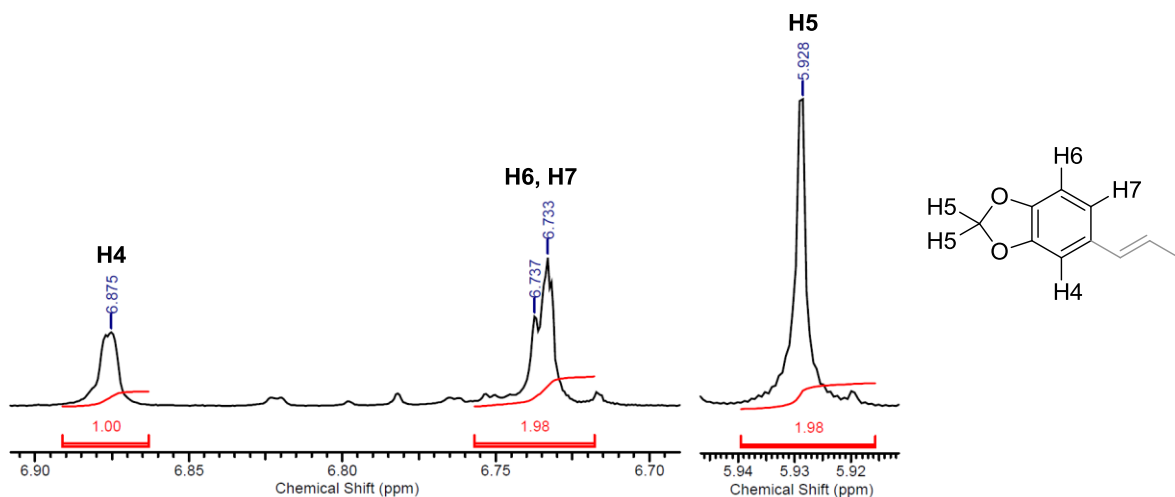
Signal u delu spektra u kojem se nalaze alifatični vodonikovi atomi ima integral tri i potiče od CH₃ grupe. Oblik signala koji je dublet dubleta sa konstantama kuplovanja 1,5 Hz i 6,5 Hz posledica je sprezanja sa dva različita vodonikova atoma u susedstvu. Dublet kvarteta i dublet dubleta koji se nalaze između 6,0 - 6,5 ppm i imaju integral jedan potiču od vodonika sa dvostruke veze. Dublet kvarteta potiče od vodonika H2 i

ima konstantu kuplovanja 6,5 Hz zbog spreznjanja sa H1 vodikovima, dok atom H3 zbog veće udaljenosti ima nižu konstantu kuplovanja sa atomima H1 (1,5 Hz). Na osnovu vrednosti konstante kuplovanja između atoma H2 i H3 koja iznosi 15,5 Hz, može se zaključiti da je geometrija dvostruke veze *trans*, odnosno *E* po novijoj nomenklaturi (slika P2).



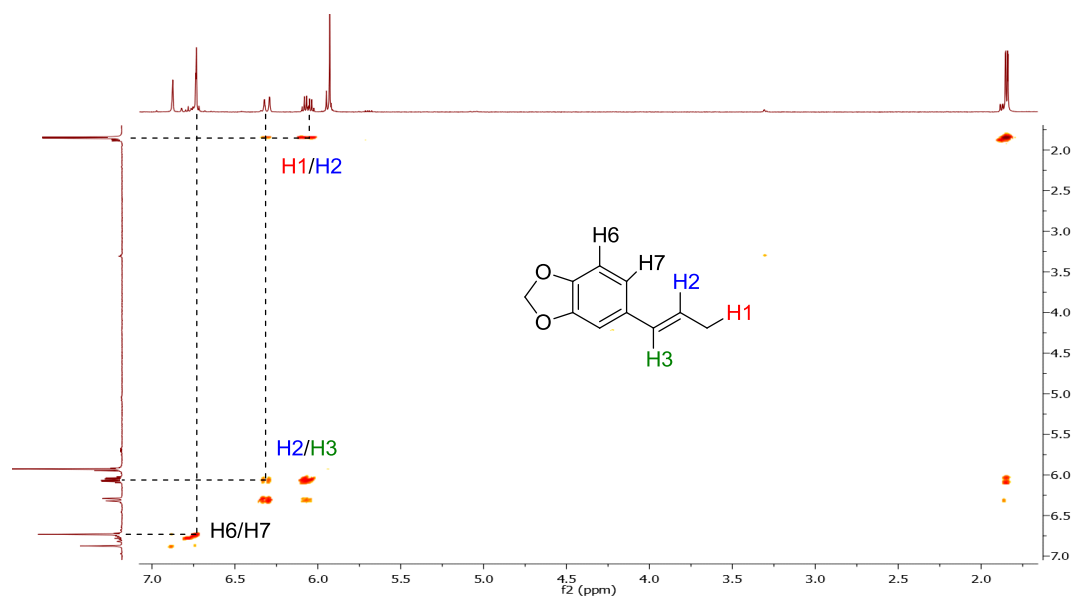
Slika P2.

Vodonikovi atomi H5 imaju integral dva i u susedstvu nemaju druge vodonikove atome pa u spektru daju singlet. Takođe, njihovo visoko hemijsko pomeranje (5,93 ppm) ukazuje na to da su vezani za elektronegativne atome kiseonika. Signali protona H6 i H7 imaju bliska hemijska pomeranja i u spektru daju multiplet sa integralom dva. Atom H4 u susedstvu takođe nema druge vodonikove atome, pa u spektru daje singlet sa integralom jedan na hemijskom pomeranju 6,88 ppm (slika P3).



Slika P3.

Iz COSY^{xiv} 2D spekta, može se zaključiti da su vodonikovi atomi H1 i H2, kao i vodonikovi atomi H2 i H3 vezani za susedne ugljenikove atome, što je dodatna potvrda analize urađene na osnovu ¹H NMR spektra. Odgovarajući COSY spektar prikazan je na slici P4.



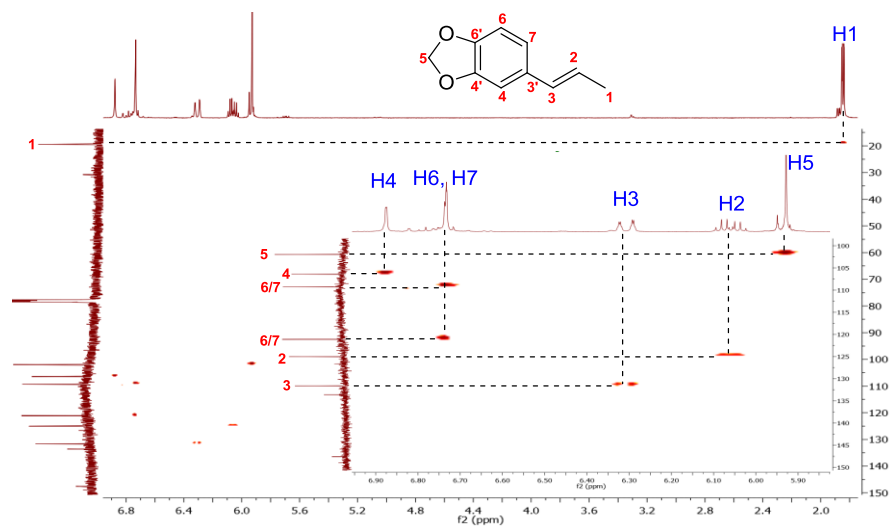
Slika P4. COSY spektar jedinjenja **163x**.

7.1.2. Analiza HSQC spektra

Pomoću HSQC^{xv} spektra, koji prikazuju sprežanja kroz jednu vezu atoma vodonika sa atomima ugljenika za koji su direktno vezani, dodeljeni su odgovarajući signali atomima C1, C2, C3, C4 i C5. Analiza HSQC spektra prikazana je na slici P5.

