

UNIVERZITET U BEOGRADU
HEMIJSKI FAKULTET

Milena R. Simić

**Anelacije heterocikličnih jedinjenja i
njihova primena u sintezi prirodnih
proizvoda**

Doktorska disertacija

Beograd, 2012.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF CHEMISTRY**

Milena R. Simić

**Annulations of heterocyclic compounds
and their application in synthesis of
natural compounds**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012.

Mentori:

Dr Vladimir Savić, redovni profesor
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr Vele Tešević, vanredni profesor
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

Dr Vladimir Pavlović, redovni profesor
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr Veselin Maslak, docent
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr Miroslava Stanković, naučni saradnik
JP „Nuklearni objekti Srbije”

Datum odbrane doktorske disertacije: _____

Ova doktorska disertacija urađena je na Katedri za organsku hemiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu i u Centru za hemiju IHTM-a u Beogradu.

Temu rada predložili su mentori dr Vladimir Savić, redovni profesor i dr Vele Tešević, vanredni profesor. Zahvaljujem se mentorima na pomoći tokom izrade i pisanja ove doktorske disertacije, kao i članovima komisije dr Vladimiru Pavloviću, dr Veselinu Maslaku i dr Miroslavi Stanković na korisnim savetima i sugestijama.

NMR i tečno-maseni spektri snimani su u Centru za hemiju IHTM-a, tako da se zahvaljujem dr Nini Todorović, Dejanu Vučetiću, Milki Jadranin, dr Ivanu Vučkoviću i svim ostalim kolegama na pomoći.

Za izradu bioloških testova zahvaljujem se dr Miroslavi Stanković, dr Zorici Juranić i Ani Damjanović sa Instituta za onkologiju i radiologiju, kao i dr Jeleni Antić-Stanković sa Farmaceutskog fakulteta.

Veliku pomoć u prikupljanju literature pružili su mi dr Goran Petrović i Stanimir Popović.

Takođe se zahvaljujem kolegama sa Katedre za organsku hemiju mr Gordani Tasić, Jeleni Randelović, Milošu Petkoviću i Predragu Jovanoviću, kao i Bojanu Markoviću sa Katedre za Farmaceutsku hemiju.

Svojoj porodici se zahvaljujem za neizmernu podršku i razumevanje.

Autor

Anelacije heterocikličnih jedinjenja i njihova primena u sintezi prirodnih proizvoda

Rezime:

Cilj ove doktorske teze bio je razvoj nove sinteze protoberberinskih derivata, policikličnih jedinjenja koja sadrže izohinolinski skelet. Protoberberini predstavljaju široko rasprostranjenu, važnu grupu izohinolinskih alkaloida. Zahvaljujući njihovim izraženim farmakološkim osobinama interes za ovu grupu jedinjenja je u stalnom porastu.

Novi sintetski put koji omogućuje pristup različitim klasama protoberberina baziran je na dobijanju zajedničkog intermedijera, 1,3-diena izohinolinske strukture. Diels-Alderovom reakcijom sa različitim dienofilima i oksidacijom nastalih cikloadukata omogućena je instalacija prstena C u različitim oksidacionim stanjima kao i dodatnih supstituenata potrebnih za funkcionalizaciju prstena D protoberberina. Na ovaj način dobijene su dve vrste skeleta prirodnih proizvoda, tetrahidroprotoberberinski i oksoprotoberberinski.

Ova sintetska metodologija pokazala se primenljivom i na dihidro- β -karbolin i piridin. Alkaloidi koji su derivati β -karbolina su jedinjenja koja pokazuju veoma širok spektar bioloških aktivnosti, tako da postoji interes za razvoj metodologije za funkcionalizaciju ovog heterocikličnog jedinjenja.

Polazeći od dihidro- β -karbolina, preko odgovarajućeg intermedijernog 1,3-diena, dobijene su dve klase jedinjenja, ketojobirinska i dihidrogambirtaninska. Piridin se takođe pokazao pogodnim za ovu vrstu anelacija, pri čemu su dobijene benzohinolizinske strukture, slične nekim biološki aktivnim jedinjenjima.

Ispitivano je *in vitro* citotoksično dejstvo nekih sintetisanih izohinolinskih i β -karbolinskih derivata na maligne ćelijske linije (FemX, HeLa, K562). Najznačajniju citotoksičnu aktivnost od ispitivanih jedinjenja pokazao je izohinolinski cikloadukt **2.17** prema K562 ćelijama ($IC_{50}=24,7 \mu M$)

Pored ovoga, ispitivana je funkcionalizacija 1,3-dienskog sistema paladijumom katalizovanim reakcijama, što je omogućilo dobijanje alilnih acetata sa izohinolinskom i β -karbolinskom strukturom.

Razvijen je i sintetski put za dobijanje različitih benzazepinskih derivata izohinolina, β -karbolina i piridina, a neka od dobijenih jedinjenja su pokazala značajni protektivni efekat na DNK humanih limfocita, veći nego komercijalni radioprotektivni agens amifostin. Pored toga, ispitano je *in vitro* citotoksično dejstvo nekih sintetisanih benzazepinskih derivata na tri maligne ćelijske linije (FemX, HeLa, K562). Vrednosti IC₅₀ sintetisanih benzazepina prema navedenim ćelijskim linijama kreću se od 17,49-74,70 μ M.

Ključne reči: alkaloidi, protoberberini, izohinolin, β -karbolin, sinteza, Diels-Alderova reakcija, citotoksičnost, antioksidativne osobine

Naučna oblast: Hemija

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK: 547.

Annulations of heterocyclic compounds and their application in synthesis of natural compounds

Resume:

The aim of this thesis was the development of a synthetic route for protoberberine derivatives, polycyclic compounds containing the isoquinoline skeleton.

The protoberberines are widespread, important group of isoquinoline alkaloids. Due to the potent pharmacological properties they have attracted an attention from medicinal chemist and drug researchers. Our proposed synthetic route enabling access to different classes of protoberberines is based on a common intermediate, an isoquinolinic 1,3-diene. The incorporation of ring C in various oxidative states, as well as the incorporation of additional substituents necessary for the functionalisation of ring D of protoberberines was achieved through Diels-Alder reactions with different dienophiles and the subsequent oxidation of the resulting cycloadducts. Two types of natural products' skeletons, tetrahydroprotoberberines and oxoprotoberberines were efficiently synthesised using this approach. This synthetic methodology proved to be applicable in the preparation of dihydro- β -carbolines and pyridines. Alkaloids derived of β -carboline are important compounds with a broad spectrum of biological activities.

Starting with dihydro- β -carboline, through the corresponding intermediary 1,3-diene, ketoyobirines and dihydrogambirtanines were obtained. Pyridine had also shown amenable to these types of annulations, giving benzoquinolizine structures.

In vitro cytotoxic activity of some synthesised isoquinolines and β -carbolines was investigated (FemX, HeLa, K562). Cycloadduct **2.17** shows the greatest cytotoxic activity of the compounds tested, with IC₅₀ value of 24,7 μ M towards K562 cells.

In addition to this, the possibility of functionalization of 1,3-diene system in Pd-catalysed reaction was also explored, enabling access to different allylic acetates with isoquinoline and β -carboline structure.

A synthetic route to benzazepine derivatives of isoquinoline, β -carboline and pyridine was also developed and some of the compounds obtained have shown a substantial protective effect on the DNA of human lymphocytes, surpassing that of a commercial radioprotective agent amifostine. *In vitro* cytotoxic activity against cancer

cell lines some synthesised benzazepine was tested (FemX, HeLa, K562). IC₅₀ Values of benzazepine derivatives range of 17,49-74,70 μM.

Keywords: alkaloids, protoberberines, isoquinoline, *β*-carboline, synthesis, Diels-Alder reaction, cytotoxicity, antioxidative activity

Academic Expertise: Chemistry

Field of Academic Expertise: Organic chemistry

UDK: 547.

Skraćenice

Ac	acetil
AIBN	azo-bis-izobutironitril
Ar	aril
Bn	benzil
Brd	prošireni dublet
brs	prošireni singlet
BuLi	butil-litijum
COSY	homonuklearna H,H-korelisana 2D NMR spektroskopija
DCM	dihlormetan
DCE	dihloretnan
DDQ	2,3-dihlor-5,6-dicijano-1,4-benzohinon
DEAD	dietilazo-dikarboksilat
DIBAH	diizobutilaluminijum-hidrid
DMAD	dimetil-acetilen-dikarboksilat
DMD	dimetildioksiran
DMF	dimetil-formamid
DMSO	dimetil-sulfoksid
δ	hemijsko pomeranje
Δ	zagrevanje
d	dublet
dd	dublet dubleta
ddd	dvostruki dublet dubleta
dt	dublet tripleta
e.e.	enantiomerni višak
eq	ekvivalent
EI	elektronska jonizacija
Et	etil
ESI	elektrosprej jonizacija
HEPES	4-(2-hidroksietil)-1-piperazin-etansulfonska kiselina
HRMS	maseni spektar visokog razlaganja

HMBC	heteronuklearna korelacija preko više veza
HSQC	heteronuklearna korelacija preko jednostrukih kvantnih prelaza
Hz	herc
IC ₅₀	koncentracija supstance koja dovodi do 50 % manjeg preživljavanja ćelija <i>in vitro</i>
IR	infracrvena spektroskopija
<i>J</i>	konstanta kuplovanja
LDA	litijum-diizopropilamid
m	multiplet
Me	metil
MeCN	acetonitril
MIC	minimalna inhibitorna koncentracija
MMC	mitomicin C
Mts	2,4,6-trimetilfenilsulfonil
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolijum bromid
NOE	nuklearni Overhauserov efekat
NOESY	dvodimenzionalna NOE spektroskopija
NPM	<i>N</i> -fenilmaleimid
v	frekvencija
Ph	fenil
PHA	fitohemaglutinin
PPA	polifosforna kiselina
Py	piridin
q	kvartet
RPMI	vrsta hranljive podloge (Roswell Park Memorial Institute)
s	singlet
s. t.	sobna temperatura
TBDPS	<i>tert</i> -butil-difenilsilil
TBTH	tributikalajhidrid
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil
TFA	trifluorsirćetna kiselina

THF	tetrahidrofurán
TLC	tankoslojna hromatografija
TMS	trimetilsilil
Ts	4-metilfenilsulfonil (tozil)
T.t.	tačka topljenja

Sadržaj

1. OPŠTI DEO.....	1
1.1. Uvod.....	1
1.2. Izohinolinski alkaloidi-osnovne strukturne karakteristike.....	2
1.2.1. Protoberberini: strukturne karakteristike.....	3
1.2.2. Homoprotoberberini-osnovne strukturne karakteristike.....	5
1.2.3. Rasprostranjenost u prirodi i biološke osobine protoberberina i homoprotoberberina.....	7
1.2.4. Sintetski derivati protoberberina i homoprotoberberina.....	10
1.2.5. Biosinteza protoberberina.....	13
1.3. β-Kربولinski alkaloidi.....	16
1.3.1. Strukturne karakteristike.....	16
1.3.2. Rasprostranjenost u prirodi i biološke osobine β -kربولinskih derivata..	16
1.3.3. Sintetski derivati β -kربولinskih alkaloida.....	18
1.3.4. Biosinteza β -kربولinskih alkaloida.....	19
1.4. Sinteze policikličnih derivata izohinolina i β-kربولina.....	22
1.4.1. Zatvaranje prstena C protoberberina i homoprotoberberina.....	23
1.4.1.1. Intramolekulska nukleofilna supstitucija.....	23
1.4.1.2. Mannichov pristup.....	23
1.4.1.3. Homoftalid-izohinolinski pristup.....	26
1.4.1.4. Nukleofilna adicija drugih anjona na imino vezu.....	28
1.4.1.5. Cikloadicione reakcije.....	30
1.4.1.6. Pictet-Spenglerova reakcija.....	33
1.4.1.7. Reakcija sa oksalil-hloridom.....	34
1.4.1.8. Ekspanzija prstena C.....	35
1.4.1.9. Pd-Katalizovane ciklizacije.....	36
1.4.1.10. Elektrofилna aromatična supstitucija.....	37
1.4.1.11. Dieckmannova kondenzacija.....	38
1.4.2. Zatvaranje prstena B.....	39
1.4.2.1. Intramolekulska nukleofilna supstitucija.....	39
1.4.2.2. Elektrofилna aromatična supstitucija.....	42

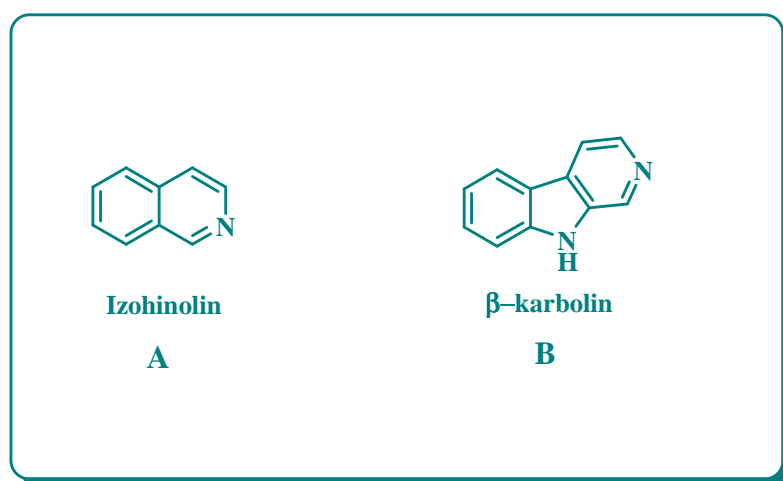
1.4.2.3. Slobodno-radikalske reakcije.....	44
1.4.3. Istovremeno zatvaranje B i C–transanulacija.....	45
1.4.4. Zatvaranje prstena D.....	46
1.4.4.1. Olefinska metateza.....	46
1.4.4.2. Dieckmannova kondenzacija.....	47
1.4.5. Istovremeno zatvaranje prstenova C i D-bicikloanulacije.....	48
2. NAŠI RADOVI.....	49
2.1. Uvod.....	49
2.2. Pristup sintezi protoberberinskog skeleta.....	49
2.3. Sinteza protoberberinskog skeleta.....	54
2.3.1. Sinteza izohinolinskog diena.....	54
2.3.2. Diels-Alderove reakcije izohinolinskih diena.....	57
2.3.3. Oksidacioni procesi izohinolinskih cikloadukata.....	66
2.3.4. Pokušaj sinteze nuevaminskog skeleta.....	88
2.4. Sinteza policikličnih tetrahidro-β-karbolinskih derivata.....	91
2.4.1. Sinteza tetrahidro- β -karbolinskog diena.....	92
2.4.2. Diels-Alderove reakcije tetrahidro- β -karbolinskog diena.....	94
2.4.3. Oksidacioni procesi tetrahidro- β -karbolinskog cikloadukta.....	96
2.5. Sinteza benzohinolizinskih derivata.....	100
2.5.1. Sinteza hinolizinskog diena.....	101
2.5.2. Diels-Alderova reakcija hinolizinskog diena.....	104
2.5.3. Oksidacioni procesi hinolizinskog cikloadukta.....	105
2.6. Biološka ispitivanja sintetisanih protoberberinskih derivata.....	109
2.6.1. Ispitivanje citotoksične aktivnosti nekih sintetisanih protoberberinskih derivata.....	109
2.7. Funkcionalizacije različitih dienskih sistema pomoću Pd-katalizovanih reakcija.....	112
2.7.1. Sinteza alilnih acetata iz karbocikličnih diena.....	112
2.7.2. Sinteza alilnih acetata iz heterocikličnih diena.....	115
2.8. Alternativni pristup sintezi protoberberinskog skeleta.....	120
2.8.1. Sinteza tetrahidro- β -karbolinskog enamida kao dienofila.....	120
2.8.2. Sinteza izohinolinskog enamida kao dienofila.....	123

2.9. Sinteza homoprotuberberina i tetrahidro-β-karbolinskih analoga.....	125
2.9.1. Sinteze izohinolinskih i tetrahidro- β -karbolinskih benzo[c]azepinskih derivata.....	126
2.9.2. Sinteza piridinskog benzo[c]azepinskog derivata.....	131
2.9.3. Sinteze izohinolinskih i tetrahidro- β -karbolinskih benzo[d]azepinskih derivata.....	134
2.10. Biološka ispitivanja sintetisanih benzazepinskih derivata.....	141
2.10.1. Antioksidativno dejstvo.....	141
2.10.1.1. Ispitivanje antioksidativnog dejstva sintetisanih benzazepina.....	141
2.10.2. Ispitivanje citotoksične aktivnosti sintetisanih benzazepina.....	146
2.11. Sinteze pirolidinskih derivata.....	148
3. EKSPERIMENTALNI DEO.....	154
3.1. Opšti podaci.....	154
3.2. Eksperimentalni postupci i spektralni podaci.....	155
3.3. Biološki testovi.....	207
3.3.1. In vitro ispitivanje citotoksičnog dejstva sintetisanih jedinjenja.....	207
3.3.1.1. Pripremanje rastvora testiranih jedinjenja.....	207
3.3.1.2. Čelijske kulture.....	207
3.3.1.3. Detekcija čelijskog preživljavanja.....	208
3.3.2. In vitro ispitivanje antioksidativnog dejstva sintetisanih benzazepina....	208
4. ZAKLJUČAK.....	210
5. CONCLUSION.....	213
6. LITERATURA.....	216
7. PRILOG.....	230
8. BIOGRAFIJA.....	237

1. OPŠTI DEO

1.1. Uvod

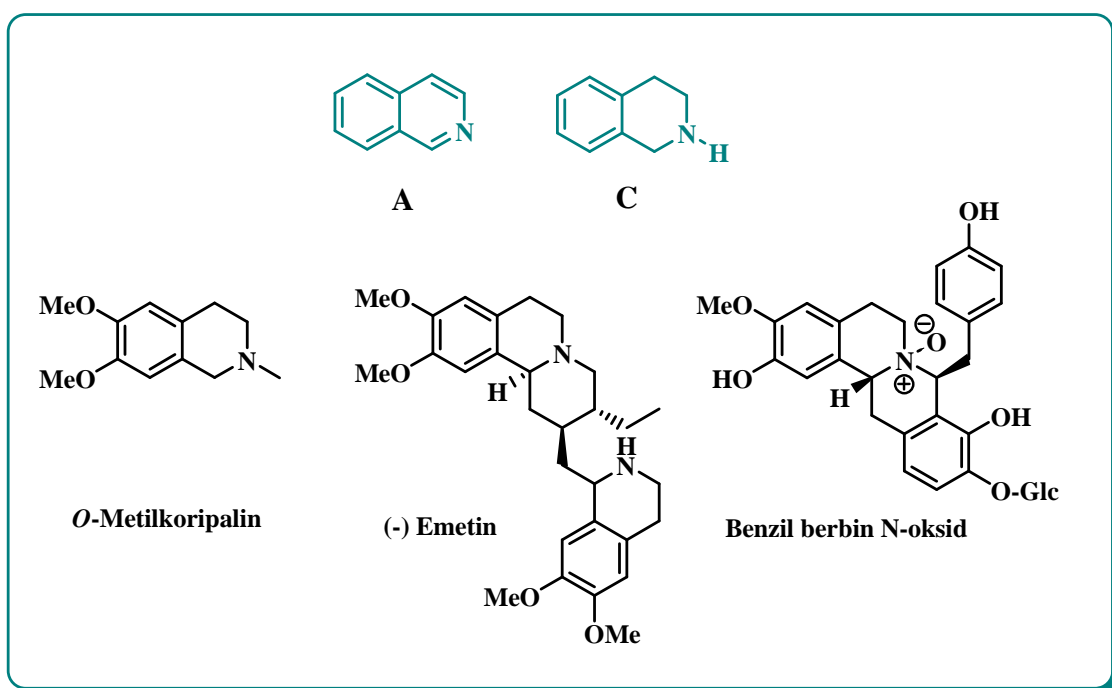
Izohinolinski i β -karbolinski alkaloidi, derivati heterocikličnih jedinjenja **A** i **B** (slika 1.1), predstavljaju velike grupe prirodnih proizvoda. Ove klase jedinjenja pokazuju širok spektar bioloških aktivnosti i predmet su proučavanja različitih oblasti hemije, biologije i drugih nauka. Neka jedinjenja ovog tipa prisutna su u biljkama koje se od davnina koriste u tradicionalnoj medicini, kao što su pripadnice familije Berberidaceae.¹



Slika 1.1

1.2. Izohinolinski alkaloidi-osnovne strukturne karakteristike

U „izohinolinske“ se ubrajaju sve vrste alkaloida koje kao zajedničku jedinicu građe imaju izohinolinsko (A) ili tetrahidroizohinolinsko (C) jezgro (slika 1.2). Neka jedinjenja iz ove brojne grupe su prosti derivati izohinolina, kao što je *O*-metilkoripalin, dok je kod nekih struktura vrlo kompleksna, kao što je slučaj kod emetina i glikozidnog derivata tetrahydroberberina.²



Slika 1.2: Primeri različitih izohinolinskih alkaloida

1.2.1. Protoberberini: strukturne karakteristike

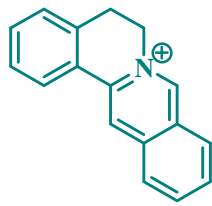
Protoberberini predstavljaju veliku podgrupu izohinolinskih alkaloida, inače veoma rasprostranjenih u biljnom svetu.^{1,3} Do danas je izolovano i okarakterisano oko 150 protoberberina. Na slici 1.3 prikazana je osnovna struktura ove grupe alkaloida, kao i numeracija njenog skeleta.



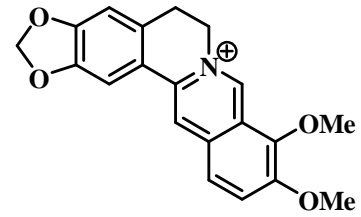
Slika 1.3: Numeracija berberinskog skeleta

Alkaloidi ove vrste mogu imati prsten C u različitim stepenima oksidacije. Na **slici 1.4** su prikazane takve strukture i njima odgovarajuća poznata jedinjenja. Kvaternarni protoberberini, ili berberini imaju aromatizovan prsten C i kvaternarni azot. Tetrahydroberberini ili berbini imaju hidrogenizovan prsten C, dok je kod dihydroberberina ovaj prsten delimično hidrogenizovan. Ako je u strukturi prisutna laktamska grupa, reč je o oksoprotoberberinima (8-oksoprotoberberini).

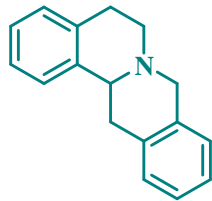
Uobičajeni supstituenti u prstenima A i D su metilendioksi-, metoksi- ili hidroksi-grupa. Protoberberini sa nesupstituisanim prstenom D su retki. Prvi prirodni optički aktivni protoberberin bez supstituenata u prstenu D je gusanlung D, izolovan 1995. godine iz kineske biljke *Arcangelisia gusanlung*.⁴ Tipovi supstitucije koji se najčešće sreću kod protoberberina su u položajima C-2, C-3 i C-9, C-10, a nešto ređe su supstituisani C-2, C-3 i C-10, C-11. Dodatna funkcionalna grupa sa kiseonikom se može naći u položajima C-1, C-4, C-5, C-8, kao i na azotu (*N*-oksidi). Najveći broj prirodnih tetrahydroprotoberberina ima (*S*)-konfiguraciju na C-13a i nastali su biosintetski od (*1S*)-tetrahydrobenzilizohinolina.



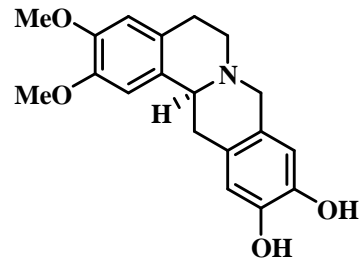
Protoberberini



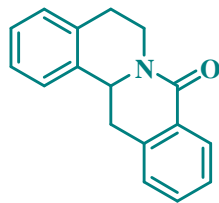
Berberin



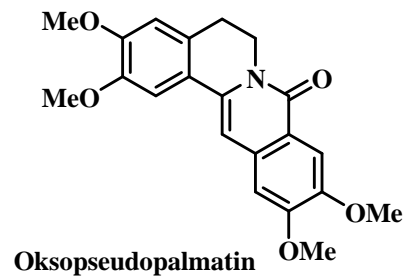
**Tetrahydroprotoberberini
(berbini)**



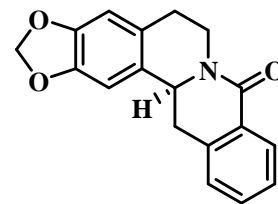
(-) Spinozin



8-Oksoprotuberberini



Oksopseudopalmatin



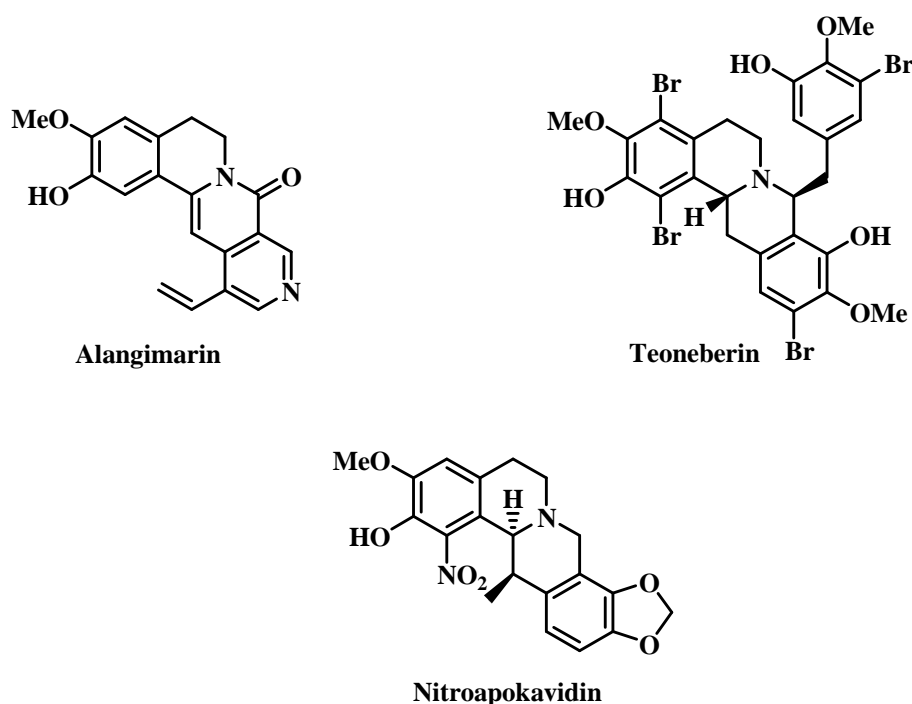
Gusanlung D

Slika 1.4: Tipovi protoberberinskih struktura

Kod nekih prirodnih protoberberina C-10 je zamenjen azotom, što je specifično za *Alangium* alkaloidne. Najpoznatiji 10-azaprotuberberini su alangimarini i alamaridini, izolovani iz indijskog žbuna *Alangium lamarckii* (slika 1.5).⁵

Bromovani alkaloidi protoberberinske strukture retko se sreću u prirodnim izvorima. Iz morskih suđera *Theonella sp.* izolovan je teoneberin, tetrabrom derivat tetrahydroberberinske strukture (**slika 1.5**).⁶

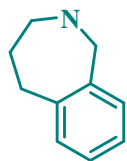
Zanimljivo je da je prvi nitroalkaloid izolovan iz prirodnog izvora upravo protoberberinskog tipa. Iz *Corydalis saxicola* Bunting izolovan je 2005. godine 1-nitroapokavidin (**slika 1.5**).⁷



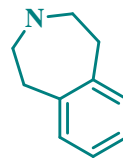
Slika 1.5: Neuobičajeni protoberberini

1.2.2. Homoprotoberberini—osnovne strukturne karakteristike

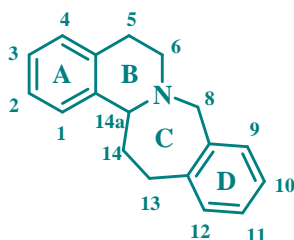
Homoprotoberberini su strukturno slični protoberberinima. Oni su takođe tetraciklični alkaloidi sa izohinolinskim jezgrom, dok je prsten C sedmočlan i može se naći u različitim oksidacionim stanjima. U zavisnosti od toga da li prstenovi C i D čine tetrahydrobenzo[*c*]azepinsku ili tetrahydrobenzo[*d*]azepinsku strukturu, razlikuju se dve vrste skeleta, C-homoprotoberberinski (homoberbinski) i *izo*-C-homoprotoberberinski (*izo*-C-homoberbinski) (**slika 1.6**).



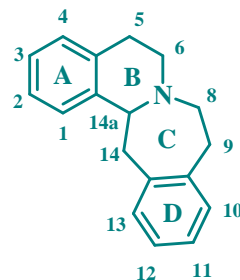
tetrahydrobenzo[*c*]azepin



tetrahydrobenzo[*d*]azepin



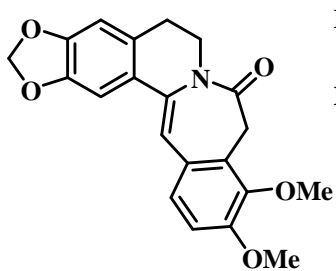
C-Homoprotoberberin



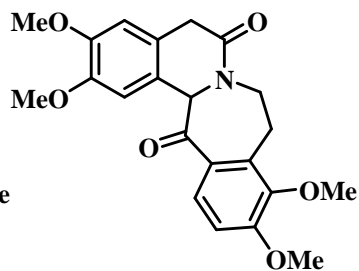
iso-C-Homoprotoberberin

Slika 1.6: Tipovi skeleta homoprotoberberina

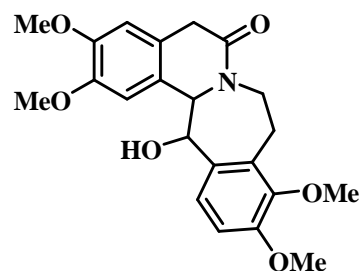
Prvi poznati prirodni *iso*-C-homoprotoberberin, hediamin (**slika 1.7**), izolovan je iz vrste *Berberis actinacantha*, dok su saulatin i dihidrosaulatin izolovani iz biljke *Abuta bullata*.⁸



Hediamin



Saulatin



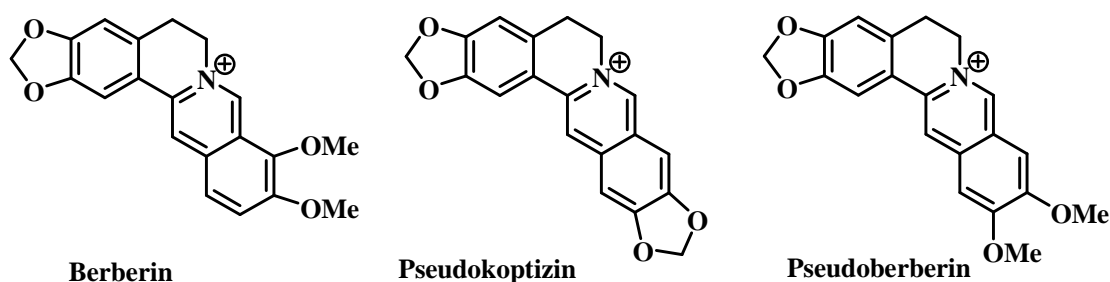
Dihidrosaulatin

Slika 1.7: Primeri prirodnih homoprotoberberina

1.2.3. Rasprostranjenost u prirodi i biološke osobine protoberberina i homoprotoberberina

Familije poznate po sadržaju protoberberinskih alkaloida su Berberidaceae, Ranunculaceae, Papavericeae, Fumariceae, Lauraceae, Menispermaceae i Rutaceae.² Biološko dejstvo alkaloida ove vrste je veoma različito i dosta ispitivano.

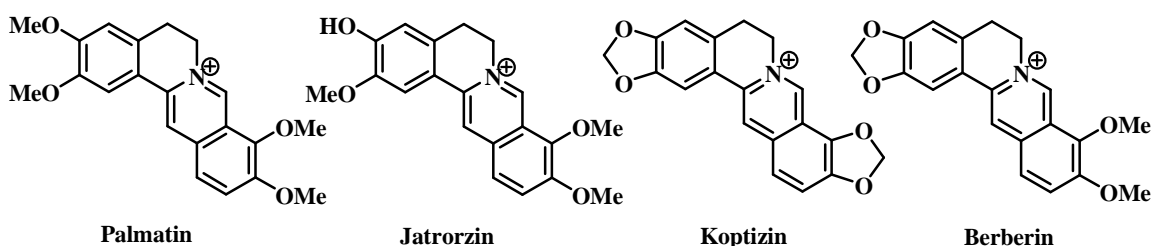
U narodnoj medicini mnogih zemalja može se naići na primenu biljaka bogatim protoberberinima. Etanolni ekstrakt lukovice *Corydalis turtschaninovii* se dugo upotrebljava u korejskoj narodnoj medicini za lečenje čireva na želucu i dvanaestopalačnom crevu, dismenoreje, aritmije, reumatizma, a posebno je zanimljiva njegova primena za poboljšanje memorije. Poznato je da smanjenje nivoa acetilholina u mozgu predstavlja ključnu fazu u nastanku demencije. Inhibitori acetilholin esteraze povećavaju raspoloživost acetilholina, tako da se primenjuju u terapiji Alzheimerove bolesti. Analizom ekstrakta *Corydalis turtschaninovii* ustanovljeno je da sadrži 16 alkaloida berberinskog tipa koji imaju jače ili slabije izraženo anti-amnezivno dejstvo. Pseudoberberin, pseudokoptizin i berberin (slika 1.8) su pokazali najjače inhibitorno dejstvo na acetilholin esterazu. Do sličnih rezultata se došlo i ispitivanjem etanolnih ekstrakta drugih biljaka primenjivanih za lečenje Alzheimerove bolesti.¹⁰



Slika 1.8: Protoberberini sa anti-amnezivnim dejstvom

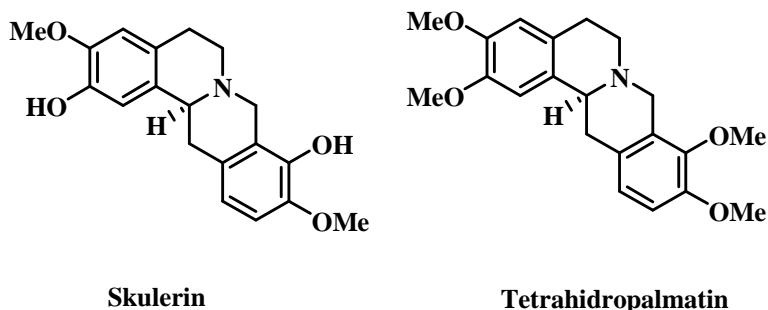
Rhizoma coptidis je dugo primenjivana u kineskoj narodnoj medicini kao lek protiv malarije, dismenoreje, dijabetesa, gihta, opekotina, bolesti bubrega. Analizom njenog ekstrakta ustanovljeno je da su aktivni sastojci palmatin, jatrorzin, koptizin i berberin. Jedno od najvažnijih bioloških aktivnosti protoberberina je njihova

citotoksičnost. Protoberberini grade nekovalentne komplekse sa DNK, pri čemu jačina vezivanja opada datim redosledom prikazanim na **slici 1.9**. S druge strane, najveću selektivnost prema sekvenci pokazuje berberin.¹¹ Berberin i palmatin iz *Berberis lycium* su takođe zaslužni za širok spektar biološkog dejstva ekstrakta ove biljke, ali posebno zanimljivo je inhibitorno dejstvo na ekspresiju proto-onkogenog ciklina D₁. Naime, čist berberin, kao i butanolni ekstrakt biljke indukuju acetilovanje α -tubulina, tako da je berberin moćan antineoplastik.¹²



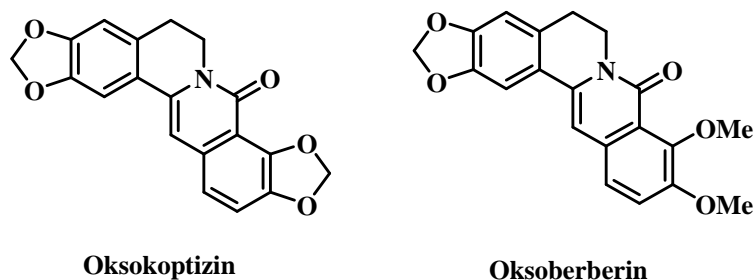
Slika 1.9: Citotoksični protoberberini

Smesa alkaloida iz već pomenute *Corydalis saxicola* (*Yan-Huang-Lian-Injection*) registrovana je u Kini i primenjuje se u različitim terapijama, ali posebno je važno antitumorno dejstvo njenih sastojaka. Skulerin, tetrahidropalmatin (**slika 1.10**) i palmatin (**slika 1.9**) pokazuju značajno citotoksično dejstvo prema P-388, KB16, A549 i HT-29 ćelijskim linijama. Berberin je citotoksičan prema većini tumora ćelijskih linija uključujući ćelije hepatoma, leukemije, Hep-2 (kancer larinksa), MCF-2 (kancer dojke), MKN i SNU-5 (kanceri želuca).¹³



Slika 1.10: Citotoksični tetrahidroprotoberberini

Pojava rezistencije prema antikancerogenim lekovima predstavlja veliki problem u terapiji tumora. Mehanizmi nastanka rezistencije mogu biti različiti, a posebnu ulogu u nastanku rezistencije igra P-glikoprotein (P-gp). U normalnim uslovima, on omogućuje eliminaciju toksina iz ćelije, dok mutacije u ćelijama kancera utiču na njegovu povećanu ekspresiju i izbacivanje antikancerogenog leka iz ćelije (*efflux*). Primenom inhibitora P-glikoproteina može se izbeći rezistencija na lek, tako da su istraživanja u ovoj oblasti veoma intenzivna. Jedinjenja različitih struktura mogu biti P-gp inhibitori. Iz rizoma biljke *Coptis japonica* Makino izolovano je nekoliko protoberberinskih alkaloida i njihovim biološkim ispitivanjem ustanovljeno je da oksoberberin pokazuje značajnu citotoksičnost prema ćelijama tumora dok je kod 8-oksokoptizina citotoksičnost niska, ali pokazuje značajnu P-gp-inhibitornu aktivnost (**slika 1.11**) Inhibitorna aktivnost oksokoptizina je bliska verapamilu, koji se upotrebljava kao standard u ovim testovima.¹⁴

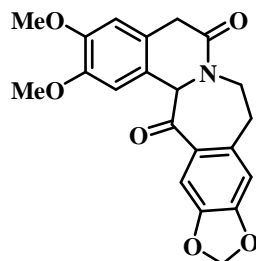


Slika 1.11: Oksoprotoberberini sa P-gp-ihibitornom aktivnošću

Ispitivane su i mnoge druge biološke aktivnosti protoberberina, kao što su antiviralno dejstvo na HIV-1 i hepatitis, antimalarijsko dejstvo, antifungalno, gastroprotektivno, antimikrobno i antioksidativno. Neki protoberberini su potencijalni agensi u tretmanu Parkinsonove bolesti, šizofrenije i bolesti zavisnosti.¹⁵

Homoprotoberberini se u prirodi javljaju kao pratioci protoberberina (široko zastupljenim u biljkama porodice Berberidaceae), ali u mnogo manjim količinama.¹⁶ U njihovoj strukturi postoji benzazepinski fragment (**slika 1.6**), koji je i sam od velikog farmakološkog značaja (bitan za bradikardijalnu aktivnost, po SAR studijama).¹⁷ Puntarenin izolovan iz biljaka *Xanthorhiza simplicissima* i *Berberis empetrifolia* pokazuje antimikrobno i antifungalno dejstvo (**slika 1.12**) Dosadašnja ispitivanja

fiziološkog dejstva homoprotoberberina pokazuju da neki od njih imaju antimalarijsko i antihipertenzivno dejstvo.¹⁸

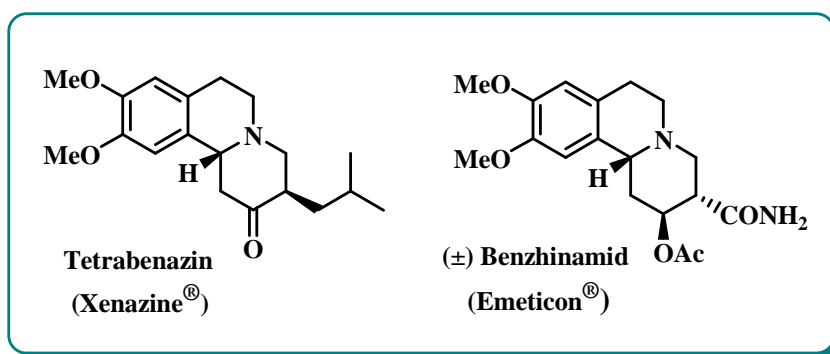


Puntarenin

Slika 1.12: Biološki aktivni homoprotoberberin

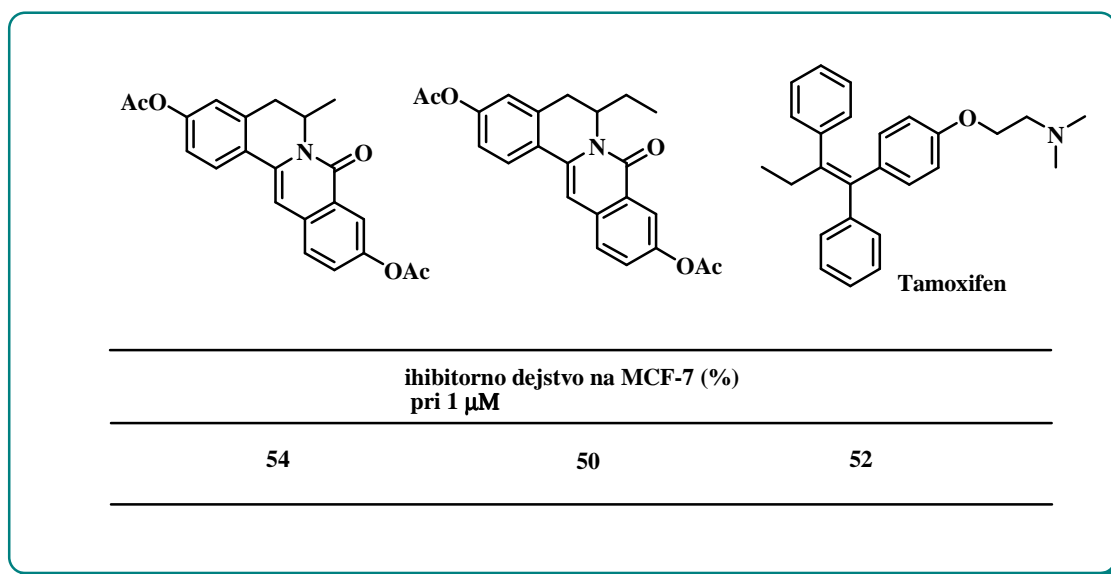
1.2.4. Sintetski derivati protoberberina i homoprotoberberina

Postoji veliki broj sintetskih izohinolinskih derivata koji su pokazali značajno fiziološko dejstvo. Neki od njih su u upotrebi kao registrovani lekovi, dok su neki još u fazi ispitivanja. Tetrabenazin, ili Xenazin[®], relativno je prost izohinolinski derivat koji se primenjuje u terapiji Hantingtonove bolesti. Benzhinamid (Emeticon[®], Quantril[®], Promecon[®]) je antihistaminik i antiemetik, pa se primenjuje u uvodu u anesteziju, i to u vidu racemata. U skorije vreme je otkriveno da deluje i kao migrenolitik kao i P-gp inhibitor (slika 1.13)¹⁹.