^{xiv} eng. Correlation spectroscopy

^{xv} eng. Heteronuclear single quantum correlation

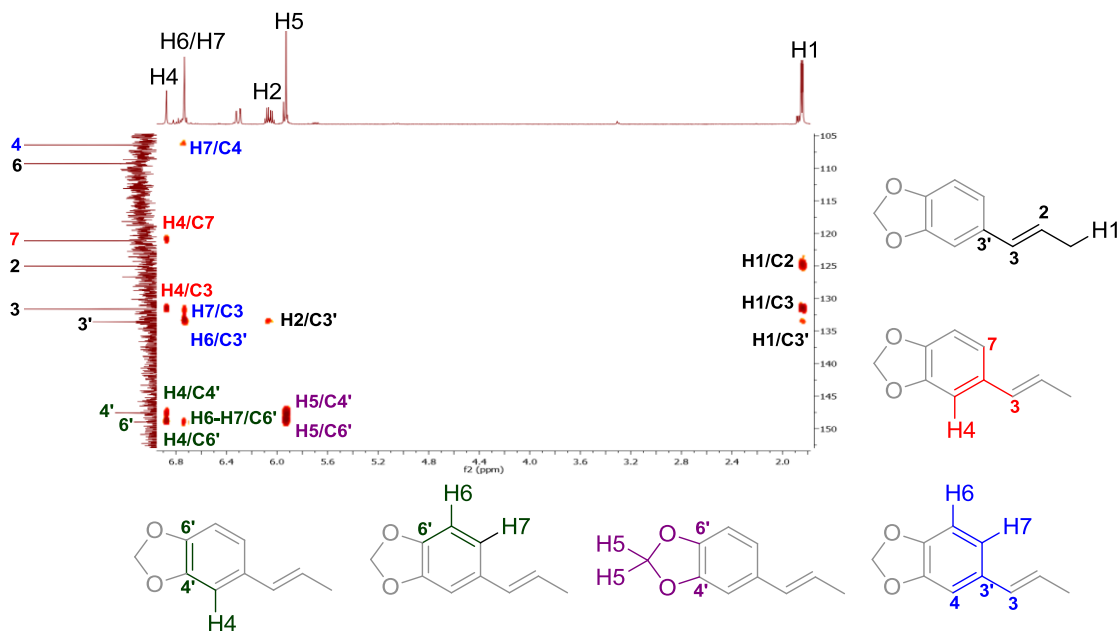


Slika P5. HSQC spektar jedinjenja **163x**.

Imajući u vidu da se signali od vodonikovih atoma H6 i H7 preklapaju u ^1H NMR spektru, nije moguće sa sigurnošću razlikovati signale ugljenikovih atoma za koje su direktno vezani pomoću HSQC spektra.

7.1.3. Analiza HMBC spektra

Asigniranje C6 i C7, kao i kvaternernih ugljenikovih atoma urađeno je analizom HMBC^{xvi} spektra, koji prikazuju sprežanja atoma vodonika sa atomima ugljenika u susedstvu (slika P6).

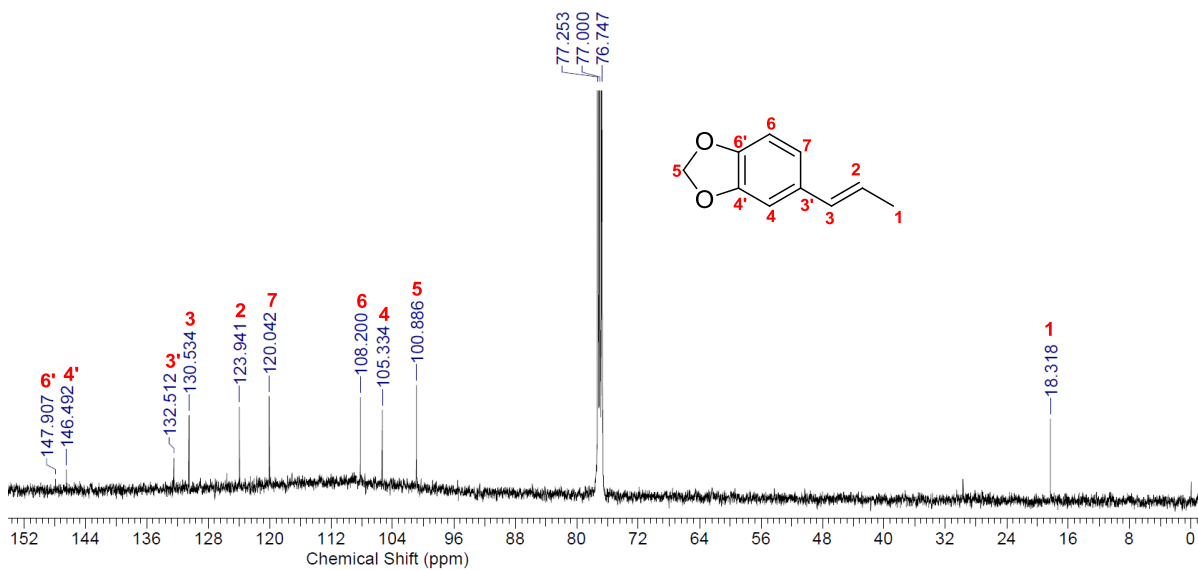


Slika P6. HMBC spektar jedinjenja 163x.

Ugljenikov atom C7 identifikovan je na osnovu sprežanja preko tri veze sa vodonikom H4, tako da je preostali signal na 108,2 ppm koji ne potiče od kvaternernog ugljenika dodeljen ugljenikovom atomu C6. (slika P6, crveno obojeno). Vodonikov atom H4 takođe se spreže sa dva kvaternerna ugljenika na 146,5 i 147,9 ppm. Međutim, vodonikovi atomi H6/H7 sprežu se samo sa ugljenikom na 147,9 ppm iz čega je zaključeno da je taj ugljenik C6' (slika P6, zeleno obojeno).

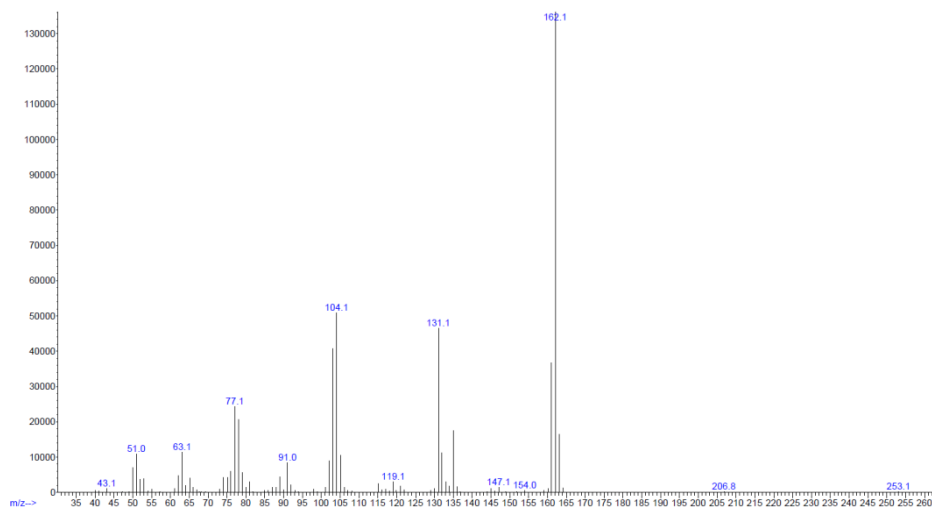
Potpuna asignacija svih signala iz ¹³C NMR spektra prikazana je na slici P7.