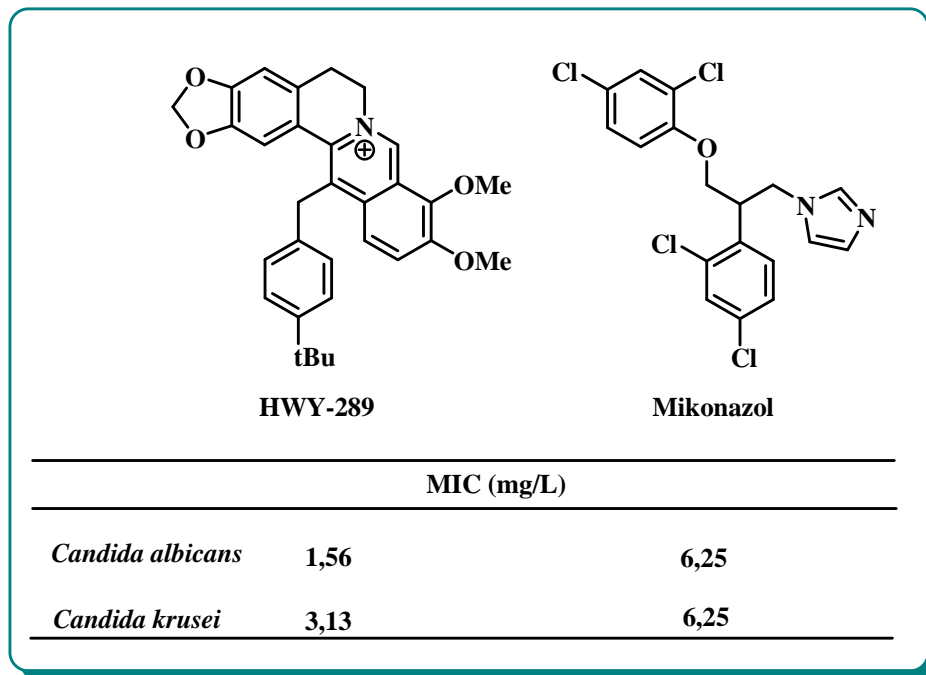
Slika 1.13: Biološki aktivni sintetski izohinolinski derivati

Poznato je da protoberberini imaju antikancerogeno dejstvo, tako da su ispitivani i njihovi sintetski derivati. Određeni 3-acetoksi-oksoprotoberberini značajno inhibiraju rast hormon-zavisnih MCF-7 ćelija humanog kancera dojke. Na **slici 1.14** prikazani su oksoprotoberberini koji pokazuju najjače inhibično dejstvo na navedene ćelije u 1 μM koncentraciji u poređenju sa tamoksifenom kao standardom.²⁰



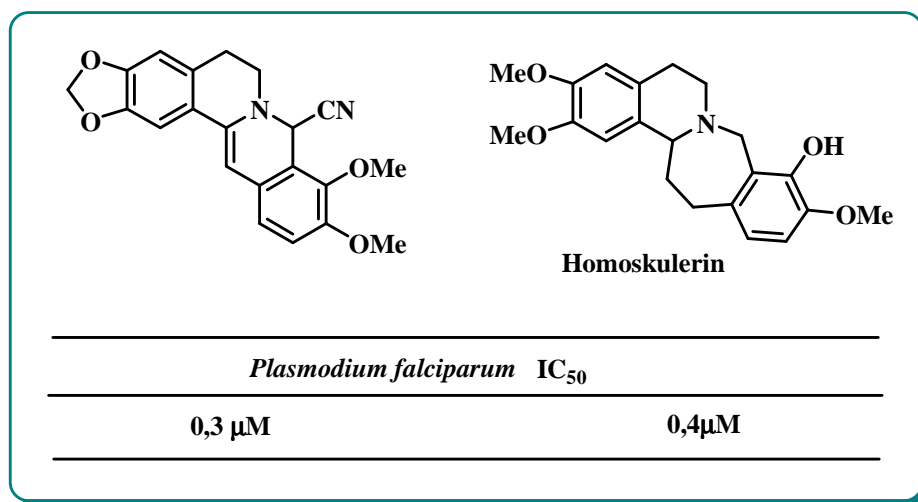
Slika 1.14: Sintetski oksoprotoberberini sa antiproliferativnim dejstvom

Sintetski protoberberin HWY-289 je pokazao značajno *in vitro* antifungalno dejstvo protiv *Candida albicans* i *Candida krusei*. Na **slici 1.15** je prikazana njegova struktura, kao i vrednosti njegovog antimikoznog dejstva u odnosu na mikonazol kao standardni antimikotik.²¹



Slika 1.15: Sintetski protoberberin sa antimikoznim dejstvom

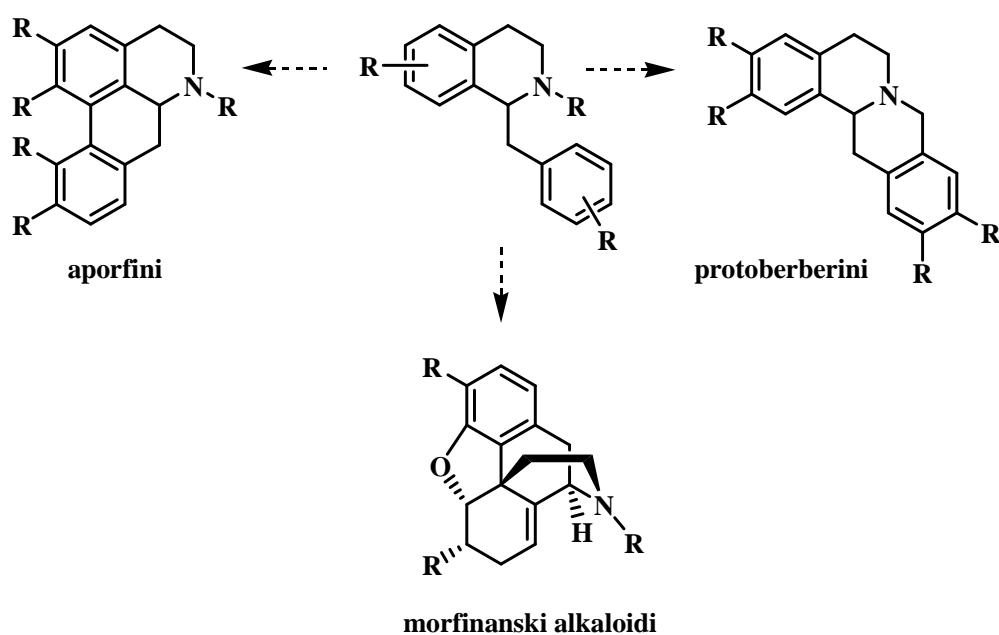
8-Cijanoprotoberberin i homoskulerin (**slika 1.16**) pokazuju značajnu *in vitro* aktivnost protiv *Plasmodium falciparum*, uzročnika malarije. Homoskulerin, pored jakog antimalarijskog dejstva pokazuje i visok stepen selektivnosti (selektivnu toksičnost prema FM3A ćelijama miša), što znatno olakšava njegovu potencijalnu primenu.²²



Slika 1.16: Sintetski antimalarici

1.2.5. Biosinteza protoberberina

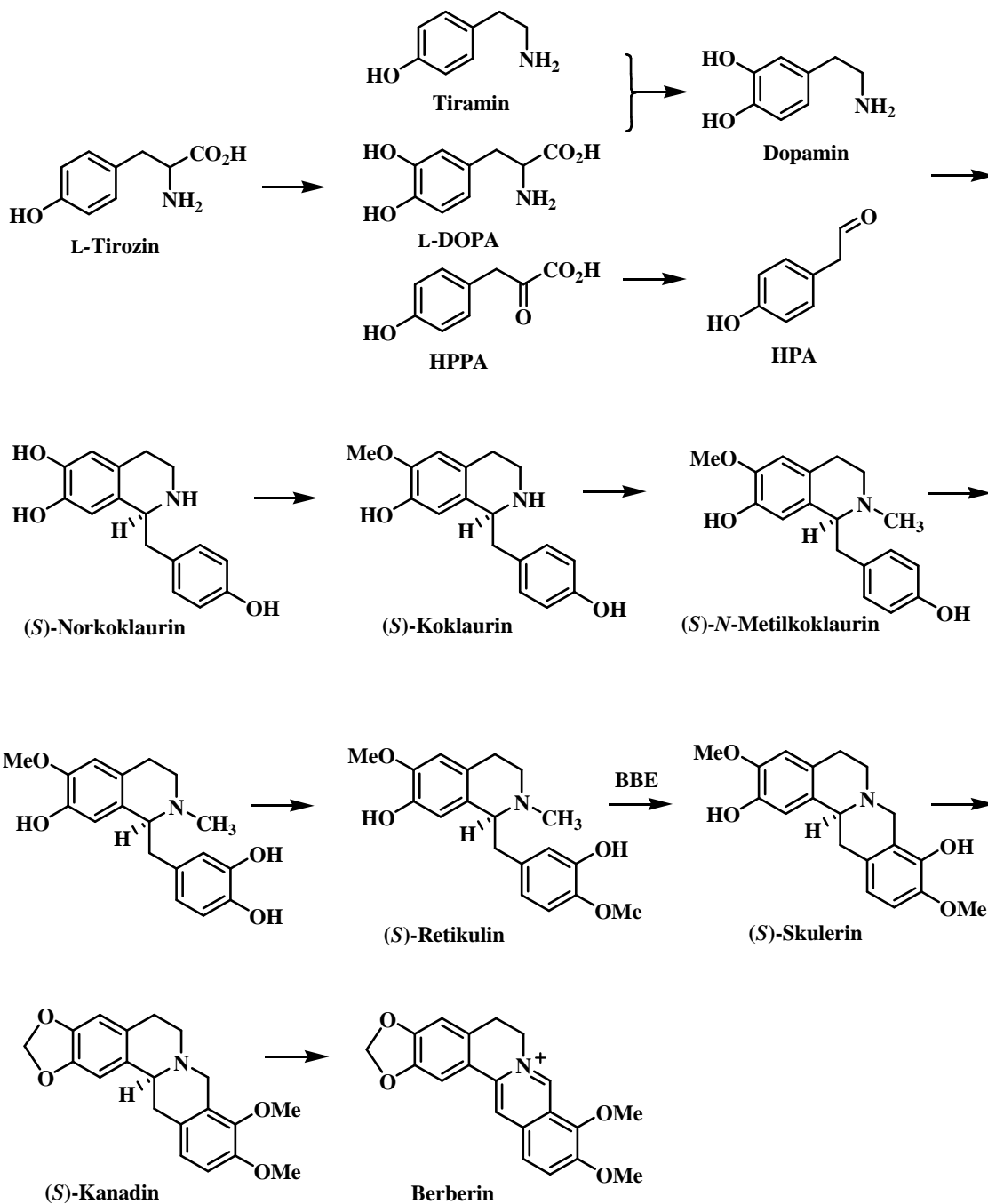
Mada osnovne strukture izohinolinskih alkaloida čini izohinolin, ovi prirodni proizvodi se mogu značajno razlikovati. Jednostavni benzilzohinolini, kao i tetraciklični berberini, aporfini i morfini imaju zajednički prekursor u biosintezi.²³ Na pojednostavljenoj **shemi 1.1** prikazane su različite grupe alkaloida koje nastaju iz istog prekursora.



Shema 1.1

Biosintetski put protoberberina polazi od L-tirozina, koji se metaboliše do tiramina, L-3,4-dihidroksifenilalanina (L-DOPA) i *p*-hidroksifenilpirogroždane kiseline (HPPA). Tiramin i L-DOPA se mogu transformisati do dopamina, dok se iz *p*-hidroksifenilpirogroždane kiseline stvara *p*-hidroksifenilacetaldehid (HPA). Ove dve jedinice reaguju dajući benzilzohinolinski alkaloid (*S*)-norkoklaurin. Posle selektivne *O*-metilacije praćene *N*-metilacijom nastaje (*S*)-*N*-metilkoklaurin. Hidroksilacijom benzil-grupe i naknadnim metilovanjem 4'-hidroksi-grupe nastaje (*S*)-retikulin, centralni intermedijer benzilzohinolinske grupe alkaloida. Prsten C protoberberina

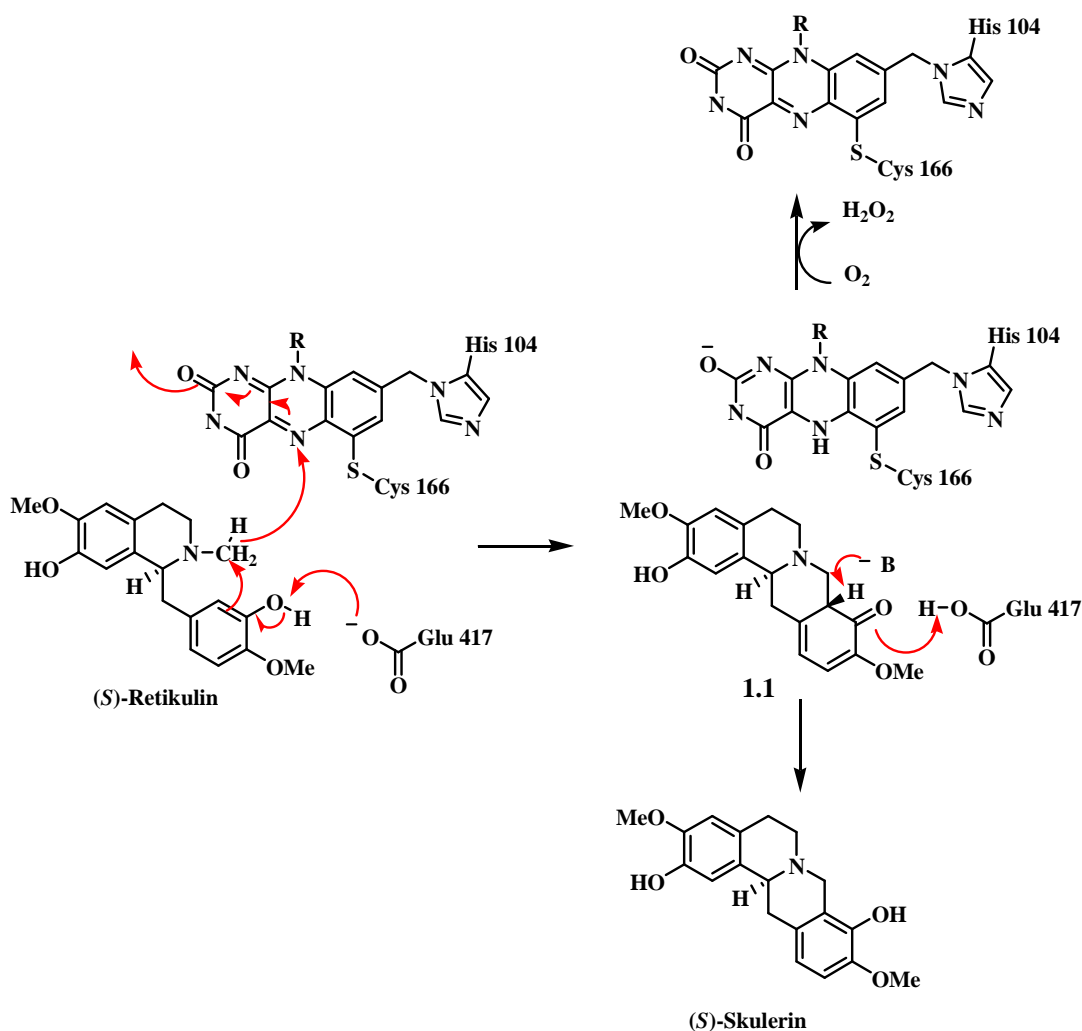
zatvara se oksidacijom *N*-metil-grupe retikulina dajući (*S*)-skulerin, koji se, preko (*S*)-kanadina transformiše u berberin (shema 1.2).



Shema 1.2

U ovom biosintetskom putu posebno je zanimljiv korak u kome se vrši ciklizacija benzilizohinolinske strukture do protoberberinske. Ključnu ulogu u ovom koraku igra *berberine bridge enzyme* (BBE), koji vrši konverziju (*S*)-retikulina u (*S*)-skulerin.

Predloženi mehanizam ove ciklizacije, predstavljen **shemom 1.3**, odvija se u dva koraka. Najpre dolazi do oduzimanja protona iz fenolne grupe od strane Glu 417, zatim dolazi do stvaranja C-C veze reakcijom sličnom Friedel-Craftsovom alkilovanju. Formalna odlazeća grupa, hidrid, biva prihvaćena od strane kofaktora flavina. Tautomerizacijom intermedijer **1.1** prelazi u (*S*)-skulerin, dok se regeneracija kofaktora vrši u prisustvu molekuskog kiseonika uz nastanak vodonik peroksida.



Shema 1.3

1.3. β -Kربولinski alkaloidi

1.3.1. Strukturne karakteristike β -kربولinskih alkaloida

U ovu klasu alkaloida se ubrajaju jedinjenja koji sadrže β -kربولinski, dihidro- β -kربولinski ili tetrahidro- β -kربولinski skelet. Većina jedinjenja ovog tipa su policiklični derivati β -kربولina. Norharman ili β -kربولin (slika 1.17), izolovan iz metanolnog ekstrakta morskog suđera *Tedania anhelans*, može se smatrati najprostijim predstavnikom ove klase jedinjenja.²⁴ Tetraciklični derivati najčešće imaju supstituisan prsten D. Kod pentacikličnih derivata prsteni D i E mogu biti različito oksidovani, dok je moguće i da prsten E bude heterocikličan.

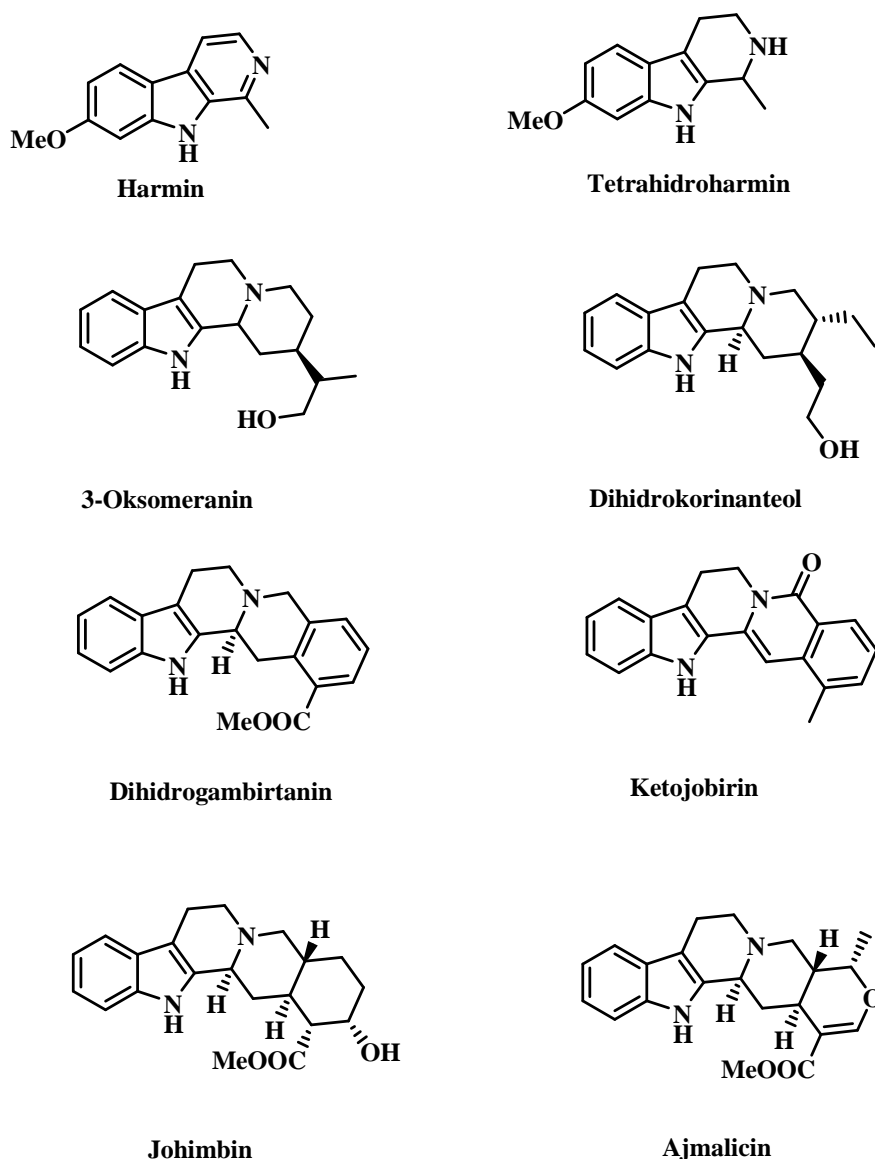


Slika 1.17: β -Kربولinski i johimbanski skelet

1.3.2. Rasprostranjenost u prirodi i biološke osobine β -kربولinskih derivata

Biljne familije bogate ovim alkaloidima su Apocynaceae, Loganiaceae i Rubiaceae. Različite vrste roda *Rauwolfia* su vekovima u upotrebi u afričkoj narodnoj medicini, dok se u Indiji koristi već 3000 godina. Primenjivane su kao antidot zmijskom otrovu (otuda i naziv „zmijski koren“ za *Rauwolfia serpentina*), protiv stomačnih tegoba, povišene temperature, migrene. Najvažniji sastojci biljke *Rauwolfia serpentina* su rezerpin i ajmalicin (antihipertenzivi), serpentin, ajmalin (antiaritmik).¹ Psihoaktivne osobine biljke *Peganum harmala* se ispoljavaju zahvaljujući prisustvu harmina, harmalina i tetrahidroharmina, prostih β -kربولinskih alkaloida (slika 1.18).²⁵

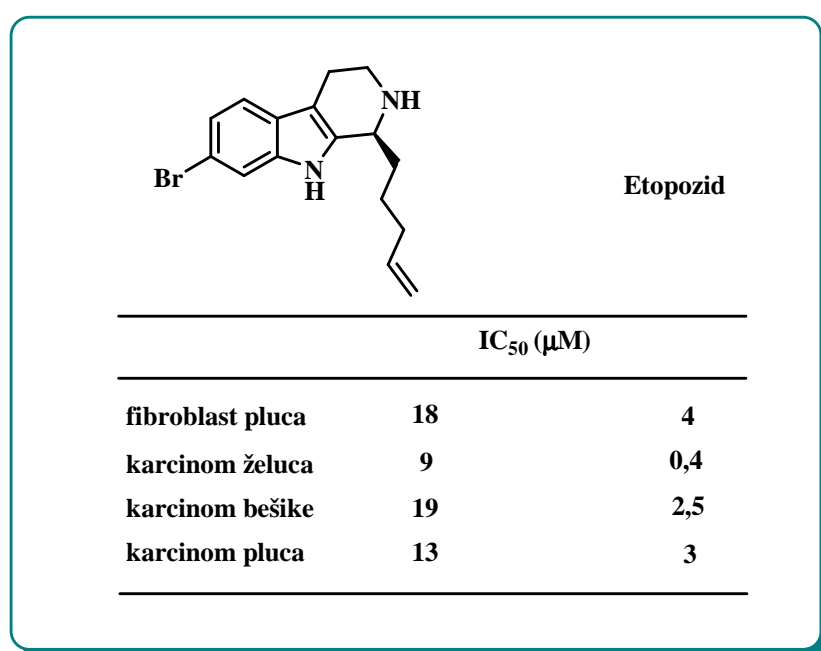
Kora biljke *Pausinystalia yohimbe* takođe je dugo u upotrebi u narodnoj medicini kao afrodizijak zbog vazodilatatorskog dejstva johimbina.¹ Ketojobirin je degradacioni proizvod johimbina. Biljne vrste roda *Alstonia* se primenjuju u kineskoj narodnoj medicini protiv traheitisa (*Alstonia constricta* i *Alstonia scholaris*) a iz njih su izolovani alstonilin-oksid i striktozamin. Dihidrogambirtanin je izolovan iz ekstrakta sumatranske biljne vrste *Uncaria gambier*, poznate po antioksidativnom i citotoksičnom dejstvu,²⁶ mada je ekstrakt našao primenu i u oblasti kozmetike i biotehnologije materijala.²⁷



Slika 1.18: Primeri različitih β -karbolinskih alkaloida

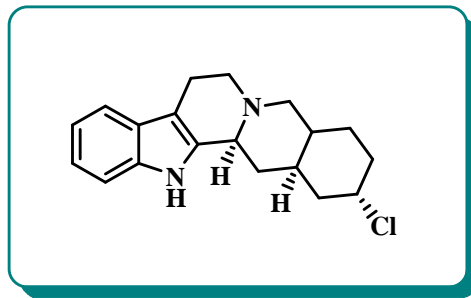
1.3.3. Sintetski derivati β -karbolinskih alkaloida

Veliki broj sintetskih derivata β -karbolina pokazuje fiziološko dejstvo, tako da će biti pomenuti samo neki primeri od mnogih opisanih u literaturi. Marinski alkaloidi arborescidinskog tipa pokazali su antitumorno dejstvo, pa su jedinjenja slične strukture dosta ispitivana. Na **slici 1.19** prikazana je struktura sintetskog derivata koji je *in vitro* pokazao značajno dejstvo protiv nekih tumorskih ćelijskih linija u poređenju sa etopozidom kao standardnim lekom u terapiji navedenih kancera.²⁸



Slika 1.19: Sintetski derivat β -karbolina sa citotoksičnim dejstvom

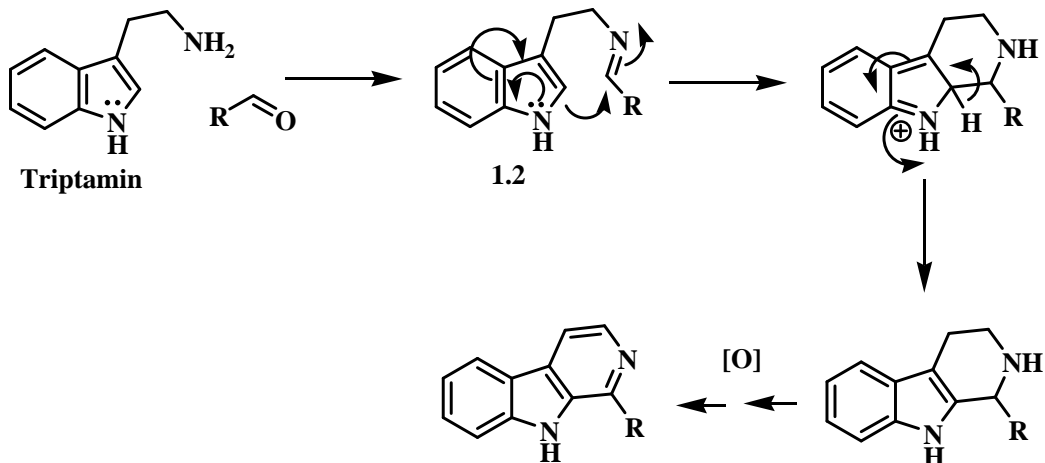
Sedativno i antihipertenzivno dejstvo rezerpina je podstaklo mnoga ispitivanja psihofarmakoloških osobina derivata sa sličnim strukturnim osobinama. Halogenovani johimbanski derivat (**slika 1.20**) pokazuje značajno sedativno dejstvo. *In vivo* ispitivanja su pokazala da je minimalna efektivna doza (MED) ovog jedinjenja jednaka vrednosti za rezerpin, i iznosi 4-5 mg/kg tm.²⁹



Slika 1.20: Sintetski derivat β -karbolina sa sedativnim dejstvom

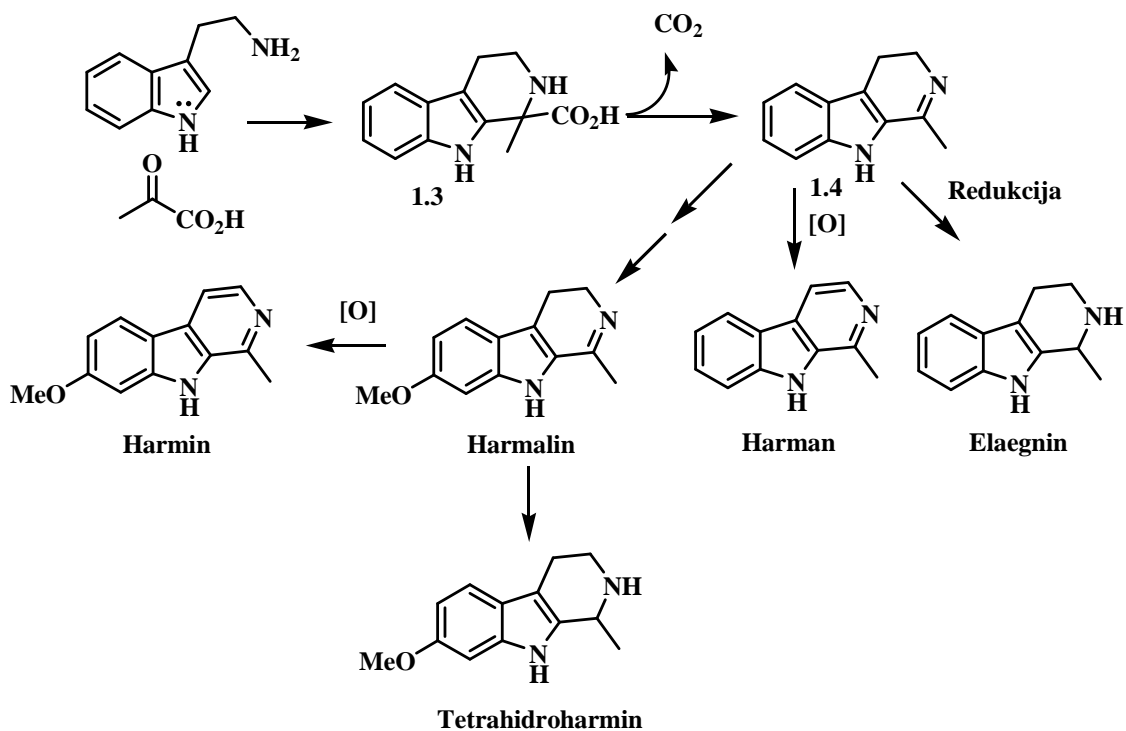
1.3.4. Biosinteza β -karbolinskih alkaloida

Biosintetski put ove klase alkaloida polazi od triptamina, koji reakcijom sa odgovarajućim aldehidom ili keto kiselinom daje imin **1.2**. Prsten C se zatvara Mannichovom reakcijom u kojoj reaguje α -C atom indolovog prstena sa iminom, a nakon aromatizacije dobijenog intermedijera nastaje β -karbolin (**shema 1.4**).



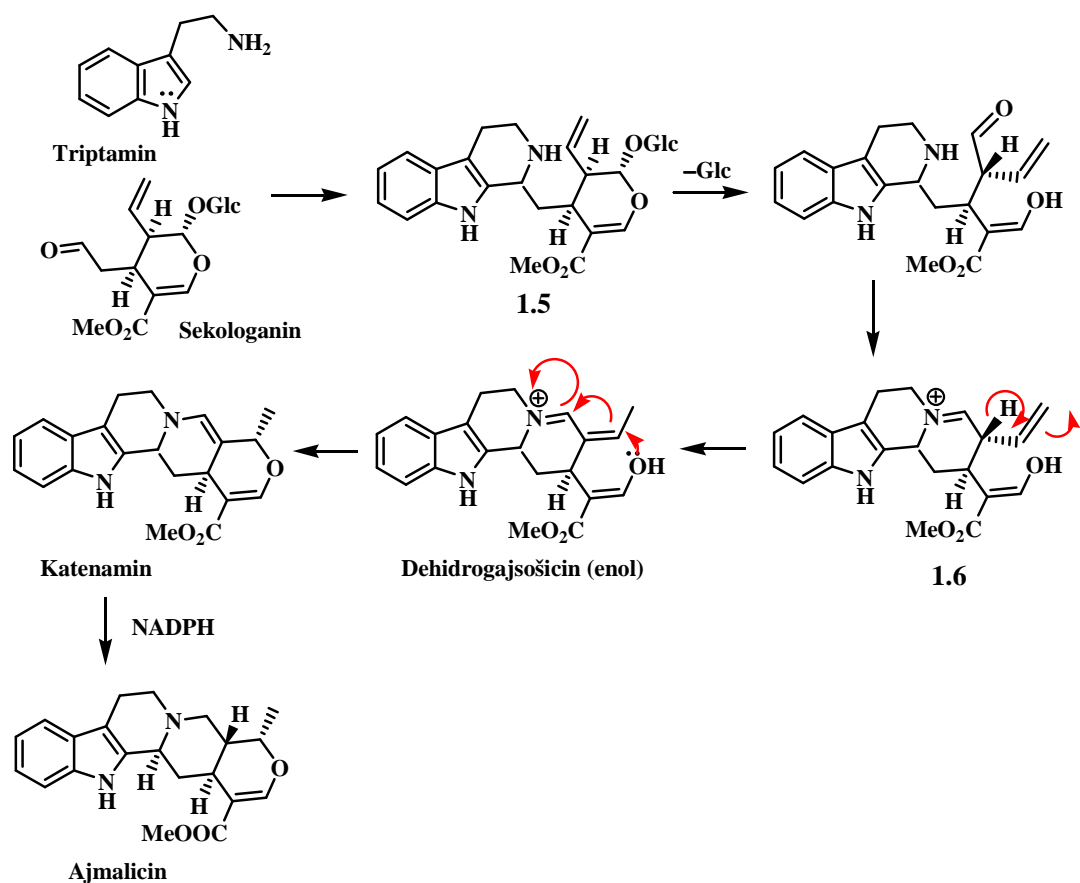
Shema 1.4

U slučaju reakcije sa piruvatom (**shema 1.5**) intermedijer **1.3** podleže oksidativnoj dekarboksilaciji dajući dihidro- β -karbolin **1.4**, koji dalje može biti redukovano do tetrahidro- β -karbolinskih struktura ili potpuno aromatizovan. Metoksi-supstituent u prstenu A uvodi se hidroksilacijom i naknadnim metilovanjem.¹



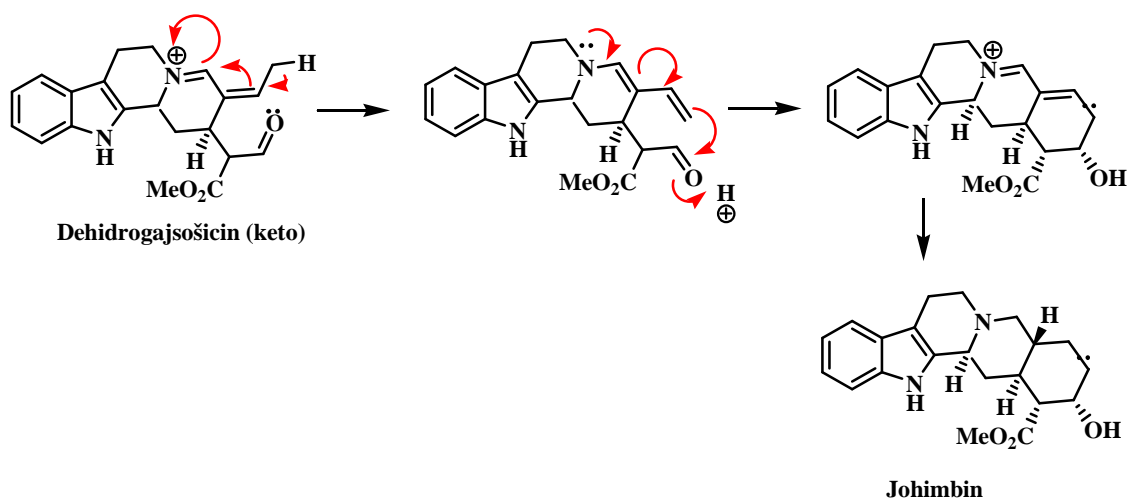
Shema 1.5

Biosintetski put kompleksnijih struktura, poput ajmalicina i johimbina uključuje reakciju triptamina sa aldehydom sekologaninom glikozidne strukture, što je prikazano **shemom 1.6**. Stvaranje prstena C odvija se na isti način kao kod prostih karbolina. Nakon hidrolize glikozida **1.5**, nastala aldehydna grupa reakcijom sa sekundarnim aminom daje iminijum derivat **1.6**. Alilnom izomerizacijom intermedijera **1.6** nastaje konjugovan iminijum-jon, koji podleže intramolekulskom nukleofilnom napadu enola, pri čemu nastaje prsten E katenamina. Redukcijom katenamina nastaje ajmalicin.



Shema 1.6

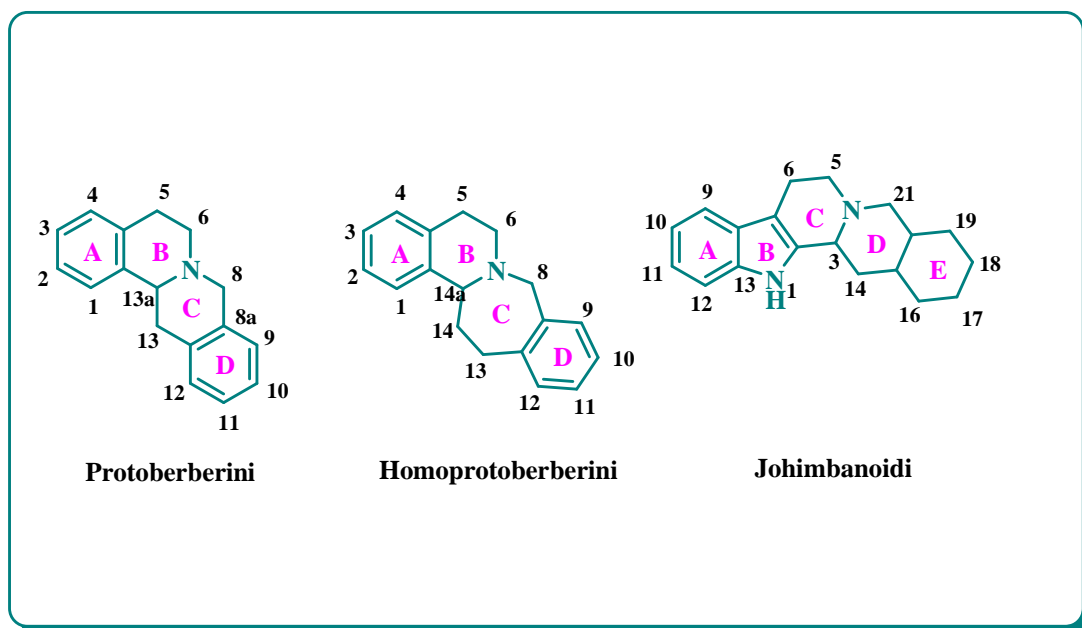
Karbociklična struktura koja odgovara ajmalicinu je johimbina, koji nastaje takođe iz dehidrogajsošicina po mehanizmu prikazanom na **shemi 1.7**.



Shema 1.7

1.4. Sinteze policikličnih derivata izohinolina i β -karbolina

Zahvaljujući širokoj rasprostranjenosti u prirodi, veoma različitim biološkim osobinama i mogućnosti primene u medicini, kao i strukturnoj kompleksnosti, interes za sintezu pomenutih grupa alkaloida porastao je poslednjih godina.



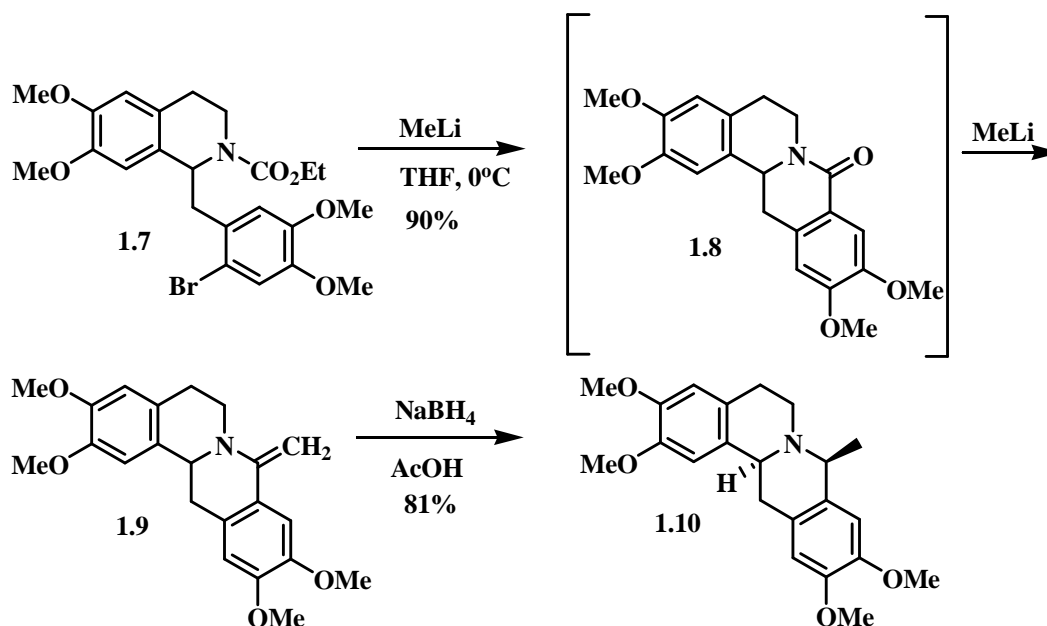
Slika 1.21 Strukture nekih derivata izohinolina i β -karbolina

Sintetički pristupi se najčešće zasnivaju na ciklizacionim reakcijama u kojima nastaju prstenovi B, C i D protoberberina i homoprotoberberina, koji su izohinolinski derivati. Očigledna je analogija sa prstenovima C, D i E kod johimbanskog skeleta, koji je derivat karbolina (**slika 1.21**).

1.4.1. Zatvaranje prstena C protoberberina i homoprotoberberina

1.4.1.1. Intramolekulska nukleofilna supstitucija

Jedan od najpoznatijih načina za sintezu protoberberinskog skeleta je biomimetska sinteza, što podrazumeva stvaranje veze C-8–C-8a u ključnoj fazi. Reakcijom karbamata **1.7** sa metilitijumom u višku nastaje 8-metilenprotoberberin **1.9** u dobrom prinosu, preko intermedijernog berberinona **1.8** (shema 1.8).³⁰ Regioselektivnost ove reakcije kontroliše izmena halogena (broma) i metala (litijum). Redukcijom enaminske funkcije pomoću NaBH₄ dobija se B/C *trans*-8-metilprotoberberin **1.10** (Shema 1.8).

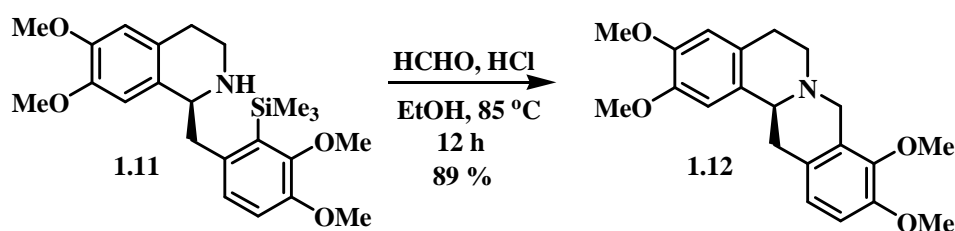


Shema 1.8

1.4.1.2. Mannichov pristup

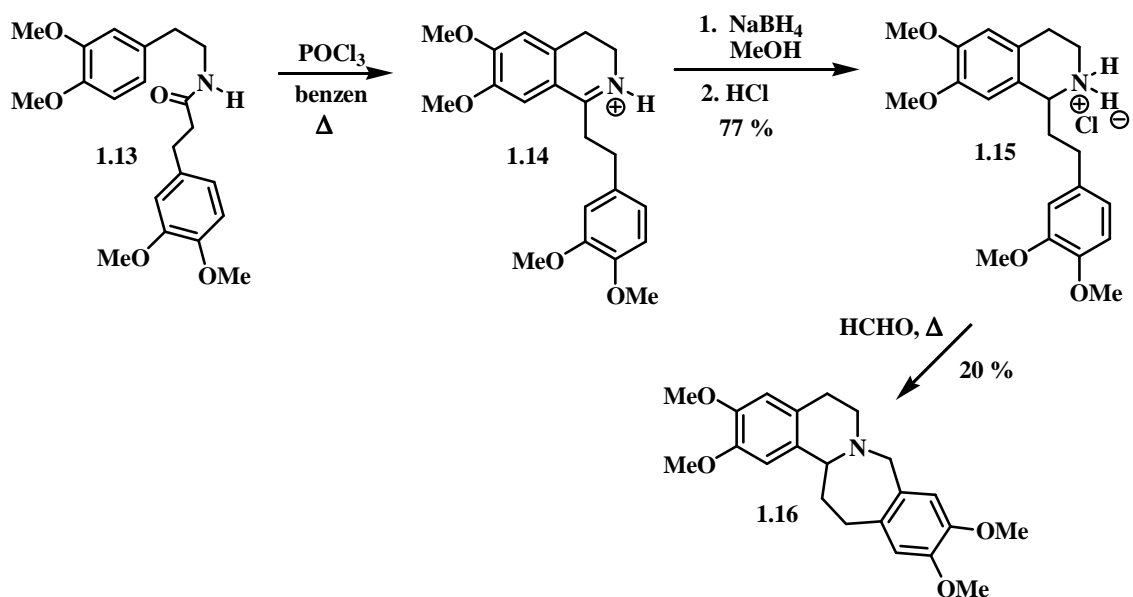
Primena Mannichove reakcije u sintezi protoberberina podrazumeva reakciju 1-benzil-tetrahidroizohinolina sa formaldehidom i naknadnu ciklizaciju. Iako je ovaj pristup jedan od najstarijih u sintezi protoberberina, postoje i novije sinteze bazirane na Mannichovoj reakciji.

Intramolekulska Mannichova reakcija izvedena sa 3',4'-oksigenovanim 1-benziltetrahydroizoholinima daje isključivo ili dominantno 10,11-disupstituisane protoberberine pre nego 9,10-disupstituisane proizvode. Kao što je prikazano na **shemi 1.9**, navedeni proizvod predominantno nastaje usled *ipso*-supstitucije trimetilsilil-grupe. Na taj način, (1*S*)-benzilizohinolin **1.11** dobijen od optički čistih prekursora reaguje sa formaldehidom pod Mannichovim uslovima dajući tetrahidroprotoberberin **1.12** u odličnom prinosu.³¹



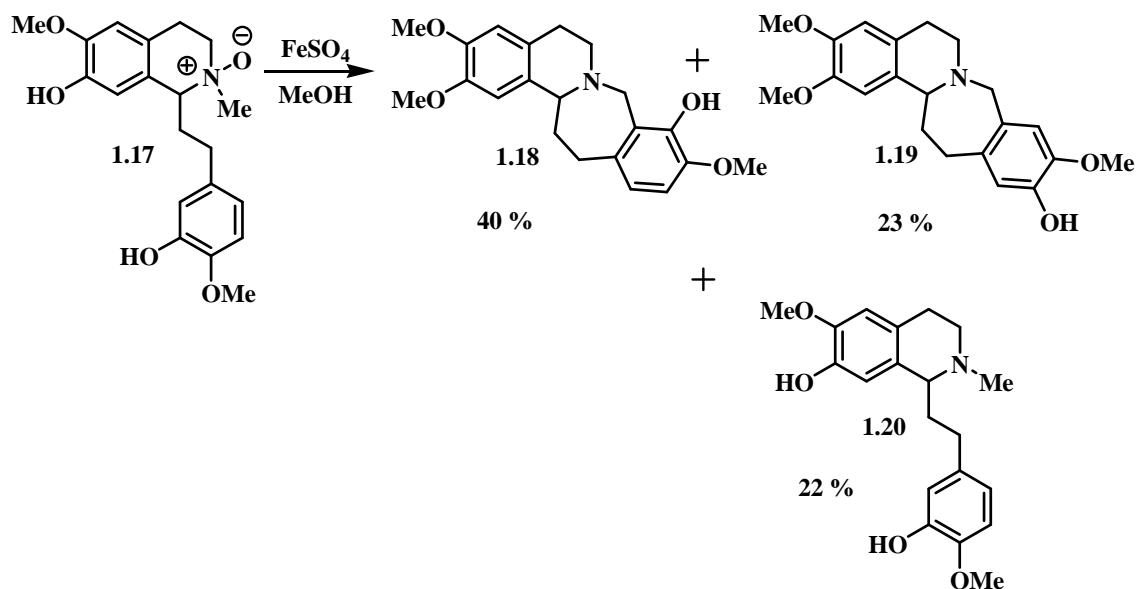
Shema 1.9

Sintetska metodologija koja uključuje Mannichovu kondenzaciju 1-feniletiltetrahydroizoholina sa formaldehidom u prisustvu kiseline jedna je od najstarijih i u sintezi homoprotoberberina.³² Bischler-Napieralski ciklizacijom amida **1.13** sa fosforoksihloridom nastaje iminijum so **1.14** koja redukcijom pomoću natrijum-borhidrida daje odgovarajući feniletiltetrahydroizohinolin u obliku soli **1.15**. Reakcijom **1.15** sa formaldehidom nastaje homoprotoberberinska struktura **1.16** (**shema 1.10**).



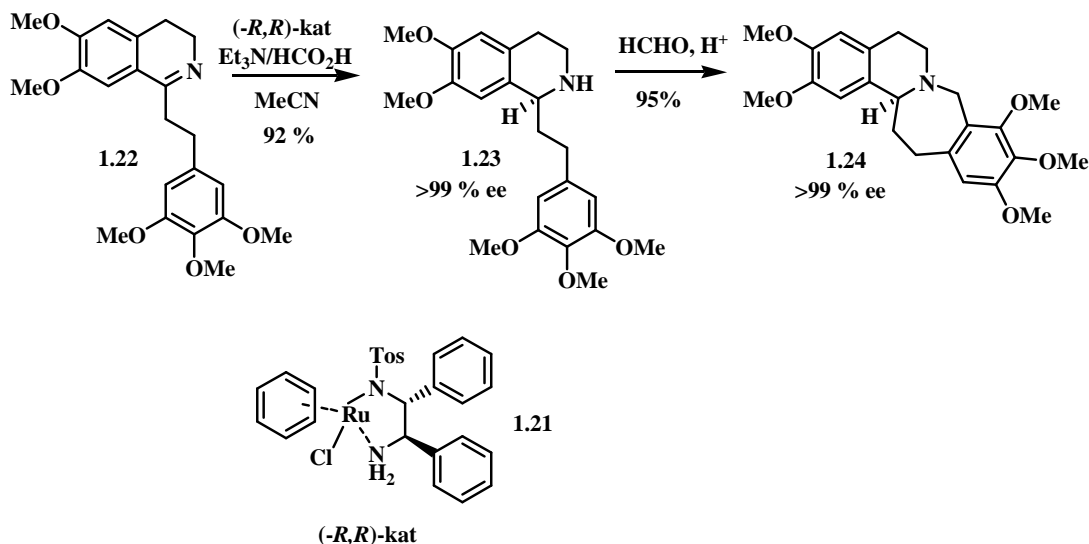
Shema 1.10

Homoprotoberberini se mogu dobiti na sličan način iz *N*-oksida feniletilizohinolina u prisustvu fero-sulfata (shema 1.11).³³ Neophodno je prisustvo fenolne grupe kod polaznog jedinjenja. Pod navedenim uslovima *N*-oksid 1.17 ciklizuje dajući smešu homoprotoberberina 1.18 i 1.19, kao i redukovani oblik polaznog jedinjenja 1.20. Proizvod 1.18, nastao kuplovanjem *orto* položaja fenolne grupe, dobija se u višku.



Shema 1.11

Na **shemi 1.12.** je prikazana Mannichova reakcija koja se izvodi iz optički čistog feniletilizohinolina **1.23**. Primenom hiralnog katalizatora **1.21** iz 1-feniletildihidroizohinolina **1.22** dobija se jedinjenje **1.23** sa visokim stepenim enantioselektivnosti.³⁴ Njegovom reakcijom sa formaldehidom u kiselj sredini dobija se enantiomerno čist homoprotoberberin **1.24**.

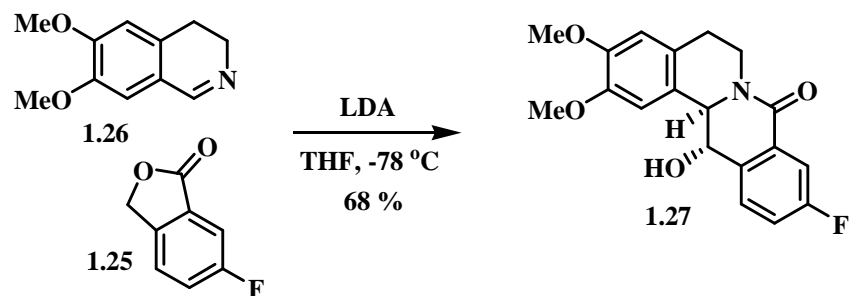


Shema 1.12

1.4.1.3. Homoftalid-izohinolinski pristup

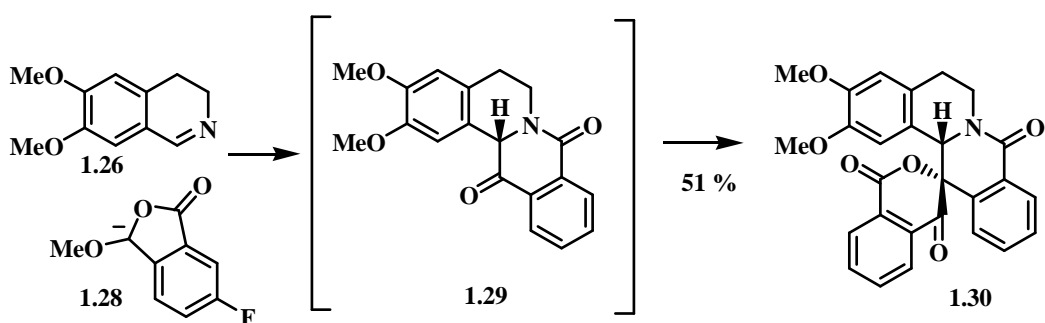
Ovaj pristup uključuje funkcionalizaciju položaja C-1 dihidroizohinolina pomoću ftalidnog anjona i naknadnu ciklizaciju do oksoprotoberberina.³⁵ Zatvaranje prstena C formiranjem veze N-7–C-8 jedna je od najprimenjivanijih metodologija u sintezi protoberberinskih skeleta.