^{xvi} eng. Heteronuclear multiple bond correlation



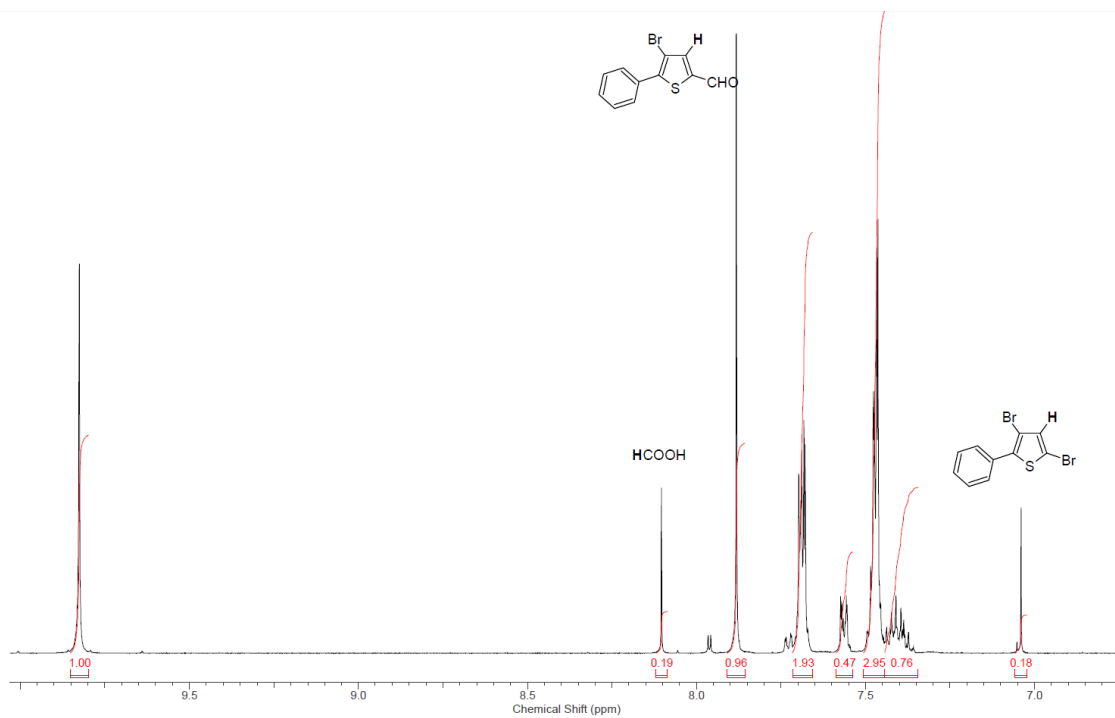
Slika P7. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **163x**.

Pomoću masenog spektra, određena je molekulska masa jedinjenja **163x**. U spektru se jasno vidi najinteziniji signal koji potiče od molekulskog jona m/z 162,1 (slika P8).



Slika P8. Maseni spektar jedinjenja **163x**.

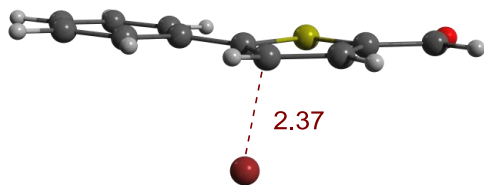
7.2. Određivanje količine oslobodene mravlje kiseline



Slika P9.

7.3. Koordinate optimizovanih struktura prelaznih stanja i σ -kompleksa

PS1

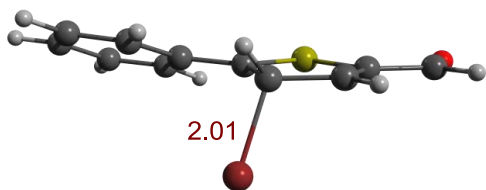


Elektronska energija = -3457.18

Gibbs-ova slobodna energija = -3383.37

C -3.374733 -1.809847 0.907028
C -2.019286 -1.642450 0.741845
C -1.517687 -0.750324 -0.236739
C -2.439429 -0.038594 -1.044175
C -3.794338 -0.219215 -0.877739
C -4.266244 -1.099722 0.098325
H -3.747536 -2.484653 1.663017
H -1.338590 -2.187534 1.380305
H -2.092457 0.660803 -1.788387
H -4.491711 0.326660 -1.496048
H -5.330937 -1.229926 0.232447
C -0.118537 -0.543620 -0.377866
S 1.069417 -1.463795 0.464776
C 1.956210 0.196254 -1.357145
C 2.379434 -0.724917 -0.465749
H 2.606410 0.754766 -2.011428
C 3.773660 -1.120900 -0.164625
H 4.545102 -0.629393 -0.780606
O 4.034850 -1.917158 0.703971
C 0.535267 0.364014 -1.337141
H -0.011220 0.929475 -2.072470
Br 0.248399 2.102868 0.258287

σ -kompleks 1



Elektronska energija = -3467.65

Gibbs-ova slobodna energija = -3394.74

C -3.421316 1.759028 -0.866730

C -2.061514 1.596061 -0.729229

C -1.542247 0.675993 0.212422

C -2.443878 -0.072935 1.006206

C -3.803310 0.121701 0.882374

C -4.294724 1.030468 -0.055175

H -3.810608 2.442275 -1.606775

H -1.390591 2.139032 -1.380254

H -2.077000 -0.772301 1.741668

H -4.486509 -0.429079 1.512087

H -5.361785 1.169399 -0.158325

C -0.140633 0.508930 0.370259

S 1.004073 1.656774 -0.110750

C 1.967041 -0.461379 1.078662

C 2.364513 0.687462 0.528345

H 2.627435 -1.182833 1.535294

C 3.727789 1.243523 0.395825

H 4.531908 0.619721 0.821130

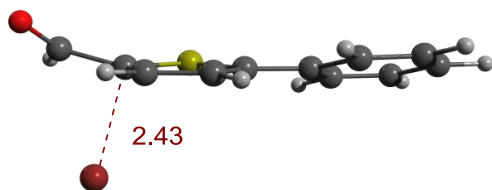
O 3.931987 2.305466 -0.140177

C 0.510163 -0.699060 0.984655

H 0.049418 -1.023097 1.913003

Br 0.211649 -2.204223 -0.315102

PS2



Elektronska energija = -3455.40

Gibbs-ova slobodna energija = -3382.54

C -4.360000 -0.878000 1.078600

C -3.018000 -0.569400 1.033000

C -2.477500 0.111300 -0.085300

C -3.343400 0.463300 -1.151800

C -4.687200 0.170100 -1.085500

C -5.198100 -0.504400 0.025300

H -4.765400 -1.411500 1.925400

H -2.372800 -0.881700 1.843100

H -2.963500 1.004500 -2.003200

H -5.343000 0.460400 -1.892200

H -6.251900 -0.745100 0.068400

C -1.101100 0.463400 -0.156600

C -0.394200 0.899300 -1.298100

S -0.057100 0.419400 1.264500

H -0.843100 0.960500 -2.274600

C 1.306300 0.942000 0.316300

C 0.923700 1.159900 -1.065200

H 1.631200 1.565500 -1.769900

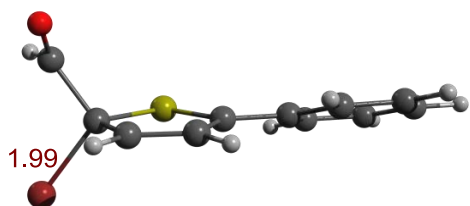
C 2.581200 1.493000 0.919300

H 2.897700 1.049800 1.874200

O 3.152400 2.396100 0.372700

Br 2.451900 -1.010700 -0.575000

σ -kompleks 2



Elektronska energija = -3468.64

Gibbs-ova slobodna energija = -3396.09

C -4.338700 -0.622100 1.148700

C -2.970500 -0.485600 1.070500

C -2.371300 0.066700 -0.086200

C -3.204100 0.485600 -1.151800

C -4.574600 0.363600 -1.054600

C -5.143500 -0.195600 0.088900

H -4.788900 -1.065800 2.024400

H -2.353900 -0.843800 1.883400

H -2.777500 0.943600 -2.030500

H -5.204600 0.702700 -1.863800

H -6.217200 -0.302800 0.155100

C -0.956900 0.217500 -0.193200

C -0.235000 0.421300 -1.421000

S 0.090000 0.164000 1.166300

H -0.731600 0.454300 -2.376300

C 1.583200 0.436000 0.119400

C 1.093800 0.519500 -1.271700

H 1.802100 0.678400 -2.070300

C 2.325800 1.718900 0.595600

H 2.716500 1.662700 1.624300

O 2.454800 2.664000 -0.123600

Br 2.881500 -1.069100 0.279000

8. REFERENCE

- ¹ A. Modak, D. Maiti, Metal catalyzed defunctionalization reactions, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 21-35.
- ² T. Patra, S. Manna, D. Maiti, Metal-mediated deformylation reactions: synthetic and biological avenues, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12140-12142.
- ³ M. G. M.Aarts, C. J. Keijzer, W. J. Stiekema, A. Pereira, Molecular characterization of the CER1 gene of arabidopsis involved in epicuticular wax biosynthesis and pollen fertility, *Plant Cell*, **1995**, *7*, 2115-2127.
- ⁴ T. M. Cheesebrough, P. E. Kolattukudy, Microsomal preparation from an animal tissue catalyzes release of carbon monoxide from a fatty aldehyde to generate an alkane, *J. Biol. Chem.*, **1988**, *263*, 2738-2743.
- ⁵ A. Schirmer, M. A. Rude, X. Z. Li, E. Popova, S. B. del Cardayre, Microbial biosynthesis of alkanes, *Science*, **2010**, *329*, 559-562.
- ⁶ A. Bernard, J. Joubes, Arabidopsis cuticular waxes: advances in synthesis, export and regulation, *Prog. Lipid Res.*, **2013**, *52*, 110-129.
- ⁷ J. A. Yoder, D. L. Denlinger, M. W. Dennis, P. E. Kolattukudy, Enhancement of diapausing flesh fly puparia with additional hydrocarbons and evidence for alkane biosynthesis by a decarbonylation mechanism, *Insect Biochem Mol. Biol.*, **1992**, *22*, 237-243.
- ⁸ F.R. Wolf, Botryococcus braunii an unusual hydrocarbon-producing alga, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **1983**, *8*, 249-260.
- ⁹ P. E. Kolattukudy, Plant waxes, *Lipids*, **1970**, *5*, 259-275.
- ¹⁰ E. N. G. Marsh, M. W. Waugh, Aldehyde decarbonylases: Enigmatic enzymes of hydrocarbon biosynthesis, *ASC Catal.*, **2013**, *3*, 2515-2521.
- ¹¹ S. Mpuru, J. R. Reed, R. C. Reitz, G. J. Blomquist, Mechanism of hydrocarbon biosynthesis from aldehyde in selected insect species: Requirement for O₂ and NADPH and carbonyl group released as CO₂, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, **1996**, *26*, 203-208.
- ¹² Y. Qiu, C. Tittiger, C. Wicker-Thomas, G. Le Goff, S. Young, E. Wajnberg, T. Fricaux, N. Taquet, G. J. Blomquist, R. Feyereisen, An insect-specific P450 oxidative decarbonylase for cuticular hydrocarbon biosynthesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2012**, *109*, 14858-14863.
- ¹³ J. R. Reed, D. R. Quilici, G. J. Blomquist, R. C. Reitz, Proposed mechanism for the cytochrome P 450-catalyzed conversion of aldehydes to hydrocarbons in the house fly, *Musca domestica*, *Biochemistry*, **1995**, *34*, 16221-16227.

-
- ¹⁴ J. Shanklin, E. Whittle, B. G. Fox, Eight histidine residues are catalytically essential in a membrane-associated iron enzyme, stearyl-CoA desaturase, and are conserved in alkane hydroxylase and xylene monooxygenase, *Biochemistry*, **1994**, *33*, 12787-12794.
- ¹⁵ A. Schirmer, M. A. Rude, X. Z. Li, E. Popova, S. B. del Cardayre, Microbial biosynthesis of alkanes, *Science*, **2010**, *329*, 559-562.
- ¹⁶ B. Paul, D. Das, B. Ellington, E. N. G. Marsh, Probing the mechanism of cyanobacterial aldehyde decarbonylase using a cyclopropyl aldehyde, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 5234-5237.
- ¹⁷ K. Sen, J. C. Hackett, Peroxo-iron mediated deformylation in sterol 14 α -demethylase catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10293-10305.
- ¹⁸ J. Hawthorne, M. Wilt, Notes: Decarbonylation of aromatic aldehydes, *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 2215-2216.
- ¹⁹ A. Modak, A. Deb, T. Patra, S. Rana, S. Maity, D. Maiti, A general and efficient aldehyde decarbonylation reaction by using a palladium catalyst, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4253-4255.
- ²⁰ A. and D. Maiti, Microwave-assisted palladium mediated decarbonylation reaction: Synthesis of eulatachromene, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 2314-2320.
- ²¹ A. Modak, T. Naveen, D. Maiti, An efficient dehydroxylation reaction by a palladium catalyst, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 252-254.
- ²² A. Modak, S. Rana, A. K. Phukan, D. Maiti, Palladium-catalyzed deformylation reactions with detailed experimental and in silico mechanistic studies, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *28*, 4168-4174.
- ²³ T. Hattori, R. Takakura, T. Ichikawa, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, Switching the cleavage sites in palladium on carbon-catalyzed carbon-carbon bond disconnection, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2737-2743.
- ²⁴ T. Ishida, K. Kume, K. Kinjo, T. Honma, K. Nakada, H. Ohashi, T. Yokoyama, A. Hamasaki, H. Murayama, Y. Izawa, M. Utsunomiya, M. Tokunaga, *ChemSusChem*, **2016**, *9*, 3441-3447.
- ²⁵ P. K. Kundu, M. Dhiman, A. Modak, A. Chowdhury, V. Polshettiwar, D. Maiti, Palladium nanoparticles supported on fibrous silica (KCC-1-PEI/Pd): A sustainable nanocatalyst for decarbonylation reactions, *ChemPlusChem*, **2016**, *81*, 1142-1146.
- ²⁶ M. Chatterjee, T. Ishizaka, H. Kawanami, Accelerated decarbonylation of 5-hydroxymethylfurfural in compressed carbon dioxide: A facile approach, *Green Chem.*, **2018**, *20*, 2345-2355.

-
- ²⁷ W.-H. Li, C.-Y. Li, Y. Li, H.-T. Tang, H.-S. Wang, Y.-M. Pan, Y.-J. Ding, Palladium-metalated porous organic polymers as recyclable catalysts for chemoselective decarbonylation of aldehydes, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 8446-8449.
- ²⁸ J. Tsuji, K. Ohno, Organic syntheses by means of noble metal compounds XXI. Decarbonylation of aldehydes using rhodium complex, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 6, 3969-3971.
- ²⁹ J. M. O'Connor, J. Ma, Metal-catalyzed decarbonylation of primary aldehydes at room temperature, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5075-5077.
- ³⁰ Y. L. Ukhin, Y. A. Shvetsov, M. L. Khidekel, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1967**, 957.
- ³¹ J. P. Collman, M. Kubota, F. D. Vastine, J. -Y. Sun, J. W. Kang, Iridium complexes of molecular nitrogen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5430-5437.
- ³² D. H. Doughty, L. H. Pignolet, Catalytic decarbonylation of aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 7083-7085.
- ³³ T. Hansson, B. Wickberg, A short enantiospecific route to isodaucane sesquiterpenes from limonene. On the absolute configuration of (+)-aphanamol I and II, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5370-5376.
- ³⁴ R. McCague, C. J. Moody, C. W. Rees, Tricyclic [10]annulenes. Part 2. Synthesis of 7b-methyl-7bH-cyclopent[cd]indene, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 0, 165-174.
- ³⁵ C. M. Beck, S. E. Rathmill, Y. J. Park, J. Chen, R. H. Crabtree, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, Aldehyde decarbonylation catalysis under mild conditions, *Organometallics*, **1999**, 18, 5311-5317.
- ³⁶ M. Kreis, A. Palmelund, L. Bunch, R. Madsen, A general and convenient method for the rhodium-catalyzed decarbonylation of aldehydes, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 2148-2154.
- ³⁷ P. Fristrup, M. Kreis, A. Palmelund, P.-O. Norrby, R. Madsen, The mechanism for the rhodium-catalyzed decarbonylation of aldehydes: A combined experimental and theoretical study, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 5206-5215.
- ³⁸ M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, The hitchhiker's guide to flow chemistry, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 11796-11893.
- ³⁹ R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi, Flow chemistry: Recent developments in the synthesis of pharmaceutical products, *Org. Process. Res. Dev.*, **2016**, 20, 2-25.
- ⁴⁰ B. Gutmann, P. Elsner, T. Glasnov, D. M. Roberge, C. O. Kappe, Shifting chemical equilibria in flow—efficient decarbonylation driven by annular flow regimes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 11557-11561.