U tandemnoj reakciji nukleofilne adicije/intramolekulske reakcije fluorovanog ftalida **1.25** i dimetoksidihidroizohinolina **1.26** nastaje fluorovani oksoprotoberberin **1.27**, što je prikazano **shemom 1.13**. Reakcija protiče regio- i stereoselektivno dajući proizvod *trans*-konfiguracije.³⁶



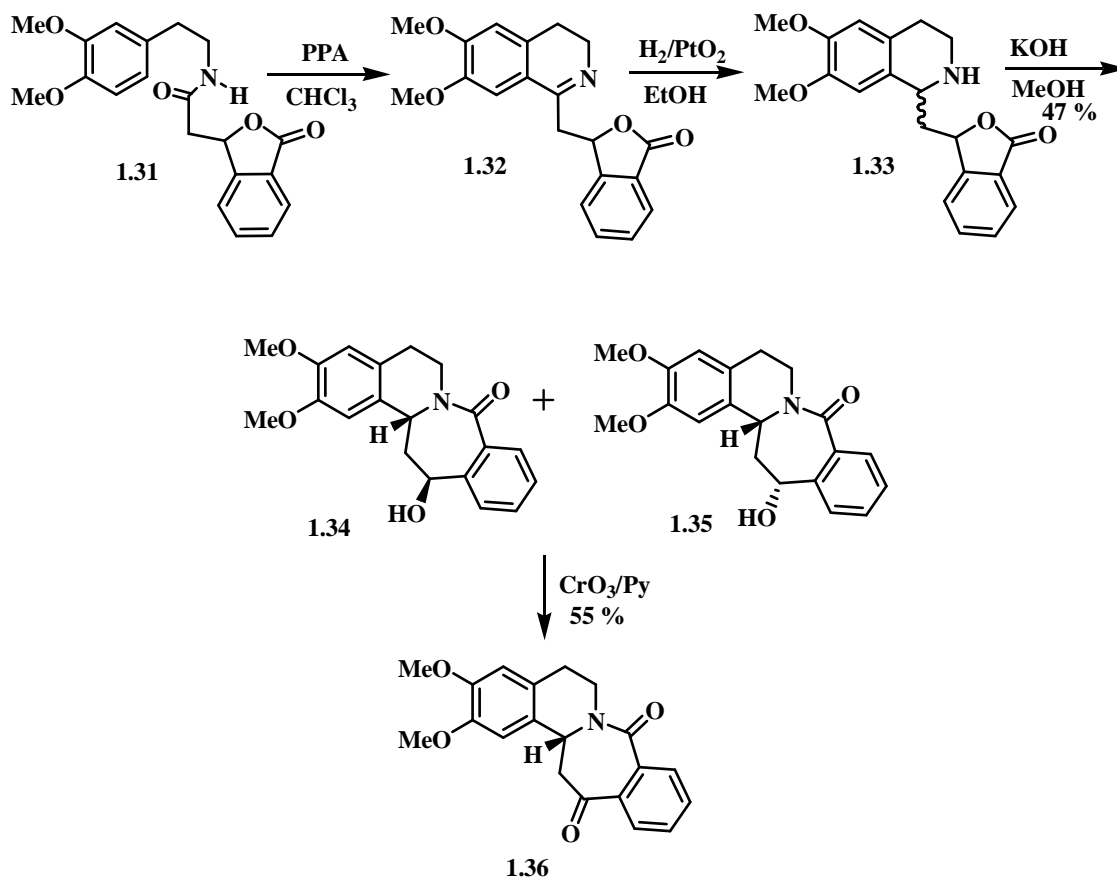
Shema 1.13

Na shemi 1.14 prikazana je modifikacija prethodne reakcije kojom se dobija spiro jedinjenje kao proizvod. Isti dihidroizohinolin 1.26 reaguje sa anjonom 3-metoksifitalida 1.28 dajući 13-spiro derivat 1.30 kao jedini proizvod koji nastaje preko intermedijernog 8, 13-diona 1.29.³⁷



Shema 1.14

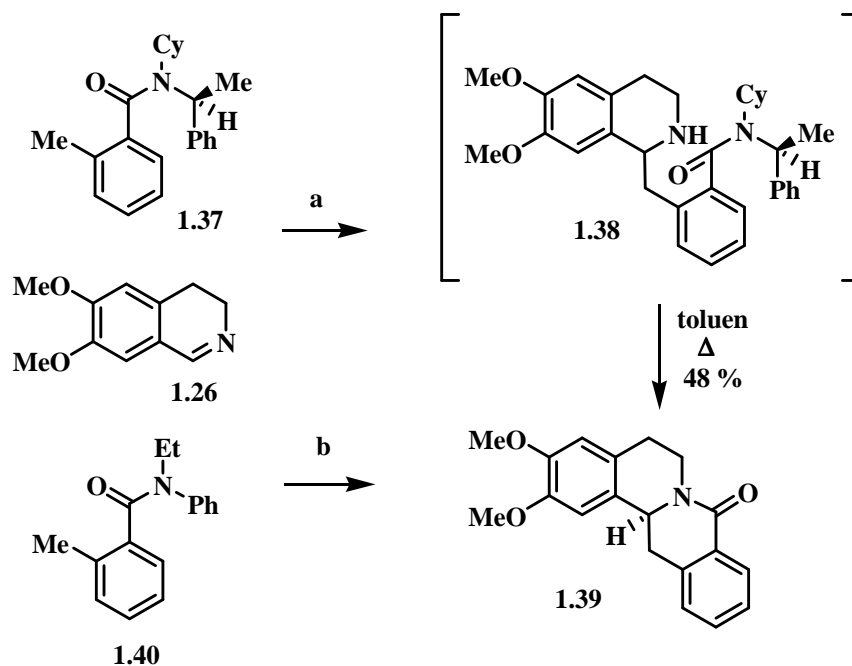
Navedeni pristupi koji vode funkcionalizaciji položaja C-13 protoberberina mogu se primeniti i u sintezi homoprotoberberina. Bischler-Napieralski ciklizacijom amidnog laktona 1.31 u prisustvu polifosforne kiseline nastaje imin 1.32 koji se redukuje Adamsovim katalizatorom dajući dijastereoizomernu smešu homoftalidizohinolina 1.33. Pod baznim uslovima amidni anjon amina 1.33 intramolekulski napada laktonsku karbonilnu grupu dajući dva proizvoda, laktamne alkohole 1.34 i 1.35. (shema 1.15).³² Oksidacijom ove dijastereoizomerne smeše pomoću Sarettovog reagensa dobija se keto-laktam 1.36.



Shema 1.15

1.4.1.4. Nukleofilna adicija drugih anjona na imino vezu

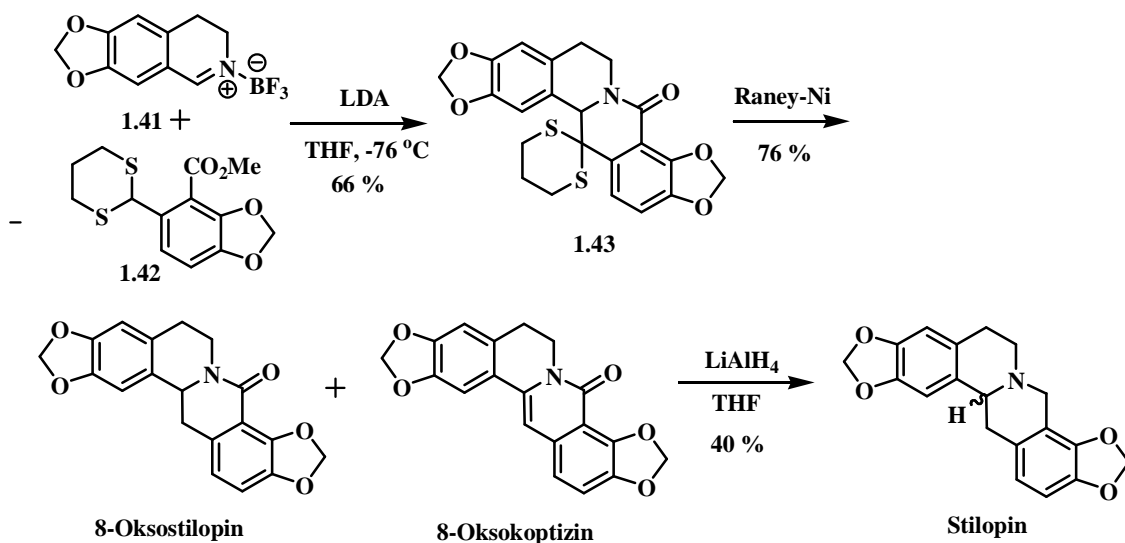
Jedan od načina za građenje veza N-7-C-8 je i adicija *o*-toluamida i drugih sličnih aromatičnih jedinjenja na dihidroizohinoline (shema 1.16). Polazeći od hiralnog *o*-toluamida **1.37** i dihidroizohinolina **1.26** izvršena je efikasna asimetrična sinteza 8-oksoprotuberberina **1.39**.³⁸ Toluamidi koji sadrže (*S*) ili (*R*)-feniletilamin kao hiralna pomoćna sredstva daju preko intermedijera **1.38** odgovarajuće protuberberine **1.39** odlične enantiomerne čistoće (>96 % ee). Nasuprot tome, ako se reakcija odvija u prisustvu ahiralnog toluamida **1.40** u prisustvu (–)-sparteina dobija se (–)-(13aS) sa znatno nižom enantioselektivnošću (77 % ee).



Reakcija	Uslovi	Prinos (%)	% ee
a	<i>n</i> -BuLi/THF	48	96
b	<i>n</i> -BuLi, (-) spartein toluen	45	77

Shema 1.16.

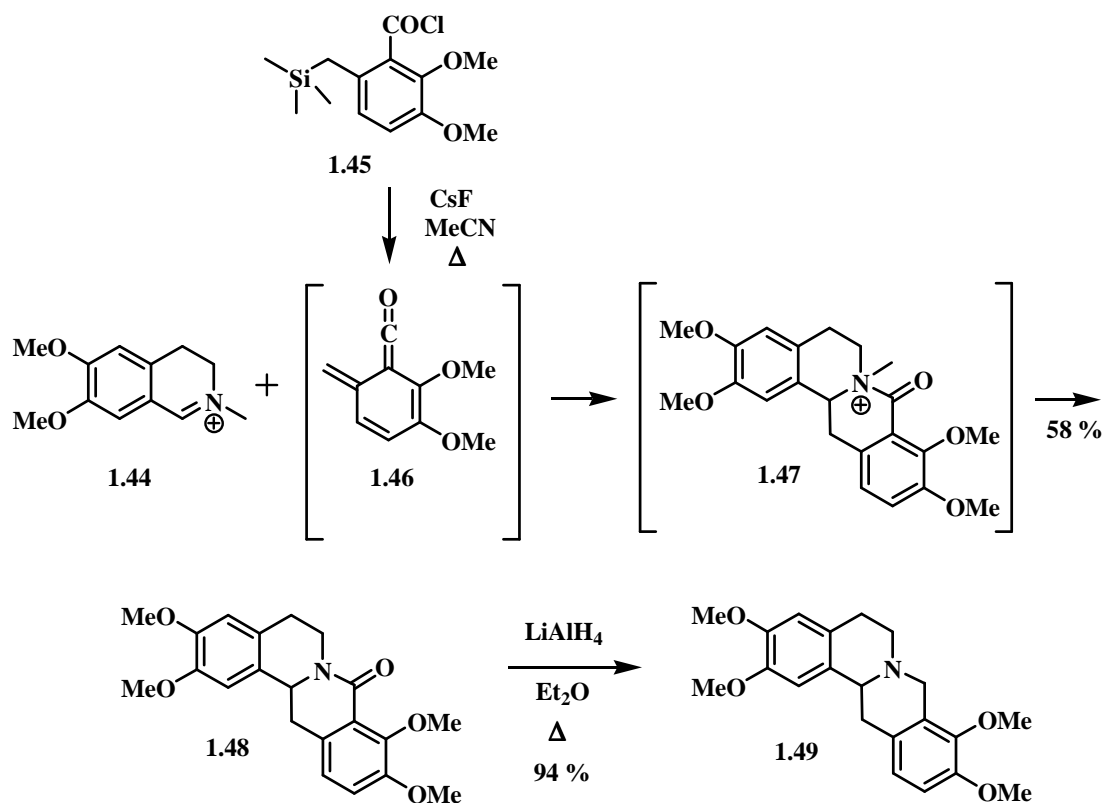
Jedna od metoda za formiranje prstena **C** je i reakcija 3,4-dihidroizohinolina sa aromatičnim 1,3-ditianima,³⁹ prikazana **shemom 1.17**. Izohinolinski kompleks sa bortrifluoridom **1.41** reaguje sa litijumovom soli 2-ditianil-benzoata **1.42**, dajući 1,3-tioketal protoberberina **1.43** u dobrom prinosu. Reduktivnom desulfurizacijom dobija se očekivani 8-oksostilopin i njegov dehidro-derivat 8-oksokoptizin. Redukcijom smeše ovih jedinjenja dobija se (±)-stilopin.



Shema 1.17

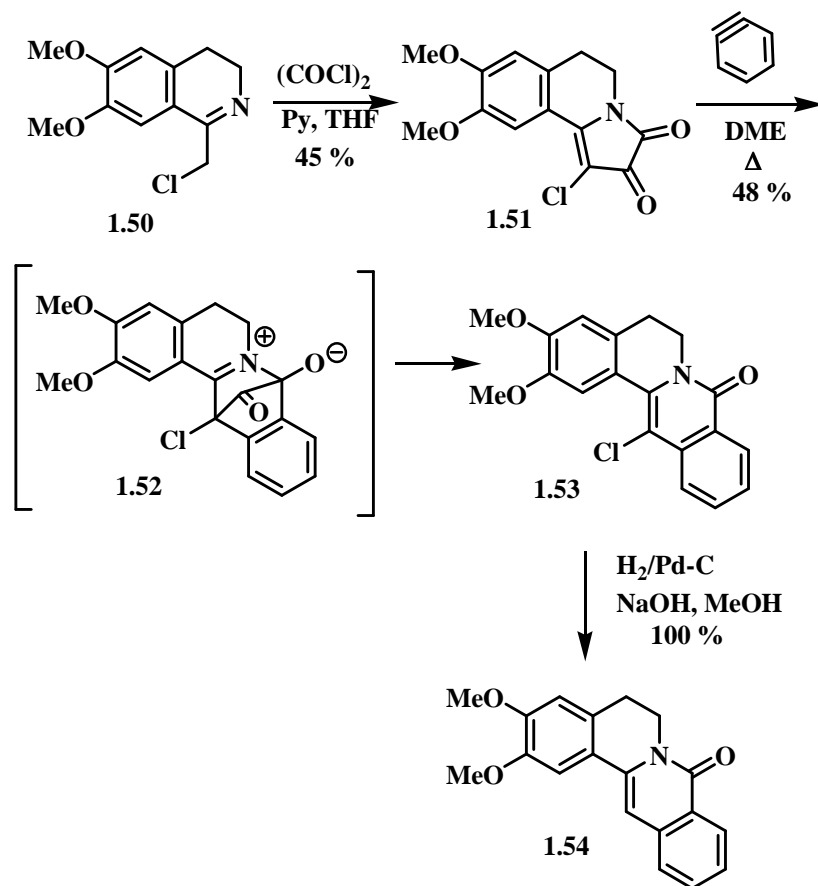
1.4.1.5. Cikloadicione reakcije

Shemom 1.18 prikazana je veoma elegantna metoda za dobijanje protoberberina u kojoj 3,4-dihidroizohinolinijum so **1.44** kao dienofil u [4+2] cikloadiciji reaguje sa intermedijernim α -okso-*o*-hinodimetanom **1.46**, koji se generiše dejstvom fluorida na *o*-sililmetilbenzoil-hlorid **1.45**.⁴⁰ Iz intermedijera **1.47** nastaje rezultujući 8-oksoprotoberberin **1.48**, koji naknadnom redukcijom daje (\pm)-tetrahidropalmatin **1.49**.



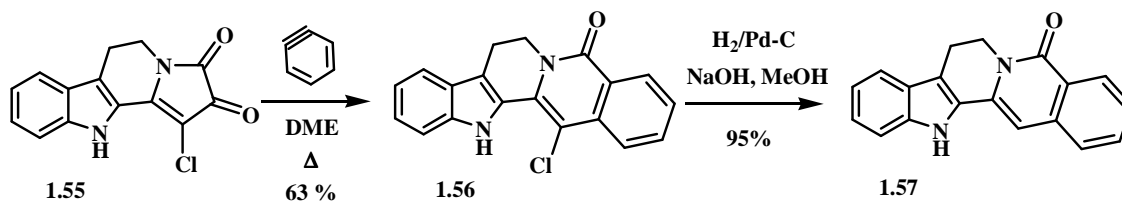
Shema 1.18

Cikloadicijom pirolidindiona kao azadienskog analoga i benzina takođe nastaje prsten C protoberberina.⁴¹ Pirolidindion **1.51** nastaje reakcijom 1-supstituisanog dihidroizohinolina **1.50** sa oksalil-hloridom. Reakcijom sa benzinom nastaje intermedijerni cikloadukt **1.52**. Dekarbonilacijom nastaje hlorovani oksoprotoberberinski derivat **1.53** koji se dehalogenovanjem može transformisati do oksoprotoberberina **1.54** (shema 1.19).



Shema 1.19

Ova metodologija omogućuje i dobijanje ketjobirinske strukture, uprošćeno prikazano **shemom 1.20**. Prolidindion **1.55** reakcijom sa benzinom daje hlorovani intermedijer **1.56**, čijom hidrogenolizom nastaje ketjobirin **1.57**.

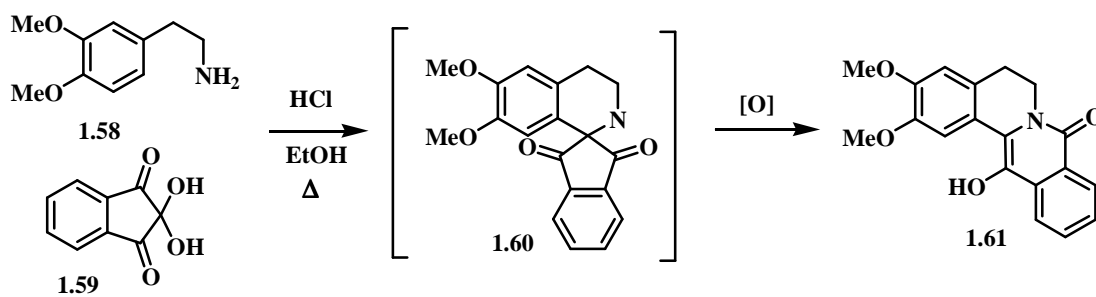


Shema 1.20

1.4.1.6. Pictet-Spenglerova reakcija

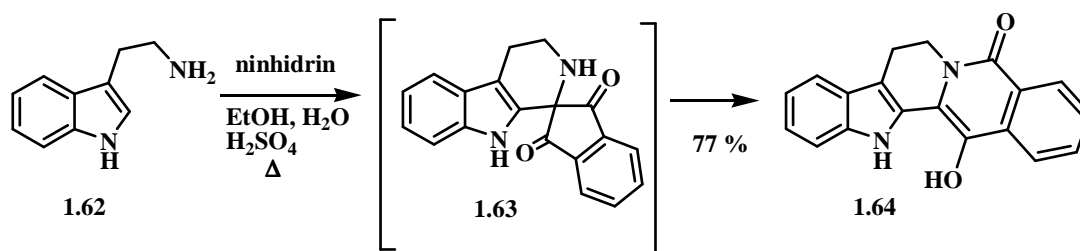
Pictet-Spenglerova reakcija je primenljiva u sintezi prostih i složenih derivata izohinolina. Veliki broj metoda za sintezu biološki aktivnih jedinjenja se bazira na ovoj reakciji, u kojoj su polazne komponente feniletilamin i aldehid.⁴²

Veoma zanimljiva sinteza oksoprotoberberina je ostvarena reakcijom 3,4-dimetoksifeniletilamina **1.58** sa ninhidrinom **1.59**, što je prikazano **shemom 1.21**.⁴³ Pictet-Spenglerovom kondenzacijom ovih jedinjenja nastaje spiro-intermedijer **1.60**. Nukleofilnom adicijom azota na karbonilnu grupu, dolazi do premeštanja i nastanka 8,13-dioksigenovanog protoberberina **1.61**.



Shema 1.21

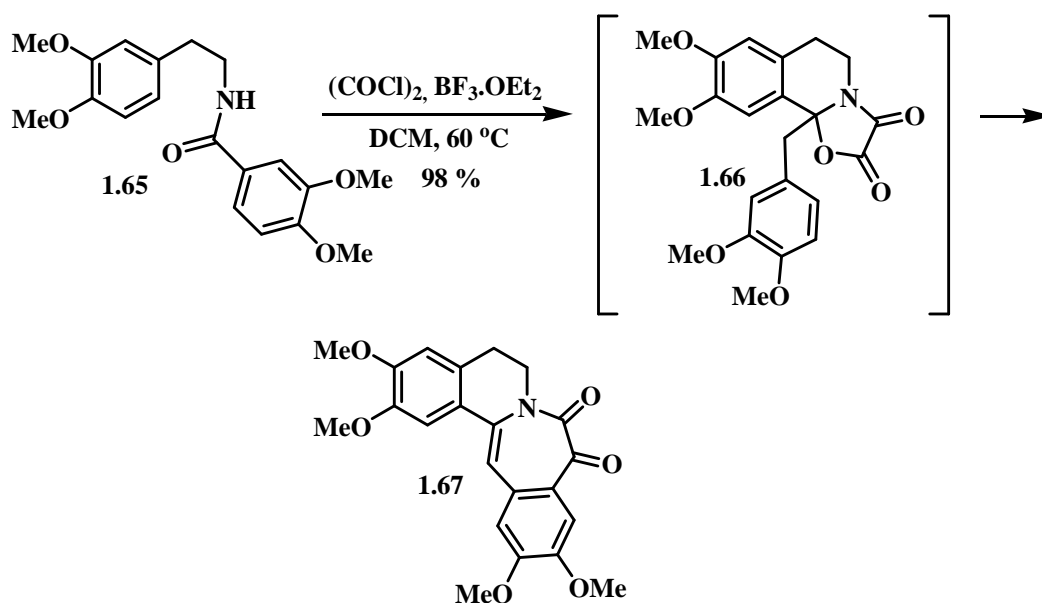
Pictet-Spenglerova reakcija predstavlja biomimetsku sintezu β -karbolina. Ovaj pristup se može primeniti u funkcionalizaciji β -karbolina, kao i u sintezi johimbanona.⁴³ Polazeći od triptamina **1.62** i ninhidrina nastaje spiro intermedijer **1.63**. Finalna faza je zatvaranje prstena D johimbanona **1.64**, što je analogno prstenu C protoberberina (**shema 1.22**).



Shema 1.22

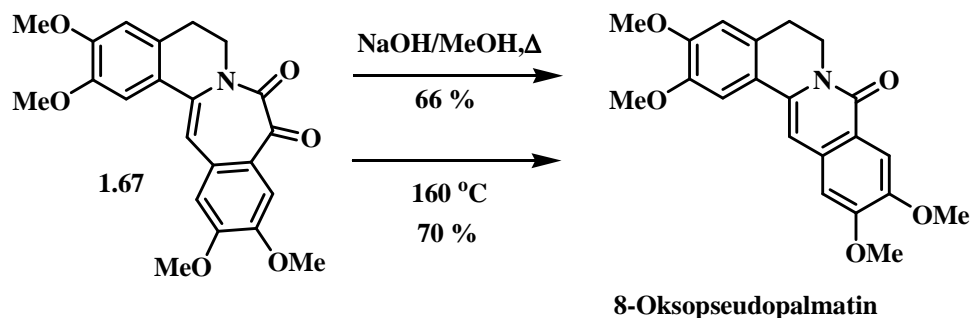
1.4.1.7. Reakcija sa oksalil-hloridom

Stvaranje prstena C u sintezi homoprotoberberina može se ostvariti i otvaranjem prstena oksazolindiona. Poznato je da reakcijom (1,2-difeniletil)-fenilacetamida sa oksalil-hloridom u prisustvu FeCl_3 nastaje oksalil-adukt koji lako hidrolizuje u kiseljoj sredini. Ova reakcija je primenljiva za dobijanje različitih 3,4-dihidroizohinolina.⁴⁴ Proučavanjem reakcionih uslova ustanovljeno je da, ako se reakcija izvodi na $60\text{ }^\circ\text{C}$ i u prisustvu $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ kao Lewisove kiseline, amid **1.65** preko oksalil adukta **1.66** kvantitativno prelazi u *izo*-C-homoprotoberberinsku strukturu **1.67**, što je prikazano shemom 1.23.⁴⁵



Shema 1.23

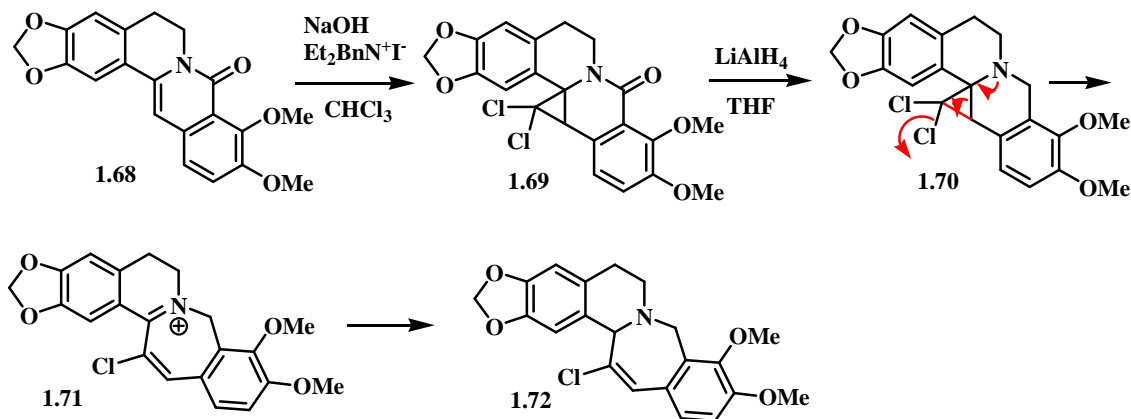
Dobijeni homoprotoberberin **1.67** je moguće transformisati do oksoprotoberberina dekarbonilacijom pod baznim ili termičkim uslovima, što je prikazano shemom 1.24. Na taj način je od homoprotoberberinona **1.67** dobijen 8-oksopseudopalmatin.



Shema 1.24

1.4.1.8. Ekspanzija prstena C

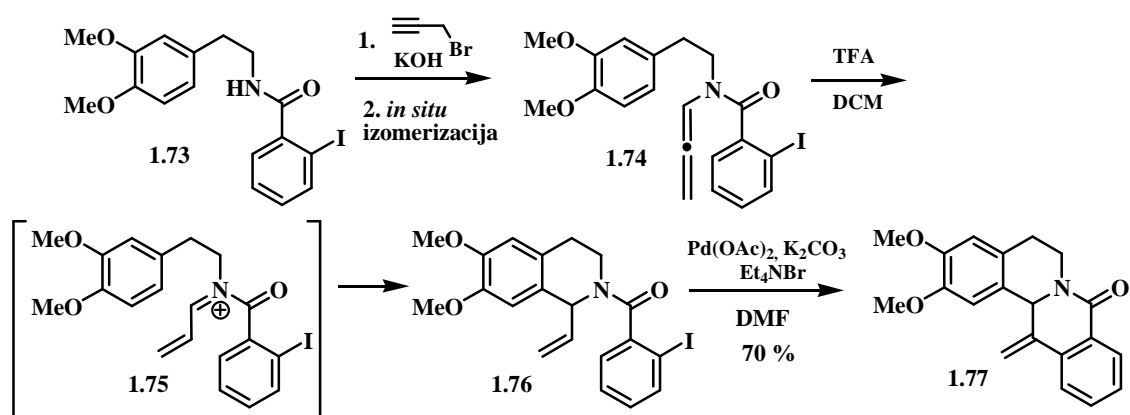
Homoprotoberberinski skelet se može dobiti iz protoberberina pomoću dihlorkarbena. Oksoprotoberberin **1.68** reaguje sa dihlorkarbenom dajući ciklopropiladukt **1.69**. Redukcijom nastalog adukta pomoću LiAlH_4 nastaje amin **1.70** koji podleže pregrađivanju uz povećanje prstena C. U prvom koraku nastaje iminijum so vinilhloridnog homoprotoberberina **1.71** koja redukcijom daje hlorovani homoprotoberberin **1.72** (shema 1.25).⁴⁶



Shema 1.25

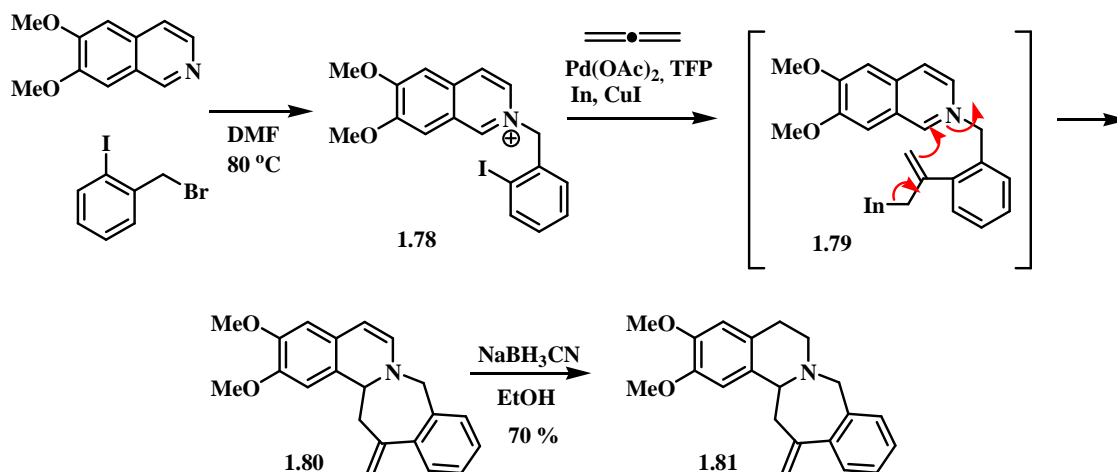
1.4.1.9. Pd-Katalizovane ciklizacije

Poznata metodologija za građenje veze C-13–C-13a zasniva se na ciklizaciji enamida, koja se može vršiti pod različitim uslovima.⁴⁷ Elegantna sinteza 13-metilenprotoberberina **1.77** izvedena je Pd-katalizovanom Heckovom reakcijom iz 1-vinil-benzamida **1.76**.⁴⁸ Ovaj prekursor je dobijen propargilovanjem benzamida **1.73** i *in situ* izomerizacijom dobijenog derivata. Alenamid **1.74** kiselo katalizovanom reakcijom prelazi u aciliminijum-jon **1.75** koji ciklizuje do vinil-izohinolinskog benzamida **1.76**. Heckovom reakcijom dobija se metilen-protoberberin **1.77** (shema 1.26).



Shema 1.26

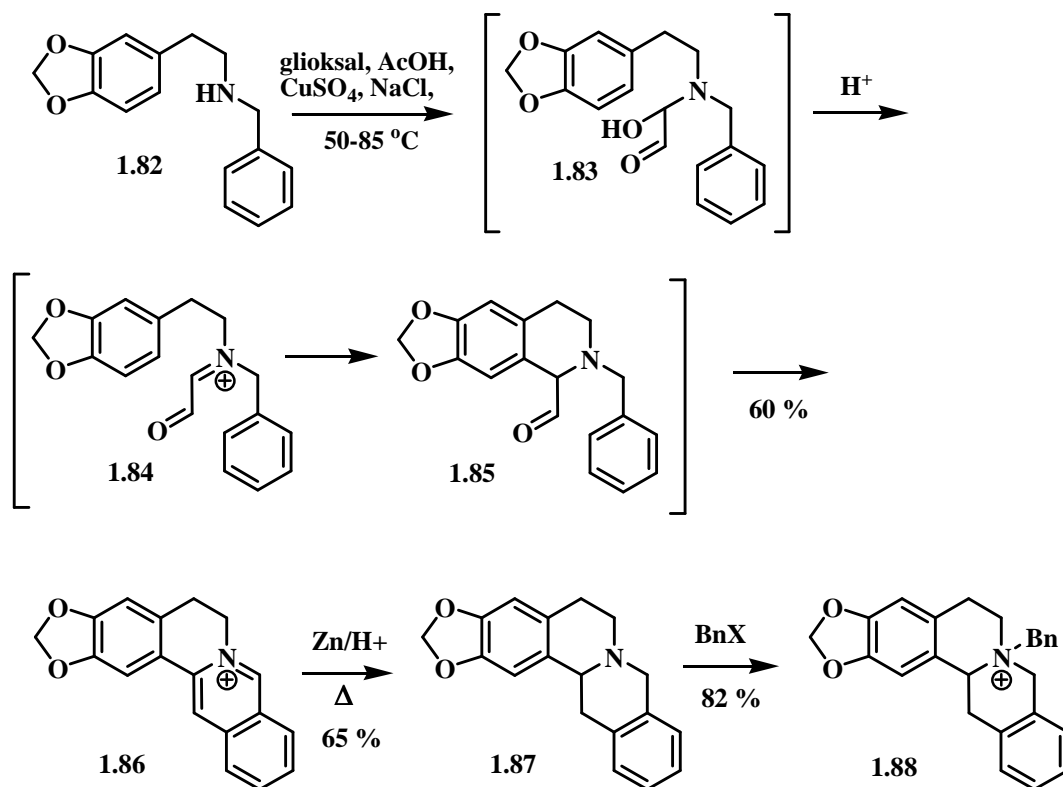
Dobijanje homoprotuberberina moguće je i primenom transmetalacionih procesa. Iminijum-so **1.78** se dobija *in situ* od 6,7-dimetoksi izohinolina i 2-jodobenzil bromida. U prisustvu alena, Pd(OAc)₂, indijuma i aditiva nastaje intermedijer **1.79** koji ciklizuje u enamin **1.80**. Njegovom redukcijom se dobija homoprotuberberin **1.81** (shema 1.27).⁴⁹ Ova metodologija je primenljiva i za derivatizaciju β-karbolina, pri čemu nastaju benzazepinski derivati.



Shema 1.27

1.4.1.10. Elektrofилna aromatična supstitucija

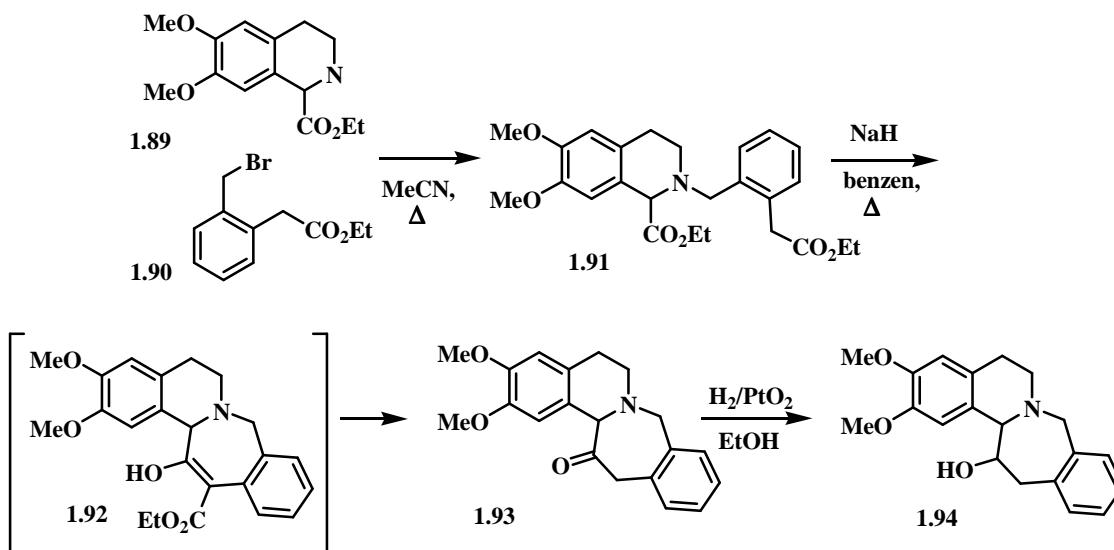
Jednostavan pristup sintezi građenjem C-12a–C-13 veze predstavlja i reakcija sekundarnih fenetilbenzilamina sa gliksalom. Fenetilbenzilamini se dobijaju iz fenetilamina i supstituisanih benzaldehida i redukcijom nastalog imina. Reakcijom gliksala i amina **1.82** nastaje intermedijer **1.83**. Proizvod nastaje kombinacijom Mannichove i Pomeranz-Fritschove reakcije preko intermedijera **1.84** i **1.85**. Redukcijom soli **1.86** nastaje tetrahidroprotoberberin **1.87**. Alkilovanjem dobijenog jedinjenja dobija se kvaternarna so **1.88**, koja pokazuje antihiperglikemične osobine (shema 1.28).⁵⁰



Shema 1.28

1.4.1.11. Dieckmannova kondenzacija

Jedna od metoda za dobijanje homoprotoberberina zasnovana je na zatvaranju prstena C Dieckmannovom kondenzacijom. Diestar **1.91** se dobija kondenzacijom aminoestra **1.89** sa bromidom **1.90**. Dieckmannovom kondenzacijom nastaje intermedijer **1.92** koji prelazi u keto-homoprotoberberin **1.93**. Redukcijom keto-grupe lako se dobija 14-hidroksi-homoprotoberberin **1.94** (shema 1.29).³²

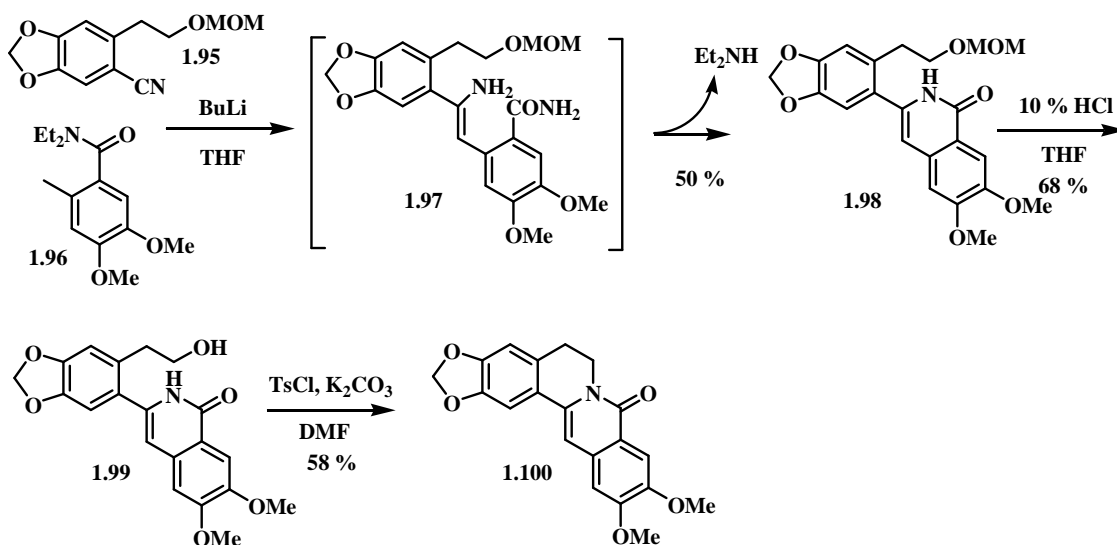


Shema 1.29

1.4.2. Zatvaranje prstena B

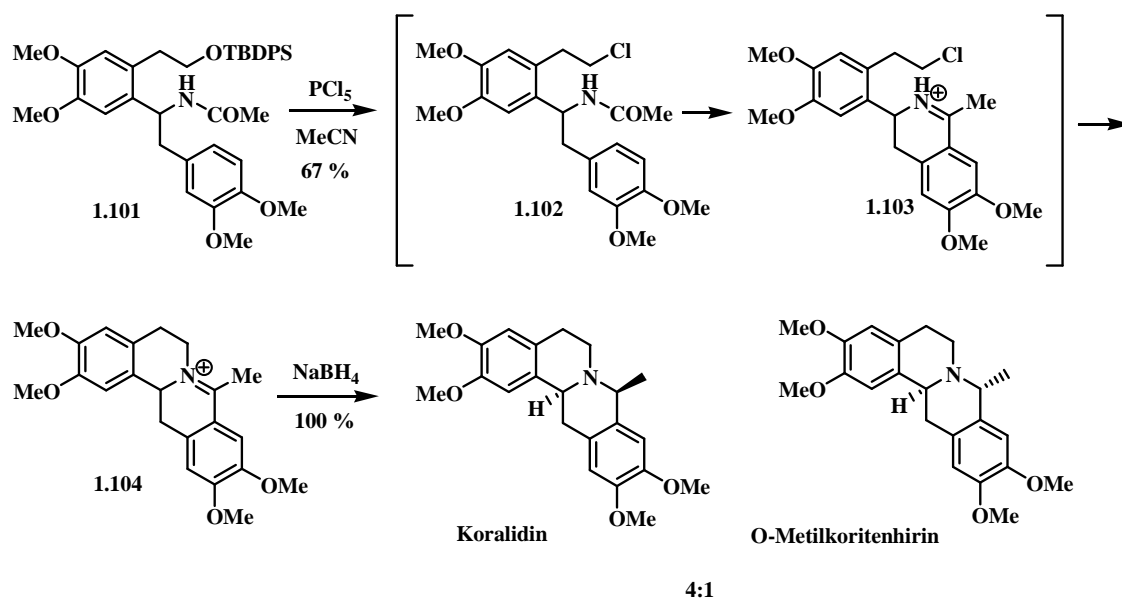
1.4.2.1. Intramolekulska nukleofilna supstitucija

Ovakva sinteza protoberberinskog skeleta zasniva se na C-2'-funkcionalizovanom 3-arilizohinolinskom derivatu kao ključnom intermedijeru i naknadnim formiranjem C-6–N-7 veze intramolekulskim alkilovanjem (**shema 1.30**).⁵¹ 3-Arilizohinolinski derivat **1.98** nastaje kuplovanjem benzonitrila **1.95** sa *o*-toluamidom **1.96**. Intermedijer koji pri tom najverovatnije nastaje je enamino amid **1.97**, koji ciklizuje uz eliminaciju dietilamina dajući zaštićeni 3-arilizohinolinski derivat **1.98**. Njegovom deprotekcijom nastaje alkohol **1.99**, koji ciklizuje preko intermedijernog tozilata dajući oksoprotoberberin **1.100** u dobrom prinosu.



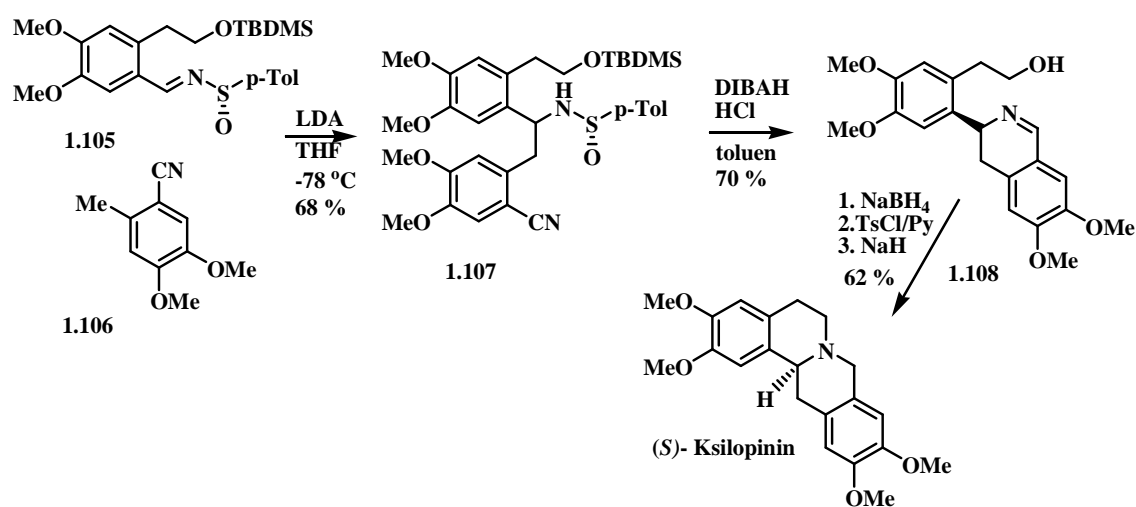
Schema 1.30

Sledeća metoda koja se primenjuje za formiranje prstena **B** zasnovana je na intramolekulskom alkilovanju 3-aril izohinolinskog intermedijera. Ciklizacijom 1,2-diariletilamida **1.101** preko **1.102** nastaje 3-aril izohinolinski intermedijer **1.103**. Intramolekulskim alkilovanjem intermedijera **1.103** nastaje so **1.104**, čijom se redukcijom pomoću NaBH₄ dobijaju 8-metil supstisuisani diastereoizomerni alkaloidi koralidin i *O*-metilkoritenhirin u odnosu 4:1. U slučaju 8-fenilderivata nastaje samo *cis*-izomer, koji odgovara koralidinu (**shema 1.31**).⁵²



Shema 1.31

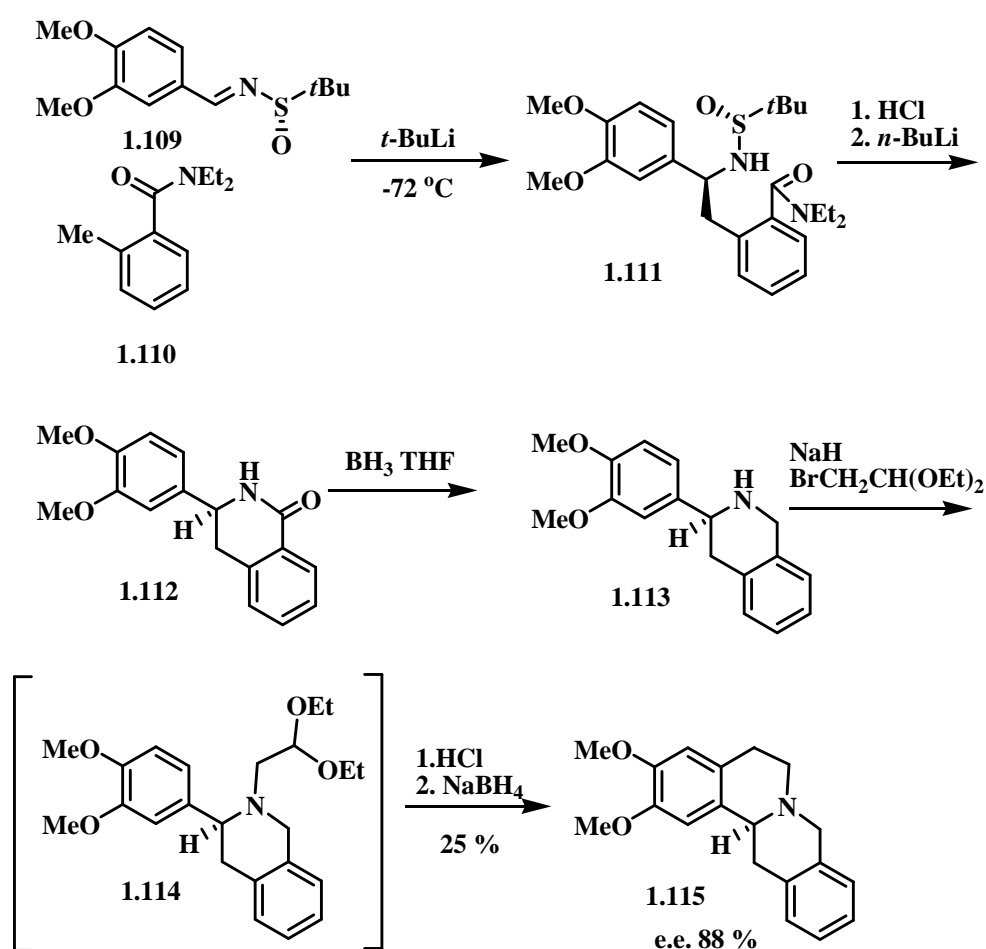
3-Arilizohinolini se mogu uspešno primeniti za enantioselektivnu sintezu protoberberinskog alkaloida (*S*)-(-)-ksilopinina. Sulfinamid **1.107** dobijen je reakcijom nitrila **1.106** sa sulfiniminom **1.105**. Reduktivnom ciklizacijom dobijeni 1,2-sulfinamid **1.107** daje C-2'-funktionalizovan hiralni 3,4-dihidroizoholinin **1.108** (*S*)-konfiguracije. Redukcijom **1.108** pomoću NaBH_4 , prevođenjem dobijenog alkohola u tozilat i ciklizacijom nastaje (*S*)-(-)-ksilopinin u prinosu 75 % (shema 1.32).⁵³



Shema 1.32

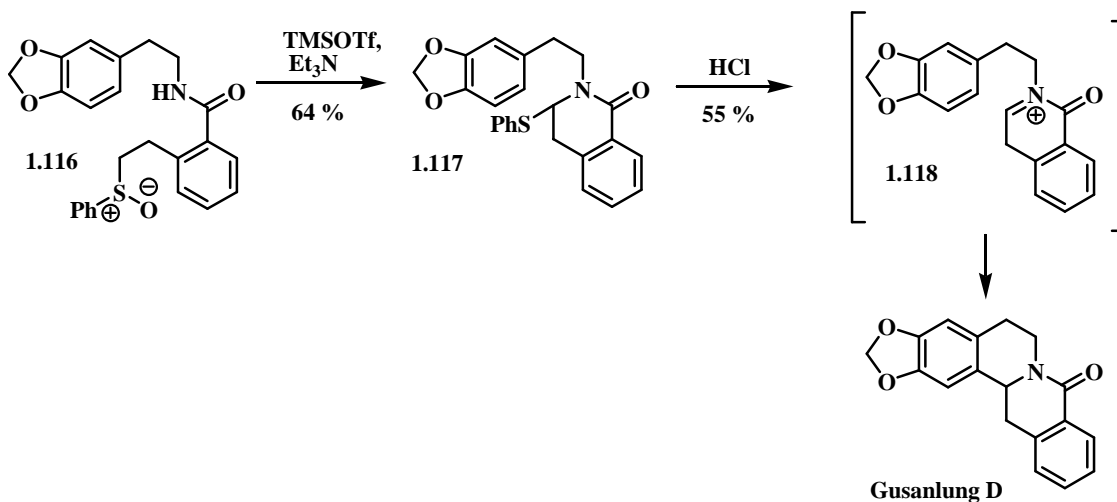
1.4.2.2. Elektrofилна aromatična supstitucija

Hiralni 3-arilzohinoloni opisani u prethodnim primerima, mogu se takođe primeniti za dobijanje ne-racemskih protoberberina primenom Pomeranz-Fritsch-Bobbittove reakcije.⁵⁴ Hiralni prekursor se dobija adicijom anjona koji nastaje iz *o*-toluamida **1.110** na sulfinimin **1.109** dajući 1,2-difeniletamid **1.111** koji ciklizuje uz nastanak 3-arilzohinolona (*S*)-**1.112**. Redukcijom izohinolona **1.112** dobija se izohinolin **1.113**, koji reaguje sa bromacetaldehid acetalom dajući nestabilan *N*-alkilovani intermedijer **1.114**. Finalno zatvaranje prstena B postignuto je elektrofilnom supstitucijom i naknadnom redukcijom dajući (*S*)-(-)-*O*-metilbaratamin **1.115** u 25 % prinosu uz visoki stepen enantioselektivnosti (shema 1.33).^{54a}



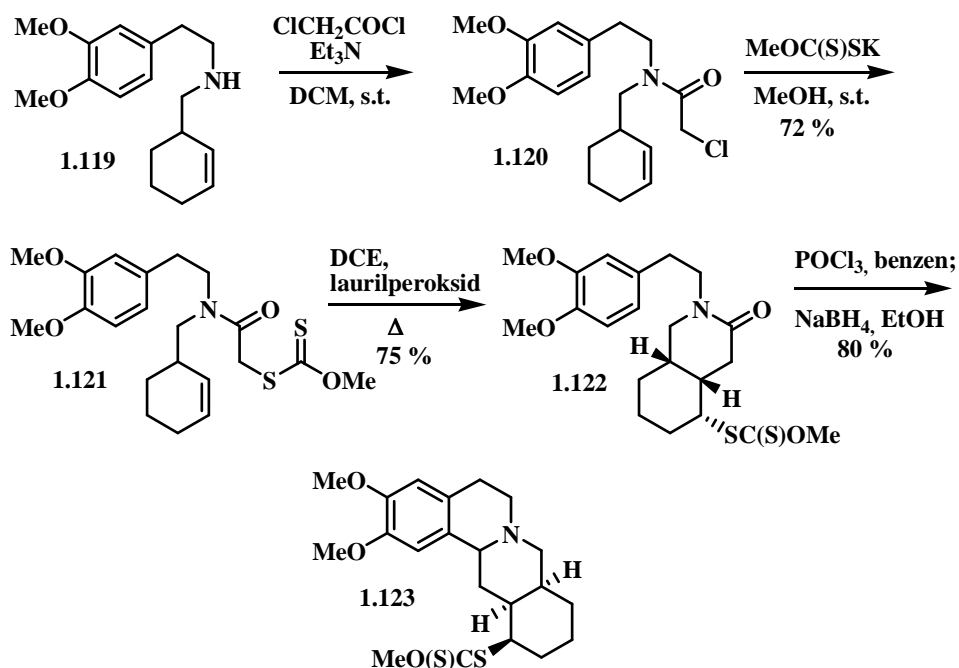
Shema 1.33

Formiranje veze C-13a–C-13b u poslednjem koraku jedna je od uobičajenih metodologija u sintezi protoberberinskog skeleta. Pummerer-Mannichovom reakcijom amidosulfoksid **1.116** ciklizuje dajući izohinolinon **1.117**.⁵⁵ Naknadnom eliminacijom tiofenil-grupe i ciklizacijom intermedijernog *N*-aciliminijum-jona **1.118** nastaje gusanlung D (**shema 1.34**).