-
- ⁴¹ M. Haumann, A. Riisager, Hydroformylation in room temperature ionic liquids (RTILs): Catalyst and process developments, *Chem. Rev.*, **2018**, *108*, 1474-1497.
- ⁴² E. J. García-Suárez, S. G. Khokarale, O. N. van Buu, R. Fehrmann, A. Riisager, Pd-catalyzed ethylene methoxycarbonylation with Brønsted acid ionic liquids as promoter and phase-separable reaction media, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 161-166.
- ⁴³ P. Malcho, E. J. Garcia-Suarez, A. Riisager, Ionic liquids as recyclable and separable reaction media in Rh-catalyzed decarbonylation of aromatic and aliphatic aldehydes, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 58151-58155.
- ⁴⁴ H. M. Walborsky, L. E. Allen, A stereoselective decarbonylation of aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *11*, 823-824.
- ⁴⁵ H. M. Walborsky, L. E. Allen, Stereochemistry of tris(triphenylphosphine)rhodium chloride decarbonylation of aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5465-5468.
- ⁴⁶ F. E. Ziegler, M. Belema, Chiral aziridinyl radicals: An application to the synthesis of the core nucleus of FR-900482, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1083-1094.
- ⁴⁷ I. Coldham, A. J. M. Burrell, H. D. S. Guerrand, L. Watson, N. G. Martin, N. Oram, Synthesis of fused tricyclic amines unsubstituted at the ring-junction positions by a cascade condensation, cyclization, cycloaddition then decarbonylation strategy, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 107-111.
- ⁴⁸ A. Padwa, H. Zhang, Synthesis of some members of the hydroxylated phenanthridone subclass of the *Amaryllidaceae* alkaloid family, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2570-2582.
- ⁴⁹ T. Iwai, T. Fujihara, Y. Tsuji, The iridium-catalyzed decarbonylation of aldehydes under mild conditions, *Chem. Commun.*, **2008**, *46*, 6215-6217.
- ⁵⁰ E. P. K. Olsen, R. Madsen, Iridium- catalyzed dehydrogenative decarbonylation of primary alcohols with the liberation of syngas, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 16023-16029.
- ⁵¹ E. P. K. Olsen, T. Singh, P. Harris, P. G. Andersson, R. Madsen, Experimental and theoretical mechanistic investigation of the iridium-catalyzed dehydrogenative decarbonylation of primary alcohols, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 834-842.
- ⁵² H. Bock, O. Breuer, Decarbonylation on carbon- supported nickel catalysts, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 461-462.
- ⁵³ K. Ding, S. Xu, R. Alotaibi, K. Paudel, E. W. Reinheimer, J. Weatherly, Nickel-catalyzed decarbonylation of aromatic aldehydes, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 4924-4929.
- ⁵⁴ G. J. S. Dawes, E. L. Scott, J. Le Nôtre, J. P. M. Sanders, J. H. Bitter, Deoxygenation of biobased molecules by decarboxylation and decarbonylation – a review on the role of heterogeneous, homogeneous and bio-catalysis, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 3231-3250.

-
- ⁵⁵ Modern heterocyclic chemistry, Edited by J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**.
- ⁵⁶ L. Karas, W. J. Piel (**2004**). Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology: Ethers. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons.
- ⁵⁷ T. Gadge, B. M. Bhanage, Recent developments in palladium catalysed carbonylation reactions, *RCS Adv.*, **2014**, *4*, 10367-10389.
- ⁵⁸ R. F. Heck, Transition metal-catalyzed reactions of organic halides with CO, olefins, and acetylenes, *Adv. Cat.*, **1977**, *26*, 323-349.
- ⁵⁹ T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe, Palladium-catalyzed fluorocarbonylation using N-formylsaccharin as CO source: General access to carboxylic acid derivatives, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5370-5373.
- ⁶⁰ P. Sharma, S. Rohilla, N. Jain, Palladium catalyzed carbonylative coupling for synthesis of arylketones and arylesters using chloroform as the carbon monoxide source, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 1105-1113.
- ⁶¹ C. Shao, A. Lu, X. Wang, B. Zhou, X. Guan, Y. Zhang, Oxalic acid as the *in situ* carbon monoxide generator in palladium-catalyzed hydroxycarbonylation of arylhalides, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 5033-5040.
- ⁶² C. Veryser, S. Van Mileghem, B. Egle, P. Gilles, W. M. De Borggraeve, Low-cost instant CO generation at room temperature using formic acid, mesyl chloride and triethylamine, *React. Chem. Eng.*, **2016**, *1*, 142-146.
- ⁶³ S. D. Friis, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, The development and application of two-chamber reactors and carbon monoxide precursors for safe carbonylation reactions, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 594-605.
- ⁶⁴ T. Shibata, N. Toshida, K. Takagi, Catalytic Pauson–Khand-type reaction using aldehydes as a CO source, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1619-1621.
- ⁶⁵ H. W. Lee, L. N. Lee, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, Microwave- assisted rhodium- complex- catalyzed cascade decarbonylation and asymmetric Pauson–Khand- type cyclizations, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, *19*, 3403-3406.
- ⁶⁶ T. Furusawa, H. Tanimoto, Y. Nishiyama, T. Morimoto, K. Kakiuchia, Rhodium(I)- catalyzed carbonylative annulation of iodobenzenes with strained olefins and 4- octyne in the presence of furfural involving ortho- C–H bond cleavage, *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, 240-245.
- ⁶⁷ T. Furusawa, T. Morimoto, Y. Nishiyama, H. Tanimoto, K. Kakiuchi, Rh^I- catalyzed intramolecular carbonylative C–H/C–I coupling of 2- iodobiphenyls using furfural as a carbonyl source, *Chem. Asian J.*, **2016**, *11*, 2312-2315.

-
- ⁶⁸ T. Hattori, S. Ueda, R. Takakura, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, Heterogeneous one-pot carbonylation and Mizoroki–Heck reaction in a parallel manner following the cleavage of cinnamaldehyde derivatives, *Chem. Eur.J.*, **2017**, *23*, 8196-8202.
- ⁶⁹ A. Pfenninger, Asymmetric epoxidation of allylic alcohols: The Sharpless epoxidation, *Synthesis*, 1986, *2*, 89-116.
- ⁷⁰ T. L. Siddall, N. Miyaura, J. C. Huffman, J. K. Kochi, Isolation and molecular structure of unusual oxochromium(V) cations for the catalytic epoxidation of alkenes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1185-1186.
- ⁷¹ W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2801-2803.
- ⁷² R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7345-7348.
- ⁷³ M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jorgensen, Asymmetric organocatalytic epoxidation of α,β -unsaturated aldehydes with hydrogen peroxide, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.
- ⁷⁴ Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, An efficient catalytic asymmetric epoxidation method, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11235.
- ⁷⁵ B. Morandi, E. M. Carreira, Catalytic decarbonylation of epoxyaldehydes: Applications to the preparation of terminal epoxides, *Synlett*, **2009**, *13*, 2076-2078.
- ⁷⁶ P. Herwig, K. Zawatzky, M. Grieser, O. Heber, B. Jordon-Thaden, C. Krantz, O. Novotný, R. Repnow, V. Schurig, D. Schwalm, Z. Vager, A. Wolf, O. Trapp, H. Kreckel, Imaging the absolute configuration of a chiral epoxide in the gas phase, *Science*, **2013**, *342*, 1084-1086.
- ⁷⁷ D. H. S. Silva, S. C. Davino, S. B. de Moraes Barros, M. J. Yoshida, Dihydrochalcones and flavonolignans from *Iryanthera lancifolia*, *Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 1475-1478.
- ⁷⁸ C. J. Hills, S. A. Winter, J. A. Balfour, Tolterodine, *Drugs*, **1998**, *55*, 813-820.
- ⁷⁹ A. L. McRae, K. T. Brady, Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders, *Expert Opin. Pharmacother.*, **2001**, *2*, 883-892.
- ⁸⁰ J.-F. Paquin, C. Defieber, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, Asymmetric synthesis of 3,3-diarylpropanals with chiral diene–rhodium catalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10850-10851.

-
- ⁸¹ O. Diels, K. Alder, Synthesen in der hydroaromatischen reihe, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1928**, 460, 98-122.
- ⁸² F. Fringuelli, A. Taticchi, *The Diels–Alder reaction-selected practical methods*, Wiley, Chichester, **2002**.
- ⁸³ K. Takao, R. Munakata, K. Tadano, Recent advances in natural product synthesis by using intramolecular Diels–Alder reactions, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 4779-4807.
- ⁸⁴ C. W. Zapf, B. A. Harrison, C. Drahl, E. J. Sorensen, A Diels–Alder macrocyclization enables an efficient asymmetric synthesis of the antibacterial natural product Abyssomicin C, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6533-6537.
- ⁸⁵ D. Bartlett, K. E. Schueller, Cycloaddition. VIII. Ethylene as a dienophile. a minute amount of 1,2-cycloaddition of ethylene to butadiene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 6071-6077.
- ⁸⁶ R. V. C. Carr, L. A. Paquette, An ethylene and terminal olefin equivalent in [4 + 2] π cycloadditions. General synthetic application of phenyl vinyl sulfone to the construction of functionalized six-membered rings, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 853-855.
- ⁸⁷ S. Dalai, V. N. Belov, S. Nizamov, K. Rauch, D. Finsinger, A. de Meijere, Access to variously substituted 5,6,7,8-tetrahydro-3H-quinazolin-4-ones via Diels–Alder adducts of phenyl vinyl sulfone to cyclobutene-annelated pyrimidinones, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2753-2765.
- ⁸⁸ K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, G. I. Dmitrienko, K. P. Nambiar, The construction of the substituted denudatine system by diene addition, *Can. J. Chem.*, **1976**, 54, 3307-3309.
- ⁸⁹ N. Ono, H. Miyake, A. Kamimura, A. Kaji, Regioselective Diels–Alder reactions. The nitro group as a regiochemical control element, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 0, 1929-1935.
- ⁹⁰ M. Zaidlewicz, J. R. Binkul, W. Sokół, Syntheses with organoboranes. IX. Vinyl- and 1-alkenyldichloroboranes as ethylene and 1-alkene equivalents for the Diels–Alder reaction, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 580, 354-362.
- ⁹¹ E. Taarning, R. Madsen, Unsaturated aldehydes as alkene equivalents in the Diels–Alder reaction, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 5638-5644.
- ⁹² Y.-L. Shi, M. Shi, The synthesis of chromenes, chromanes, coumarins and related heterocycles via tandem reactions of salicylic aldehydes or salicylic imines with α,β -unsaturated compounds, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 1499-1504 (*i reference citirane ovde*).
- ⁹³ I. Iwai, J. Ide, Studies on acetylenic compounds. XXXII. Ring closure of propargyl ethers. (2), *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, 11, 1042-1049.

-
- ⁹⁴ S. Inoue, H. Ikeda, S. Sato, K. Horie, T. Ota, O. Miyamoto, K. Sato, Improved general method of ortho alkylation of phenols using alkyl isopropyl sulfide, sulfur chloride, and triethylamine. An expedient synthesis of representative oxygen heterocycles and (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -tocopherol, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5495-5497.
- ⁹⁵ S. Chang, R. H. Grubbs, A highly efficient and practical synthesis of chromene derivatives using ring-closing olefin metathesis, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 864-866.
- ⁹⁶ M. C. Bröhmer, N. Volz, S. Bräse, Thieme chemistry journal awardees - where are they now? Microwave-assisted rhodium-catalyzed decarbonylation of functionalized 3-formyl-2*H*-chromenes: A sequence for functionalized chromenes like deoxycordiachromene, *Synlett*, **2009**, *9*, 1383-1386.
- ⁹⁷ B.-C. Hong, R. Y. Nimje, A. A. Sadani, J.-H. Liao, Organocatalytic enantioselective domino Michael-aldol condensation of 5-oxoalkanal and α,β -unsaturated aldehydes. Efficient assembly of densely functionalized cyclohexenes, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2345-2348.
- ⁹⁸ C. Luo, Z. Wang, Y. Huang, Asymmetric intramolecular α -cyclopropanation of aldehydes using a donor/acceptor carbene mimetic, *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, 10041.
- ⁹⁹ B.-C. Hong, P. Kotame, C.-W. Tsai, J.-H. Liao, Enantioselective total synthesis of (+)-Conicol via cascade three-component organocatalysis, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 776-779.
- ¹⁰⁰ S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, Collective synthesis of natural products by means of organocascade catalysis, *Nature*, **2011**, *475*, 183-188.
- ¹⁰¹ K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4442-4489.
- ¹⁰² L. Guo, M. Rueping, Transition-metal-catalyzed decarbonylative coupling reactions: Concepts, classifications, and applications, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 7794-7809.
- ¹⁰³ L. Yang, T. Zeng, Q. Shuai, X. Guo, C.-J. Li, Phosphine ligand triggered oxidative decarbonylative homocoupling of aromatic aldehydes: selectively generating biaryls and diarylketones, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 2161-2163.
- ¹⁰⁴ Q. Shuai, L. Yang, X. Guo, O. Baslé, C.-J. Li, Rhodium-catalyzed oxidative C-H arylation of 2-arylpyridine derivatives via decarbonylation of aromatic aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12212-12213.
- ¹⁰⁵ I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009-3066.

-
- ¹⁰⁶ N. T. S. Phan, M. V. D. Sluys, C. W. Jones, On the nature of the active species in palladium catalyzed Mizoroki–Heck and Suzuki–Miyaura couplings – homogeneous or heterogeneous catalysis, a critical review, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 609-679.
- ¹⁰⁷ J. Ruan, X. Li, O. Saidi, J. Xiao, Oxygen and base-free oxidative Heck reactions of arylboronic acids with olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2424-2425.
- ¹⁰⁸ S. G. Modha, V. P. Mehta, E. V. Van der Eycken, Transition metal-catalyzed C–C bond formation via C–S bond cleavage: an overview, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 5042-5055.
- ¹⁰⁹ A. Zapf, Novel substrates for palladium- catalyzed coupling reactions of arenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5394-5399.
- ¹¹⁰ L. Kang, F. Zhang, L.-T. Ding, L. Yang, Rhodium-catalyzed oxidative decarbonylative Heck-type coupling of aromatic aldehydes with terminal alkenes, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 100452-100456.
- ¹¹¹ L. Yang, X. Guo, C.-J. Li, The first decarbonylative coupling of aldehydes and norbornenes catalyzed by rhodium, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 2899-2904.
- ¹¹² X. Guo, J. Wang, C.-J. Li, An olefination via ruthenium-catalyzed decarbonylative addition of aldehydes to terminal alkynes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 15092-15093.
- ¹¹³ X. Guo, J. Wang, C.-J. Li, Ru-catalyzed decarbonylative addition of aliphatic aldehydes to terminal alkynes, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3176-3178.
- ¹¹⁴ Z. Gyorgydeak, I. F. Pelyvas, *Monosaccharide Sugars: Chemical Synthesis by Chain Elongation, Degradation, and Epimerization*; Academic Press: San Diego, CA, **1998**.
- ¹¹⁵ G. Hourdin, A. Germain, C. Moreau, F. Fajula, The catalysis of the Ruff oxidative degradation of aldonic acids by copper(II)-containing solids, *J. Catal.*, **2002**, *209*, 217-224.
- ¹¹⁶ H. E. J. Hendriks, B. F. M. Kuster, G. B. Marin, The alkaline anthraquinone-2-sulfonate-H₂O₂-catalyzed oxidative degradation of lactose: An improved Spengler-Pfannenstiël oxidation, *Carbohydr. Res.* **1991**, *214*, 71-85.
- ¹¹⁷ M. A. Andrews, G. L. Gould, S. A. Klaeren, Decarbonylation of unprotected aldose sugars by chlorotris(triphenylphosphine)rhodium(I). A new descent of series approach to alditols, deoxyalditols, and glycosylalditols, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5257-5264.
- ¹¹⁸ R. N. Monrad, R. Madsen, Rhodium-catalyzed decarbonylation of aldoses, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9782-9785.