Shema 1.34

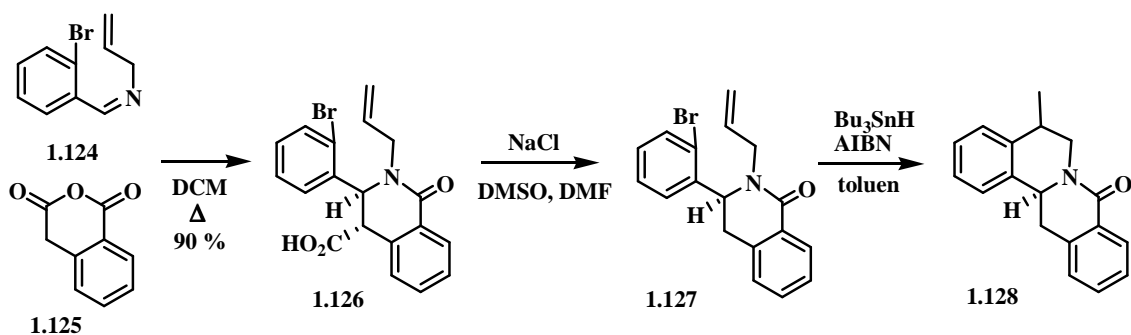
Jedna od metoda kojom se može dobiti berbanski i johimbanski skelet ima stereoselektivnu 6-egzo radikalsku ciklizaciju kao ključni korak.⁵⁶ Sekundarni amin **1.119** se aciluje pomoću hloracetilhlorida do odgovarajućeg hloracetamida **1.120** koji se na kraju transformiše u odgovarajući ksantat **1.121**. Ciklizacija ksantata u piperidon **1.122** se vrši pod radikalskim uslovima. Dobijeni piperidon **1.122** ciklizuje reduktivnom Bischler-Napieralski reakcijom do berbanskog derivata **1.123** (**shema 1.35**) Johimbanski skelet se dobija sličnom reakcionom sekvencom polazeći od triptamina.



Shema 1.35

1.4.2.3. Slobodno-radikalske reakcije

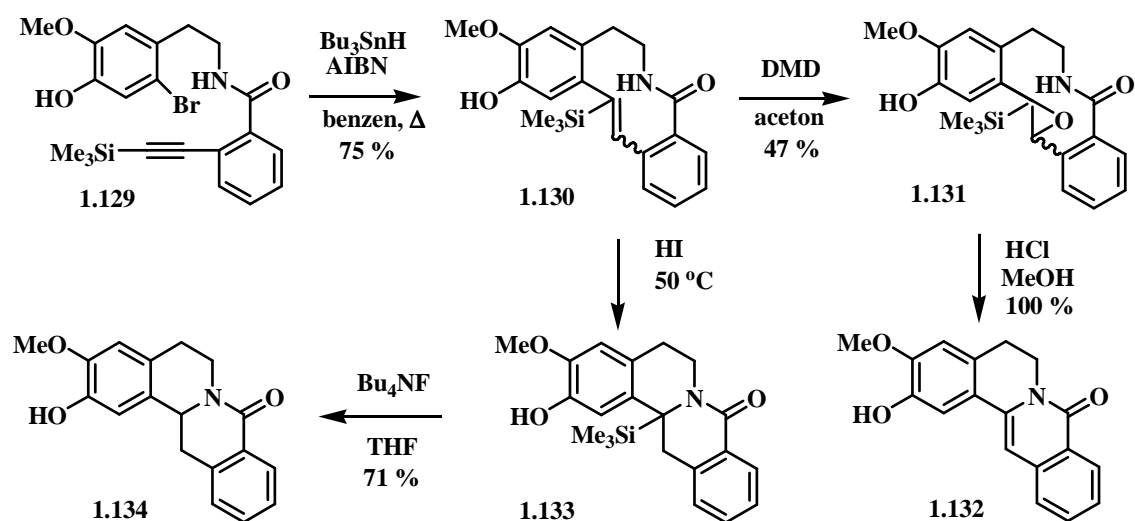
Polazeći od supstituisanih 3-arilizohinolina, C-4a–C-5 veza kod oksoprotoberberina **1.128** može se formirati i preko radikalskih reakcija.⁵⁷ Bromovani imin **1.124** reakcijom sa anhidridim homoftalne kiseline **1.125** daje jedinjenje **1.126**, čijom se dekarboksilacijom dobija izohinolon **1.127**. Slobodnoradikalском ciklizacijom posredovanom TBTH nastaje 5-metil-oksoberberin **1.128** (shema 1.36).



Shema 1.36

1.4.3. Istovremeno zatvaranje B i C–transanulacija

Transanularne ciklizacije su često primenjivane u sintezi prirodnih proizvoda.⁵⁸ Primenjujući ovu strategiju u sintezi protoberberinske serije, N-7–C-13a veza oksoprotoberberina se formira u poslednjem koraku polazeći od sililovanog 10-članog stilbenskog laktama **1.130**. Makrolaktam **1.130** se dobija iz benzamida **1.129** radikalskom ciklizacijom. Intermedijer **1.131** se dobija epoksidacijom stilbenskog laktama pomoću dimetildioksirana (DMD). Kiselo katalizovanim otvaranjem epoksida dobija se 8-oksoprotoberberin **1.132**. S druge strane, iz laktama **1.130** je moguće dobiti i tetrahidrooksoprotoberberin **1.134** preko silil-intermedijera **1.133** (shema 1.37).⁵⁹



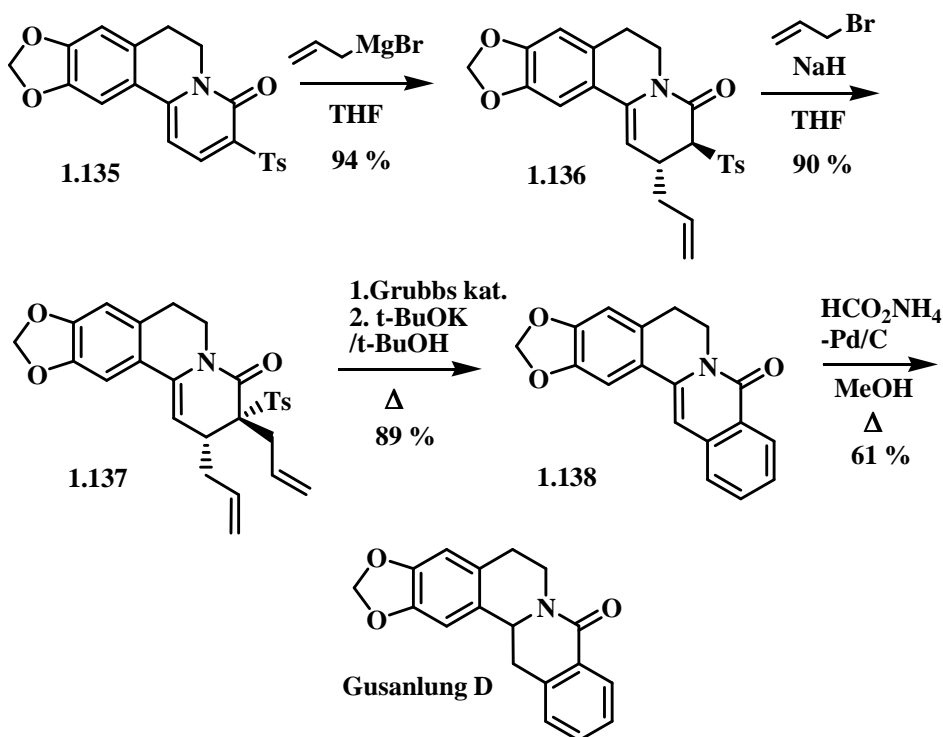
Shema 1.37

1.4.4. Zatvaranje prstena D

Postoji više načina za zatvaranje prstena D, a najčešće se vrši formiranjem veze C-10–C-11.⁶⁰

1.4.4.1. Olefinska metateza

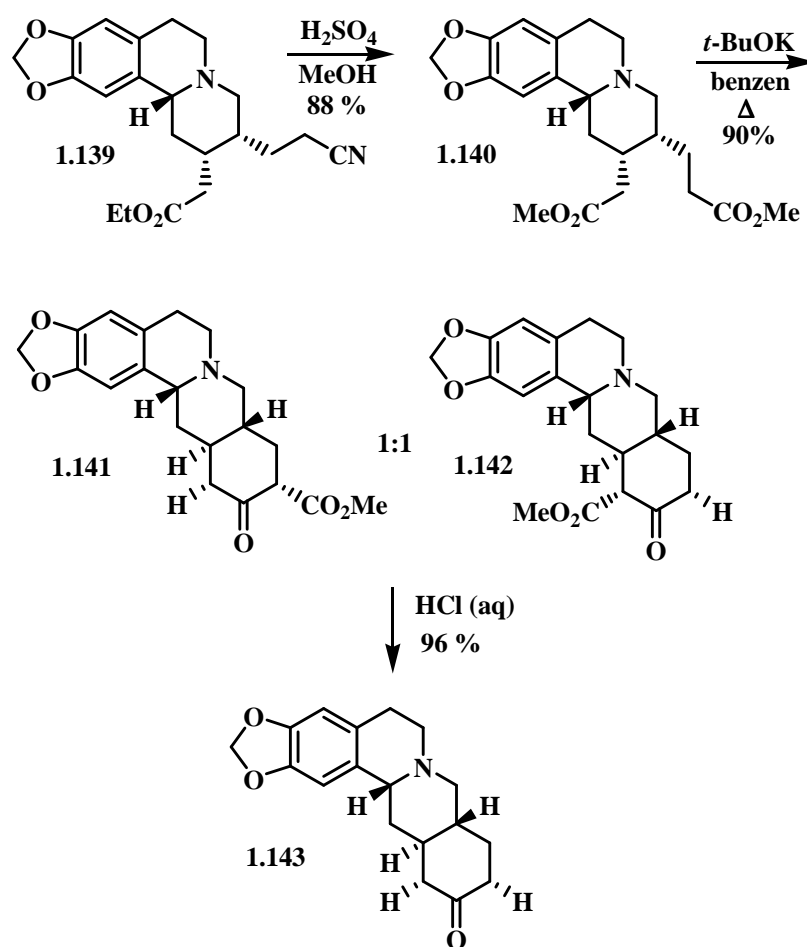
Veoma pogodna metoda za građenje veze ovog tipa je olefinska metateza, što je primenjeno u sintezi gusanlunga D (shema 1.38). Reakcijom ključnog intermedijera **1.135** sa alilmagnezijum-bromidom nastaje 1,4-adukt **1.136** koji se dalje aliluje dajući bis-alil derivat **1.137**. Reakcijom olefinske metateze pomoću Grubbsovog katalizatora I generacije i naknadnom desulfurizacijom dobijenog proizvoda nastaje oksoprotoberberin **1.138**. Redukcijom dvostruke veze jedinjenja **1.138** nastaje gusanlung D.⁶¹



Shema 1.38

1.4.4.2. Dieckmannova kondenzacija

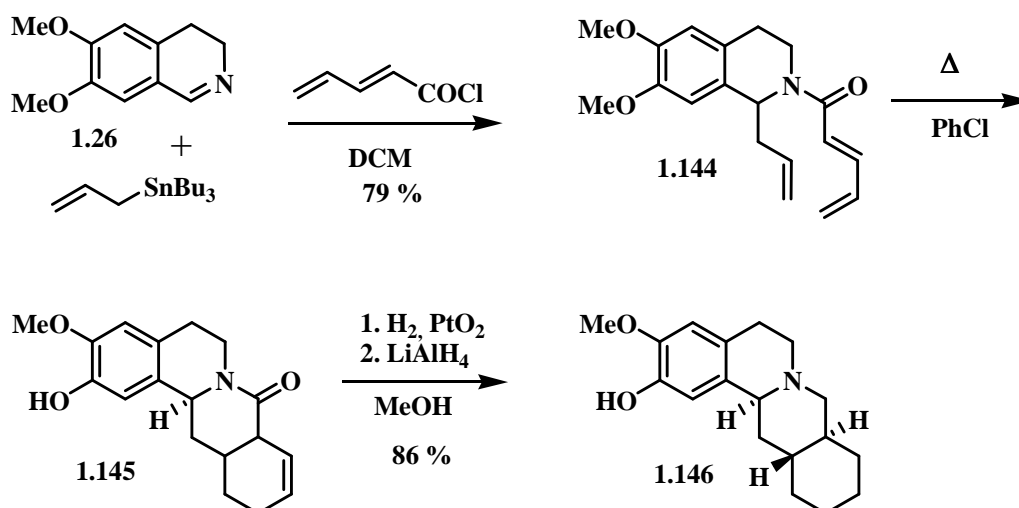
Formiranje C-10–C-11 veze u prstenu D berbanskog skeleta može se ostvariti i Dieckmannovom kondenzacijom. U nekoliko faza se preko intermedijera **1.139** dobija diestar **1.140**. Dieckmannovom kondenzacijom dobijenog diestra formira se prsten D berbanskih derivata **1.141** i **1.142**, koji se dobijaju u jednakim količinama.⁶² Oba ketoestra hidrolizom i dekarboksilacijom daju keto berban **1.143**, što je prikazano shemom **1.39**.



Shema 1.39

1.4.5. Istovremeno zatvaranje C i D–bicikloanulacije

Ovo je specifičan pristup primenljiv u sintezi berbanskih i johimbanskih derivata, kojim se kao finalni proizvod dobija dehidroberbanonski skelet **1.145**, koji se lako može dalje transformisati do berbana **1.146**. Poznato je da alil-kalajni reagens napada α -položaj izohinolina ili dihidroizohinolina **1.26** aktiviranog alkilhlorformijatom.⁶³ Primenom polinezasićenih acil-hlorida takođe se omogućuje aktiviranje izohinolina za nukleofilni napad, vrši se stabilizacija dobijenog enamina, a stvara se dienski partner za Diels-Alderovu reakciju. Subsekventnom Diels-Alderovom reakcijom izohinolinskog acil-derivata **1.144** istovremeno se formiraju prstenovi C i D, što je prikazano shemom **1.40**.⁶⁴ Ova metodologija se može primeniti na izohinoline i dihidroizohinolone.



Shema 1.40

Slična metodologija zasnovana je na reakciji 2,4-pentadienil-kalaja sa imino-vezom u prisustvu akrilol-hlorida primenljiva je na izohinolinski, dehidroizohinolinski i β -karbolinski sistem.⁶⁵

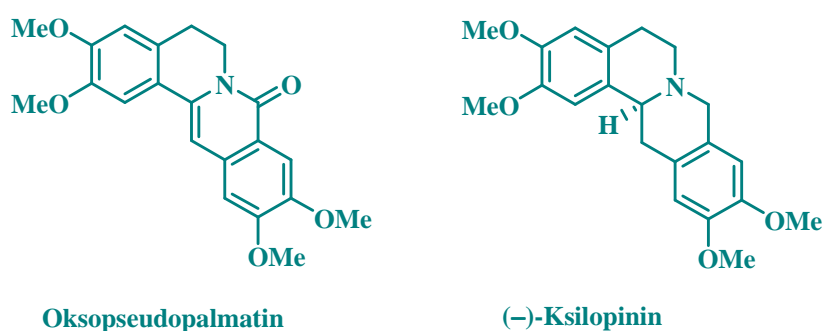
2. NAŠI RADOVI

2.1. Uvod

U okviru ove doktorske teze ispitivane su različite ciklizacione transformacije u funkcionalizaciji, pre svega, izohinolinskog i dihidro- β -karbolinskog skeleta. Ovakvi procesi su omogućili postepeno uvođenje kompleksnijih strukturnih karakteristika u osnovni heterociklični skelet i mogu biti korisni u sintezi prirodnih proizvoda, derivata ovih heterocikala. Sintetska strategija upotrebljena za funkcionalizaciju pomenutih heterocikličnih jedinjenja primenjena je i na piridinske derivate, omogućujući pristup policikličnim derivatima piridina. Racionalni strateški pristup omogućio je i sintezu zajedničkog intermedijera koji može biti upotrebljen za dobijanje različitih, ali strukturno srodnih vrsta prirodnih proizvoda izohinolinskog i β -karbolinskog tipa.⁶⁶

2.2. Pristup sintezi protoberberinskog skeleta

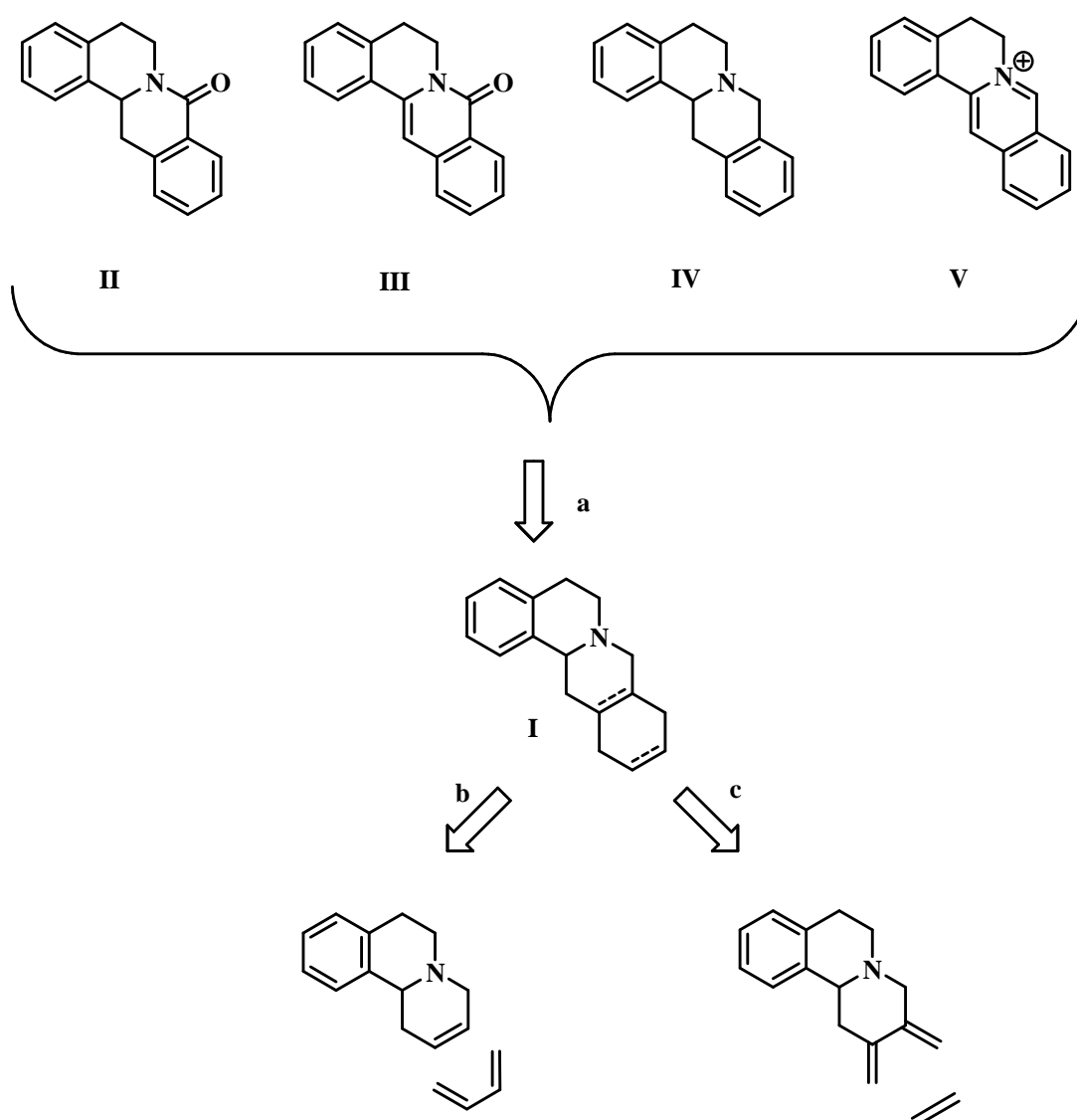
Već je pomenuto da protoberberinski skelet čini osnovu strukture mnogih prirodnih i sintetskih alkaloida koji pokazuju različito biološko dejstvo, kao i da se oni mogu naći u različito oksidovanimi supstituisanim oblicima (**slika 2.1**).



Slika 2.1: Primeri prirodnih protoberberina

Retrosinteza a

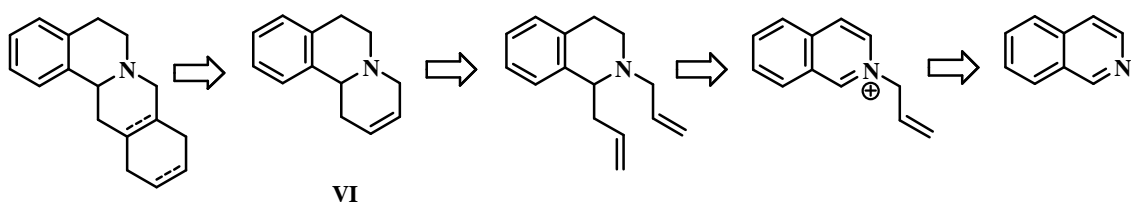
Cilj našeg istraživanja bio je nalaženje sintetskog puta za sintezu zajedničkog intermedijera iz koga se mogu efikasno dobiti strukturno različiti ali srodni derivati protoberberina (**shema 2.1**). Izborom adekvatnih metoda intermedijer **I** bi bio transformisan u oksoprotoberberinske (strukture **II** i **III**), tetrahydroberberinsku (struktura **IV**) i berberinsku strukturu (**V**), koje su prisutne u velikom broju prirodnih proizvoda.¹⁻⁵



Shema 2.1

Retrosinteza b

Pristup **b** je zasnovan na izboru izohinolinskog sistema kao dienofila koji bi u Diels-Alderovoj reakciji sa butadienskim fragmentom nagradio prsten D berbanskog skeleta, što je prikazano na **shemi 2.2**.



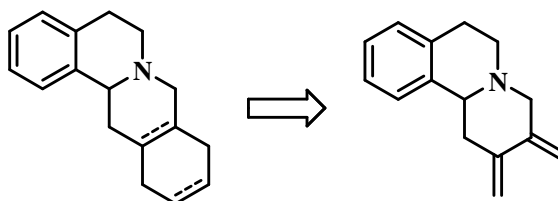
Shema 2.2

U slučaju da dvostruka veza u tetrahidropiridinskom prstenu strukture **VI** nije dovoljno reaktivna kao dienofil, alternativna mogućnost bi bila inkorporacija dvostruke C=C veze u laktamsku strukturu. Za dobijanje ovakvog jedinjenja bila bi pogodna olefinska metateza, zbog efikasnosti, blagih reakcionih uslova i visokih prinosa.⁶⁷ Poznato je da prisustvo baznog azota, prisutnog kod amina, može negativno uticati na efikasnost ove reakcije. U slučaju jedinjenja sa slabo baznim osobinama, poput amida, sulfonamida, amonijum-soli, reakcija protiče bez problema. Prisustvo enaminskog azota takođe ne ometa tok reakcije.⁶⁷

Reakcijom adicije nekog alilnog nukleofila na iminsku vezu izohinolina dobili bismo prekursor za olefinsku metatezu. U literaturi su poznati primeri adicije različitih nukleofila na iminijum-soli.⁶⁹ Kvaternizacijom iminskog azota različitim alkil-halogenidima stvara se pozitivno naelektrisanje na azotu, što znatno olakšava napad nukleofila na iminsku vezu. Iminski azot može biti kvaternizovan primenom reakcije acilovanja, što je primenjeno u sintezi 1-alilovanih derivata *N*-karbamoil izohinolina.⁷⁰ Reakcija imino-veze sa akriloid-hloridom i alil-tributikalajem opisana je u literaturi kod dihidrokarbolinskog sistema, mada nije primenjivana na izohinolinski.⁷¹

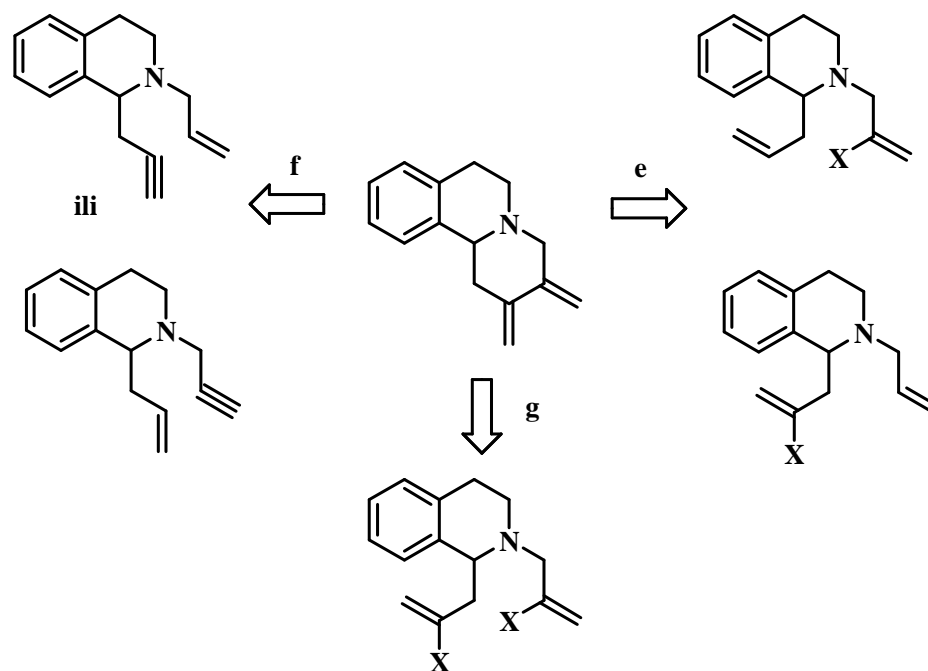
Retrosinteza c

Drugi pristup za dobijanje tetracikličnog derivata izohinolina (**put c, shema 2.1**) zasnovan je na reakciji dienske komponente izohinolinske strukture sa različitim dienofilima.



Shema 2.1 (put c)

Retrosintetski, ovakav heterociklični dien može se dobiti na nekoliko načina, što je prikazano na **shemi 2.3**. Retrosintetski put **f** je zasnovan na dobijanju diena iz eninskih derivata izohinolina. Strukture koje bi mogle dati dien paladijumom katalizovanim ciklizacijama su 1-propargil-*N*-alil izohinolin, kao i 1-alil-*N*-propargil izohinolin.⁷² Ova jedinjenja mogu da se dobiju reakcijom odgovarajućih kvaternarnih soli sa Grignardovim ili indijumovim reagensom. Mogući problem kod ovih reakcija je postojanje kisele alkinske veze, pa je neophodna zaštita, npr. sintezom TMS-propargil derivata.⁷³ Putem **g** dien se dobija kuplovanjem dibrom-derivata izohinolina.⁷⁴ Retrosintetski put **e** podrazumeva Heckovu ciklizaciju bis-alilovanog izohinolinskog sistema. Prekursori koji bi mogli reagovati na taj način su 1-alil-*N*-halogenpropenil izohinolin i 1-halogenpropenil-*N*-alilizohinolin. Adicijom alilnog nukleofila na kvaternarnu izoholinolijum-so dobili bismo prekursor za Heckovu ciklizaciju. Jednostavniji za pravljenje bio bi prekursor dobijen alilovanjem kvaternarne soli izohinolina sa halogenpropenil-halogenidom, jer bi na taj način izbegli pravljenje halogenpropenil-Grignardovog reagensa i mogućnost sporednih reakcija.



Shema 2.3

U pristupu e postoji mogućnost pravljenja prekursora za Heck-ovu reakciju sa jodom i bromom. Očekivano je da jod-derivat bude reaktivniji.⁷⁵

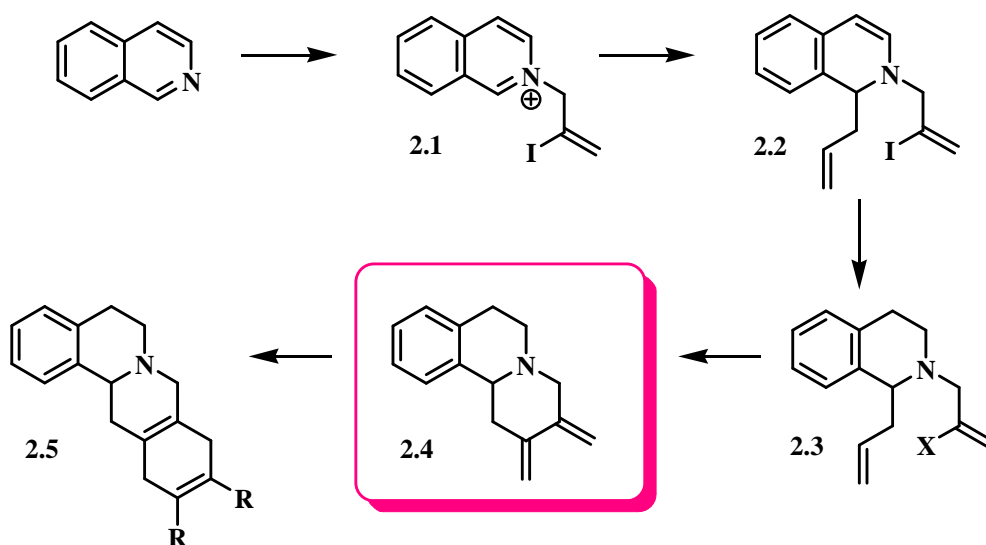
S obzirom na nesimetričnu diensku komponentu, samo bi reakcije sa simetričnim dienofilima sa trostrukom vezom, kao što je DMAD, dale jedan proizvod, pri čemu bi se omogućila funkcionalizacija položaja C-10 i C-11 prstena D.⁷⁶

Nesimetrični dienofili sa trostrukom vezom, kao što je metil-propiolat, dali bi dva regioizomera, pri čemu se ne očekuje da jedan bude dominantan, a na taj način bi se dobili monosupstituisani cikloadukti.⁷⁷ Nesimetrični dienofili sa dvostrukom vezom mogli bi dati kompleksnu smešu.⁷⁸ U reakciji diena i simetričnog dienofila sa dvostrukom vezom (maleinanhidrid, maleinimidski derivati) očekuje se nastanak smeše *egzo*- i *endo*-proizvoda.⁷⁹

2.3. Sinteza protoberberinskog skeleta

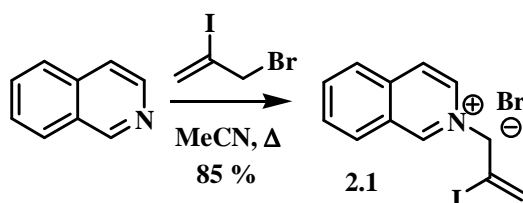
2.3.1. Sinteza izohinolinskog diena

Na **shemi 2.4** prikazan je redosled reakcija primenljiv u sintezi prekursora za skelet prirodnih proizvoda. Ključni intermedijer je izohinolinski 1,3 dien **2.4** sa egzocikličnim dvostrukim vezama.



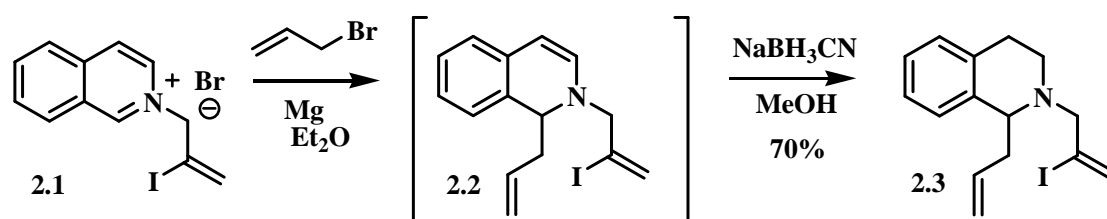
Shema 2.4

Kvaternarna izoholinolijum-so **2.1** dobijena je reakcijom izohinolina sa jod-alil-bromidom u acetonitrilu kao rastvaraču, pod reflusom,⁸⁰ pri čemu je proizvod dobijen u dobrom prinosu (**shema 2.5**).



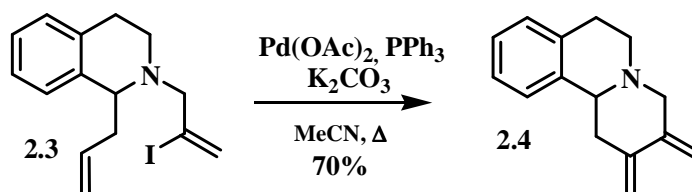
Shema 2.5

Sledeći korak, alilovanje, izvršeno je adicijom Grignardovog reagensa na iminijum-so izohinolina **2.1** (**shema 2.6**). Sinteza alil-Grignardovog reagensa vrši se na standardan način, reakcijom alil-bromida sa magnezijumom.⁸¹ Dobijeni bis-alilovani izoholinin **2.2** nije prečišćavan zbog prisustva enaminske funkcionalne grupe i moguće hidrolize, već je kao sirov redukovano pomoću NaBH₃CN.⁴⁹ Na ovaj način dobijen je prekursor **2.3** u dobrom prinosu.



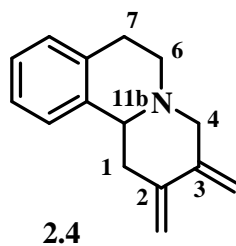
Shema 2.6

Heckova reakcija izvedena je pod standardnim uslovima, uz primenu 10 mol% Pd(OAc)₂, 20 mol % PPh₃, 1,5 eq K₂CO₃ u acetonitrilu (**shema 2.7**). Na ovaj način dobijen je dien **2.4**.



Shema 2.7

Struktura izohinolinskog diena **2.4** je potvrđena analizom NMR spektara. Specifični signali u ¹H NMR-u za ovu strukturu su oni koji potiču od protona dve egzociklične dvostruke veze (**slika 2.2**).



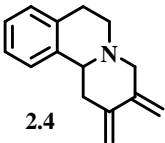
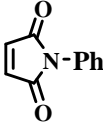

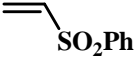

Slika 2.2: Numeracija skeleta izohinolinskog diena 2.4

Na δ 5,17-5,15 javlja se multiplet koga čine signali od po jednog protona iz svake =CH₂ grupe. Na δ 4,87 je triplet koji odgovara jednom protonu iz =CH₂ grupe vezane za C-2, dok se jedan proton iz =CH₂ grupe vezane za C-3 javlja u vidu singleta na δ 4,84. H-11b daje signal u obliku širokog dubleta na δ 3,43 koji se kupluje sa protonima iz H₂C-1 grupe. Na osnovu HSQC određeni su i signali ugljenika koji odgovaraju protonima egzocikličnih dvostrukih veza, na δ 109,7 i 109,4. Ostali signali su određeni analizom HSQC i COSY spektara.

2.3.2. Diels-Alderove reakcije izohinolinskih diena

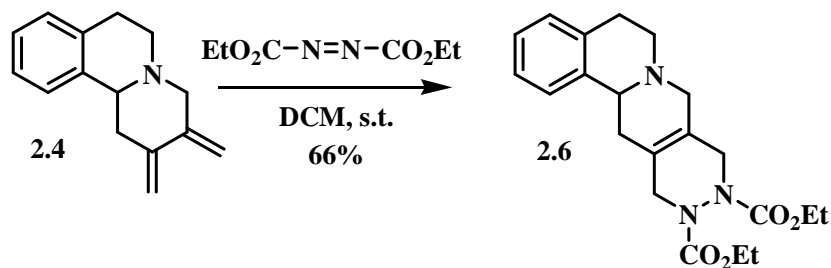
U cilju proučavanja reaktivnosti diena **2.4** i sinteze širokog spektra policikličnih izohinolinskih derivata, serija dienofila je upotrebljena u Diels-Alderovoj reakciji, pri čemu je omogućen nastanak prstena D berbanske strukture (**tabela 2.1**).

Tabela 2.1: Diels-Alderova reakcija diena 2.4 sa različitim dienofilima

Dien	Dienofil	Prinos cikloadukta (%)
 2.4	$\text{EtO}_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{CO}_2\text{Et}$	66
	$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$	90
	$\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$	76
		85
		100*
		0
		0

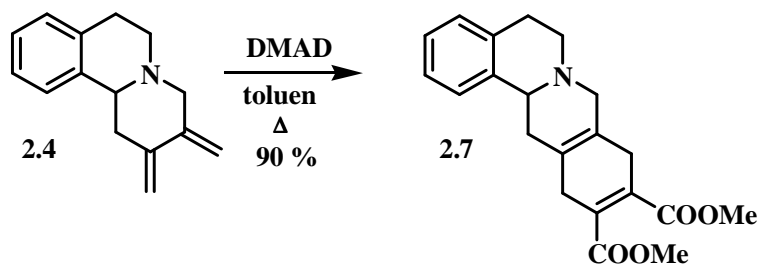
* sirova reakciona smeša je korišæena u daljim transformacijama

Dien **2.4** je izložen reakciji sa reaktivnim dienofilom, dietilazo-dikarboksilatom na sobnoj temperaturi (**shema 2.8**).⁸² Proizvod **2.6** dobijen je u dobrom prinosu.



Shema 2.8

Sledeća reakcija Diels-Alderovog tipa koja je proučavana bila je reakcija diena **2.4** sa dimetilacetilendikarboksilatom kao dienofilom. Reakcija je izvedena pod termičkim uslovima, u ključalom toluenu kao rastvaraču i uz mali višak DMAD, pri čemu je dobijen cikloadukt **2.7** u odličnom prinosu (**shema 2.9**).⁸³



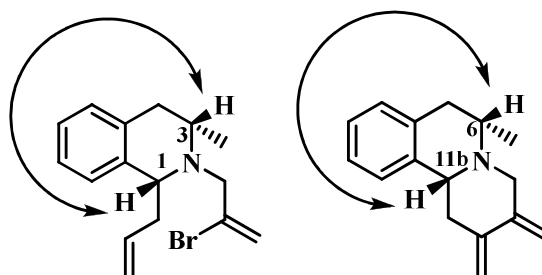
Shema 2.9

Kako se izohinolinski dien **2.4** pokazao reaktivnim u Diels-Alderovoj reakciji, istom sekvencom reakcija sintetisani su i 3-metilizohinolinski dien **2.13**, kao i 6,7-dimetoksiizohinolinski dien **2.10** (**tabela 2.2**). Poslednji dien bi imao značajnu ulogu u našoj strategiji u sintezi prirodnih proizvoda, s obzirom da većina prirodnih protoberberina ima upravo takve supstituente u izohinolinskom delu strukture. Objašnjenje za ovakav raspored supstituenata kod prirodnih proizvoda leži u biosintetskom putu, koji je bio razmatran u poglavlju **1**.

Tabela 2.2: Prinosi izohinolinskih derivata dobijenih reakcijama kvaternizacije, alilovanja i Heckove reakcije

Izoholinijum so prinos (%)	Proizvod alilovanja prinos (%)	Proizvod Heckove reakcije prinos (%)
<p>2.8 96</p>	<p>2.9 60</p>	<p>2.10 61</p>
<p>2.11 90</p>	<p>2.12 70</p>	<p>2.13 35</p>

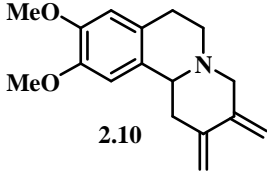
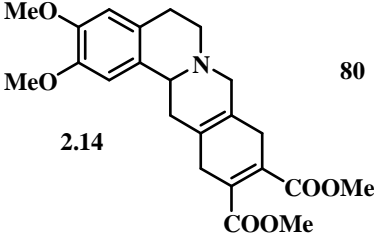
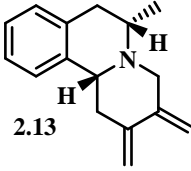
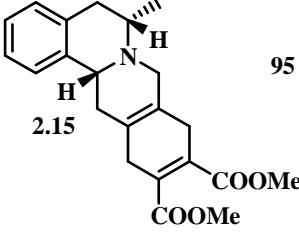
Zanimljiv je slučaj dobijanja diena **2.13** iz 3-metilzohinolina. Nakon alilovanja kvaternarne soli i redukcije dobijenog enamina, dobijen je bis-alilovani proizvod u prinosu 70 %. Analizom NMR spektara predložena je struktura prikazana u **tabeli 2.2**. Za određivanje stereochemije proizvoda **2.12** i **2.13** ključna je bila analiza NOESY spektra. U NOESY spektru strukture **2.12** postoji korelacioni signal protona H-1, koji se javlja u obliku tripleta na δ 3,89 i H-3 (u vidu multiplleta na δ 2,96-2,89, što ukazuje na njihovu blisku prostornu orijentaciju, dok ne postoji korelacioni signal metil-grupe i H-1. Kod diena **2.13** postoji slični korelacioni signal u NOESY spektru, poreklom od signala H-11b na δ 3,46 i H-6, koji je u vidu multiplleta na δ 2,62-2,57. Ključni korelacioni signali u NOESY navedenih jedinjenja prikazani su na **slici 2.3**.



Slika 2.3: Korelacioni signali H-1/H-3 jedinjenja 2.12 i H-11b/H-6 jedinjenja 2.13 u NOESY spektrima

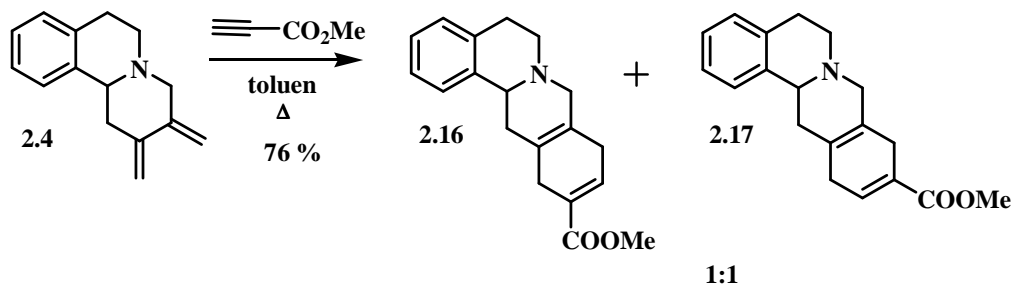
Slični rezultati Diels-Alderovih reakcija sa DMAD dobijeni su i sa supstituisanim izohinolinskim dienima. Strukture i prinosi cikloadukata dobijenih na ovaj način predstavljeni su u **tabeli 2.3**.

Tabela 2.3. Prinosi Diels-Alderove reakcije izohinolinskih derivata sa DMAD

Dien	Cikloadukt sa DMAD	Prinos (%)
 <p>2.10</p>	 <p>2.14</p>	80
 <p>2.13</p>	 <p>2.15</p>	95

Potvrda struktura cikloadukata izvedena je analizom spektralnih podataka. U IR spektrima ovih cikloadukata specifična je jaka traka koja pripada karbonilu estarskih grupa (1760 cm^{-1}), što je dokaz da je došlo do cikloadicije. Molekulska težina i bruto formula ovih proizvoda je utvrđena pomoću LC/ESI/TOF masenih spektara snimanih u pozitivnom modu $[M+H]^+$. U ^1H NMR spektru se javljaju signali koji potiču od estarskih metil-grupa na δ 3,79 i njima odgovarajući signali u ^{13}C NMR-u na δ 30,1 i 29,3. Karbonilni ugljenici se javljaju na δ 168,3 i 168,1. U interpretaciji ostalih signala od velikog značaja su bile 2D NMR tehnike.

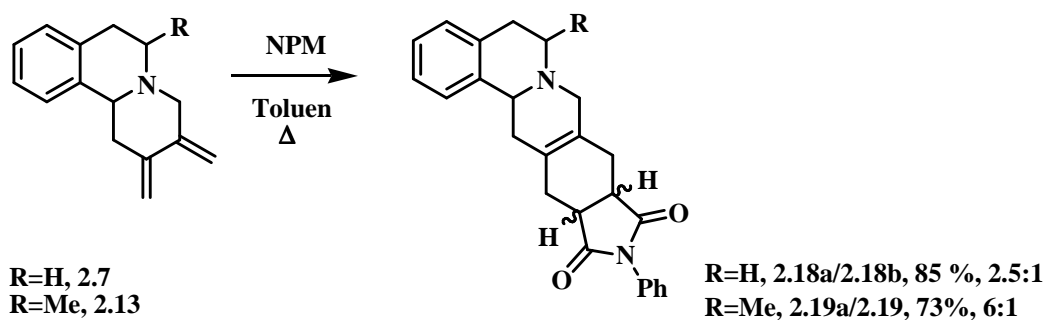
Pored Diels-Alderove reakcije sa DMAD, proučavana je i cikloadicija sa monosupstituisanim acetilenskim dienofilima. Na ovaj način moguće je dobiti monosupstituisane cikloadukte izohinolinske strukture. Reakcijom izohinolinskog diena **2.4** sa metil-propiolatom dobijena su dva proizvoda, **2.16** i **2.17** u dobrom prinosu (**shema 2.10**). Reakciono vreme bilo je duže u odnosu na reakciju diena sa DMAD, a bilo je neophodno dodati veću količinu dienofila. Ovo je, verovatno, posledica niske tačke ključanja metil-propiolata ili nastanka proizvoda polimerizacije, što je specifično za elektron-deficitarne alkene i alkine.



Shema 2.10

Regioizomeri **2.16** i **2.17** su razdvojeni posle prečišćavanja hromatografijom. Ukupan prinos je 75 %, a odnos dobijenih proizvoda 1:1. Velike sličnosti u NMR spektrima izolovanih proizvoda onemogućilo je identifikaciju regioizomera čak i pomoću 2D metoda. Pretpostavljeno je da će određivanje strukture biti znatno olakšano posle aromatizacije cikloadukata, pri čemu će 2D NMR metode, posebno NOESY nedvosmisleno ukazati na strukturu proizvoda.

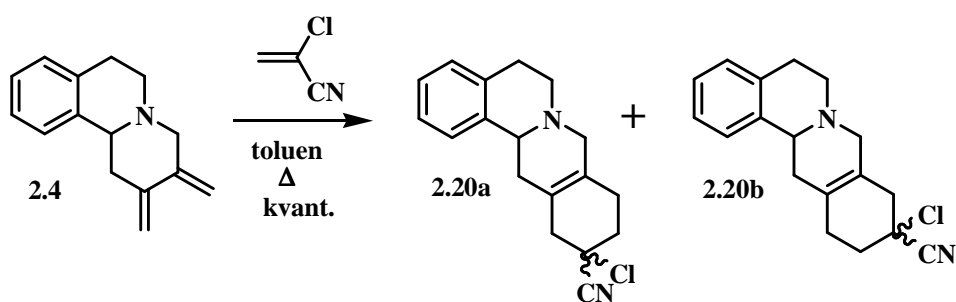
Pored DEAD i alkinskih dienofila, proučavani su i alkenski dienofili, za koje bi se očekivalo da u reakciji sa dienom daju smešu *egzo*-i *endo*-proizvoda. Zaista, u reakciji diena **2.4** sa *N*-fenilmaleinimidom dobijena je smeša cikloadukata u dobrom prinosu. Nakon prečišćavanja hromatografijom, izolovani su izomeri **2.18a** i **2.18b** u odnosu 2,5:1 u korist nepolarnije mrlje (po TLC-u). Zbog komplikovanih NMR spektara, nije bilo moguće sa sigurnošću utvrditi strukturu izomera, ali se pretpostavlja da izomer dobijen u višku predstavlja *endo*-cikloadukt (shema 2.11). Reakcijom 3-metilzohinolinskog diena **2.13** sa NPM dobijena su takođe dva proizvoda, **2.19a** i **2.19b** (6:1) u ukupnom prinosu 73%.



Shema 2.11

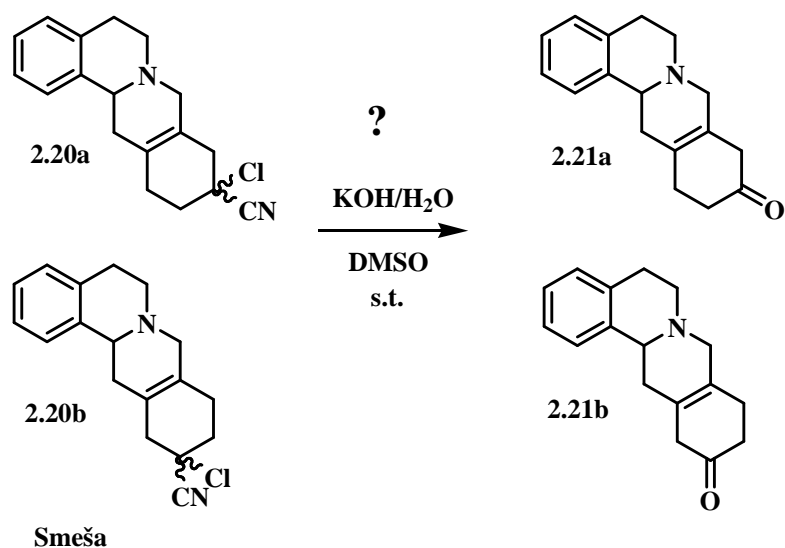
Pored reakcije sa metil-propiolatom, jedan od pristupa za dobijanje monosupstituisanog protoberberinskog skeleta, bio je zasnovan na reakciji diena **2.4** sa hlorakrilonitrilom u ulozi dienofila. Diels-Alderovom reakcijom ovog tipa nastaju ciklični α -hloronitrili koji baznom hidrolizom daju ketone.⁷⁹ Iz diena **2.4** na ovaj način bi bili dobijeni regioizomerni ketoni, koji bi procesom oksidacije mogli biti transformisani u protoberberine sa fenolnom grupom u položaju C-10 ili C-11.²⁰

Dien **2.4** je izložen reakciji sa hlorakrilonitrilom pod termičkim uslovima (shema 2.13).



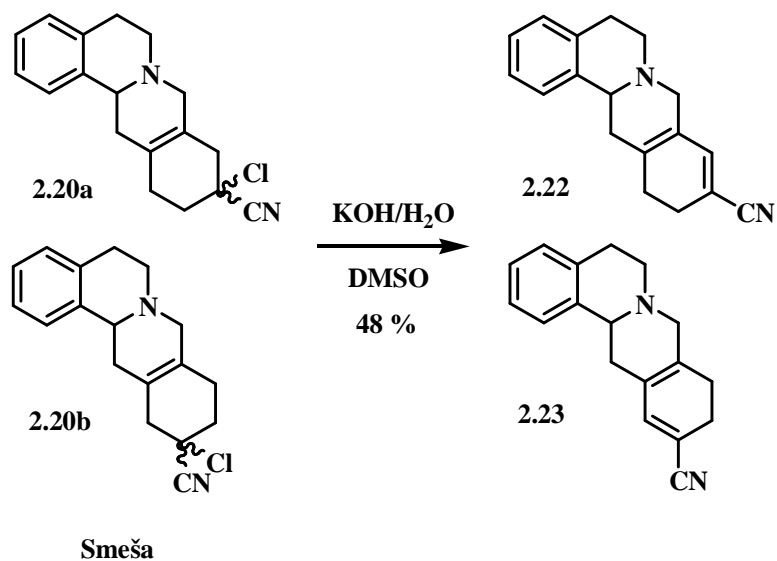
Shema 2.12

Zbog sličnih R_f vrednosti dobijenih proizvoda i nemogućnosti njihovog razdvajanja, sirova reakciona smeša je bez prethodne karakterizacije podvrgnuta uslovima bazne hidrolize. Uz pretpostavku da su dobijeni cikloadukti kojima odgovaraju strukture **2.20a** i **2.20b**, očekivano je da će njihovom hidrolizom nastati regioizomerni ketoni struktura **2.21a** i **2.21b**, koji će se efikasno razdvojiti hromatografijom. Reakcija je tekla 48 h na sobnoj temperaturi (shema 2.13).



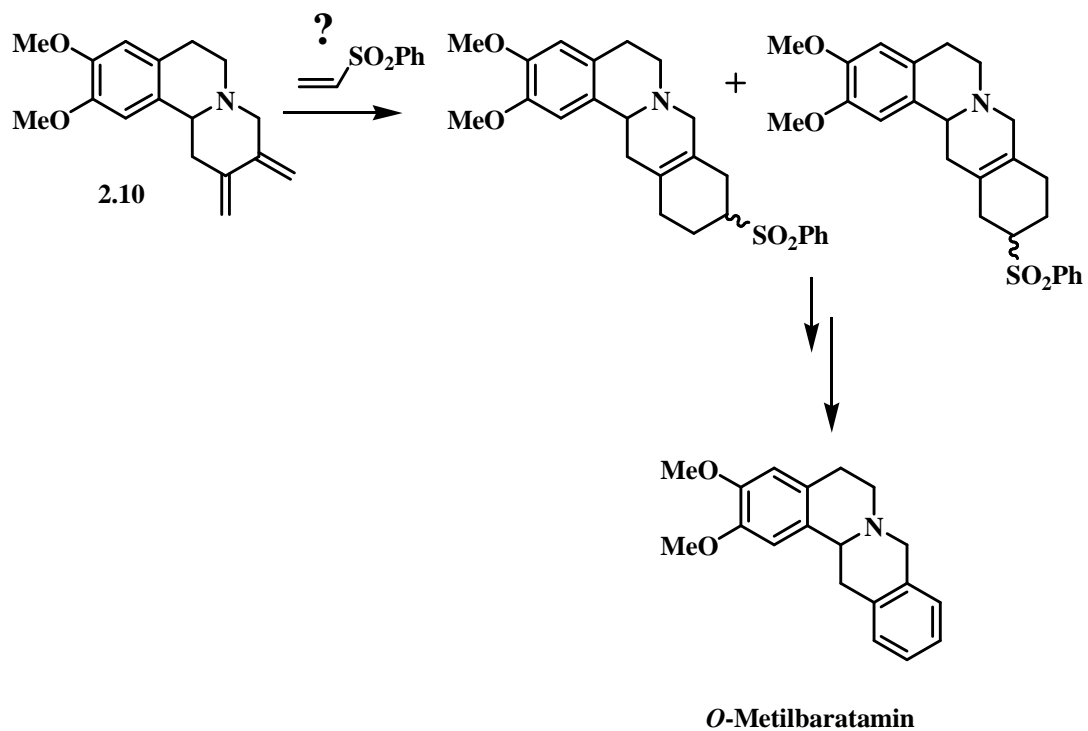
Shema 2.13

Nakon prečišćavanja reakcione smeše snimljeni su IR spektri da bi ustanovili da li se radi o polaznim jedinjenjima ili ketonima iste R_f vrednosti. Umesto očekivane trake ketona, u IR spektru dobijenih proizvoda uočene su oštre trake na 2206 cm^{-1} , koje odgovaraju nitrilima. Maseni spektri su ukazivali na jedinjenja bez atoma hlora u strukturi, a definitivnom analizom NMR spektara dokazani je da je reč o proizvodima sa konjugovanom nitrilnom grupom. Pod baznim uslovima došlo je do eliminacije HCl i nastanka dvostruke veze, a sam proces je favorizovan stvaranjem konjugovanog sistema (shema 2.14).⁸⁴ Na ovaj način je ponovo dobijena dienska struktura, koja je potencijalni kandidat za još jednu Diels-Alderovu reakciju sa dienofilom, što bi omogućilo dalju derivatizaciju dobijenog prstena D.



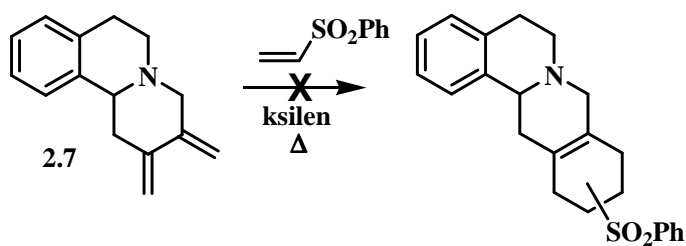
Shema 2.14

Diels-Alderove reakcije diena sa fenil-vinilsulfonom omogućuju dobijanje cikloadukata koji relativno lako podležu desulfurizaciji. U cilju dobijanja prirodnih proizvoda sa nesupstituisanim prstenom D, planirano je da se cikloadicijom izohinolinskog diena **2.10** i fenil-vinilsulfona dobije cikloadukt sa sulfonskom grupom. Posle aromatizacije dobijenog cikloadukta i desulfurizacije, bila bi dobijena struktura barataminskog tipa (**shema 2.15**).⁵⁴



Shema 2.15

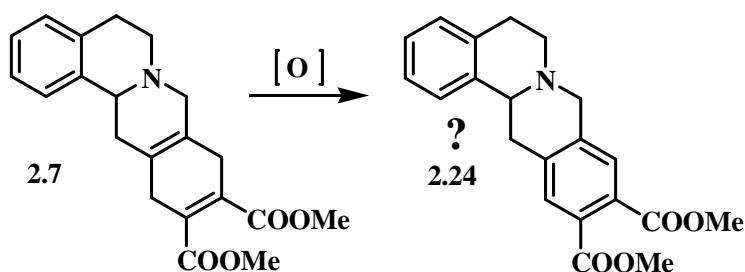
Reakcija diena **2.4** i vinil-sulfona je izvođena u toluenu, uz refluks, međutim, po TLC-u nije došlo ni do kakve promene u reakcionoj smeši. Vinil-sulfon je slabo reaktivan dienofil tako da smo reakciju pokušali da izvedemo pod energičnijim uslovima, u ksilenu pod refluksom.⁸⁵ Ni u ovom slučaju nije primećen nastanak proizvoda (**shema 2.16**).



Shema 2.16

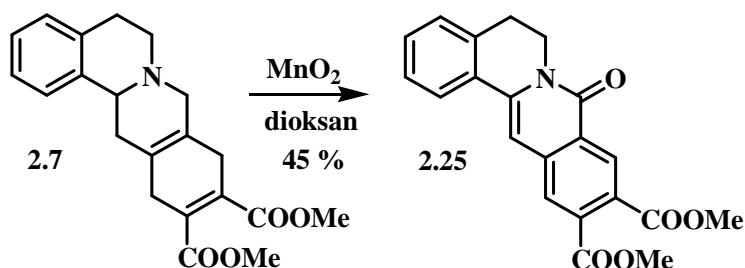
2.3.3. Oksidacioni procesi izohinolinskih cikloadukata

Kao što je pomenuto u uvodnom delu, ključni korak u našoj metodologiji za dobijanje skeleta protoberberina je aromatizacija prstena D, formiranog cikloadicijom. U literaturi su opisane primene različitih oksidacionih sredstava u aromatizaciji cikloheksadienskih derivata, tako da je ova transformacija proučavana pod različitim reakcionim uslovima. Aromatizacija nekih cikloheksadienskih jedinjenja pomoću MnO_2 u velikom višku u dioksanu kao rastvaraču opisana je u literaturi.⁸⁶ Primenom ove reakcije oksidacije, pod navedenim uslovima očekivano je dobijanje tetrahidroprotoberberinske strukture **2.24** (shema 2.17).



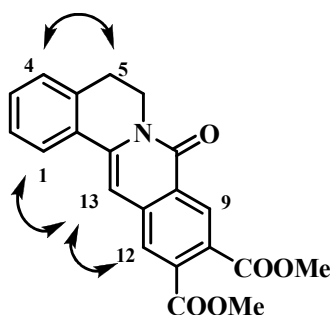
Shema 2.17

Cikloadukt **2.7** je izložen navedenim oksidacionim uslovima. Praćenje toka reakcije tankoslojnom hromatografijom bilo je otežano zbog difuznosti mrlja i njihovog slabog bojenja u $KMnO_4$ reagensu, tako da je reakcija prekinuta posle 72 h, što sugerišu i literaturni podaci (shema 2.18).⁸⁶



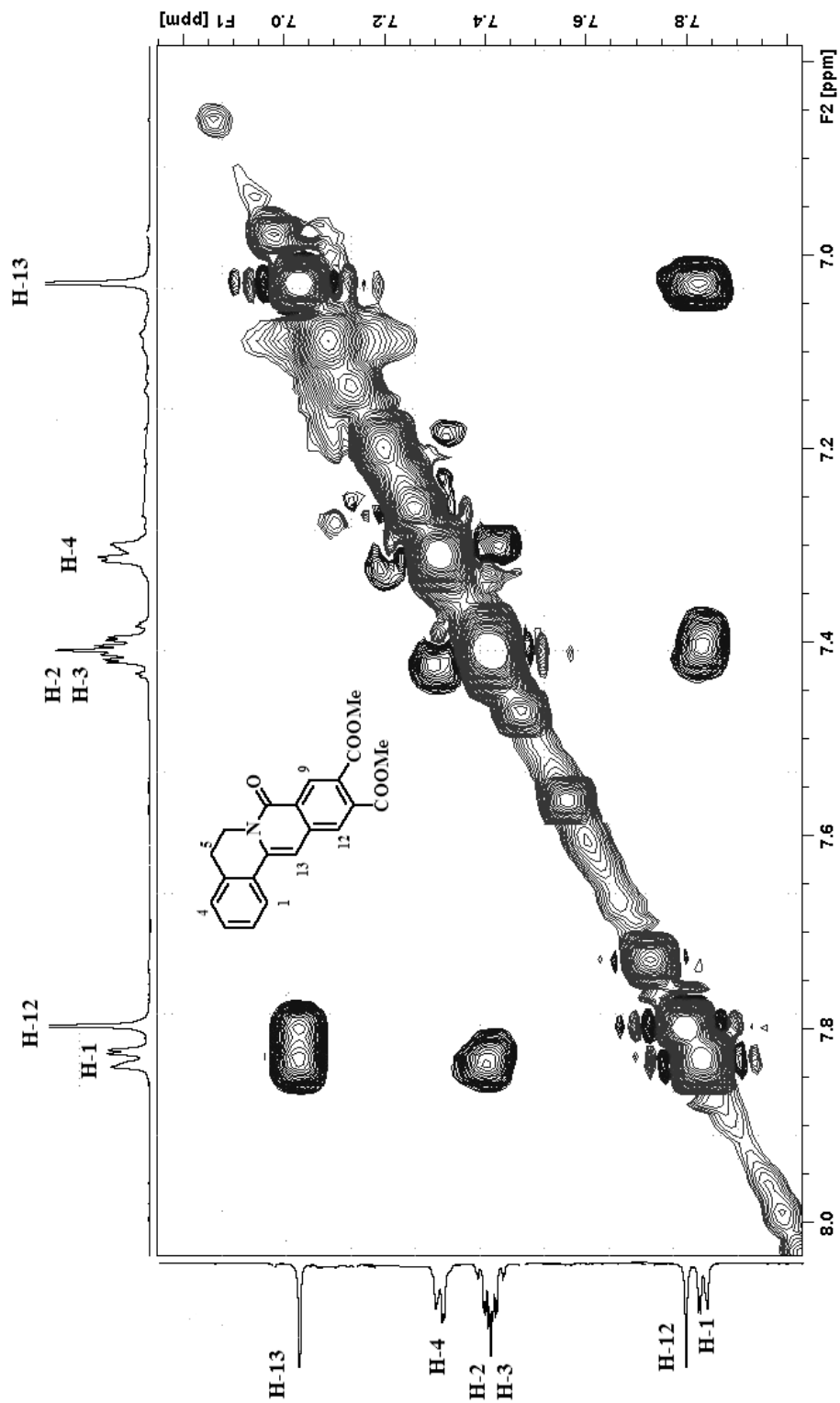
Shema 2.18

IR spektar dobijenog jedinjenja pokazuje prisustvo dodatne C=O grupe, dok HRMS sugerise molekulska formulu C₂₁H₁₇NO₅, koja ne odgovara strukturi **2.24**. Analiza ¹H NMR spektra izolovanog proizvoda pokazala je prisustvo manjeg broja signala nego što bi se očekivalo kod tetrahidroprotoberberinske strukture **2.24**. U aromatičnom regionu pojavio se singlet na visokom hemijskom pomeranju (δ 8,9, H-9) koji se ne može dovesti u vezu sa tetrahidroberberinskom strukturom **2.24**. Na δ 7,03 je singlet koji u NOESY spektru daje korelaciju sa aromatičnim protonom. U oblasti alifatičnih protona postoje samo dva tripleta, na δ 4,39 i 3,05, koji odgovaraju dvema susednim CH₂ grupama u položajima C-5 i C-6. Sve pomenute informacije idu u prilog strukturi **2.25** koja je dodatno potvrđena analizom korelacija koje postoje u NOESY spektru (**slika 2.4**). Prisustvo dodatne karbonilne grupe je potvrđeno i pojavom signala na δ 161,3 u ¹³C NMR spektru, dok signal na δ 101,8 odgovara C-13 iz dvostruke veze.



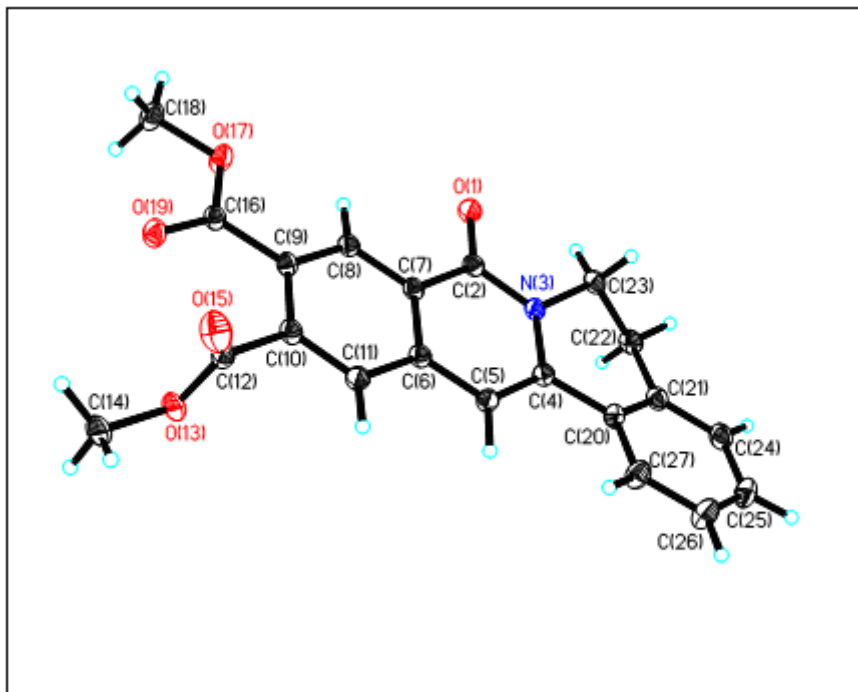
Slika 2.4: Ključne korelacije u NOESY spektru (δ 7-8) jedinjenja 2.25

Deo NOESY spektra u kome se nalaze bitne korelacije za utvrđivanje strukture **2.25** prikazan je na **slici 2.5**. Na osnovu ovih podataka, utvrđeno je da je dobijen proizvod oksoprotoberberinske strukture **2.25**.



Slika 2.5: Deo NOESY spektra (δ 7-8) jedinjenja 2.25

Dodatna potvrda oksoprotoberberinske strukture jedinjenja **2.25** dobijena je kristalografskom analizom (**slika 2.6**).

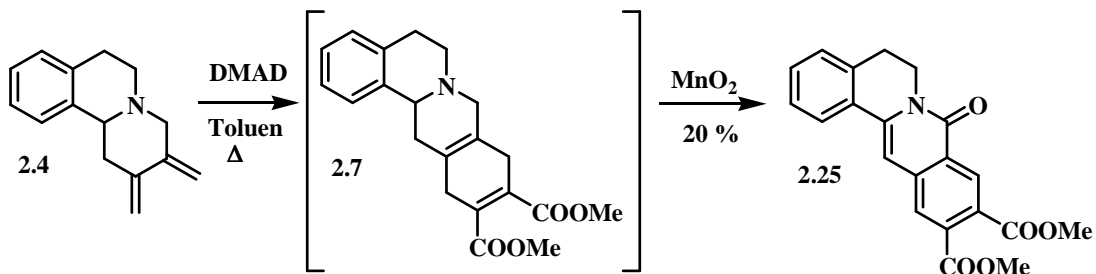


Slika 2.6: Struktura jedinjenja 2.25 dobijena kristalografskom analizom

U cilju optimizacije eksperimentalnih uslova proučavana je aromatizacija i sa drugim oksidacionim reagensima.⁸⁷ Pd/C se nije pokazao efikasnijim, prinos dobijenog proizvoda je bio 20%. DDQ, kao standardni reagens za aromatizaciju takođe se nije pokazao adekvatnim, pošto je dobijena reakciona smeša bila veoma kompleksna. Prilikom praćenja reakcije TLC-om, Dragendorffov reagens se pokazao izuzetno korisnim.⁸⁸ Kao većina alkaloida, cikloadukti se njime boje u narandžastocrveno, dok oksoprotoberberini daju mrlje od plave do tamnosmeđe boje.

U cilju pojednostavljenja eksperimentalnog postupka, ispitana je mogućnost dobijanja oksoprotoberberina **2.25** iz neobrađene reakcione smese posle završene Diels Alderove reakcije. Reakcionoj smeši nakon završene prethodne faze dodat je MnO₂, i reakcija aromatizacije je nastavljena dok, po TLC-u nije došlo do njenog završetka (**shema 2.19**). Proizvod **2.25** izolovan je u prinosu 20 %, računajući reakciju cikloadicije i aromatizacije, što je nešto niže od prinosa dobijenog aromatizacijom

prečišćenog jedinjenja. Iz ovog razloga sve dalje reakcije aromatizacije izvođene su sa prečišćenim cikloaduktima.



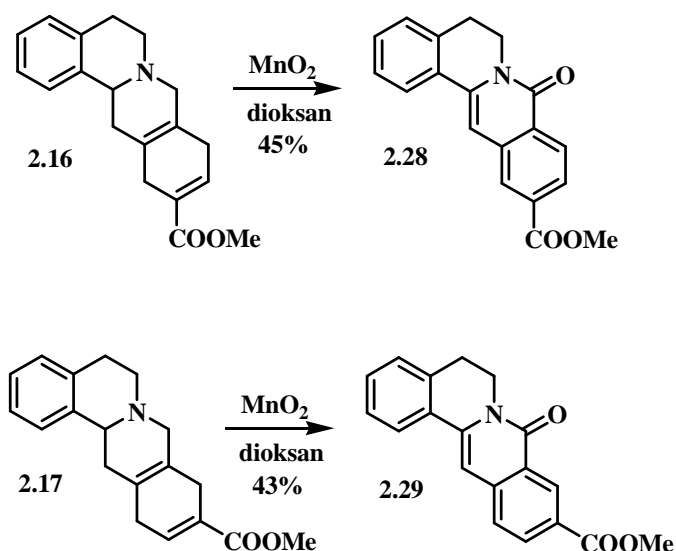
Shema 2.19

U cilju dobijanja različito supstituisanih oksoprotoberberina, reakcija aromatizacije primenjena je i na izohinolinske cikloadukte sa DMAD, 2.14 i 2.15. Reakcije su protekle sa približno istom efikasnošću, i na taj način su dobijene strukture slične nekim fiziološki aktivnim protoberberinima (tabela 2.4).^{14, 20}

Tabela 2.4: Prinosi reakcije aromatizacije izohinolinskih cikloadukata

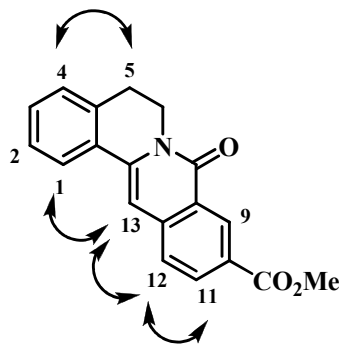
Cikloadukt	Oksoprotoberberin	Prinos (%)
<p>2.14</p>	<p>2.26</p>	50
<p>2.15</p>	<p>2.27</p>	40

U literaturi je navedeno da neki sintetski monokarboksilni derivati protoberberina pokazuju zanimljivo biološko dejstvo, tako da naša metodologija otvara mogućnost dobijanja i ispitivanja jedinjenja sa sličnom strukturom.⁸⁹ U cilju dobijanja monosupstituisanih oksoprotoberberina, reakcija aromatizacije primenjena je i na regioizomerne propiolatne cikloadukte (**shema 2.20**).



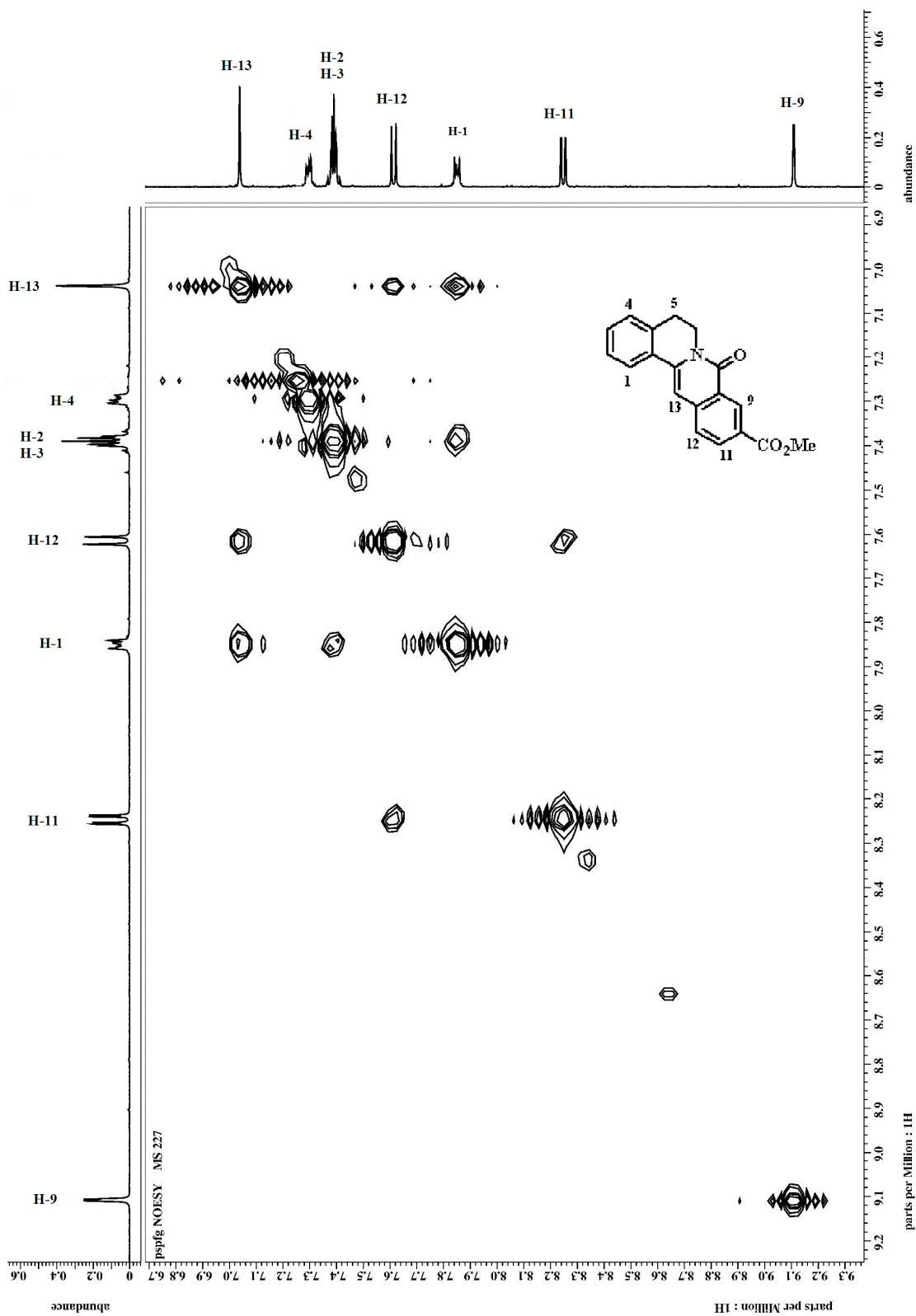
Shema 2.20

Već je pomenuto da potpunu karakterizaciju cikloadukata **2.16** i **2.17** nije bilo lako izvesti zbog preklapanja velikog broja signala. Aromatizacijom oba cikloadukta ponaosob strukture proizvoda su znatno pojednostavljene, tako da je karakterizacija dobijenih oksoprotoberberina izvršena u potpunosti. Nepolarniji cikloadukt je aromatizacijom dao proizvod koji se Dragendorffovim reagensom boji smeđeljubičasto na TLC-u, dok je aromatizacijom polarnijeg cikloadukta nastao proizvod koji se boji sivo. Analizom spektralnih podataka izolovanih proizvoda posredno smo odredili strukture polaznih cikloadukata. U IR spektrima oba proizvoda primećene su trake koje potiču od estarske i amidne grupe. HRMS spektri oba jedinjenja sugerišu bruto formulu C₁₉H₁₅NO₃.

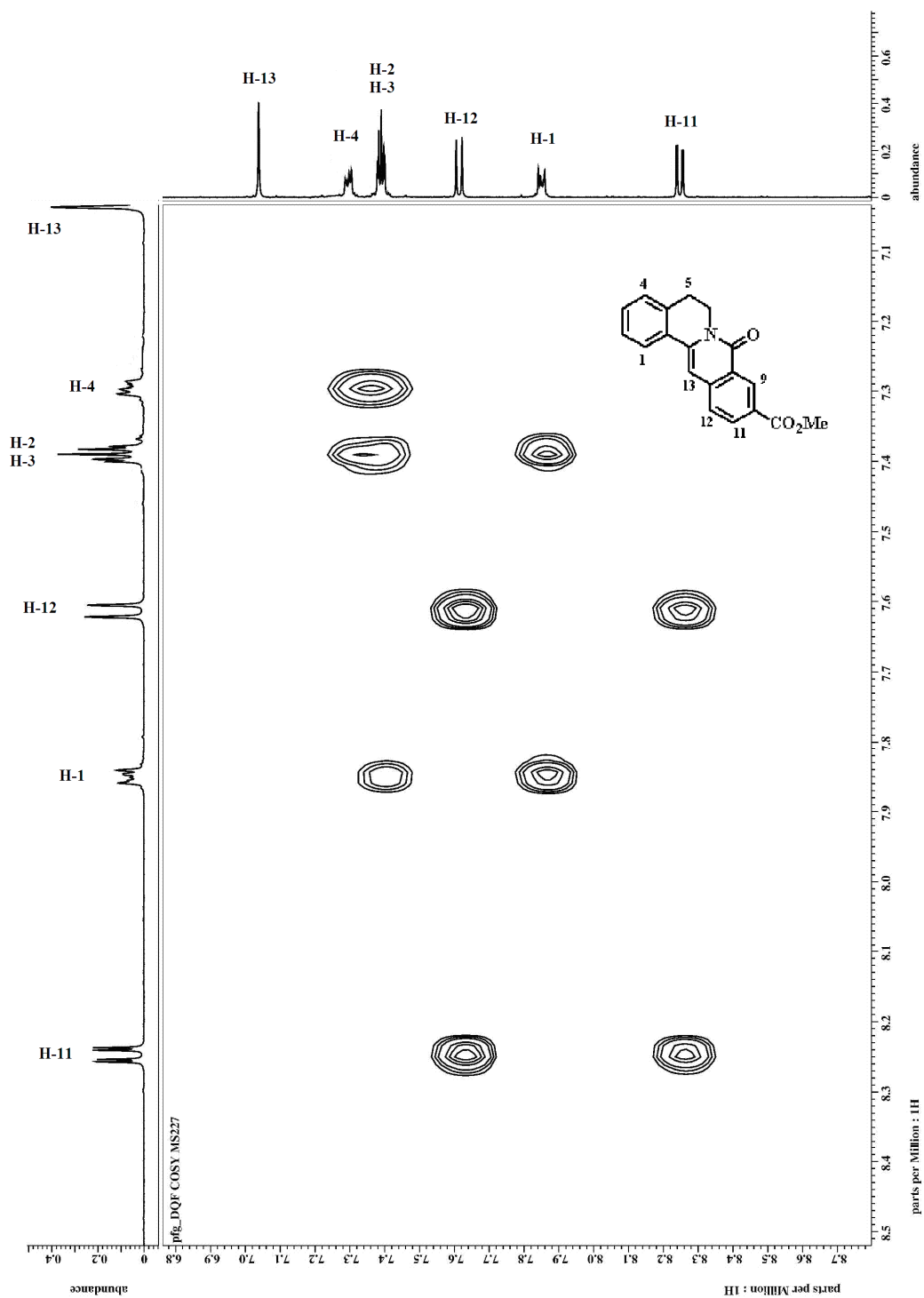


Slika 2.7: Korelacije H-13/H-1, H-13/H-12, H-4/H-5 u NOESY spektru jedinjenja 2.29

U ^1H NMR spektru regiozomera dobijenog aromatizacijom nepolarnijeg cikloadukta uočen je dublet na visokom hemijskom pomeranju (δ 9,11) sa malom konstantom kuplovanja ($J=1,6$ Hz) koji odgovara H-9. U NOESY spektru ovog jedinjenja se ne vide korelacioni signali H-9 sa drugim protonima, ali se u HMBC javlja korelacioni signal H-9 sa karbonilnim ugljenicima amida, estra i C-11. Olefinski proton H-13 u oksoprotuberberinskim strukturama obično daje singlet na nešto nižem hemijskom pomeranju (δ 7,04). U COSY spektru se ne vidi njegovo kuplovanje ni sa jednim protonom, dok se u NOESY spektru pojavljuju korelacioni signali usled prostorne bliskosti sa H-12, (δ 7,62), i sa H-1 (δ 7,85). Dublet dubleta na δ 8,24, sa konstantama kuplovanja od 8,4 i 1,6 Hz pokazuje samo jedan NOE korelacioni signal (sa H-12), tako da signal odgovara H-11. Dublet na δ 7,62 pripada H-12, i pokazuje prostornu bliskost sa dva protona (H-11 i H-13) (**slika 2.7**). Na ovaj način je utvrđena struktura regioizomera na **slici 2.7**, a samim tim je određen položaj supstituenta COOMe u polaznom cikloaduktu. Na **slikama 2.8** i **2.9** su prikazani delovi NOESY i COSY spektri jedinjenja **2.29**.

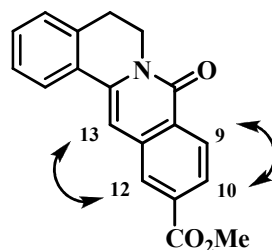


Slika 2.8: Deo NOESY spektra (δ 9,3-6,7) jedinjenja 2.29



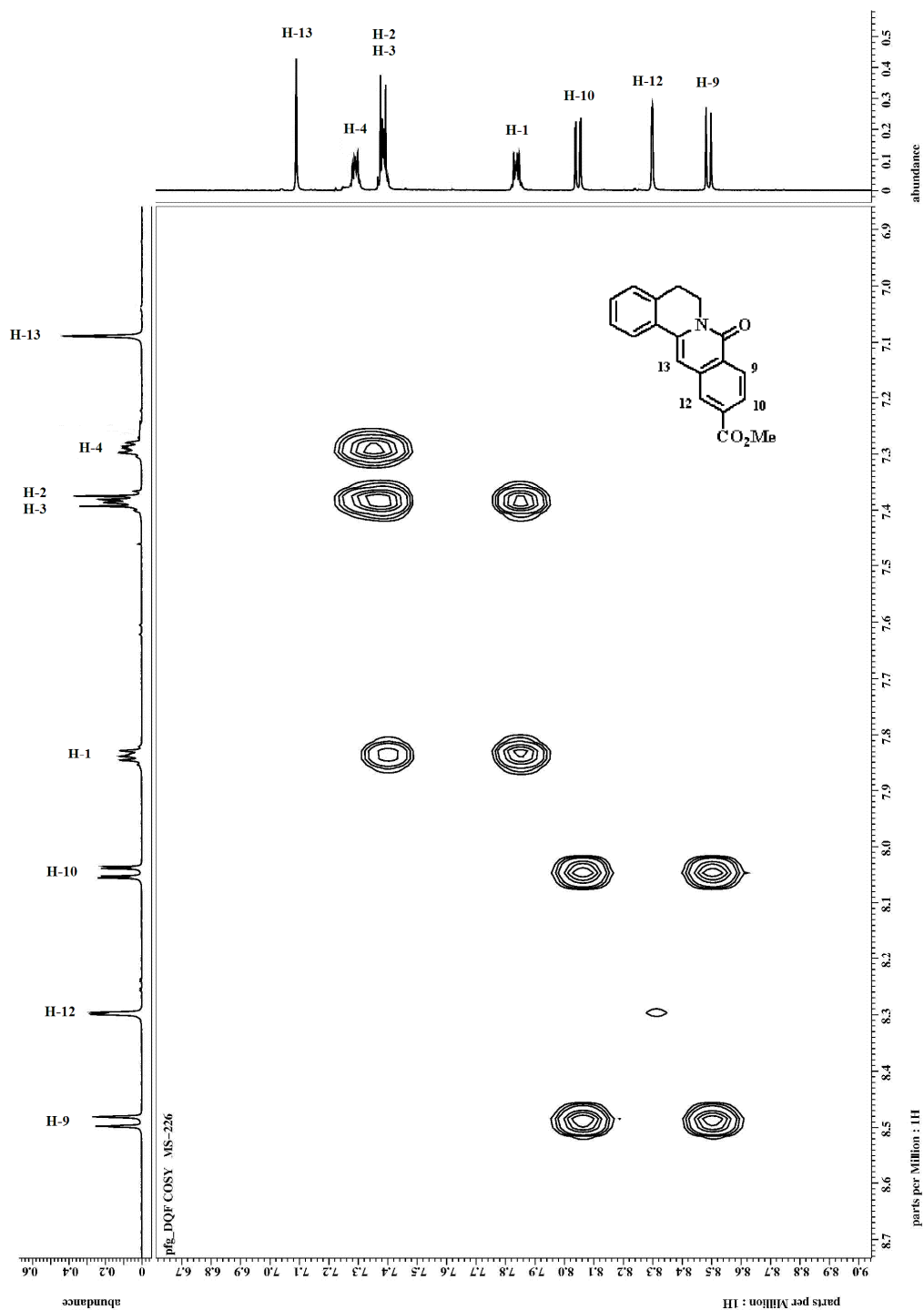
Slika 2.9: Deo COSY spektra (δ 8,7-6,8) jedinjenja 2.29

Ključni signali u NOESY spektru za određivanje strukture jedinjenja **2.28** prikazani su na **slici 2.10**.

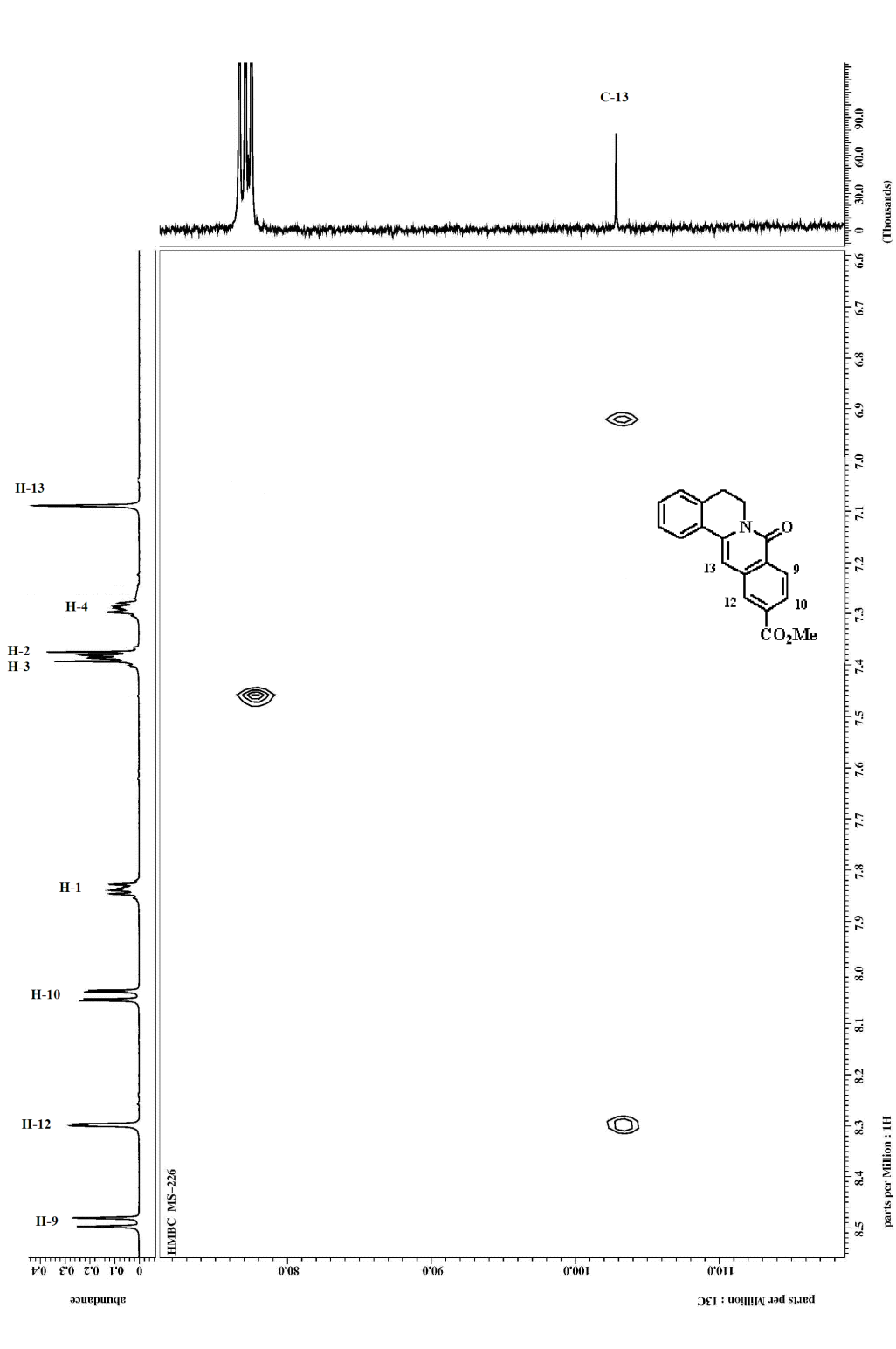


Slika 2.10: Ključne korelacije u COSY spektru (H-9/H-10) i HMBC spektru (C-13/H-12) jedinjenja 2.28

Analizom COSY spektra regioizomera dobijenog aromatizacijom polarnijeg cikloadukta uočen je signal na δ 9,11 u obliku dubleta koji se kupluje sa dvostrukim dubletom na δ 8,05. U HMBC spektru postoje korelacije između signala na δ 9,11 i C=O amida, i dvostrukog dubleta na δ 8,05 sa C=O estra. Ovi signali su pripisani H-9 (δ 9,11) i H-10 (δ 8,05). Singlet na 7,09 potiče od H-13 koji se ne kupluje sa drugim protonima. Na δ 8,30 se nalazi dublet sa malom konstantom kuplovanja ($J=1,5$ Hz) koji odgovara H-12. U HMBC spektru se vidi korelacija između C-13 i H-12, kao i H-12 sa C=O estra, tako da je utvrđena struktura jedinjenja **2.28**. Na osnovu toga posredno je određena i struktura polaznog cikloadukta. Delovi COSY i HMBC spektara jedinjenja **2.28** su prikazani na **slikama 2.11 i 2.12**.

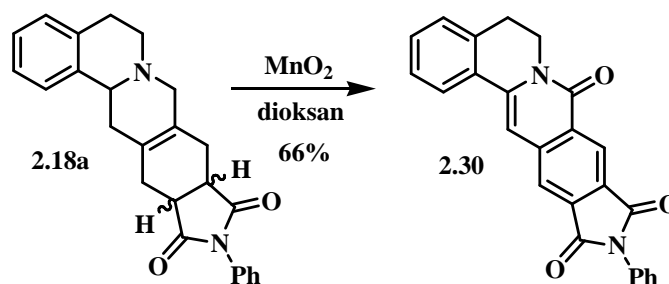


Slika 2.11 Deo COSY spektra (9-6,7 ppm) jedinjenja 2.28



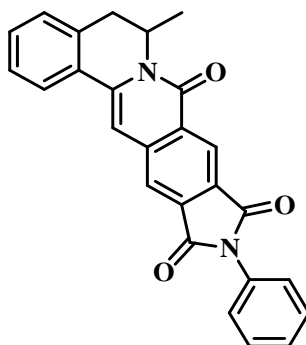
Slika 2.12: Deo HMBC spektra (od 8,5-6,6 ppm) jedinjenja 2.28

Pošto je dokazano da se cikloadukti koji poseduju 1,4-cikloheksadiensku strukturu u prstenu D mogu efikasno aromatizovati, sledeći korak bio je primena oksidacionih uslova na cikloadukte sa jednom dvostrukom vezom. Bilo je interesantno ispitati da li je u ovom slučaju aromatizacija uopšte moguća, i da li se stepen oksidacije možda zaustavlja na tetrahidroprotoberberinskom proizvodu. Na cikloadukte **2.18a** i **2.18b** primenjeni su reakcioni uslovi za aromatizaciju. Reakcija je protekla uspešno, tako da se metoda za dobijanje oksoprotoberberinske strukture pokazala efikasnom i na ovakvim sistemima. Kao što je i očekivano, *egzo*-i *endo*-izomeri dali su identični proizvod aromatizacije, oksoprotoberberinsko jedinjenje, **2.30** (shema 2.21).