-
- ¹¹⁹ D. A. Evans, V. J. Cee, S. J. Siska, Asymmetric induction in methyl ketone aldol additions to α -alkoxy and α,β -bisalkoxy aldehydes: A model for acyclic stereocontrol, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433-9441.
- ¹²⁰ F. Li, O. Schwardt, V. Jager, Synthesis of (2*S*,3*R*,4*S*)-isonorstatine using a solvent-induced highly stereoselective 3-butenyl addition to l-threose imines, *Synthesis*, **2006**, *13*, 2173-2182.
- ¹²¹ V. Ajdačić, A. Nikolić, S. Simić, D. Manojlović, Z. Stojanović, J. Nikodinović-Runić, I. M. Opsenica, Decarbonylation of aromatic aldehydes and dehalogenation of aryl halides using maghemite-supported palladium catalyst, *Synthesis*, **2018**, *50*, 119-126.
- ¹²² V. Ajdačić, L. Senerovic, M. Vranić, M. Pekmezovic, V. Arsic-Arsenijevic, A. Veselinovic, J. Veselinovic, B. A. Šolaja, J. Nikodinovic-Runic, I. M. Opsenica, Synthesis and evaluation of thiophene-based guanylhydrazones (iminoguanidines) efficient against panel of voriconazole-resistant fungal isolates, *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, *24*, 1277-1291.
- ¹²³ M. R. Gyton, B. Leforestier, A. B. Chaplin, Rhodium(III) and iridium(III) complexes of a NHC-based macrocycle: Persistent weak agostic interactions and reactions with dihydrogen, *Organometallics*, **2018**, *37*, 3963-3971.
- ¹²⁴ Y. He, X. Wang, J.-A. Xiao, J. Pang, C. Gan, Y. Huang, C. Huang, Metal-free oxidative isocyanides insertion with aromatic aldehydes to aroylated N-heterocycles, *RSC Adv.*, **2018**, *8*, 3036-3040.
- ¹²⁵ R. Martín, S. L. Buchwald, An improved protocol for the Pd-catalyzed α -arylation of aldehydes with aryl halides, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4561-4564.
- ¹²⁶ R. Martín, S. L. Buchwald, A general method for the direct α -arylation of aldehydes with aryl bromides and chlorides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7236-7239.
- ¹²⁷ E. Clot, O. Eisenstein, N. Jasim, S. A. Macgregor, J. E. McGrady, R. N. Perutz, C–F and C–H bond activation of fluorobenzenes and fluoropyridines at transition metal centers: How fluorine tips the scales, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 333-348
- ¹²⁸ D. Klemm, B. Heublein, H. P. Fink, A. Bohn, Cellulose: Fascinating biopolymer and sustainable raw material, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **2005**, *44*, 3358-3393.
- ¹²⁹ M. L. Cacicedo, M. C. Castro, I. Servetas, L. Bosnea, K. Boura, P. Tsafraquidou, A. Dima, A. Terpou, A. Koutinas, G. R. Castro, Progress in bacterial cellulose matrices for biotechnological applications, *Bioresour. Technol.*, **2016**, *213*, 172-180.
- ¹³⁰ A. F. Jozala, L. C. de Lencastre-Novaes, A. M. Lopes, V. de Carvalho Santos-Ebinuma, P. G. Mazzola, A. Pessoa-Jr, D. Grotto, M. Gerenutti, M. V. Chaud, Bacterial

nanocellulose production and application: A 10-year overview, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2016**, *100*, 2063-2072.

¹³¹ S. Jeremić, L. Djokić, V. Ajdačić, N. Božinović, V. Pavlović, D. D. Manojlović, R. Babu, R. Senthamaraiannan, O. Rojas, I. Opsenica, J. Nikodinović-Runić, Production of bacterial nanocellulose (BNC) and its application as a solid support in transition metal catalysed cross-coupling reactions, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2019**, *129*, 351-360.

¹³² V. Ajdačić, S. Stepanović, M. Zlatović, M. Gruden, I. M. Opsenica, Decarbonylative dibromination of 5-phenylthiophene-2-carbaldehyde with bromine, *Synthesis*, **2016**, *48*, 4423-4430.

¹³³ J. Min, P. Wang, S. Srinivasan, J. C. Nwachukwu, P. Guo, M. Huang, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen, K. W. Nettles, H.-B. Zhou, Thiophene-core estrogen receptor ligands having superagonist activity, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 3346-3366.

¹³⁴ F. Garnier, A. Yassar, R. Hajlaoui, G. Horowitz, F. Deloffre, B. Servet, S. Ries, P. Alnot, Molecular engineering of organic semiconductors: Design of self-assembly properties in conjugated thiophene oligomers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8716-8721.

¹³⁵ A. K. Rathi, M. B. Gawande, J. Pechousek, J. Tucek, C. Aparicio, M. Petr, O. Tomanec, R. Krikavova, Z. Travnicek, R. S. Varma, R. Zboril, Maghemite decorated with ultra-small palladium nanoparticles (γ -Fe₂O₃-Pd): Applications in the Heck–Mizoroki olefination, Suzuki reaction and allylic oxidation of alkenes, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 2363-2373.

¹³⁶ G. Zhang, Efficient protocol for the phosphine-free Suzuki–Miyaura reaction catalyzed by palladium on carbon at room temperature, *Synthesis*, **2005**, 537-542.

¹³⁷ Y. Cheng, X. Gu, P. Li, Visible-light photoredox in homolytic aromatic substitution: Direct arylation of arenes with aryl halides, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2664-2667.

¹³⁸ J. J. Dunsford, E. R. Clark, M. J. Ingleson, Direct C(sp²)–C(sp³) cross-coupling of diaryl zinc reagents with benzylic, primary, secondary, and tertiary alkyl halides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 5688-5692.

¹³⁹ J. W. B. Fyfe, N. J. Fazakerley, A. J. B. Watson, Chemoselective Suzuki–Miyaura cross-coupling via kinetic transmetalation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 1249-1253.

¹⁴⁰ M. L. N. Rao, D. Banerjee, D. R. Dhanorkar, Synthesis of functionalized 2-arylthiophenes with triarylbismuths as atom-efficient multicoupling organometallic nucleophiles under palladium catalysis, *Synlett*, **2011**, 1324-1330.

¹⁴¹ I. Yoon, S.-E. Suh, S. A. Barros, D. M. Chenoweth, Synthesis of 9-substituted triptycene building blocks for solid-phase diversification and nucleic acid junction targeting, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1096-1099.

-
- ¹⁴² N. Mase, T. Ando, F. Shibagaki, A. Sugita, T. Narumi, M. Toda, N. Watanabe, F. Tanaka, Fluorogenic aldehydes bearing arylethynyl groups: turn-on aldol reaction sensors for evaluation of organocatalysis in DMSO, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 1946-1948.
- ¹⁴³ Y. Hayashi, Y. Hoshimoto, R. Kumar, M. Ohashia, S. Ogoshi, Nickel(0)-catalyzed intramolecular reductive coupling of alkenes and aldehydes or ketones with hydrosilanes, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 6237-6240.
- ¹⁴⁴ D. Gauthier, A. T. Lindhardt, E. P. K. Olsen, J. Overgaard, T. Skrydstrup, *In situ* generated bulky palladium hydride complexes as catalysts for the efficient isomerization of olefins. Selective transformation of terminal alkenes to 2-alkenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 7998-8009.
- ¹⁴⁵ X. Lu, S. Lin, Pd(II)-bipyridine catalyzed conjugate addition of arylboronic acid to α,β -unsaturated carbonyl compounds, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9651-9653.
- ¹⁴⁶ A. Krasovskiy, C. Duplais, B. H. Lipshutz, Zn-mediated, Pd-catalyzed cross-couplings in water at room temperature without prior formation of organozinc reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 15592-15593.
- ¹⁴⁷ W. You, X. Yan, Q. Liao, C. Xi, Cu-catalyzed double *S*-alkenylation of potassium sulfide: A highly efficient method for the synthesis of various thiophenes, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3930-3933.
- ¹⁴⁸ D. S. Mortensen, A. L. Rodriguez, K. E. Carlson, J. Sun, B. S. Katzenellenbogen, J. Katzenellenbogen, Synthesis and biological evaluation of a novel series of furans: Ligands selective for estrogen receptor α , *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3838-3848.

Biografski podaci o kandidatu

Vladimir Ajdačić rođen je 29. januara 1991. godine u Užicu, Republika Srbija. Osnovnu školu i gimnaziju opšteg smera završio je u Arilju. Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu, smer diplomirani hemičar upisao je školske 2010/11. godine. Završni rad odbranio je školske 2013/14. godine sa prosečnom ocenom 9,48 i ocenom 10 na završnom radu. Master studije na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je i završio školske 2014/15. godine sa prosečnom ocenom 9,50 i ocenom 10 na master radu. Doktorske studije na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, studijski program Hemija upisao je školske 2015/16. godine.