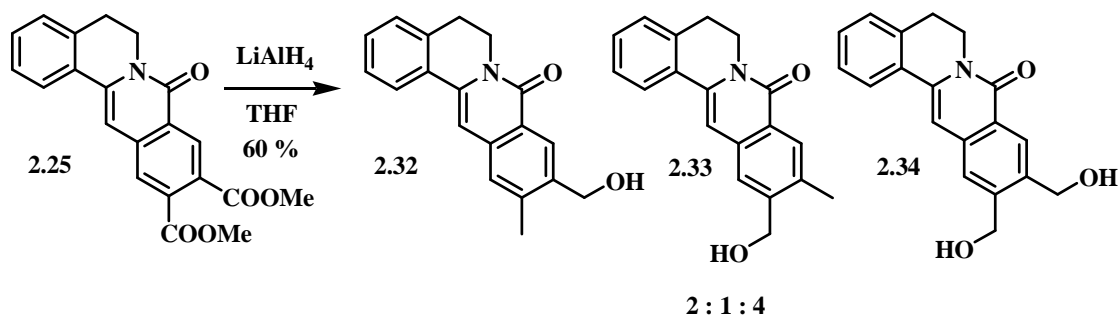
Shema 2.21

Pod ovim reakcionim uslovima bilo je nemoguće reakciju zaustaviti na stepenu oksidacije tetrahidroprotoberberina, tako da smo zaključili da je stvaranje oksoprotoberberinske strukture dominantno i da možda mehanizam aromatizacije prevashodno vodi nastanku takve strukture. Cikloadukti 3-metilzohinolinske strukture sa NPM **2.19a** i **2.19b** takođe aromatizacijom daju oksoberberinsko jedinjenje **2.31** (slika 2.13) u prinosu 45 %. Oksoprotoberberinska struktura ovog jedinjenja je potvrđena 2D NMR spektrima.



Slika 2.13: Struktura proizvoda 2.31

U literaturi je opisano dobijanje tetrahidroprotoberberina redukcijom pomoću LiAlH_4 oksoprotoberberina amidnog i enamidnog tipa. U cilju dobijanja takve strukture pokušali smo da iz oksoprotoberberinske strukture **2.25** dobijemo tetrahidroprotoberberinsku. Uz pretpostavku da će redukcijom estarskih grupa nastati dve primarne alkoholne grupe upotrebljen je višak redukcionog sredstva.^{39, 90} Kao proizvod ove reakcije dobijena je smeša proizvoda prikazanih **shemom 2.22**.

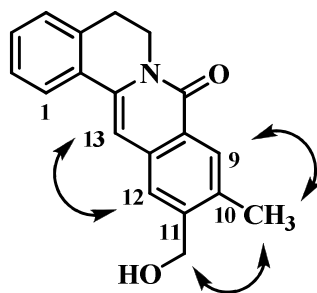


Shema 2.22

Praćenjem reakcije pomoću TLC-a uočen je nastanak tri proizvoda, čije je bojenje u plavo pomoću Draggendorfovog reagensa ukazivalo na prisustvo oksoprotoberberinske strukture. Analizom IR spektara sva tri proizvoda uočena je traka na 1626 cm^{-1} amidne grupe, traka estera nije primećena, a pojavila traka specifična za alkohole na 3315 cm^{-1} . ^1H

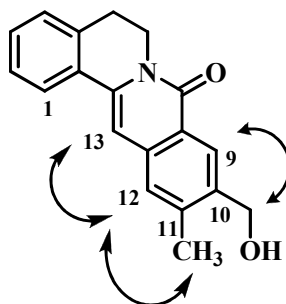
NMR spektar diola, (očekivano najpolarnijeg) bio je relativno jednostavan za interpretaciju. Indikativna je bila pojava dva singleta (sa 2H) na δ 4,67 i 4,62, koja potiču od benzilnih protona, i izostanak signala metil grupe iz estra.

Zanimljivo je bilo odrediti regioizomere benzilalkoholnog tipa sa susednom metil grupom. I u ovom slučaju je najznačajniji doprinos u rešavanju strukture dao NOESY spektar. Kao i kod prethodnih interpretacija NMR spektara, indikativni signali su singlet na $\delta \sim 8$ (H-9) i singlet na $\delta \sim 7$ (H-13). U slučaju regioizomera **2.33** ključni pokazatelj strukture bili su korelacioni signal H-9 sa metil grupom vezanom za aromatičan prsten, kao i korelacioni signal CH_2OH sa H-12 (slika 2.14).



Slika 2.14: Korelacije H-13/H-12, H-9/CH₃ i CH₂OH/CH₃ u NOESY spektru jedinjenja 2.33

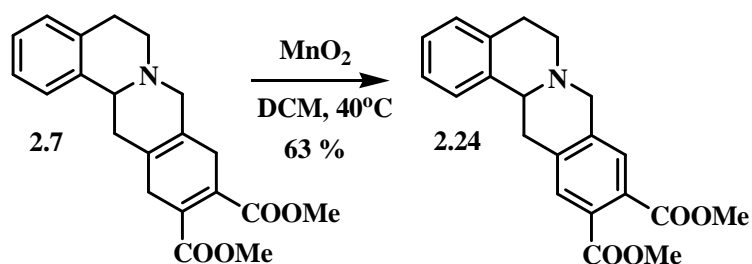
Analizom NMR spektra drugog regioizomera, **2.32**, kao ključni korelacioni signali uočeni su oni koji ukazuju na prostornu bliskost H-13 i H-12, H-9 i CH_2OH , kao i CH_3 i H-12 (slika 2.15). Na taj način utvrđen je položaj supstituenata na C-10 i C-11.



Slika 2.15: Korelacije H-13/H-12, H-9/CH₂OH₃ i H-12/CH₃ u NOESY spektru jedinjenja 2.32

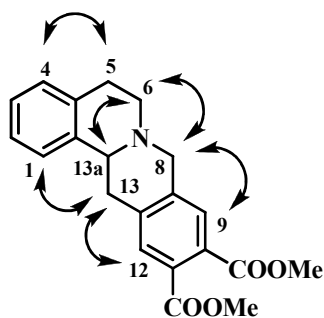
U cilju dobijanja struktura tetrahydroberberinskog tipa ispitivani su blaži reakcioni uslovi za aromatizaciju, ograničavajući se na MnO₂ kao reagens.⁹¹ Promenom rastvarača i dodavanjem manjeg viška MnO₂ (5 eq w/w) sintetska procedura je modifikovana omogućujući pristup drugoj klasi jedinjenja.

Reakcijom cikloadukta **2.7** u suvom dihlormetanu uz višak MnO₂ od 5 eq (masenih) na 40 °C dobijen je proizvod na višoj *R_f* vrednosti od polaznog jedinjenja oksoprotoberberinske strukture, **2.24**. I u ovom slučaju je od velike pomoći bila primena Dragendorffovog reagensa, pošto se mrlja novonastalog jedinjenja, kao i polazni cikloadukt, bojila crveno, za razliku od plavo obojenih oksoprotoberberina. Izolovanjem i identifikacijom proizvoda **2.24** ustanovljeno je postojanje tetrahydroprotoberberinske strukture (**shema 2.23**).

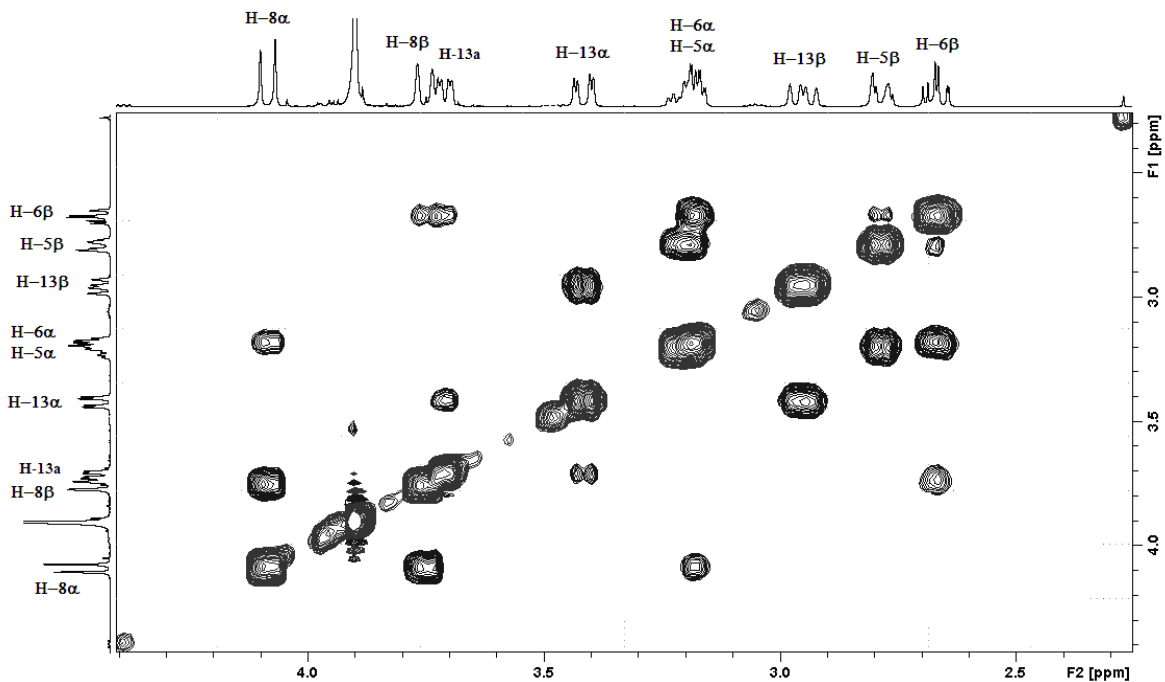


Shema 2.23

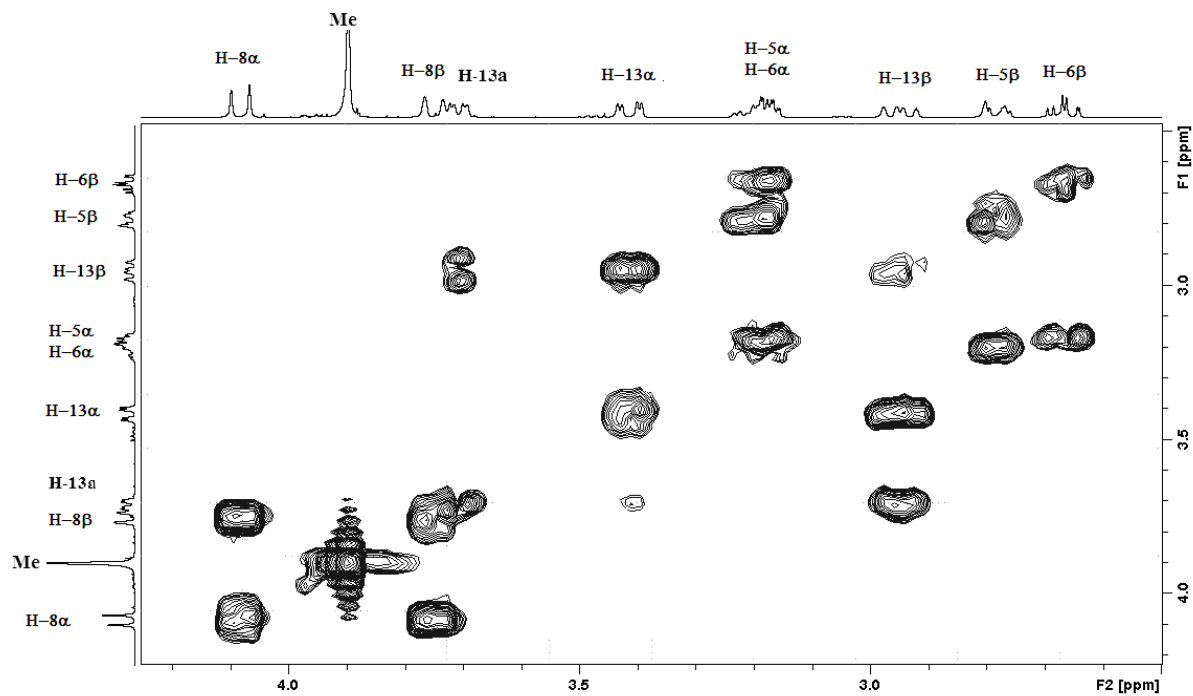
U IR spektru dobijenog jedinjenja specifične su samo trake poreklom od estarskih grupa. ^1H NMR spektar je nešto složeniji od oksoprotoberberinske strukture, što je očekivano. U aromatičnom regionu se uočavaju dva singleta na δ 7,53 i 7,48, poreklom od protona u *orto*-položajima u odnosu na metil-estarske grupe. Na osnovu COSY spektra utvrđeni su signali parova protona koji se međusobno kupluju: $\text{H}_2\text{C}-5$ i $\text{H}_2\text{C}-6$; $\text{H}_2\text{C}-13$ i H-13a. Analizom NOESY spektra okarakterisani su signali prostorno bliskih protona $\text{H}_2\text{C}-8$ i H-9; H-1 i jedan proton iz $\text{H}_2\text{C}-13$; H-13a i jedan proton iz $\text{H}_2\text{C}-13$; $\text{H}_2\text{C}-13$ i H-12 i samo jedan proton iz $\text{H}_2\text{C}-6$ (slika 2.16) u jedinjenju 2.24. Na slikama 2.17 i 2.18 prikazani su delovi NOESY i COSY spektara jedinjenja 2.24.



Slika 2.16: Ključne korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.24

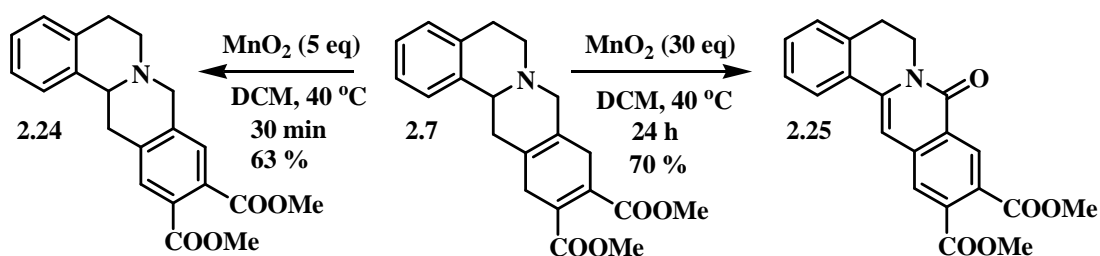


Slika 2.17: Deo NOESY spektra (δ 4,5-2) jedinjenja 2.24



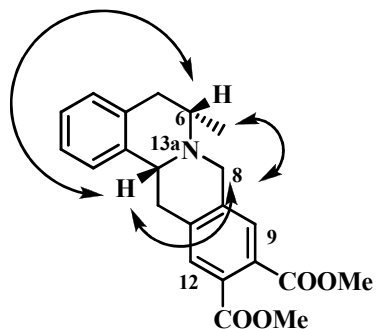
Slika 2.18: Deo COSY spektra (δ 4,5-2) jedinjenja 2.24

Optimizacijom uslova došlo se do zaključka da sa 5 eq (w/w) MnO_2 za 30 minuta nastaje proizvod **2.24** u prinosu 63%. Neophodno je izbeći duže trajanje reakcije zbog mogućnosti dalje aromatizacije i nastanka oksoprotoberberinske strukture. U slučaju dodavanja veće količine MnO_2 , zagrevanjem u toku 24 h nastaje oksoprotoberberinski proizvod **2.25** u prinosu 70 %. Na taj način su nađeni optimalni uslovi za dobijanje dva različita proizvoda iz zajedničkog intermedijera, u znatno boljim prinosima (**shema 2.24**).



Shema 2.24

Optimizovani reakcioni uslovi primenjeni su na cikloadukte supstituisanih izohinolina **2.14** i **2.15**, pri čemu su dobijene tetrahidroprotoberberinske strukture **2.35** i **2.36** u dobrim prinosima (**tabela 2.5**). Strukture navedenih proizvoda su potvrđene analizom NMR spektara. U slučaju derivata 3-metilzohinolina **2.36**, ključna je bila interpretacija NOESY spektra (**slika 2.19**). Signali koji pokazuju korelaciju sa H-13a su H-6 i H-8 β . Metil-grupa na C-6 pokazuje korelaciju sa H-8 α .

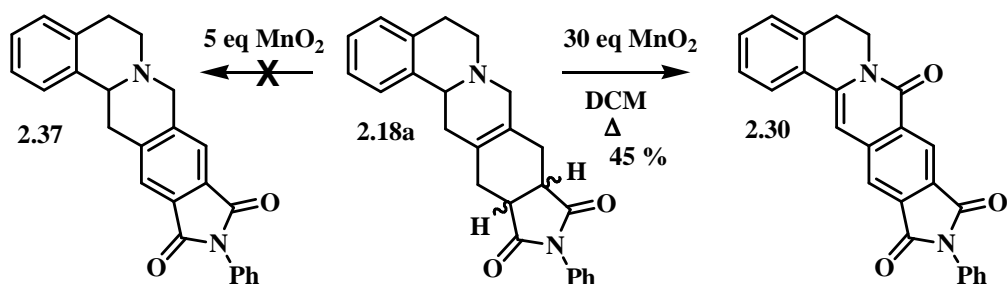


Slika 2.19: Ključne korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.36

Tabela 2.5: Prinosi tetrahidroprotoberberinskih i oksoprotoberberinskih derivata

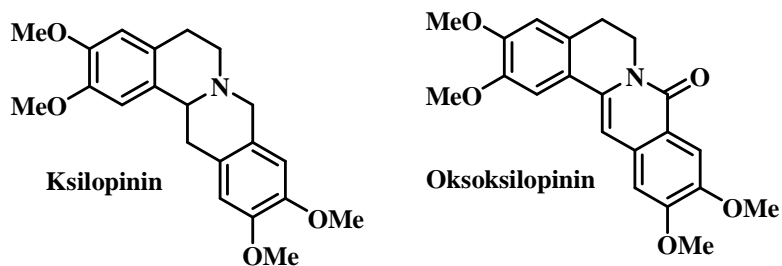
Cikloadukt	Tetrahidroprotoberberin , prinos (%)	Oksoprotoberberin, prinos (%)	
<p>2.7</p>	<p>2.24</p>	<p>2.25</p>	70
<p>2.14</p>	<p>2.35</p>	<p>2.26</p>	50
<p>2.15</p>	<p>2.36</p>		50

Bilo je zanimljivo ispitati da li cikloadukti dobijeni reakcijom sa *N*-fenilmaleinimidom mogu da daju različito aromatizovane strukture. Cikloadukt **2.18a** nije davao proizvod reakcije pod uslovima za blagu aromatizaciju ni nakon 24 h, tako da jedinjenje **2.37** nije izolovana. Dodavanjem veće količine MnO₂, nakon 30 h dobijena je samo oksoprotoberberinska struktura **2.30** (shema 2.25).



Shema 2.25

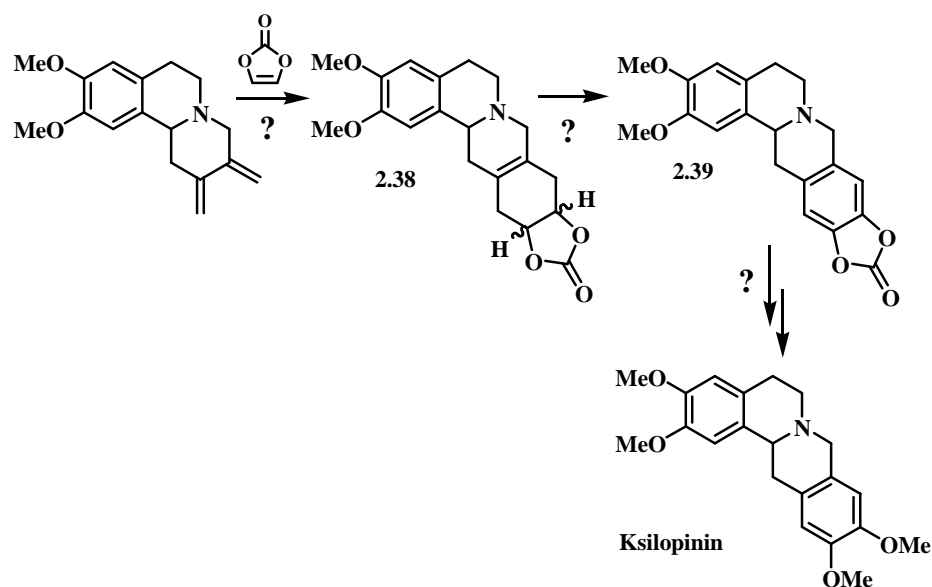
Ovako razvijenim sintetskim pristupom potencijalno moguće je dobijanje prirodnog proizvoda ksilopinina, kao i njegovog okso derivata, oksoksilopinina (slika 2.20).^{2d, 4b}



Slika 2.20

Primena vinilen-karbonata kao dienofila omogućuje nastanak cikloadukta čijom se hidrolizom postiže uvođenje alkoholne grupe u molekul. Pretpostavljeno je da bi izohinolinski dien reakcijom sa vinilen-karbonatom dao smešu *egzo*- i *endo*-cikloadukata **2.38**. Primenom optimizovanih uslova za aromatizaciju na smešu cikloadukata bilo bi

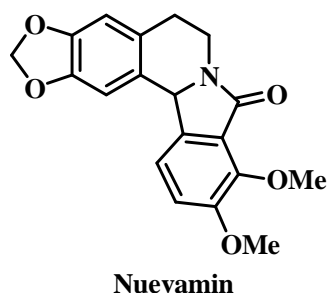
moguće dobiti jedinjenje strukture **2.39**. Hidrolizom karbonata **2.39** i metilovanjem dobijenih fenolnih grupa bilo bi moguće dobiti strukturu prirodnog proizvoda, ksilopinina (**shema 2.26**). Reakcijom diena **2.4** sa vinilen-karbonatom pod termičkim uslovima koji su do sada primenjivani za dobijanje cikloadukata nije došlo do nastanka proizvoda. Ovo je pripisano slaboj reaktivnosti vinilen-karbonata kao dienofila.⁹² Izvođenjem reakcije u ksilenu, kao rastvaraču više tačke ključanja, nisu postignuti bolji rezultati ni posle produženog vremena reakcije. Sledeći pokušaj reakcije diena **2.4** i vinilen-karbonata izveden je zagrevanjem u zatvorenom sistemu, kao i u mikrotalasnom reaktoru, ali željeni proizvod reakcije nije dobijen.



Shema 2.26

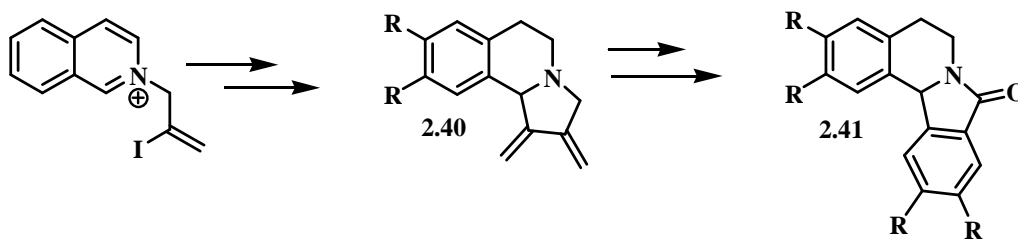
2.3.4. Pokušaj sinteze nuevaminskog skeleta

Izoindolo [1,2-*a*]izohinolinoni su malobrojna podgrupa izohinolinskih alkaloida, ali sa izraženim fiziološkim dejstvom.⁹³ Na **slici 2.21** je prikazan nuevamin, prvi alkaloid ovakve strukture izolovan iz prirodnog izvora.

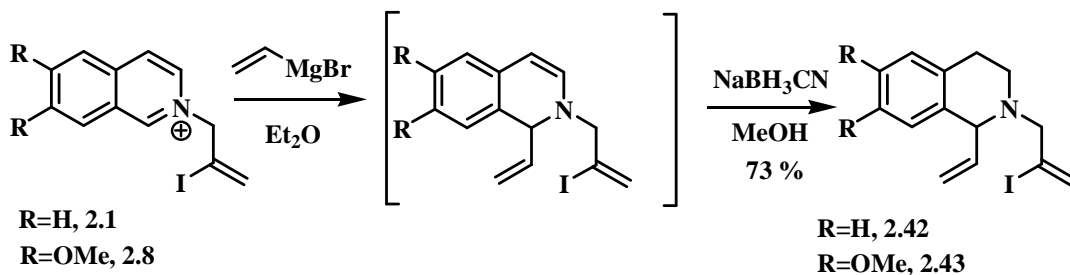


Slika 2.21: Primer jedinjenja izoindolo [1,2-*a*]izohinolininskog tipa

Primenom metodologije za sintezu protoberberina bilo bi moguće dobiti petočlani dien strukture **2.40**, koji bi Diels-Alderovom reakcijom sa različitim dienofilima i naknadnom aromatizacijom mogao dati nuevaminski skelet **2.41** (**shema 2.27**). Zatvaranje petočlanih diena sa egzocikličnim dvostrukim vezama Heckovom reakcijom opisano je u literaturi.⁹⁴ Osnovni problemi u ovom pristupu bili bi moguća aromatizacija diena **2.40** i dobijanje pirolne strukture, kao i nastanak šestočlanog proizvoda ciklizacije, umesto petočlanog.

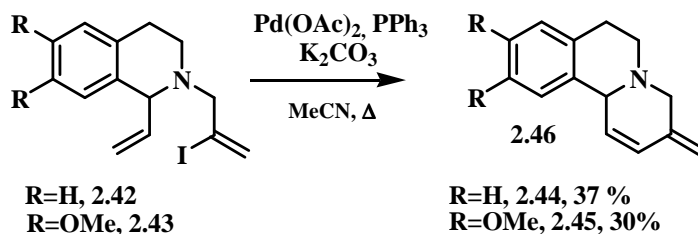


U cilju dobijanja prekursora za dobijanje petočlanog diena bilo je neophodno uvesti vinil-grupu u položaj C-1 izohinolina. Izvršena je adicija vinil-Grignardovog reagensa na jodoalil-izohinolijum-so **2.1**, i posle redukcije enamina dobijen je prekursor **2.42** (shema 2.28)



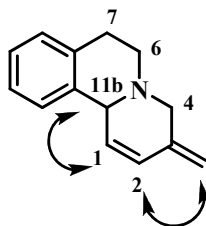
Shema 2.28

Dobijeni prekursori **2.42** i **2.43** izloženi su reakcionim uslovima tipičnim za Heckovu reakciju i izolovani su samo proizvodi nastali zatvaranjem šestočlanog prstena (shema 2.29).



Shema 2.29

Analizom NMR spektara izolovanog proizvoda isključena je mogućnost nastanka petočlanog diena sa egzocikličnim dvostrukim vezama. Na slici 2.22 prikazane su ključne korelacije u NOESY spektru koje su doprinele određivanju strukture jedinjenja **2.44**.



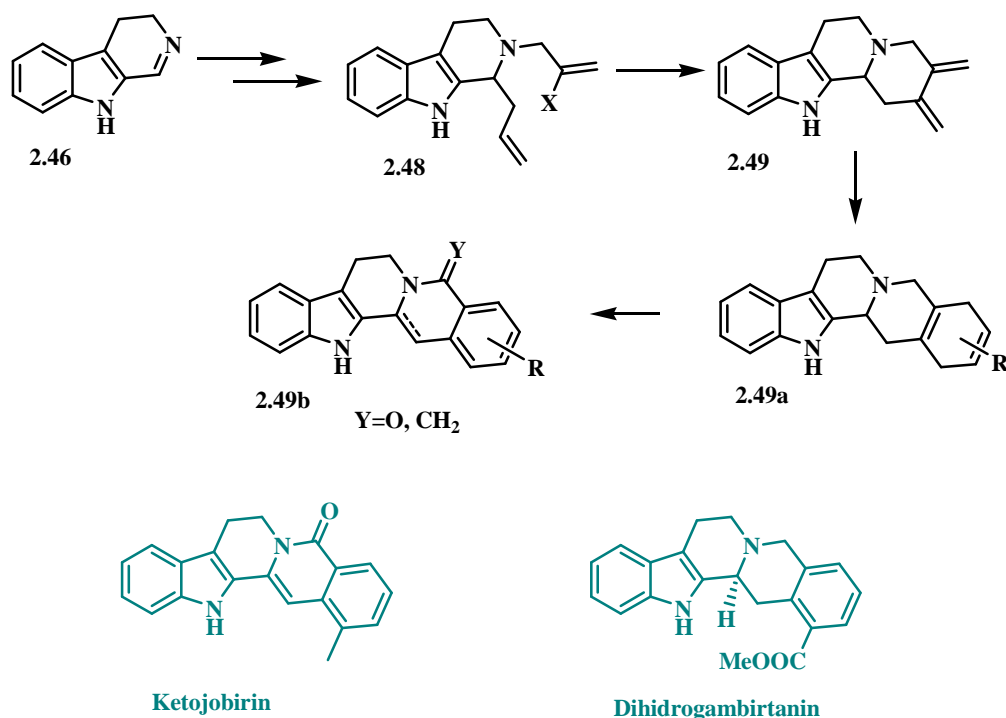
Slika 2.22: Ključne korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.44

Ovakav pristup za dobijanje nuevaminskog skeleta je privremeno napušten, pa je ostavljena mogućnost za ispitivanje i optimizaciju uslova ciklizacije radi dobijanja petočlanog diena sa egzocikličnim dvostrukim vezama. U slučaju uspešne sinteze takvog intermedijera, sledeća faza bila bi proučavanje njegove reaktivnosti u Diels-Alderovim reakcijama, kao i mogućnost aromatizacije nastalih cikloadukata.

2.4. Sinteza policikličnih tetrahidro- β -karbolinskih derivata

U cilju proširivanja metodologije za dobijanje protoberberinskog skeleta, pristup razvijen na izohinolinskim derivatima primenjen je i na dihidro- β -karbolin. Na taj način bilo bi moguće dobiti policiklične derivate β -karbolina koji su zastupljeni u nekim prirodnim proizvodima.

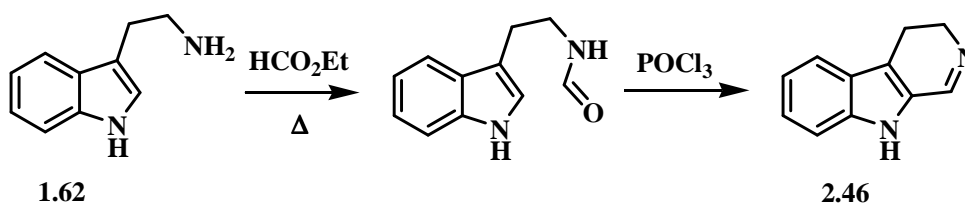
Sličnost imino-grupa izohinolina i dihidro- β -karbolina sugerisala je mogućnost primene sekvence za dobijanje protoberberina na ovaj heterociklični sistem. Na taj način, polazeći od dihidro- β -karbolina, otvara se mogućnost dobijanja pentacikličnih tetrahidro- β -karbolinskih derivata sa različito aromatizovanim strukturama **2.49b**, kakve se javljaju u nekim prirodnim proizvodima (shema 2.30).^{1, 26} Planirano je izvođenje reakcija na dihidro- β -karbolinu sa nezaštićenom N-H vezom, pri čemu bi se uzela u obzir njena reaktivnost prema Grignardovom reagensu.



Shema 2.30

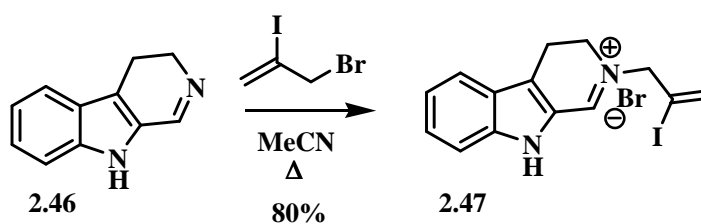
2.4.1. Sinteza tetrahidro- β -karbolinskog diena

Polazno jedinjenje za ovu sintezu, dihidro- β -karbolin **2.46**, dobijen je formilovanjem triptamina pomoću etil-formijata i ciklizacijom dobijenog formamida pomoću POCl₃ (shema 2.31).⁹⁵



Shema 2.31

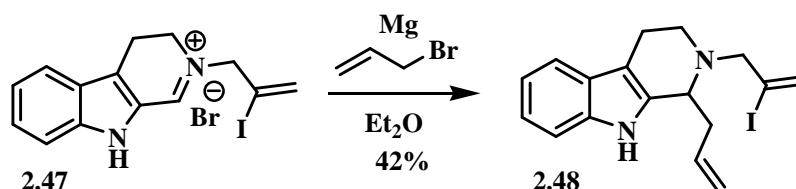
Dihidro- β -karbolin **2.46** je kvaternizovan jod-propenil-bromidom na način koji je već opisan za dobijanje izohinolinskih kvaternarnih soli.⁸³ Za razliku od izohinolinskih kvaternarnih soli kojima je bilo moguće odrediti tačku topljenja, karbolinijum-so **2.47** je veoma higroskopna, pa je neophodno izlaganje vazduhu svesti na minimum (shema 2.32).



Shema 2.32

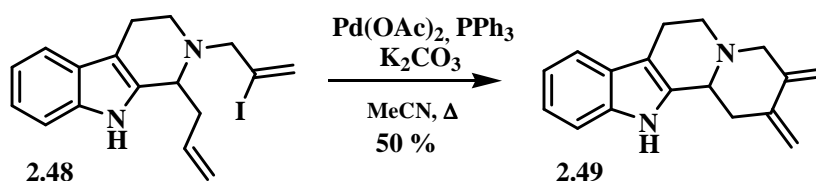
Reakcija alilovanja pomoću alilmagnezijum-bromida izvedena je na sličan način kao kod izohinolinskih derivata. U ovom slučaju je Grignardov reagens korišćen u višku zbog prisustva kisele indolove N-H veze.⁹⁶ Za razliku od izohinolinskih derivata, ovde se

ne dobija enaminski intermedijer, što pojednostavljuje postupak za dobijanje bis-alilnog derivata **2.48** (shema 2.34).



Shema 2.33

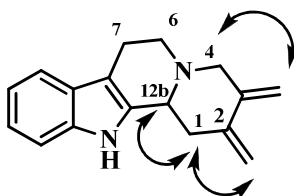
Uz pretpostavku da će se ciklizacijom prekursora **2.48** dobiti dien sa egzocikličnim dvostrukim vezama kao kod izohinolinskih sistema, primenjeni su isti reakcioni uslovi. Reakcija ciklizacije izvedena je pod standardnim Heckovim uslovima i dobijen je tetrahidro- β -karbolinski dien **2.49** (shema 2.34).



Shema 2.34

Struktura diena **2.49** potvrđena je analizom spektralnih podataka. Specifični signali u NMR spektru pripadaju protonima iz egzocikličnih dvostrukih veza. Signal na δ 5,18 je u obliku multiplleta od dva protona, dok je drugi singlet na δ 4,88, takođe od dva protona. Oba signala pokazuju korelaciju sa po jednim vodonikom iz susednih alilnih grupa, H₂C-1 i H₂C-4, na osnovu čega je zaključeno da svaki singlet potiče od dva protona sa različitih egzocikličnih veza. Signal H-12b je u vidu multiplleta, i kupluje se u COSY spektru sa

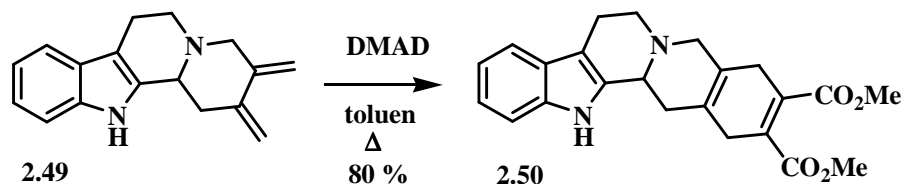
protonima $\text{H}_2\text{C}-1$. Na **slici 2.23** su prikazane ključne korelacije u COSY spektru jedinjenja **2.49** koje su potvrdile pretpostavljenu strukturu.



Slika 2.23: Ključne korelacije u COSY spektru jedinjenja **2.49**

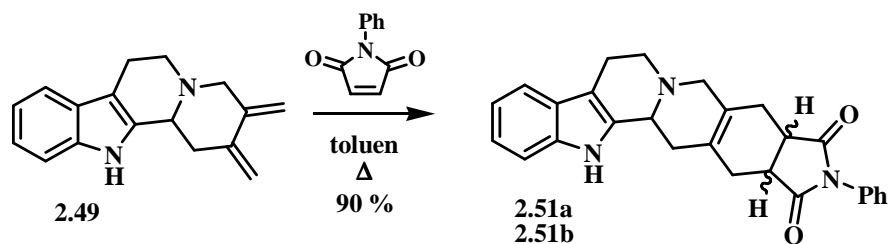
2.4.2. Diels-Alderove reakcije tetrahidro- β -karbolinskog diena

Reaktivnost tetrahidro- β -karbolinskog diena u Diels-Alderovoj reakciji ispitana je u reakciji sa DMAD, pod termičkim uslovima, pri čemu je dobijen proizvod **2.50** u veoma dobrom prinosu (**shema 2.35**).



Shema 2.35

Kako se reakcija sa DMAD pokazala uspešnom, sledeći korak bio je cikloadicija diena **2.49** sa *N*-fenilmaleinimidom. Očekivano je da će se u ovoj reakciji dobiti smeša *egzo*-i *endo*-cikloadukata. Reakcija diena **2.49** i NPM je izvedena uspešno pod termičkim uslovima, i dobijen je proizvod kao smeša izomera u visokom prinosu (**shema 2.36**).

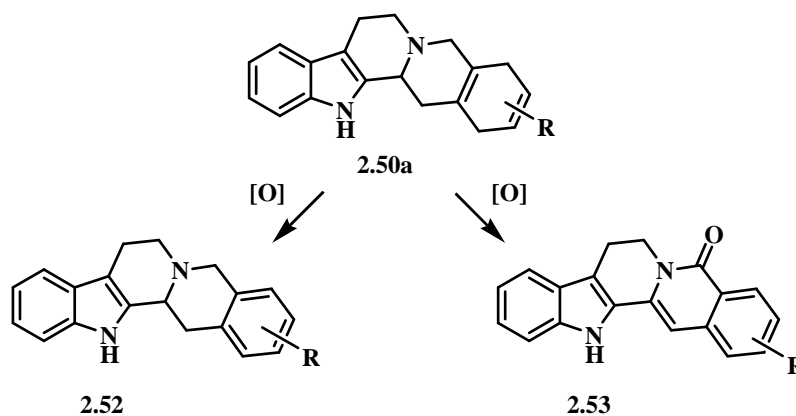


Shema 2.36

U skladu sa očekivanjima, proizvod reakcije **2.51** predstavljao je smešu *egzo*-i *endo* cikloadukata. Za razliku od izohinolinskih cikloadukata ovog tipa, koji su razdvojeni i okarakterisani posebno, tetrahidro- β -karbolinske cikloadukte sa NPM nije bilo moguće izolovati i okarakterisati pojedinačno zbog bliskih *R_f* vrednosti. Iz ovog razloga, prikupljeni su spektralni podaci smeše proizvoda **2.51**.

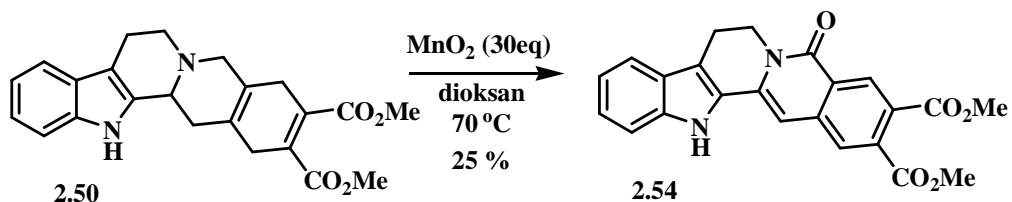
2.4.3. Oksidacioni procesi tetrahidro- β -karbolinskih cikloadukata

Sledeća faza u sintezi policikličnih derivata bila je ispitivanje mogućnosti aromatizacije prstena E tetrahidro- β -karbolinskih cikloadukata sa DMAD. Na taj način otvorila bi se mogućnost za dobijanje ketojobirinskih **2.53** i dihidrogambirtaninskih struktura **2.52** (shema 2.37, 2.30).²⁶



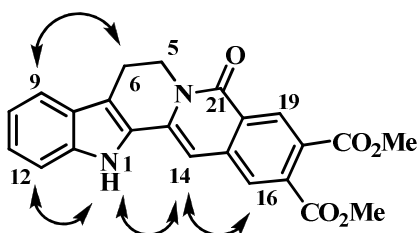
Shema 2.37

Na cikloadukt **2.50** primenjeni su uslovi koji su već korišćeni za dobijanje oksoprotoberberina. Proizvod reakcije je izolovan u nižem prinosu u odnosu na aromatizaciju izohinolinskih cikloadukata (shema 2.38).

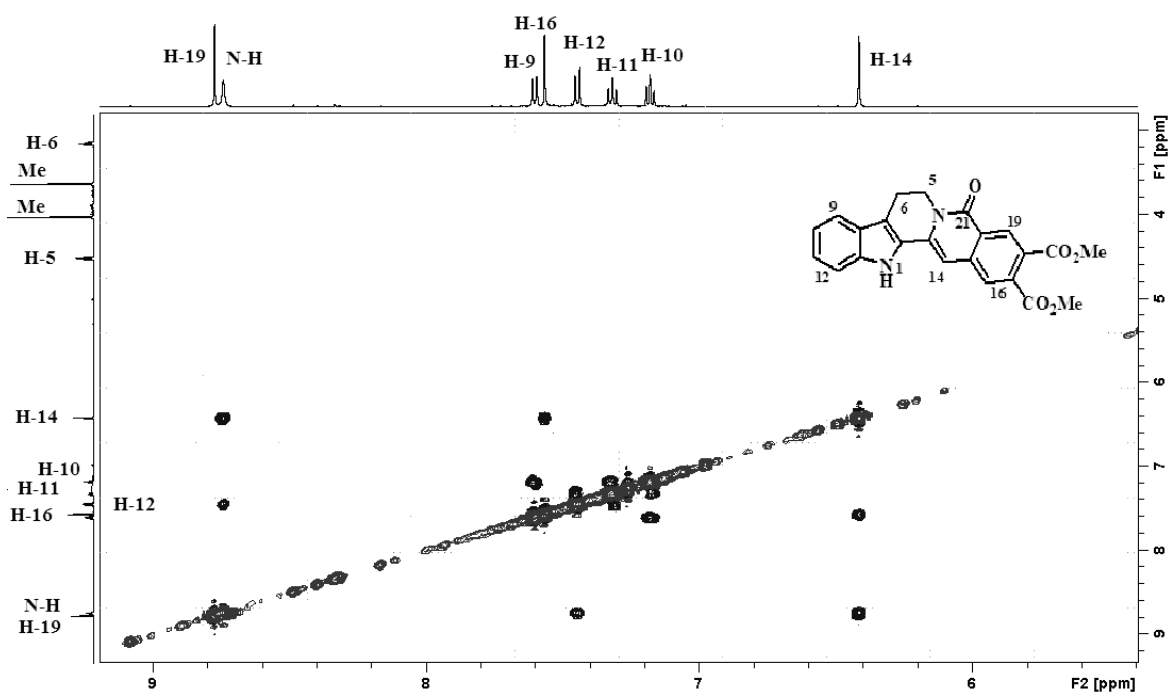


Shema 2.38

U IR spektru dobijenog proizvoda **2.54** prisutne su trake poreklom od estera, kao i traka amida, što ukazuje na ketojobirinsku strukturu. Iz HRMS spektra proizilazi bruto formula $C_{23}H_{18}N_2O_5$. U aromatičnoj oblasti 1H NMR spektra uočljivi su singleti od po jednog protona na δ 8,77 i 7,56, koji odgovaraju protonima u *orto*-položaju u odnosu na estarske grupe. Singlet koji potiče od protona iz N-H veze nalazi se na δ 8,74. U spektru je prepoznatljiv singlet na δ 6,41 koji potiče od H-14. U alifatičnom regionu su uočljivi singleti estarskih CH_3 grupa na δ 4,03 i 3,63 i dva tripleta na δ 4,51 i 3,15, koji ukazuju na fragment CH_2-CH_2 (H_2C-6 i H_2C-5). Korelacioni signali između prostorno bliskih protona u NOESY spektru potvrđuju strukturu **2.54** i predstavljeni su na **slici 2.23**. H-14 pokazuje korelaciju sa singletom *orto*-protona (H-16) u odnosu na metilestar, a proton sa dvostruke veze (H-14) korelaciju sa protonom vezanim za indolov azot (**slika 2.24**). Na ovaj način, primenom energičnijih uslova za aromatizaciju dobijeno je jedinjenje ketojobirinske strukture **2.54**.

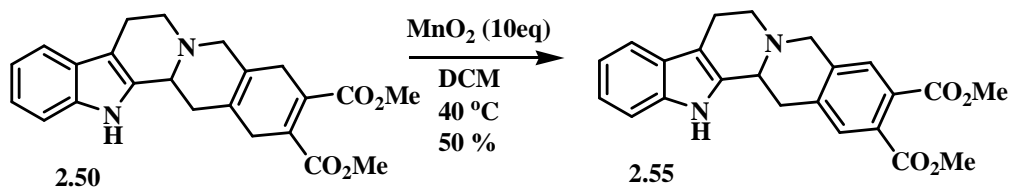


Slika 2.24: Ključne korelacije u NOESY spektru (δ 9-6) jedinjenja **2.54**



Slika 2.25: Deo NOESY spektra (δ 9-6) jedinjenja 2.54

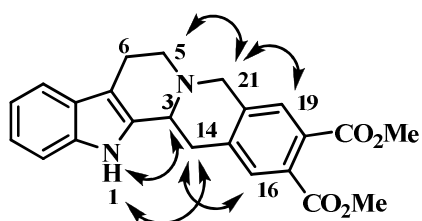
Analogno dobijanju tetrahidroprotoberberina, sledeći korak bio je dobijanje dihidrogambirtaninske strukture. Na cikloadukt **2.50** primenjeni su blaži uslovi za aromatizaciju i dobijen je proizvod **2.55** (Shema 2.39).



Shema 2.39

^1H NMR Spektar jedinjenja **2.55** bio je nešto složeniji od spektra ketojobirinskog derivata **2.54**. Na osnovu korelacije sa H-3 u COSY, određen je par dijastereotopnih

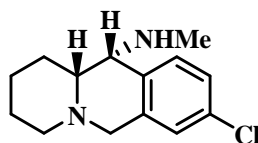
protona $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ -14. Samo jedan od njih pokazuje korelaciju u COSY sa H-3. Signali $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ -6 i $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ -5 se kupluju, što ukazuje na postojanje $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ fragmenta. Par signala koji se ne kupluju sa drugim protonima su H-21, kao i aromatični protoni H-16 i H-19. Usled prostorne bliskosti korelacione signale u NOESY pokazuju H-19 i $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ -21. Dijastereotopni protoni $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ -14, pokazuju različite korelacione signale u NOESY. Jedan od njih pokazuje korelaciju sa N-H i H-16, dok drugi daje slab korelacioni signal sa H-16 (**Slika 2.26**).



Slika 2.26 Ključne korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.55.

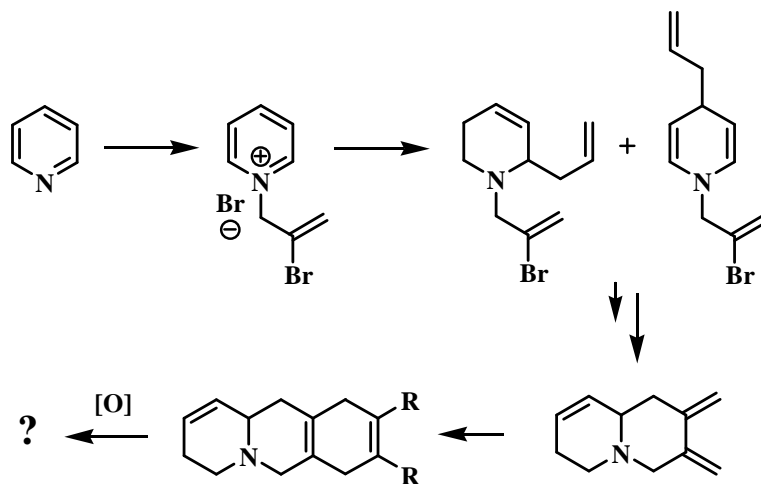
2.5. Sinteza benzohinolizinskih derivata

Kako je dokazano da se aromatizacijom cikloadukata pomoću MnO_2 mogu dobiti različite strukture u zavisnosti od stepena oksidacije sistema, u sledećem koraku je proučavana primenljivost razvijenog pristupa i na druga heterociklična jedinjenja. Primenom sekvence reakcija na nesupstituisani piridin, bilo bi moguće dobiti dienski sistem hinolizinske strukture. Diels-Alderovom reakcijom takvog diena sa različitim dienofilima i aromatizacijom nastalog cikloadukta bilo bi moguće dobiti benzohinolizinsku strukturu. Proučavanjem nekih supstituisanih derivata benzohinolizina ustanovljeno je da imaju različitu biološku aktivnost, pri čemu je najizraženije anti-amnezivno dejstvo. Derivat na **slici 2.27** pokazuje samo dva puta slabije anti-amnezivno dejstvo od standardnog jedinjenja, takrina.⁹⁷



Slika 2.27: Derivat benzohinolizina sa anti-amnezivnim dejstvom

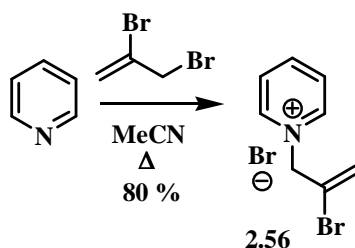
Očekivano je da se prilikom adicije Grignardovog reagensa na kvaternarnu piridinium-so dobiju dva proizvoda enaminske strukture, usled alilovanja položaja C-2 i C-4 piridina.⁹⁸ Samo proizvod alilovanja položaja C-2 piridina bio bi pogodan prekursor za Heckovu ciklizaciju, kojom bi trebalo da se dobije dien hinolizinske strukture (**shema 2.40**).



Shema 2.40

2.5.1. Sinteza hinolizinskog diena

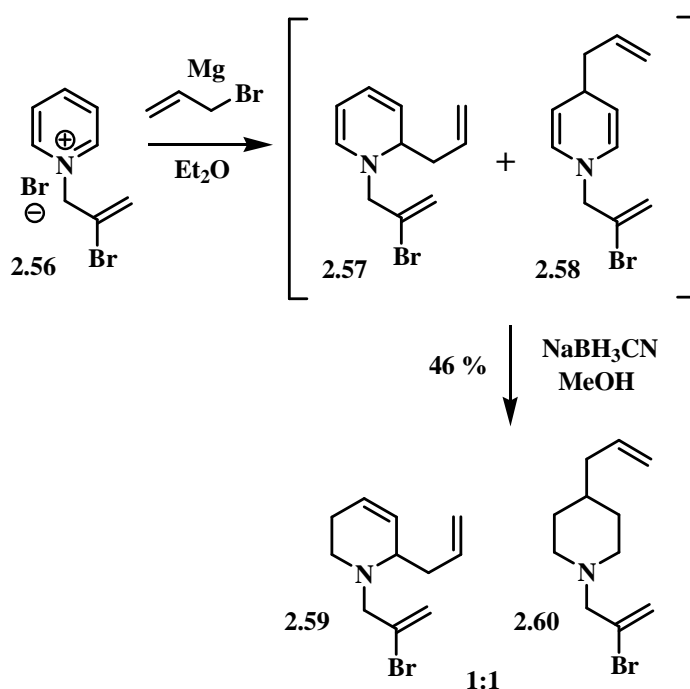
Reakcijom piridina sa brompropenil-bromidom, dobijena je kvaternarna so **2.56** u veoma dobrom prinosu. Ova piridinijum-so je prilično higroskopna, tako da se ne sme duže izlagati vazduhu (**shema 2.41**).



Shema 2.41

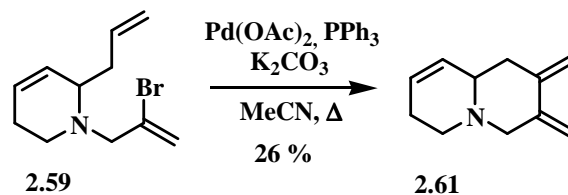
Adicija Grignardovog reagensa na kvaternarnu so **2.56** izvršena je pod standardnim reakcionim uslovima, uz dobijanje dva proizvoda. Dobijena smeša sirovih enamina **2.57** i **2.58** je potom podvrgnuta redukciji pomoću NaBH_3CN i dobijena je smeša dva proizvoda

2.59 i **2.60** u odnosu 1:1, koja je prečišćena hromatografijom radi izolovanja i karakterizacije. Nakon analize NMR spektara, ustanovljeno je da je nepolarniji proizvod, **2.59**, rezultat adicije alil-Grignardovog reagensa na C-2 piridina, dok je polarniji proizvod, rezultat adicije na položaj C-4. Redukcijom C-4-alilovanog derivata piridina dobijena je piperidinska struktura **2.60**, pošto su obe enaminske grupe redukovane (**shema 2.42**).



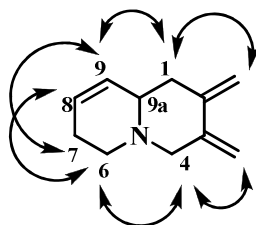
Shema 2.42

Reakcija ciklizacije prekursora **2.59** izvedena je pod standardnim Heckovim uslovima i dobijen je dehidrohinolizinski dien **2.61**. Pretpostavlja se da je razlog niskog prinosa reakcije dobijanje i sporednih proizvoda izomerizacije i polimerizacije, ali zbog kompleksnosti reakcione smeše nisu bili izolovani i okarakterisani (**Shema 2.43**). U literaturi do sada nije opisano uspešno dobijanje hinolizinskog diena iz sličnih supstrata usled dobijanja isključivo proizvoda izomerizacije.⁹⁹

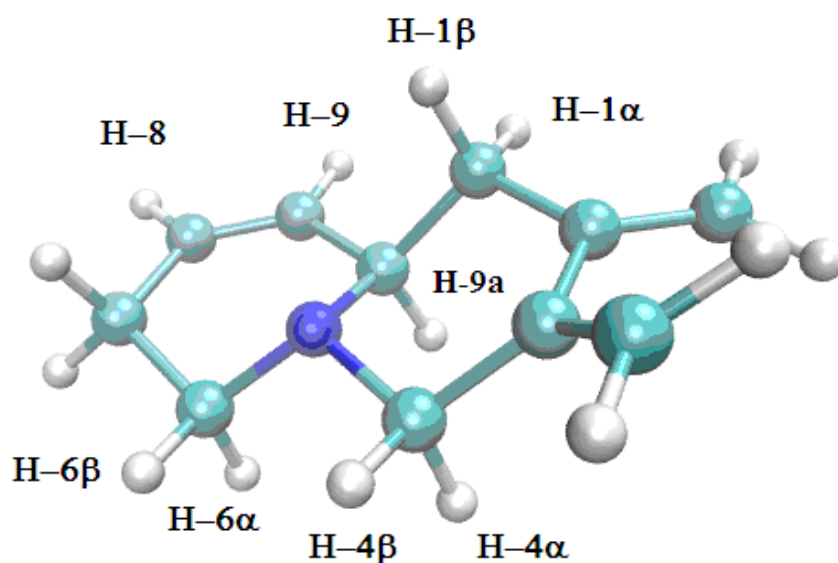


Shema 2.43

Specifični signali jedinjenja **2.61** u ^1H NMR-u potiču od protona dve $=\text{CH}_2$ grupe egzocikličnih dvostrukih veza. Svaki od navedenih protona se javlja u vidu tripleta, na δ ~5,13, 5,09, 4,81 i 4,75. Analiza NOESY i COSY spektara je omogućila njihovo određivanje. U COSY spektru se javljaju korelacioni signali između $\text{H}_2\text{C}-1$ i H-9a; $\text{H}_2\text{C}-6$ i $\text{H}_2\text{C}-7$. Identifikaciji signala znatno je doprinelo proučavanje 3D-modela strukture **2.61**, na kome je očigledna prostorna bliskost protona signala H-9a i H-6 α , H-4 α i H-6 α , H-4 β i H-6 β H-9 i H-1 α . Korelacije u NOESY i odgovarajuća 3D struktura jedinjenja **2.61** su na **slici 2.28 i 2.29**.



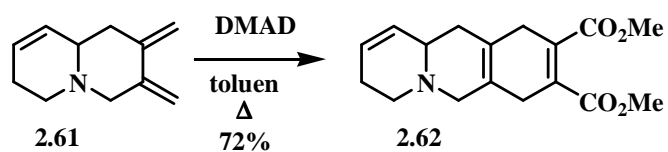
Slika 2.28: Korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.61



Slika 2.29: Konformacija jedinjenja 2.61 minimizovana PM6 metodom.

2.5.2. Diels-Alderova reakcija hinolizinskog diena

Sledeći korak bio je proučavanje reaktivnosti dobijenog hinolizinskog diena u Diels-Alderovoj reakciji. Reakcijom diena **2.61** sa DMAD pod termičkom uslovima dobijen je cikloadukt **2.62** u dobrom prinosu (shema 2.44).



Shema 2.44

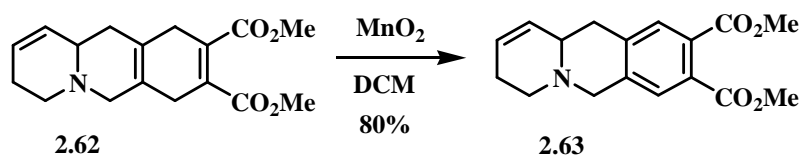
U IR spektru dobijenog jedinjenja **2.62** javljaju se trake koje potiču od C=O estra. U ^1H NMR spektru cikloadukta nema signala koji potiču od protona iz egzocikličnih

dvostrukih veza, specifičnih za polazni dien, dok je izostanak specifičnih signala =CH₂ grupa na $\delta \sim 109$ u ¹³C NMR spektru dodatno potvrdio strukturu. Svi ostali spektralni podaci odgovaraju pretpostavljenoj strukturi **2.62**. Na ovaj način dobijen je cikloadukt hinolizinskog tipa koji je potencijalni prekursor u sintezi benzohinolizinskih derivata.

2.5.3. Oksidacioni procesi hinolizinskog cikloadukta

Bilo je interesantno da se ustanovi sklonost ovakvog sistema prema aromatizaciji. Očekivano bi bilo da se 1,3-dienski prsten dobijen cikloadicijom aromatizuje, ali postavljalo se pitanje reaktivnosti hinolizinskog dela strukture. U ovom molekulu, za razliku od izohinolinskih i karbolinskih cikloadukata, nije postojala mogućnost konjugacije sa već prisutnim aromatičnim jezgrom.

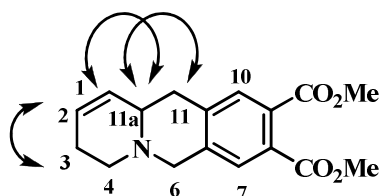
Najpre je cikloadukt **2.62** izložen “blažim” uslovima za aromatizaciju (10 eq MnO₂), i posle 3 h, dobijen je proizvod **2.63** (tok reakcije je praćen TLC-om) (**shema 2.45**). Za razliku od oksoprotoberberinskih i ketojobirinskih struktura, gde je Dragendorffov reagens bio od velike pomoći u identifikaciji proizvoda, ovde je bio samo indikator toka reakcije, jer su se mrlje koje odgovaraju polaznom jedinjenju i proizvodu bojile u crveno.



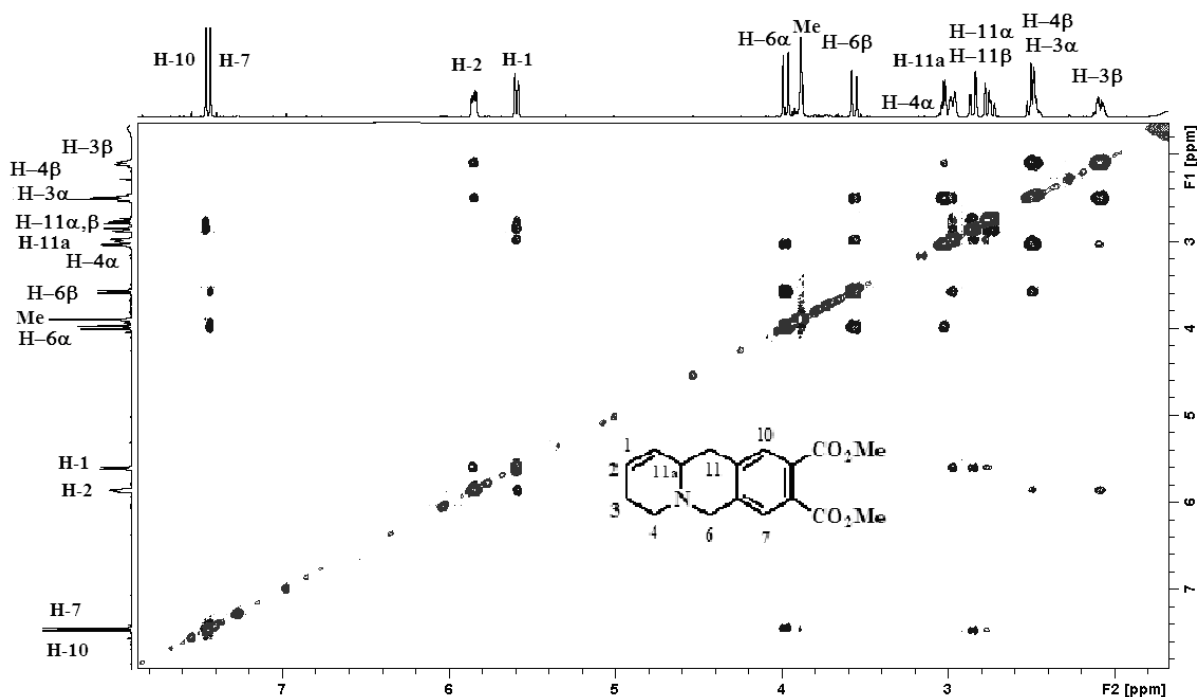
Shema 2.45

U IR spektru proizvoda **2.63** jedina specifična traka potiče od C=O estera na 1716 cm⁻¹, što se ne razlikuje od polaznog cikloadukta. Analizom ¹H NMR spektra uočena su dva singleta u aromatičnom regionu, na δ 7,46 i 7,43, pored postojećih signala iz olefinske veze (δ 5,89 i 5,85). Pojava nova dva signala poreklom od aromatičnih protona ukazala je

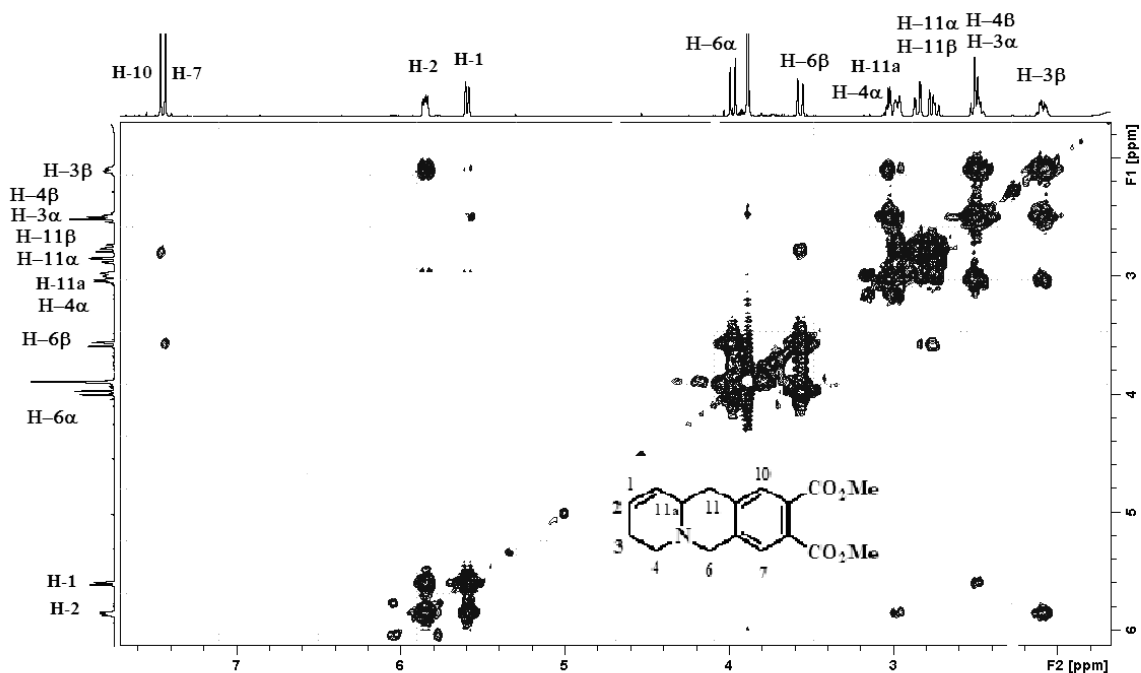
na to da je prsten nastao cikloadicijom aromatizovan. Važne korelacije u NOESY spektru koje su nam potvrdile strukturu jedinjenja **2.63** prikazane su na **slici 2.30**. COSY i NOESY spektri jedinjenja **2.63** su na **slikama 2.31 i 2.32**.



Slika 2.30: Ključne korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.63



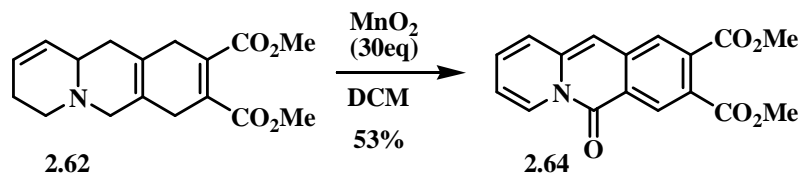
Slika 2.31 NOESY Spektar (δ 8-2) jedinjenja 2.63



Slika 2.32 COSY Spektar (δ 8-2) jedinjenja 2.63

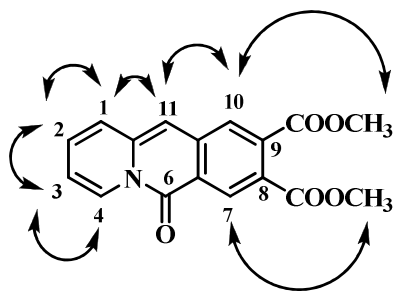
Na ovaj način razvijena je i metodologija za sintezu tetrahidrozhinolinskih derivata sa različitim supstumentima u aromatičnom jezgru, polazeći od nesupstituisanog piridina.

Sledeći korak bio je aromatizacija hinolizinskog cikloadukta **2.62** pod energičnijim uslovima. Primenom većeg viška MnO_2 dobijen je proizvod **2.64** zanimljive strukture (shema 2.46).¹⁰⁰



Shema 2.46

Detaljnou analizom IR, ^1H NMR i 2D NMR spektara određena je struktura proizvoda **2.64**. Za razliku od prethodne aromatizovane strukture **2.63**, u IR spektru se, pored trake C=O estera na 1716 cm^{-1} pojavila nova traka na 1669 cm^{-1} , koja odgovara C=O enamida. ^1H NMR je znatno jednostavniji za interpretaciju od prethodnih struktura, a ključnu ulogu u određivanju strukture imala je interpretacija NOESY spektra. Svi protoni su pokazivali korelaciju sa susednim protonima, izuzev singleta na δ 9,11 (H-7), koji je pokazivao korelaciju jedino sa metil-grupom iz estera na C-8. Na slici **2.33** prikazana je struktura jedinjenja **2.64** sa ključnim NOE korelacijama. Na ovaj način smo dobili zanimljivu planarnu akridizinsku strukturu.¹⁰⁸



Slika 2.33: Ključne korelacije u NOESY spektru jedinjenja **2.64**

2.6. Biološka ispitivanja sintetisanih protoberberinskih derivata

2.6.1. Ispitivanje citotoksičnog dejstva nekih sintetisanih protoberberinskih derivata

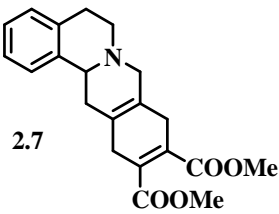
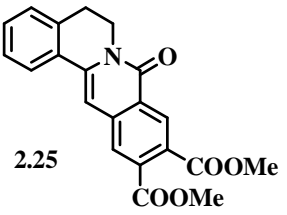
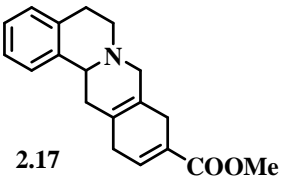
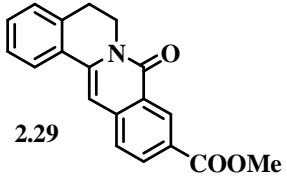
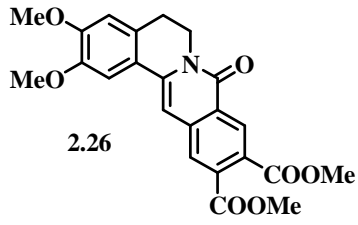
Širok spektar biološke aktivnosti protoberberina usmerio je delimično naša istraživanja ka ispitivanju citotoksičnog dejstva nekih sintetisanih jedinjenja.^{11-13,20}

Preliminarna ispitivanja zasnovana su na *in vitro* ispitivanju citotoksičnog dejstva pet derivata ove klase jedinjenja na tri maligne ćelijske linije: HeLa (ćelije humanog adenokarcinoma), FemX (ćelija humanog melanoma) i K562 (humanih ćelija mijelogene leukemije) u poređenju sa cisplatinom. Odabrana su jedinjenja iz klase izohinolinskih cikloadukata i oksoprotobberberina. IC₅₀ Koncentracija se definiše kao koncentracija supstance (leka) koja inhibira opstanak ćelije za 50% u poređenju sa kontrolnim uzorkom (ćelije koje rastu samo u hranljivom medijumu).

U **tabeli 2.6** su prikazani preliminarni rezultati ispitivanja *in vitro* citotoksičnosti protoberberinskih derivata. Date su IC₅₀ vrednosti (sa standardnim devijacijama, SD) za ispitivane derivate, kao i IC₅₀ cisplatina za ispitivane ćelijske linije.

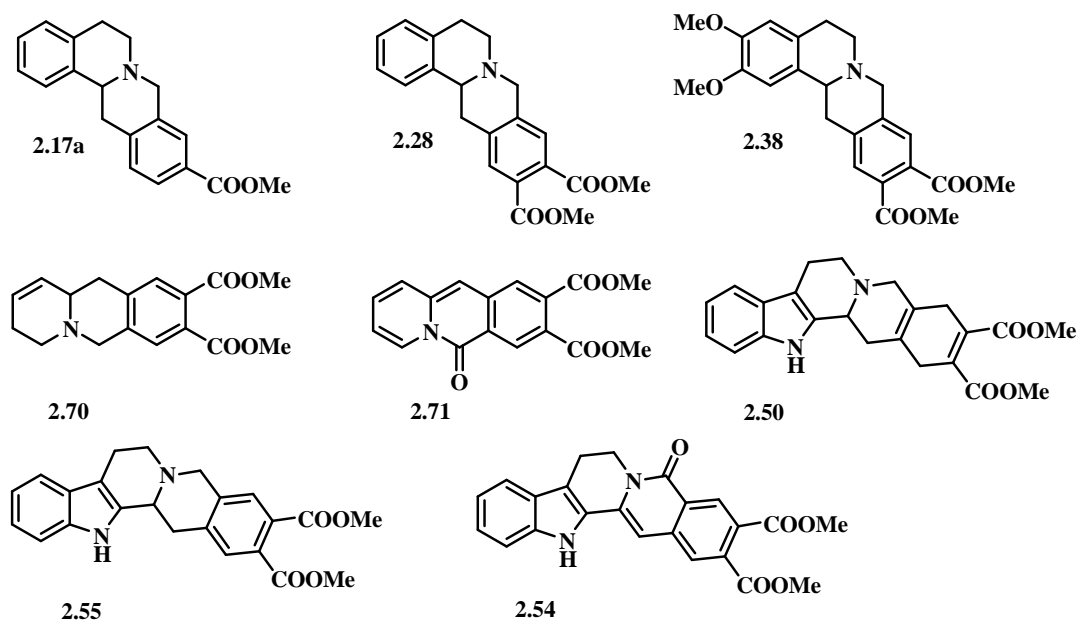
Na osnovu preliminarnih rezultata ispitivanja citotoksične aktivnosti protoberberina ka različitim ćelijskim linijama možemo zaključiti da najnižu vrednost IC₅₀ koncentracije prema FemX, HeLa i K562 ćelijama pokazuje monosupstituisani cikloadukt **2.17**, koji pokazuje veću citotoksičnost prema navedenim malignim ćelijskim linijama od disupstituisanog cikloadukta **2.7**. Ispitivani cikloadukti pokazuju veću citotoksičnu aktivnost od njima odgovarajućih oksoprotobberberina. Poredeći aktivnosti samih oksoprotobberberina, monosupstituisani (**2.29**) pokazuje veću aktivnost od disupstituisanog derivata (**2.26**). Zbog male rastvorljivosti oksoprotobberberina u ispitivanom medijumu ne mogu se sa sigurnošću porediti njihove aktivnosti međusobno. Jedno od mogućih objašnjenja za veću aktivnost cikloadukata je prisustvo baznog azota, koji ne postoji u oksoprotobberberinskim strukturama.

Tabela 2.6: IC₅₀ Vrednosti sintetisanih protoberberinskih derivata prema malignim ćelijskim linijama

Struktura jedinjenja	IC ₅₀ (μM)±SD		
	FemX	HeLa	K562
<p>1</p>  <p>2.7</p>	88,48±9,01	82,89±12,35	53,29±2,42
<p>2</p>  <p>2.25</p>	178,21±1,97 (~200)	134,49±6,99	101,15±11,19 (192,45)
<p>3</p>  <p>2.17</p>	65,53±0,52	38,10±8,83	24,70±0,24
<p>4</p>  <p>2.29</p>	188,38±8,87 (178,54)	120,75±11,83	85,57±28,98 (164,82)
<p>5</p>  <p>2.26</p>	188,08±13,39	92,82±6,26	85,94±1,12
<p>6</p> <p>Cisplatin</p>	6,51±0,36	4,85±0,36	4,90±0,36

Jedinjenja **2.25**, **2.29** i **2.26** kristalivala su u medijumu, tako da su u zagradama date vrednosti IC₅₀ nakon filtracije. Jedinjenje **2.26** nije filtrirano.

U planu je ispitivanje antikancerogenog dejstva još nekih derivata protoberberinskog i β -karbolinskog tipa (slika **2.34**).



Slika 2.34: Sintetisani protoberberinski i β -karbolinski derivati sa potencijalno antikancerogenom aktivnošću

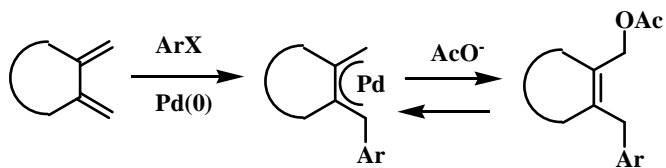
2.7. Funkcionalizacije različitih dienskih sistema pomoću Pd-katalizovanih reakcija

U prethodnim poglavljima bilo je reči o našem pristupu u sintezi policikličnih skeleta prirodnih proizvoda. Ključni intermedijer u sintezi protoberberinskih struktura bio je izohinolinski dien, dok je tetrahidro- β -karbolinski dien omogućio sintezu ketojobirinskog i gambirtaninskog skeleta.

Pored pomenutih Diels-Alderovih cikloadicija, izučavali smo i druge vidove funkcionalizacije ovih dienskih sistema. Uvođenjem odgovarajuće funkcionalne grupe na dienski sistem derivata izohinolina ili β -karbolina omogućili bismo pristup mnogim derivatima različitih struktura sa potencijalno boljim biološkim osobinama. Takođe, zahvaljujući principima sinteze usmerene ka diverzitetu ciljnih molekula (“diversity orientated synthesis”)⁶⁶ očekivalo se da dienski sistemi heterocikličnog tipa mogu predstavljati dobru osnovu za dobijanje kompleksnih struktura.

2.7.1. Sinteza alilnih acetata iz karbocikličnih diena

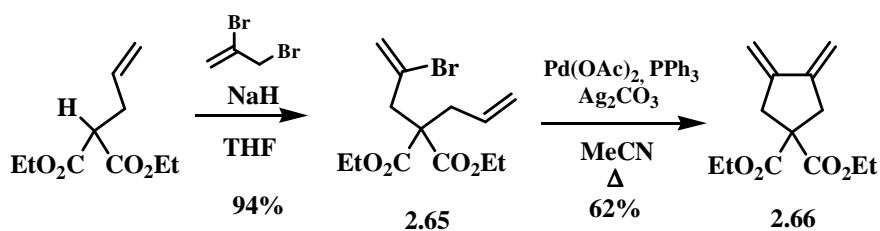
U našim laboratorijama već je razvijena metoda za dobijanje alilnih acetata iz alenskih prekursora.¹⁰¹ Ova metodologija je zasnovana na reaktivnosti alena u prisustvu acetata kao nukleofila, a vrši se preko π -alil-paladijumske vrste.¹⁰² Kako su alil-acetati veoma važna jedinjenja u organskoj sintezi, proučavali smo i mogućnost reakcije nukleofilnog acetata sa π -alil-paladijumskom vrstom formiranom iz diena (**shema 2.47**).¹⁰³ Potencijalni problem u ovoj sintezi može predstavljati druga faza reakcije, koja je povratna, zbog čega može doći do sporednih reakcija π -alil-paladijumske vrste.



Shema 2.47

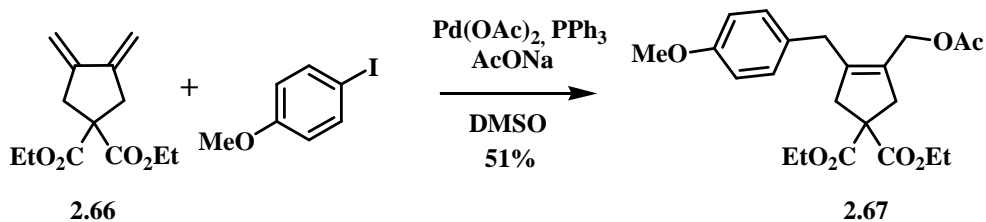
Da bismo pokazali da je sinteza alilnih acetata iz diena metoda opšteg karaktera i radi jednostavnije identifikacije proizvoda, planirano je da se reakcija najpre primeni na simetričan dien dobijen iz alilovanog dietil-malonata.

Reakcijom alil-dietilmalonata sa dibrom-propenom dobijen je bis-alilovani derivat **2.65**, pogodan prekursor za Heckovu reakciju. Intramolekulskom ciklizacijom pod Heckovim uslovima iz jedinjenja **2.65** dobijen je simetričan dien **2.66** (shema 2.48).¹⁰⁴



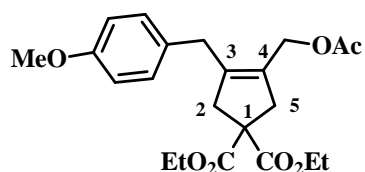
Shema 2.48

Sledeća faza bila je ispitivanje reaktivnosti dobijenog diena i mogućnosti dobijanja alilnih acetata. Dien **2.66** sa *p*-metoksi-jodbenzenom u prisustvu Pd(OAc)₂ (10 mol%), PPh₃ (20 mol%) i AcONa (5 eq) u DMSO dao je alilni acetat **2.67** (shema 2.49).¹⁰¹



Shema 2.49

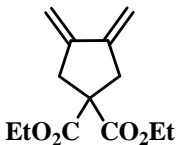
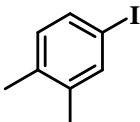
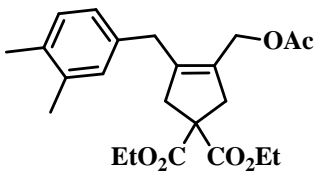
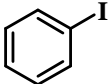
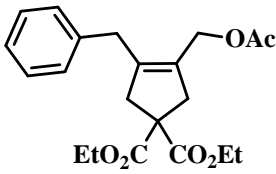
Dobijeni proizvod **2.67** pokazuje jednu estarsku traku u IR spektru, pošto je došlo do preklapanja C=O traka acetata i malonata. U GC/MS spektru se vidi specifičan jon nastao gubitkom acetata, a konačnu potvrdu strukture dobili smo analizom NMR spektara. U ^{13}C NMR spektru uočljiva su dva signala od estarskih karbonila, na δ 171,8, poreklom od dva identična malonata i na δ 171,0, od acetata. S obzirom na delimično simetričnu strukturu, broj signala je odgovarajuće manji. ^1H NMR Spektar je relativno jednostavan, uočljivi su prošireni singleti na δ 4,71 od metilenske grupe vezane za acetat i na δ 3,40, od benzilnih protona. Široki singleti na δ 3,10 i 2,89 potiču od metilenskih protona H-2 i H-5. Dva oštra singleta na δ 3,79 i 2,08 potiču od metoksi grupe i metil grupe iz acetata (**slika 2.35**).



Slika 2.35

U **tabeli 2.7** prikazani su još neki primeri dobijenih alilnih acetata iz diena **2.66** pomoću različitih aril-jodida.^{105, 106} Reakcije diena sa aril-jodidima koji poseduju elektron-privlačne grupe daju proizvode u boljem prinosu.

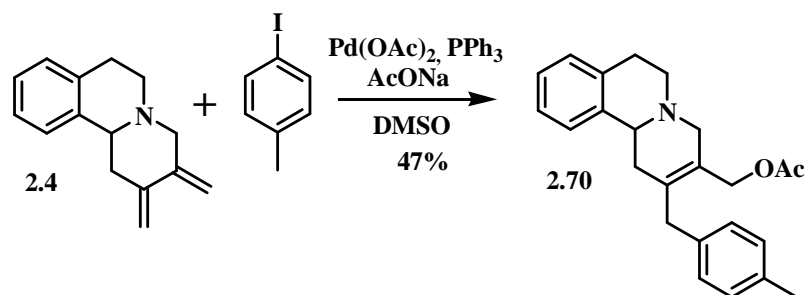
Tabela 2.7: Alilni acetati dobijeni iz diena 2.66

Dien	ArI	Alil-acetat	Prinos (%)
 <p>2.66</p>		 <p>2.68</p>	40
		 <p>2.69</p>	22

2.7.2. Sinteza alilnih acetata iz heterocikličnih diena

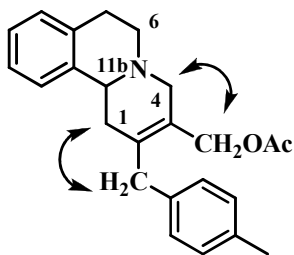
Kako se funkcionalizacija alifatičnog dienskog sistema pokazala uspješnom, bilo je zanimljivo primeniti navedene reakcione uslove na izohinolinski dien, i time sintetisati alilne acetate heterocikličnog tipa. Na ovaj način bio bi omogućen pristup novoj klasi jedinjenja izohinolinske strukture.

Na izohinolinski dien **2.4** primenjeni su uslovi za sintezu alilnih acetata iz diena, pri čemu je s obzirom na nesimetričnu strukturu, neočekivano dobijen samo jedan regioizomer **2.70** u prinosu od 47 % (shema 2.50).



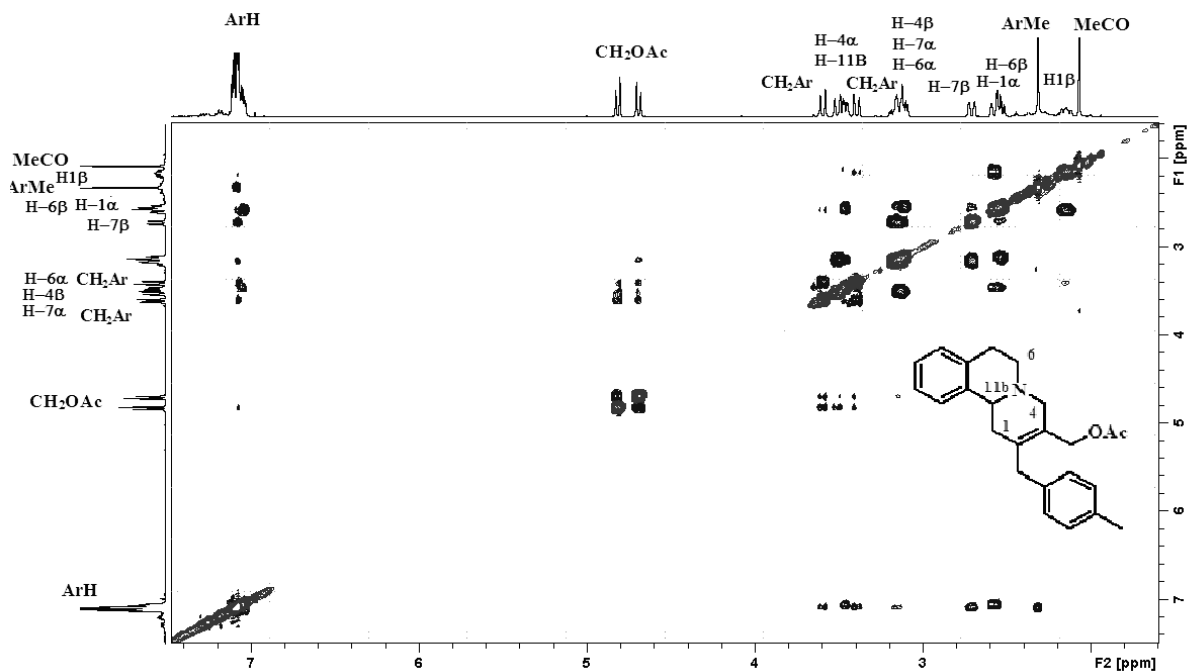
Shema 2.50

U IR spektru dobijenog proizvoda **2.70** uočljiva je jaka traka od $\text{C}=\text{O}$ acetata, a u GC/MS uočen je jon na m/z 287,1 nastao gubitkom CH_2OAc iz molekuskog jona. Struktura proizvoda **2.70** je potvrđena analizom NMR spektara. Pomoću HSQC spektra određen je H-11b u vidu dvostrukog dubleta na δ 3,46, kao jedini C-H signal. U COSY spektru su na osnovu kuplovanja sa H-11b određeni i H-1 α (multiplet na δ 2,59-2,51) i H-1 β u vidu tripleta na δ 2,15. Fragment $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ pripada položajima H₂C-7 i H₂C-6. Protoni iz položaja H₂C-4 se javljaju u vidu jednog dubleta na 3,50, dok je drugi signal u vidu multiplleta na δ 3,16-3,11, preklopljen sa signalima H-7 α i H-6 α). Signali alilne CH_2 grupe vezanih za kiseonik iz acetata, javljaju se u vidu dubleta na δ 4,81 i 4,69, sa geminalnom konstantom kuplovanja $J=12,5$ Hz. Benzilni protoni su u vidu dubleta na δ 3,59 i 3,39, svaki sa geminalnom konstantom kuplovanja $J=15,0$ Hz. Za određivanje regiohemije, ključna je bila interpretacija NOESY spektra. Usled prostorne bliskosti H-1 β i benzilnih protona, pojavljuje se njihov korelacioni signal u NOESY spektru. Korelaciju u NOESY pokazuje i H-4 α sa CH_2OAc (slika 2.36). Na osnovu ovih signala pretpostavljena je struktura jedinjenja **2.70**, čiji je NOESY spektar je predstavljen na slici 2.37.



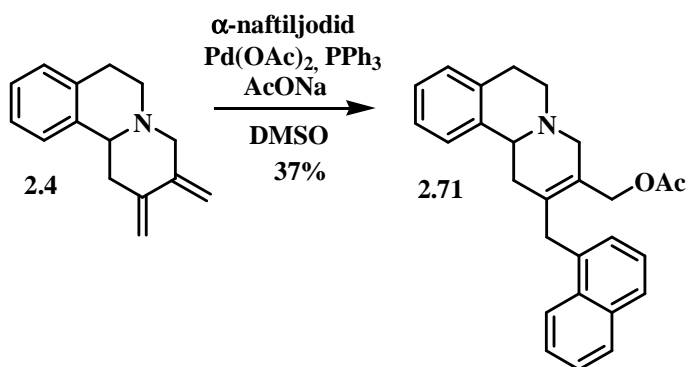
Slika 2.36: Ključne korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.70

Pošto je bilo iznenađujuće dobijanje samo jednog regioizomera, snimljen je i NMR spektar sirove reakcione smeše ali interpretacija nije bila jednostavna zbog preklapanja signala. Uočeno je postojanje singleta poreklom od $\text{CH}_3\text{-Ph}$ (δ 2,31), metil grupe neizreagovalog *p*-tolil jodida, kao i CH_3CO (δ 2,07), što sugeriše postojanje jednog izomera. Nastanak jednog regioizomera nije jednostavno objasniti; moguće je da regiohemiju kontroliše koordinacija dvostruke veze sa aromatičnim jezgrom.



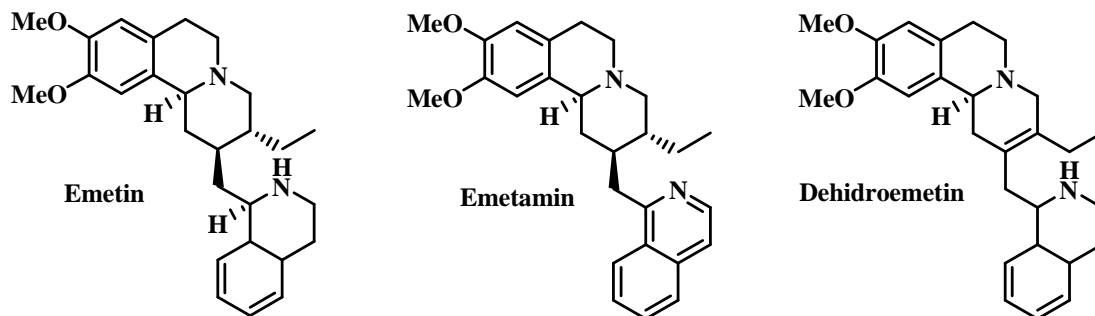
Slika 2.37: NOESY spektar jedinjenja 2.70

Reakcijom izohinolinskog diena **2.4** sa naftil-jodidom, dobijen je proizvod **2.71** (shema 2.51).



Shema 2.51

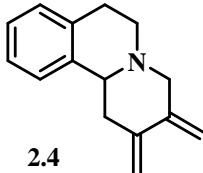
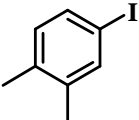
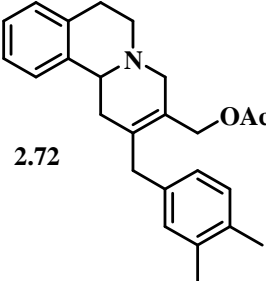
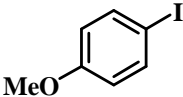
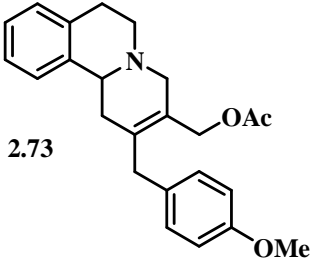
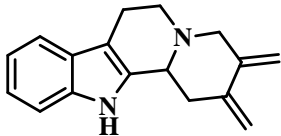
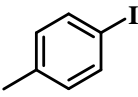
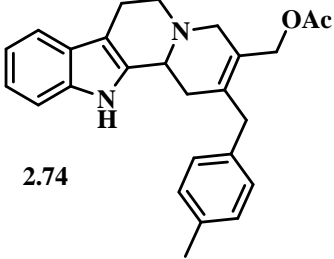
Sličnost u strukturi između proizvoda **2.71** i nekih emetinskih derivata (slika 2.38) sugeriše mogućnost sinteze emetinoida primenom ove metodologije, što je predmet proučavanja u našoj laboratoriji.¹⁰⁷



Slika 2.38: Primeri biološki aktivnih emetinoida

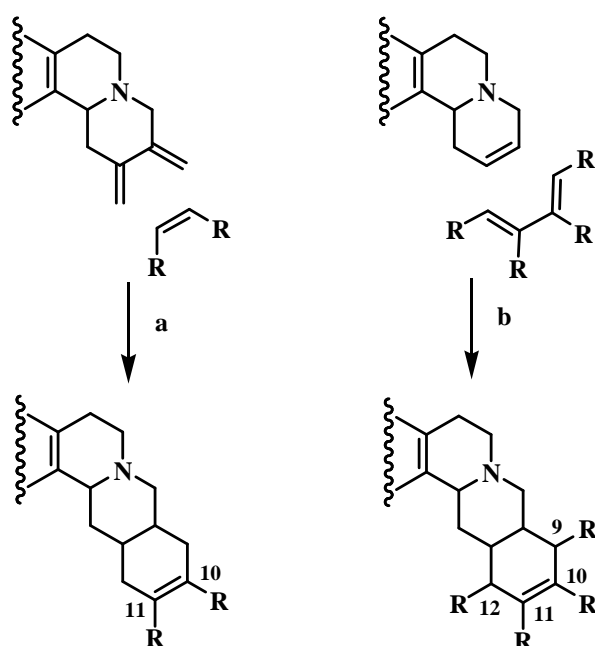
Rezultati dobijanja ostalih heterocikličnih alilnih acetata prikazani su u **tabeli 2.8**. Analogno određivanju strukture jedinjenja **2.70**, određene su i strukture ostalih alilnih acetata sa izohinolinskim jezgrom. Reakcija dobijanja alilnih acetata primenljiva je i na tetrahidro- β -karbolinski dien **2.49**, što omogućuje dodatnu funkcionalizaciju β -karbolinskih derivata.

Tabela 2.8: Alilni acetati dobijeni iz heterocikličnih diena

Dien	ArI	Alil-acetat	Prinos %
 <p>2.4</p>		 <p>2.72</p>	30
		 <p>2.73</p>	32
 <p>2.49</p>		 <p>2.74</p>	34

2.8. Alternativni pristup sintezi protoberberinskog skeleta

U cilju razvijanja alternativnog sintetskog puta za dobijanje protoberberinskog i ketojobirinskog skeleta (put **a**, shema 2.52), započeto je proučavanje pristupa u kome je dienofil izohinolinske ili β -karbolinske strukture (put **b**, shema 2.52). Na ovaj način bila bi omogućena funkcionalizacija položaja C-9, C-10, C-11 i C-12, što prethodno razvijenom metodologijom, mada moguće, znatno je otežano.

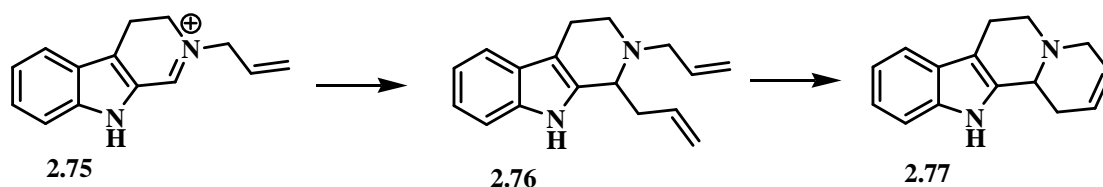


Shema 2.52

2.8.1. Sinteza tetrahidro- β -karbolinskog enamida kao dienofila

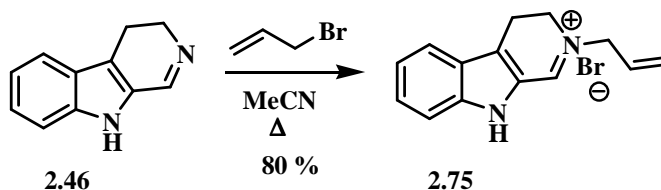
U našim ranijim radovima proučavana je sinteza tetracikličnog derivata β -karbolina reakcijom alilovanja kvaternarne β -karbolinijum-soli **2.75** i reakcijom olefinske metateze bis-alilovanog derivata **2.76**. Prvobitna ideja bila je da se ovakav derivat dalje

funkcionalizuje.^{26, 108} Dobijeni ciklizacioni proizvod **2.77** mogao bi biti polazno jedinjenje za naknadne transformacije (**shema 2.53**).



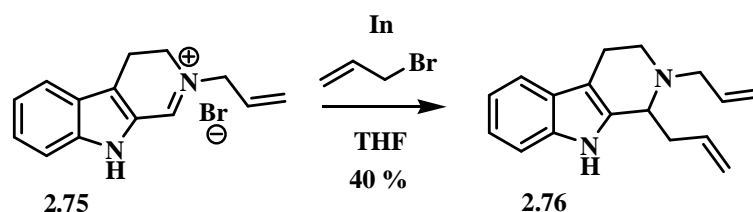
Shema 2.53

Kvaternizacija dihidro-β-karbolina **2.46** pomoću alil-bromida se odvija po već opisanom postupku, reakcijom u acetonitrilu, pri čemu se dobija kvaternarna so **2.75** (**shema 2.54**).



Shema 2.54

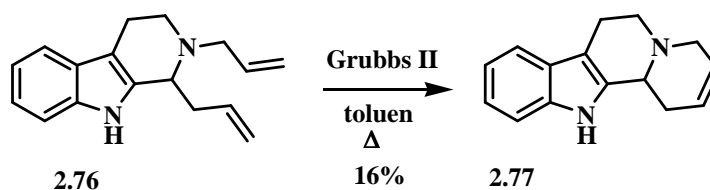
Posle kvaternizacije je izvršena reakcija In-katalizovanog alilovanja kvaternizovanog dihidro-β-karbolina **2.75**, uz dobijanje bis-alilovanog proizvoda **2.76** (**shema 2.55**). U ovom slučaju se, za razliku od izohinolinskog sistema, ne dobija enaminska funkcionalna grupa, što pojednostavljuje sintezu.