Od 1. novembra 2016. godine bio je zaposlen kao istraživač pripravnik u Inovacionom centru Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Od 10. maja 2018. godine do danas zaposlen je kao istraživač saradnik u Inovacionom centru Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Angažovan je na projektu „Sinteza aminohinolina i njihovih derivata kao antimalarika i inhibitora botulinijum neurotoksina A“, projekat broj 172008, Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (rukovodilac projekta v. prof. Igor Opsenica).

Kandidat je držao vežbe iz obaveznih predmeta Hemija heterocikličnih jedinjenja i Organska hemija 1 za studente studijskog programa Biohemija, kao i vežbe iz izbornih predmeta Zelena hemija i Odabrane oblasti organske hemije.

Spisak radova i saopštenja:¹

Radovi objavljeni u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21):

1. V. Ajdačić, L. Šenerović, M. Vranić, M. Pekmezovic, V. Arsić-Arsnijić, A. Veselinović, J. Veselinović, B. A. Šolaja, J. Nikodinović-Runić, I. M. Opsenica, Synthesis and evaluation of thiophene-based guanylhydrazones (iminoguanidines) efficient against of voriconazole-resistant fungal isolates, *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, *24*, 1277.
2. V. Ajdačić, S. Stepanović, M. Zlatović, M. Gruden, I. M. Opsenica, Decarbonylative dibromination of 5-phenylthiophene-2-carbaldehyde with bromine, *Synthesis*, **2016**, 48, 4423.
3. J. Lazić, V. Ajdačić, S. Vojnovic, M. Zlatović, M. Pekmezovic, S. Mogavero, I. Opsenica, J. Nikodinovic-Runic, Bis-guanylhydrazones as efficient anti-Candida compounds through DNA interaction, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2018**, *102*, 188
4. S. Jeremić, L. Djokić, V. Ajdačić, N. Božinović, V. Pavlović, D. D. Manojlović, R. Babu, R. Senthamarai kannan, O. Rojas, I. Opsenica, J. Nikodinović-Runić, Production of bacterial nanocellulose (BNC) and its application as a solid support in transition metal catalysed cross-coupling reactions, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2019**, *129*, 351.

Radovi objavljeni u istaknutim međunarodnim časopisima (M22)

5. V. Ajdačić, A. Nikolić, S. Simić, D. Manojlović, Z. Stojanović, J. Nikodinović-Runić, I. M. Opsenica, Decarbonylation of aromatic aldehydes and dehalogenation of aryl halides using maghemite-supported palladium catalyst, *Synthesis*, **2018**, *50*, 119.
6. V. Ajdačić, A. Nikolić, M. Kerner, P. Wipf, I. M. Opsenica, Reevaluation of the palladium/carbon-catalyzed decarbonylation of aliphatic aldehydes, *Synlett*, **2018**, *29*, 1781-1785.
7. A. M. Nikolić, V. Ajdačić, I. M. Opsenica, Palladium-catalyzed N-Arylation of 1-substituted-1H-tetrazol-5-amines, *J. Organomet. Chem.*, **2019**, *880*, 134.

¹ Radovi (redni broj **1,2 i 5**) i saopštenja (redni broj **5,9,10 i 11**) koji su proistekli iz teze označeni su plavom bojom

Radovi objavljeni u međunarodnim časopisima (M23)

8. V. Ajdačić, J. Lazić, M. Mojićević, S. Šegan, J. Nikodinović-Runić, I. M. Opsenica, Antibacterial and antifungal properties of guanylhydrazones, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2017**, 82, 641.

Saopštenja na međunarodnim skupovima štampana u izvodu (M34)

1. J. Lazić, V. Ajdačić, S. Vojnović, M. Zlatović, I. Opsenica and J. Nikodinović-Runić, Bis-guanylhydrazones as anti-Candida compounds/European School of Medicinal Chemistry ESMEC, Urbino, Italy, July 2nd-6th, **2017**, Book of Proceedings, page 53-54.

2. A. M. Nikolić, V. Ajdačić, I. M. Opsenica, "Improved Pd/C Catalyzed Decarbonylation Of Aliphatic Aldehydes", 9th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Targoviste, Romania, May 8th-11th **2019**, Book of Abstracts S3_P_01, page 159; ISBN 978-606-603-209-4.

3. A. M. Nikolić, V. Ajdačić, I. M. Opsenica, "Palladium catalyzed N-arylation of 1H-tetrazole-5-amines", 21st European Symposium on Organic Chemistry, Vienna, Austria, July 14th – 18th **2019**, Poster Abstracts Book PO-105, page 107; ISBN 978-3-9504809-2-4.

Saopštenja na nacionalnim skupovima štampana u izvodu (M64)

4. V. Ajdačić, I. Opsenica, Sinteza novih azepinskih derivata kao potencijalnih antibakterijskih agenasa, Druga konferencija mladih hemičara Srbije, Niš 5-7 jun **2014**, izvodi radova HS P 01, str. 140; ISBN 978-86-7132-054-2

5. V. D. Ajdačić, J. Nikodinović-Runić, B. A. Šolaja, I. M. Opsenica, Sinteza i antifungalna aktivnost tiofenskih guanilhidrazona, Treća konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd 24. oktobar **2015**, izvodi radova HP P 09, str. 36; ISBN 978-86-7132-059-7

6. V. Ajdačić, J. Lazić, J. Nikodinović-Runić, I. M. Opsenica, Sinteza i antifungalna aktivnost tiofenskih i furanskih guanilhidrazona, Četvrta konferencija mladih hemičara

Srbije, Beograd 5. novembar **2016**, izvodi radova HS P02, str. 38; ISBN 978-86-7132-064-1.

7. J. O. Lazić, V. D. Ajdačić, S. S. Vojnović, I. M. Opsenica, J. B. Nikodinović-Runić, Multiple effects of bis-guanylhydrazones on *C. Albicans*, Peta konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, 29-30. septembar, **2017**, izvodi radova, (KMH 04 – OP(Y)3), strana 96; ISBN: 978-86-7132-067-2.

8. V. Ajdačić, N. Božinović, J. Dmitrov, I. Opsenica, Heterocyclic guanylhydrazones inhibit heme-induced antibody polyreactivity, Šesta konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd 27 Avgust **2018**, izvodi radova BB01 PE 01, str. 8; ISBN 978-86-7132-072-6

9. A. Milosavljević, B. Kokić, V. Ajdačić, I. M. Opsenica, Studies towards mechanism elucidation of Pd/ γ -Fe₂O₃ catalyzed decarbonylation of aryl carbaldehydes, Šesta konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd 27 Avgust **2018**, izvodi radova HS12 PE 10, str. 58; ISBN 978-86-7132-072-6

10. F. Živković, A. Nikolić, V. Ajdačić, I. M. Opsenica, Comparative study of two methods for decarbonylation of aromatic and aliphatic aldehydes, Šesta konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd 27 Avgust **2018**, izvodi radova HS20 PE 18, str. 66; ISBN 978-86-7132-072-6

11. A. Nikolić, S. Simić, V. Ajdačić, I. Opsenica, "Upotreba katalizatora na bazi paladijuma na maghemitu u reakcijama dekarbonilovanja aromatičnih aldehida i dehalogenovanja aril-halida", 55. savetovanje Srpskog hemijskog društva, Novi Sad, 8 – 9. jun **2018**, izvodi radova OH P 11, str. 99; ISBN 978-86-7132-069-6.

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora **Vladimir Ajdačić**

Broj indeksa **DH04/2015**

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom

Dekarbonilativno bromovanje i dekarbonilovanje aromatičnih i heteroaromatičnih aldehida

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis autora

U Beogradu, 28.08.2019.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Vladimir Ajdačić**

Broj indeksa **DH04/2015**

Studijski program **doktor hemijskih nauka**

Naslov rada **Dekarbonilativno bromovanje i dekarbonilovanje aromatičnih i heteroaromatičnih aldehida**

Mentor **dr Igor Opsenica, v. profesor Univerziteta u Beogradu Hemijskog fakulteta**

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao radi pohranjenja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, vezani za dobijanje akademskog naziva doktor nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stanicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis autora

U Beogradu, 28.08.2019.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitotijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Dekarbonilativno bromovanje i dekarbonilovanje aromatičnih i heteroaromatičnih aldehida

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu, mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave)

Potpis autora

U Beogradu, 28.08.2019.