Shema 2.55

Reakcijom prekursora **2.76** sa Grubbsovim katalizatorom II generacije dobijen je proizvod olefinske metateze **2.77** u niskom prinosu, što je donekle u skladu sa literaturnim podacima (**shema 2.56**). Proučavanjem olefinske metateze izohinolinskih i karbolinskih derivata ustanovljeno je da baznost prisutnog azota nepovoljno utiče na prinos reakcije.^{109,}

110

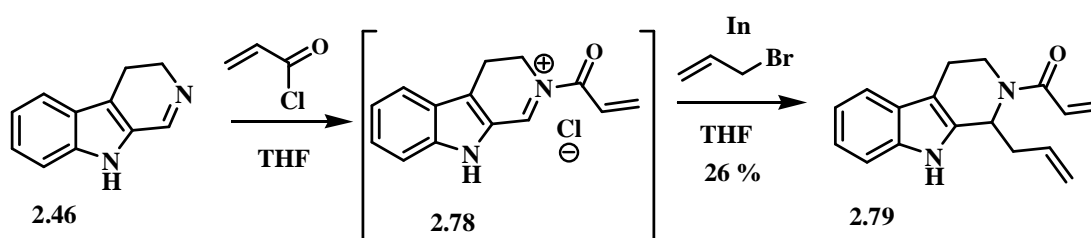


Shema 2.56

Zbog niskog prinosa prethodne reakcije (**shema 2.56**), funkcionalizacija jedinjenja **2.77** nije dalje proučavana.

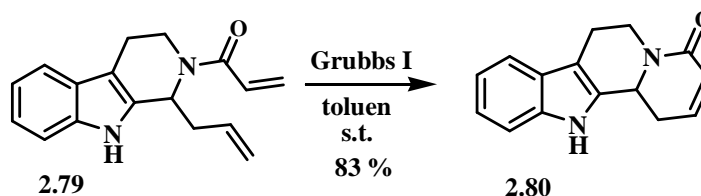
U cilju dobijanja prekursora za RCM bez baznog azota, pristupilo se sintezi akrilamidnog prekursora **2.79**. Na ovaj način bilo bi takođe omogućeno zatvaranje šestočlanog prstena uz nastanak dvostruke veze, a prisustvo baznog azota bi bilo izbegnuto. U literaturi je opisana reakcija alilovanja akriloil-karbolina pomoću alil-tributikalaja na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.^{71, 111} Da bi se izbeglo korišćenje toksičnog reagensa i reakcija na niskoj temperaturi, metoda je modifikovana. Prvo je izvršena kvaternizacija dihidro- β -karbolina dodavanjem akriloil-hlorida na hladno, pri čemu nastaje intermedijerna kvaternarna so **2.78**, a zatim je *in situ* generisan alil-indijumov reagens dodavanjem alil-bromida i

indijuma u prahu. β -Karboliński akrilamid **2.79** dobijen je u niskom prinosu, ali je na ovaj način izbegnuta reakcija na vrlo niskoj temperaturi i primena toksičnog reagensa (**shema 2.57**).¹¹²



Shema 2.57

Kao što je opisano u literaturi, olefinskom metatezom ovakvog prekursora primenom 6 mol% Grubbsovog katalizatora I generacije dobijen je proizvod **2.80** (**shema 2.58**).^{113, 114}

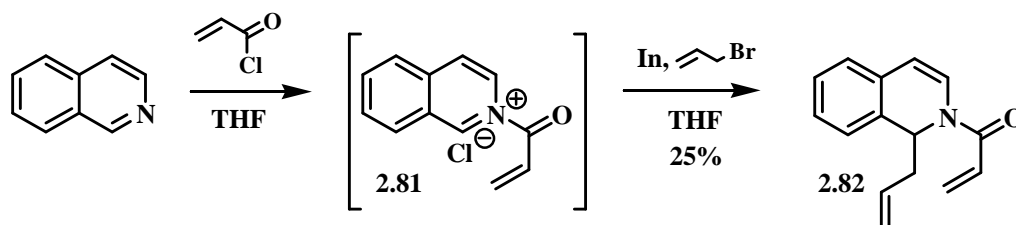


Shema 2.58

2.8.2. Sinteza izohinolinskog enamida kao dienofila

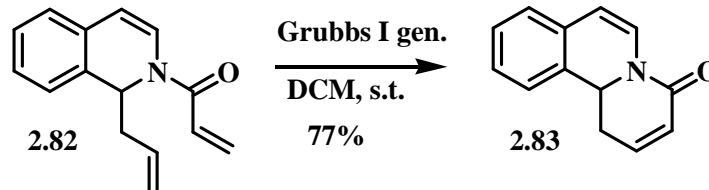
Kako je modifikovana reakcija za dobijanje alilovanih akrilamida dala željeni proizvod, planirano je i dobijanje izohinolinskog akrilamida, čije dobijanje nije opisano u literaturi⁷¹ (**Shema 2.59**). Reakcijom izohinolina i akriloil-hlorida nastaje intermedijerna kvaternarna so **2.81**, na koju se adirao alil-indijumov reagens dajući alilovani akrilamid **2.82**. Na ovaj način u izohinolinskom sistemu ne nastaje enaminska funkcionalna grupa, što

pojednostavljuje eksperimentalni postupak. Jedinjenje **2.82** nije u potpunosti okarakterisano, već je snimljen samo GC/MS koji je potvrdio očekivanu molekulsku masu.



Shema 2.59

Očekivano je da ovako dobijen akrilamidni prekursor lako podleže reakciji olefinske metateze. Saglasno našim očekivanjima, ciklizacijom prekursora **2.82** na sobnoj temperaturi pomoću Grubbsovog katalizatora I generacije dobijen je očekivani proizvod **2.83** u dobrom prinosu (shema 2.60), tako da se pretpostavljena struktura **2.82** pokazala ispravnom.¹¹²



Shema 2.60

Problem kod ovog pristupa za dobijanje protoberberinskog skeleta mogao bi biti slaba reaktivnost enamida **2.80** i **2.83** u reakcijama Diels-Alderovog tipa. U literaturi su opisane reakcije enamida u ulozi dienofila kada je prisutna dodatna elektron-akceptorska grupa na dvostrukoj vezi konjugovanoj sa karbonilnom grupom.¹¹⁵ Zbog nedostatka vremena, reakcije Diels-Alderovog tipa izohinolinskih i β -karbolinskih enamida nisu još proučavane. Jedan od planiranih ciljeva u našim laboratorijama jeste ispitivanje njihove

reaktivnosti i pronalaženje uslova za prevazilaženje slabe reaktivnosti ovih derivata. Time bi bila upotpunjena oba pristupa za dobijanje protoberberinskih i ketojobirinskih derivata polazeći od izohinolina i dihidro- β -karbolina.

2.9. Sinteza homoprotoberberina i njihovih tetrahidro- β -karbolinskih analoga

Kao što je pomenuto u teorijskom delu, homoprotoberberini su pratioци protoberberina u biljnom materijalu. Slična struktura, veoma zanimljive biološke osobine njihovih prirodnih i sintetskih derivata podstakli su nas da sintetišemo ovakve strukture modifikacijom već primenjivanih metoda.^{16,18} Kako je već razvijen sintetski put za dobijanje protoberberinskih derivata, primenjen je sličan pristup za sintezu homoprotoberberina modifikovane strukture u odnosu na prirodne proizvode.

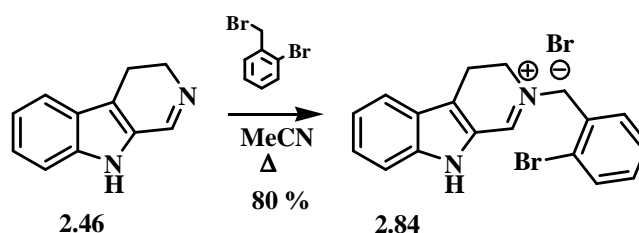
U literaturi je poznato da tetrahidro- β -karbolinski i izohinolinski derivati mogu pokazivati antioksidativno i citoprotektivno dejstvo.¹¹⁶ S druge strane, stiren može delovati kao hvatač slobodnih radikala.¹¹⁷ Cilj našeg istraživanja u ovoj oblasti bio je dobijanje struktura, u kojima bi, pored izohinolinskog ili karbolinskog dela skeleta, postojao i benzazepinski deo, koji poseduje dvostruku vezu stirenskog tipa. Na taj način su u jednom molekulu iskombinovane dve jedinice koje bi mogle doprineti njihovoj antioksidativnoj aktivnosti.

Sintetski put za dobijanje ovakve klase jedinjenja takođe podrazumeva adiciju alil-indijumovog ili alil-Grignardovog reagensa na kvaternizovan izoholinol i dihidro- β -karbolin. Razlika u odnosu na prethodne reakcije je ta što se kvaternizacija vrši brombenzilbromidom, tako da je ključni korak u sintezi zatvaranje sedmočlanog prstena C homoprotoberberina.¹¹⁸ Heck-ova intramolekulska reakcija pogodna je za ovu transformaciju, a na taj način moguće je dobiti egzocikličnu dvostruku vezu stirenskog tipa.¹¹⁹

2.9.1. Sinteze izohinolinskih i tetrahidro- β -karbolinskih benzo[c]azepina

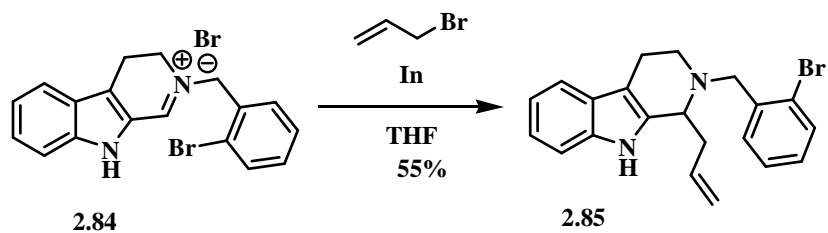
Neki pristupi za sintezu derivata homoprotoberberina koji se zasnivaju na kvaternizaciji izohinolina ili β -karbolina jodbenzil-bromidom, praćeno reakcijom sa nukleofilom i ciklizacijom opisani su u literaturi.^{49, 118} Naša prva reakcija ovog tipa izvedena je adicijom alil indijuma na kvaternizovan dihidro- β -karbolin, pri čemu se dobija prekursor za Heckovu reakciju. Sledeći korak je intramolekulska Heckova reakcija pri čemu se dobija pentaciklični derivat β -karbolina koji ima benzo[c]azepinsku strukturu.

Kvaternizacija dihidro- β -karbolina je izvršena na uobičajen način, zagrevanjem sa brombenzil-bromidom u acetonitrilu, pri čemu je dobijen brombenzil-karbolinijum-bromid **2.84** u dobrom prinosu (**shema 2.61**).



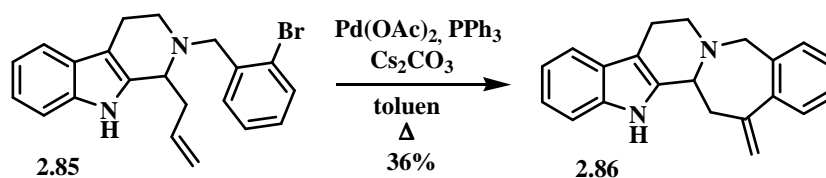
Shema 2.61

Alil-indijumov reagens je dobijen dodavanjem indijuma u prahu u rastvor alil-bromida i tetrahidrofurana u atmosferi azota, i naknadnim zagrevanjem. Adicijom dobijenog reagensa na kvaternarnu so **2.84** dobijen je prekursor za Heckovu reakciju **2.85** (**shema 2.62**).



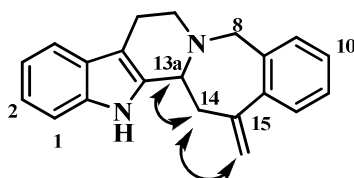
Shema 2.62

Heck-ova reakcija je izvođena pod standardnim uslovima (**shema 2.63**). Ciklizacioni proizvod je dobijen u prinosu 36 %. Nešto slabiji prinos (30 %) dobija se primenom slabijih baza, K_2CO_3 i Na_2CO_3 .



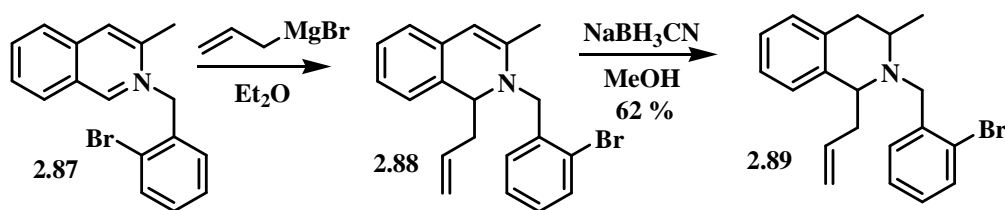
Shema 2.63

Analizom NMR spektara uočen je specifični singlet metilenske grupe na δ 5,24 koji se kupluje sa parom protona H_2C-14 . Na δ 4,34 javlja se signal H-13a u obliku dd koji se takođe kupluje sa H_2C-14 . Korelacije između odgovarajućih protona u COSY spektru jedinjenja **2.86** prikazani su na **slici 2.39**.



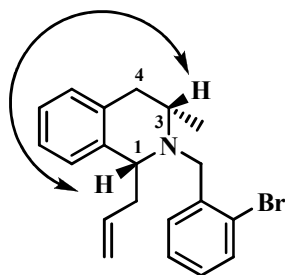
Slika 2.39: Korelacije u COSY spektru jedinjenja 2.86

Isti pristup je primenjen u sintezi homoprotoberberina iz izohinolina. Reakcijom alilovanja kvaternarne 3-metilzohinolinijum-soli **2.87** pomoću alil-indijuma i redukcijom dobijenog enaminskog proizvoda dobijen je prekursor za Heck-ovu reakciju **2.89** u prinosu 30 %. Reakcija alilovanja iste kvaternarne soli izohinolina pomoću alil-Grignardovog reagensa i redukcija enamina **2.88** protekla je u boljem prinosu, 62 % (**shema 2.64**).



Shema 2.64

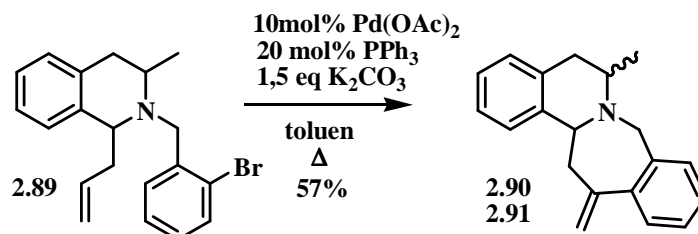
U ^1H NMR i GC/MS spektru prekursora za Heck-ovu reakciju **2.89** prisutni su tragovi drugog diastereoizomera (15 %) ali diastereoizomeri nisu mogli biti razdvojeni hromatografijom na koloni silika gela zbog iste *R_f* vrednosti. Izomer dobijen u višku prikazan je na slici. Ključni signali koji su pomogli određivanju date strukture su H-1 i H-3 koji pokazuju korelaciju u NOESY spektru (**slika 2.40**).



Slika 2.40: Korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.89

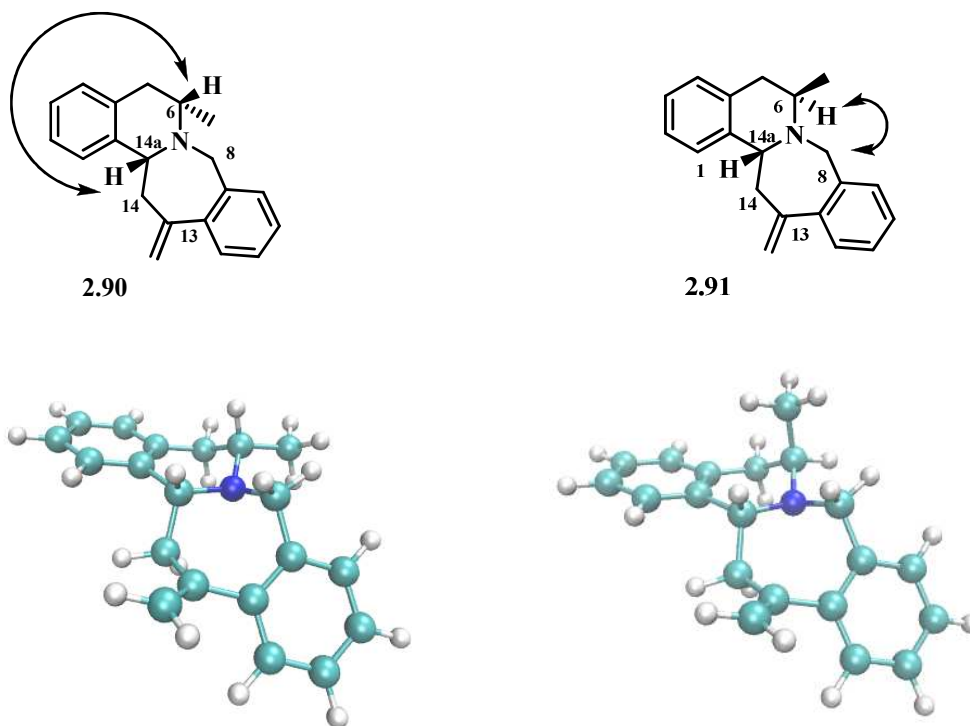
Jedinjenje **2.89** izloženo je reakciji pod standardnim Heckovim uslovima i dobijena su dva proizvoda, **2.90** i **2.91**. Primenom drugog katalitičkog sistema, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, prinos

proizvoda se nije menjao (**shema 2.65**). Nepolarniji proizvod (po *R_f* vrednosti) je dobijen u višku 5:1.



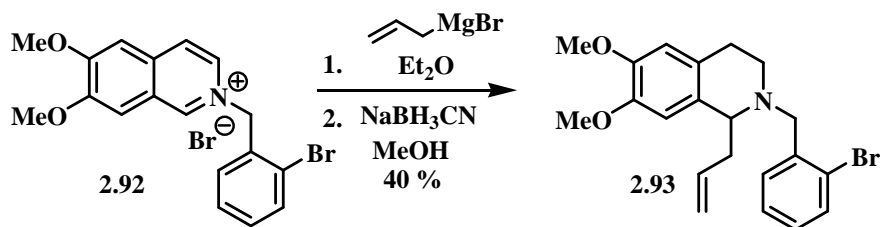
Shema 2.65

Analizom GC/MS spektara oba proizvoda uočeni su molekularni joni koji odgovaraju pretpostavljenoj strukturi. Detaljnom analizom 3D modela i NMR spektara uočeni su ključni signali koji su doprineli određivanju struktura. U NOESY spektru nepolarnijeg izomera **2.90**, korelacioni signal H-6 i H-14a sugeriraju prostornu bliskost ovih protona, dok metil grupa na C-6 ne pokazuje korelacioni signal sa H-14a. Proučavanjem konformacije potvrđena je prostorna bliskost ovih protona (**slika 2.41**). Kod polarnijeg izomera, **2.91**, korelacioni signal u NOESY spektru postoji samo između H-6 i H₂C-8. Iako na prvi pogled iznenađuje izostanak korelacionog signala između metil grupe na C-6 i H-14a u ovom izomeru, proučavanje konformacije ukazuje na manju prostornu bliskost nego što bi se očekivalo.



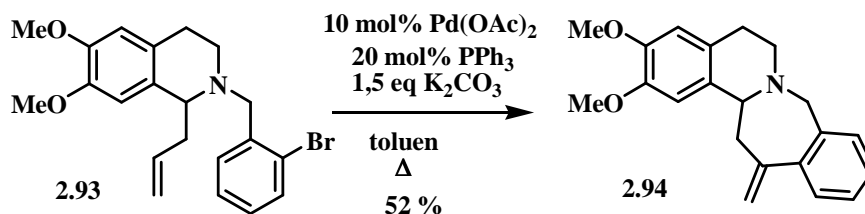
Slika 2.41: Korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.90 i 2.91 i njihove konformacije minimizovane PM6 metodom.

Ista sekvenca reakcija primenjena je i na 6,7-dimetoksi-izohinolin. Dobijanje homoprotoberberinske strukture sa ovim supstutentima je od značaja zbog veće sličnosti sa prirodnim, biološki aktivnim jedinjenjima.¹⁻⁴ Alilovanjem kvaternarne soli **2.92** i redukcijom intermedijernog enamina dobijen je prekursor **2.93** (Shema 2.66).



Shema 2.66

Reakcija ciklizacije **2.93** izvedena je pod Heckovim uslovima, pri čemu je dobijeno jedinjenje homoprotoberberinske strukture **2.94** (shema 2.67).

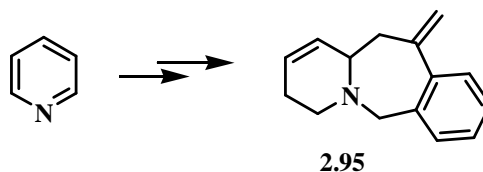


Shema 2.67

Analizom NMR spektara potvrđena je pretpostavljena homoprotoberberinska struktura.

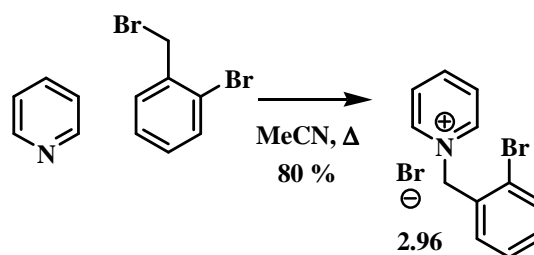
2.9.2. Sinteza piridinskog benzo[c]azepinskog derivata

Da bi se dokazala primenljivost ove metodologije i na druge heterociklične sisteme, primenjena je sekvenca navedenih reakcija i na piridin, uz pretpostavku da će se dobiti zanimljiva benzazepinska struktura **2.95**. Dobijanje ovakve strukture može biti od značaja zbog sličnosti sa biološki aktivnim jedinjenjima (shema 2.68).^{49, 99, 120}



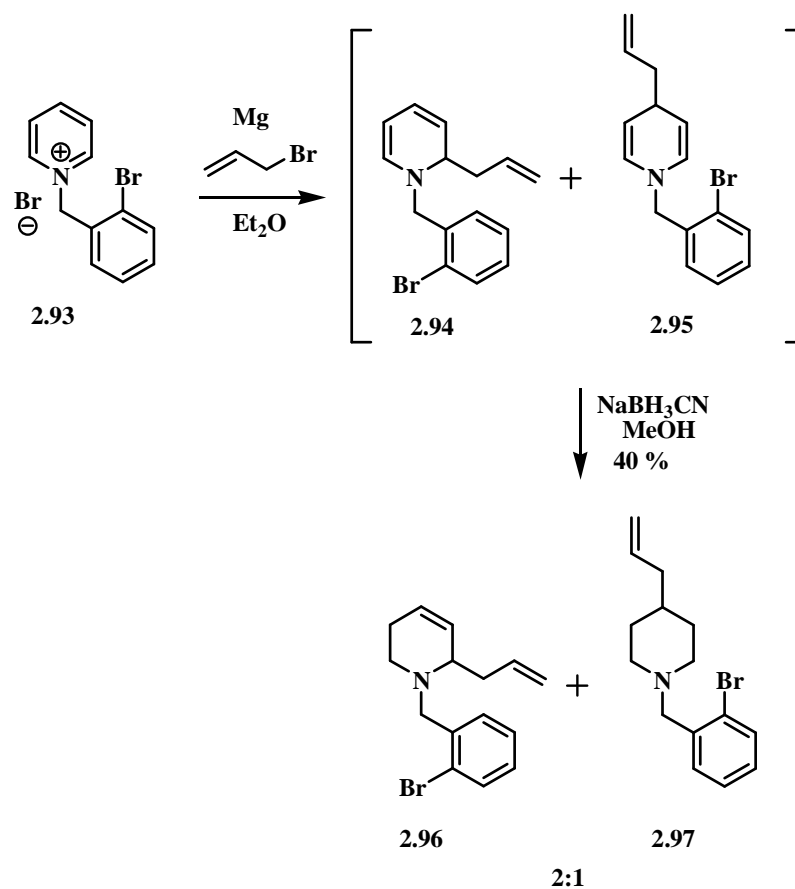
Shema 2.68

Reakcija kvaternizacije primenjena je na nesupstituisan piridin. Kvaternarna piridinium-so **2.96** dobijena je pod standardnim uslovima, reakcijom piridina sa brombenzil bromidom (shema 2.69).



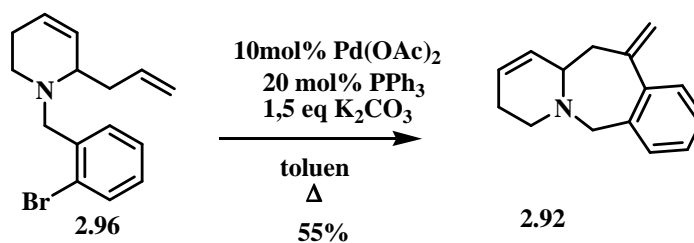
Shema 2.69

Dobijena kvaternarna so **2.96** podvrgnuta je reakciji sa alil-Grignardovim reagensom, i dobijena su dva proizvoda, po TLC-u. Očekivano je da dođe do adicije alilmagnezijum-bromida na položaj C-2 i položaj C-4 piridina i stvaranja enaminskih struktura **2.97** i **2.98**. Sirova smeša dobijenih enamina, od kojih je **2.98** dvostruki enamin, redukovana je na standardan način, pomoću NaBH_3CN . Proizvod alilovanja na C-2, **2.99** je dehidropiridinske strukture, dok je redukcijom obe enaminske grupe proizvoda međuproizvoda **2.98** nastala piperidinska struktura **2.100** (shema 2.70).



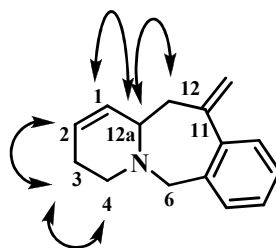
Shema 2.70

Odgovarajući prekursor za dobijanje benzazepinske strukture, **2.96**, izložen je Heckovim uslovima i dobijen je ciklizacioni proizvod **2.92** u prinosu od 55% (shema 2.71).



Shema 2.71

U ^1H NMR spektru jedinjenja **2.92** javljaju se specifični signali olefinskih protona H-1, u vidu multiplleta na δ 5,76-5,73 i H-2 u vidu dvostrukog dubleta na δ 5,58. Signali protona koji pripadaju egzocikličnoj dvostrukoj vezi pojavljuju se u vidu singleta na δ 5,14 i dubleta na δ 5,10. Na osnovu HSQC određen je H-12a, koji daje multiplet na δ 3,43-3,40. Na osnovu njegovih korelacija u COSY spektru, određeni su H-1 i H-12. H-1, pored kuplovanja sa H-2, daje i korelacione signale sa H-3, dok se H-2 kupluje H-1 i H-3. Sa H-3 se kupluju samo protoni H-4, koji su u vidu dva dvostruka dubleta na δ 2,79 i 2,68. Signali koji se ne kupluju sa drugim protonima su dva H-6 protona (oba daju dublete, na δ 3,96 i 3,72). Ključne korelacije u COSY spektru su na **slici 2.42**.



Slika 2.42: Ključne korelacije u COSY spektru jedinjenja 2.92

Na ovaj način, primenom sekvence reakcije kvaternizacije, alilovanja i Heckove ciklizacije omogućen je pristup različitim jedinjenjima koja poseduju benzo[*c*]azepinsku strukturu.

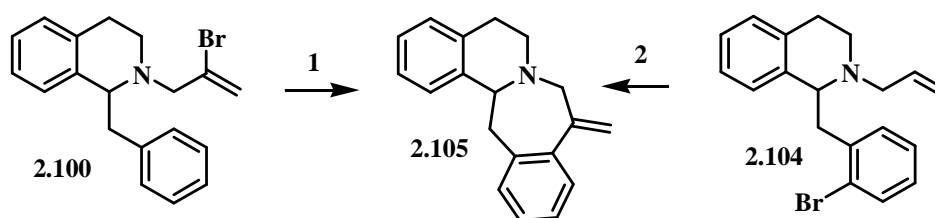
2.9.3. Sinteze izohinolinskih i tetrahidro- β -karbolinskih benzo[*d*]azepinskih derivata

U klasi homoprotoberberina prisutne su dve vrste skeleta, C- i *izo*-C-homoprotoberberinski. Većina poznatih sintetskih metodologija omogućuje dobijanje C-homoprotoberberinskog skeleta, koji sadrži benzo[*c*]azepinski deo strukture.¹⁶⁻¹⁸

Sledeća faza našeg istraživanja bila je primena razvijene metodologije u sintezi *izo*-C-homoprotoberberina sa egzocikličnom dvostrukom vezom stirenskog tipa. To bi

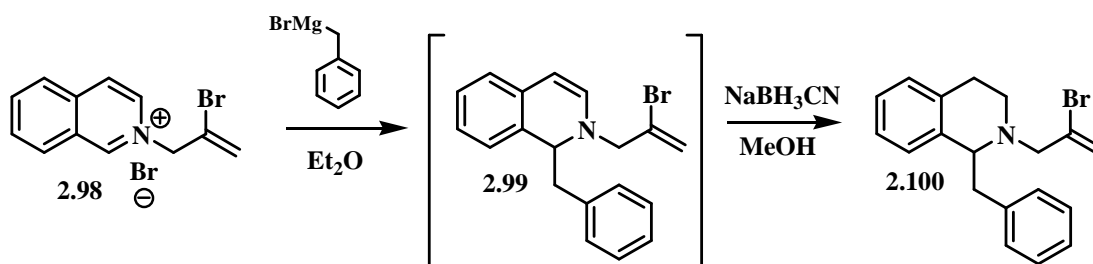
podrazumevalo uvođenje benzil-grupe u položaj C-1 izohinolina i naknadnu ciklizaciju, pri čemu nastaje benzo[*d*]azepinska struktura.

Razmatrana su dva pristupa za dobijanje ovih derivata. Prvi je podrazumevao adiciju benzil-Grignardovog reagensa na iminsku vezu izohinolina kvaternizovanog dibrom-propenom i naknadnu ciklizaciju reakcijom Friedel-Craftsovog tipa. Drugi pristup uključuje adiciju brombenzil-Grignardovog reagensa na alilizohinolinijum-so i Heckovu ciklizaciju dobijenog prekursora (**Shema 2.72**).



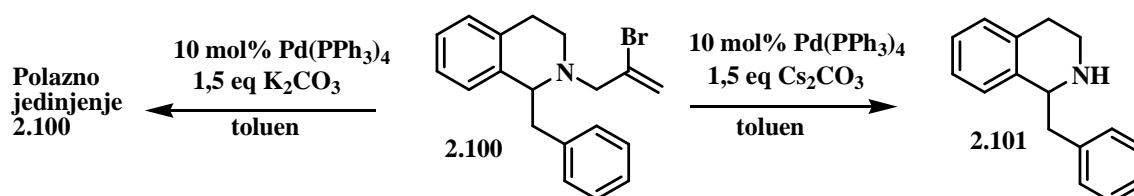
Shema 2.72

Kvaternarne soli su sintetisane na standardni način. Benzil-Grignardov reagens¹²¹ je adiran na so izohinolina sa dibrom-propenom (**2.98**), i dobijen je 1-benzilovani proizvod **2.99**, koji je zatim redukovano po uobičajenom postupku za redukciju enamina, dajući 1-benzilni prekursor **2.100** (**shema 2.73**).



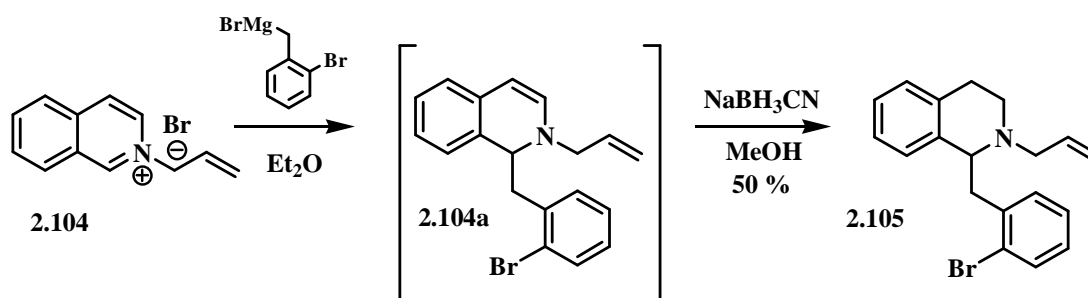
Shema 2.73

Reakcija ciklizacije je ispitivana u prisustvu slabije i jače baze. U prisustvu slabije baze (K_2CO_3) nisu dobijeni proizvodi reakcije, dok je primenom jače baze, Cs_2CO_3 , dobijen proizvod dealilovanja **2.101** u prinosu od 38 % (shema 2.74).¹²²



Shema 2.74

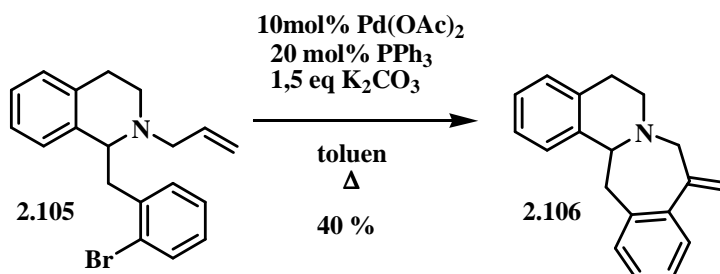
Iz ovog razloga pristupilo se proučavanju sintetskog puta **2** (shema 2.72). Dobijanje prekursora **2.105** zasnovano je na adiciji brombenzil-Grignardovog reagensa na alil-izohinolinijum-so **2.104**. Grignardov reagens je dobijen reakcijom brombenzilbromida sa 1,2 eq magnezijuma.¹²¹ Njegovom adicijom na kvaternarnu so, praćenom redukcijom sirovog enamina **2.104a** dobijen je prekursor za Heck-ovu ciklizaciju **2.105** (shema 2.75).



Shema 2.75

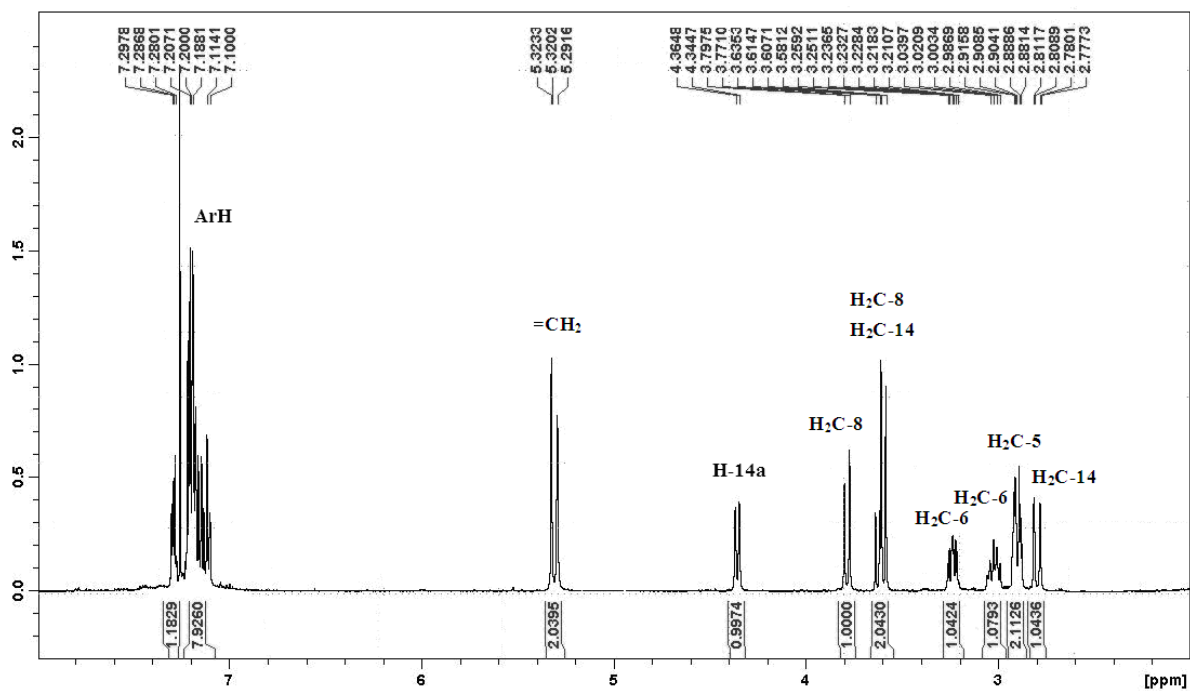
Reakcija ciklizacije jedinjenja **2.105** izvršena je primenom Heckovih uslova u prisustvu slabije baze i dobijen je proizvod *izo*-C-homoprotoberberinske strukture, **2.106**.

Isti proizvod dobijen je i primenom drugog katalitičkog sistema, Pd(PPh₃)₄, pri čemu se prinos reakcije nije značajno menjao (**shema 2.76**).

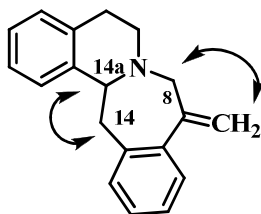


Shema 2.76

Analizom GC/MS i HRMS spektra potvrđeno je da je dobijen proizvod očekivane mase i bruto formule C₁₉H₁₉N, dok su analizom NMR spektara dobijene potpune informacije o strukturi jedinjenja **2.106**. U ¹H NMR-u su prisutni specifični signali protona iz metilenske grupe u obliku dubleta na δ 5,33 i singleta na δ 5,29. Signal H-14a, koji je u obliku dubleta na δ 4,36, kupluje sa dubletom H₂C-14, što se potvrđeno u COSY spektru. Protoni H₂C-8 se javljaju u vidu dubleta na δ 3,78 i 3,59 i kupluju se sa protonima egzociklične dvostruke veze. ¹H NMR spektar jedinjenja **2.106** je na **slici 2.43**, dok su ključne korelacije u COSY spektru na **slici 2.44**.

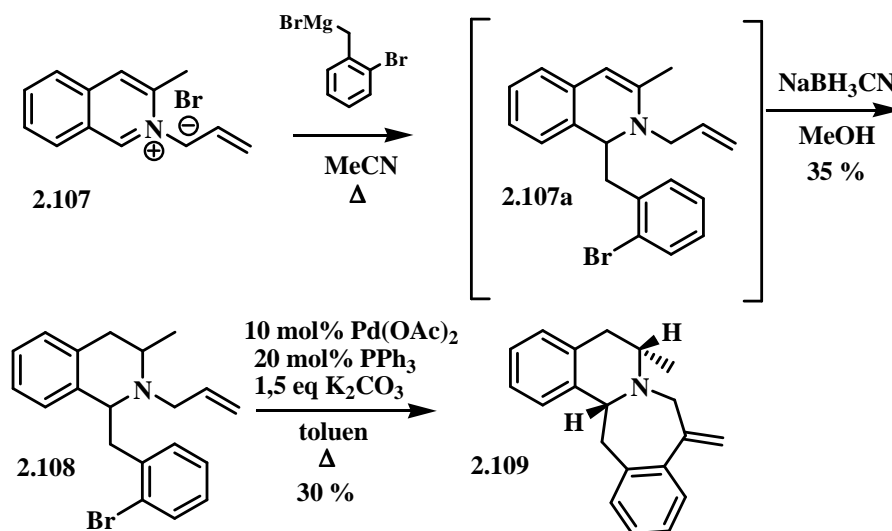


Slika 2.43: ¹H NMR Spektar jedinjenja 2.106



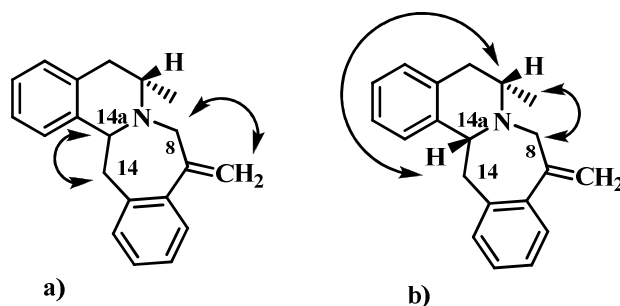
Slika 2.44: Korelacije H₂C-8/=CH₂ i H₂C-14/H-14a u COSY spektru 2.106

Ova sekvenca reakcija je primenjena i na 3-metil-izohinolin, i dobijeno je jedinjenje **2.109** *izo*-C-homoprotoberberinske strukture (shema 2.77).



Shema 2.77

Interpretacijom 2D spektara ustanovljena je struktura proizvoda **2.109**. Ključni signali za utvrđivanje orijentacije metil grupe na C-6 i H-14a nalaze se u NOESY spektru. Korelacioni signal između H-14a i H-6 ukazuje na blisku prostornu orijentaciju tih protona, što ide u prilog strukturi na slici **2.45**. U NOESY spektru ne postoji signal koji bi ukazivao na prostornu bliskost metil-grupe i H-14a.

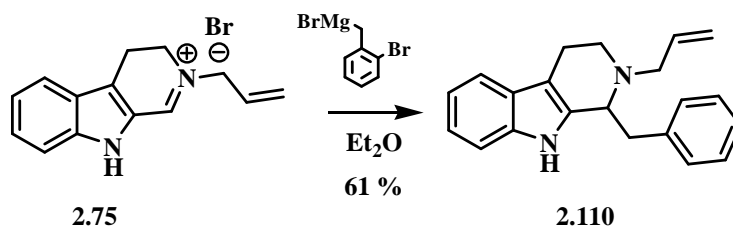


Slika 2.45: Korelacije jedinjenja 2.109 u a) COSY i b) NOESY spektru

U cilju dobijanja tetrahidro- β -karbolinskih benzo[*d*]azepina koji potencijalno imaju biološko dejstvo, ova sekvenca reakcija primenjena je i na dihidro- β -karbolinski sistem. Na

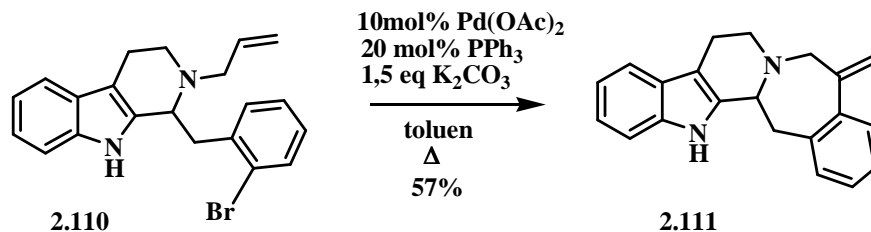
taj način dobili smo strukturu **2.111**, koja je izomerna benzazepinskom derivatu karbolina **2.86**.

Alil-karbolinijum-so **2.75** dobijena je reakcijom dihidro- β -karbolina sa alil-bromidom u acetonitrilu (**shema 2.56**). Na alil-karbolinijum-so **2.75** adiran je brombenzil-Grignardov reagens (dodat u višku 3 eq) zbog kisele N-H veze i dobijen je prekursor **2.110** (**shema 2.78**).



Shema 2.78

Reakcija ciklizacije izvedena je pod standardnim Heckovim uslovima i dobijen je benzo[*d*]azepin **2.111** (**shema 2.79**).



Shema 2.79

Struktura derivata **2.111** određena je analogno jedinjenjima slične strukture. Na ovaj način pokazano je da se metoda za dobijanje benzo[*d*]azepina može uspešno primeniti i na β -karbolinski sistem.

2.10. Biološka ispitivanja sintetisanih benzazepinskih derivata

2.10.1. Antioksidativno dejstvo

U organizmu slobodni radikali mogu da nastanu delovanjem raznih enzimskih i neenzimskih sistema smeštenih na ćelijskim membranama, u citoplazmi, plazma membrani i krvnim ćelijskim elementima. Produkcija slobodnih radikala u ljudskom organizmu je konstantna i predstavlja esencijalnu komponentu ćelijskog metabolizma i oni mogu biti od velike koristi za organizam ukoliko je njihova produkcija dobro kontrolisana i ograničena na određenim mestima gde su potrebni. Imunološki sistem stvara slobodne radikale koje koristi u napadu na "spoljašnje napadače". Narušavanjem ravnoteže između ćelijskih sistema koji proizvode slobodne radikale i onih koji održavaju antioksidantne odbrambene mehanizme nastaje oksidativni stres. Izlaganje ćelija oksidativnom stresu vrlo brzo dovodi do oštećenja na molekulu DNK. Prekidi na molekulu DNK kao i hidroksilacija baza, primarno su posledica stvaranja $\cdot\text{OH}$ radikala iz vode u prisustvu prelaznih metala.¹²³ Ovako generisani slobodni radikali koji su reaktivni i nestabilni u hemijskoj reakciji sa molekulima iz neposrednog okruženja često stvaraju hemijski stabilne DNK lezije.

2.10.1.1. Ispitivanje antioksidativnog dejstva sintetisanih benzazepina

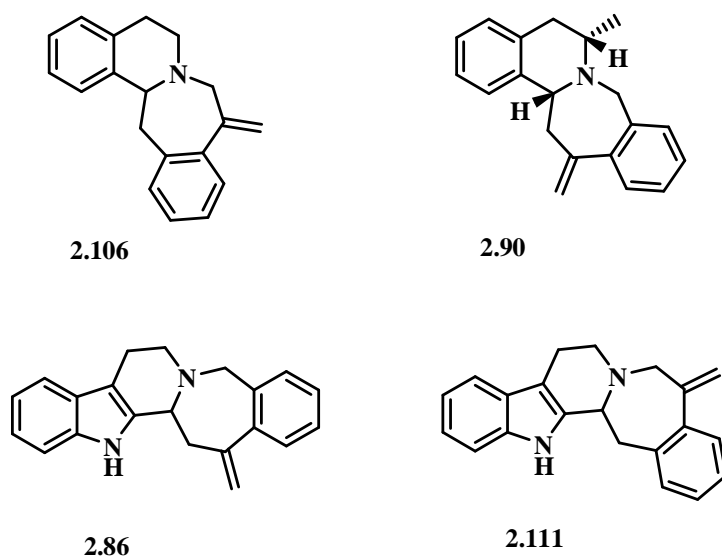
Pomenuto je da neki izohinolinski i β -karbolinski derivati pokazuju citoprotektivno dejstvo, dok stiren pokazuje osobine hvatača slobodnih radikala.¹¹⁶ Iz tog razloga dizajnirani su molekuli koji sadrže heterociklični deo, kao i stirensku grupu u strukturi. Ustanovljeno je da se citoprotektivno dejstvo nekih jedinjenja bazira na njihovoj sposobnosti da redukuju štetni uticaj nekih antitumornih agenasa na zdrave ćelije, bez umanjenja njegovog dejstva na tumorske ćelije.

Cilj ovih ispitivanja bio je definisanje biološki aktivnog kompleksa ispitivanih benzazepinskih derivata koji ima optimalna antioksidativna svojstva, u cilju dobijanja jedinjenja ispitane biološke vrednosti i efekta.

Da bi ustanovio biološki efekat ispitivanih jedinjenja na humanim ćelijskim kulturama limfocita periferne krvi benzazepinski derivati su dodavani u određenoj koncentraciji i praćen je njihov efekat na humanim ćelijskim kulturama. Kao "pozitivna kontrola" korišćen je Amifostin, sintetski protektor poznatog protektivnog dejstva na humane ćelije,¹²⁴ a "negativna kontrola" bio je mitomicin C (MMC), mutageni agens čiji su biološki efekti poznati.¹²⁵ Biološki efekat benzazepinskih derivata je u ćelijskim kulturama humanih limfocita meren promenom učestalosti mikronukleusa. Pošto mikronukleusi predstavljaju citogenetski odgovor ćelije na DNK oštećenja, smatra se da je indukcija mikronukleusa povezana sa dvolančanim oštećenjima DNK molekula i sa DNK reperom.

Citohalazin B mikronukleusni test se koristi kao brza proba za klastogene agense (agense koji izazivaju prekide na hromozomima) i aneugene agense (hemijske supstance sposobne da izazovu poremećaj na nivou ćelijske deobe).¹²⁶⁻¹²⁸

Preliminarno su izvršena ispitivanja antioksidativnog dejstva nekih sintetisanih homoprotoberberina i njihovih tetrahidro- β -karbolinskih analoga. Odabrana su dva izohinolinska i dva tetrahidro- β -karbolinska derivata (**slika 2.46**).



Slika 2.46: Sintetski benzazepini čija je citoprotektivnost ispitivana

Dodavanjem 0,3 $\mu\text{M/ml}$ jedinjenja **2.90** u ćelijske kulture, došlo je do smanjenja učestalosti mikronukleusa za 41 %, u odnosu na kontrolne ćelijske kulture (**tabela 2.9**). Dodavanjem 0,3 $\mu\text{M/ml}$ jedinjenja **2.86** u ćelijske kulture, dolazi do smanjenja učestalosti mikronukleusa za 30,6 % u odnosu na kontrolne ćelijske kulture. Jedinjenje **2.111** kada se doda u koncentraciji od 0,3 $\mu\text{M/ml}$ u ćelijske kulture, dovodi do smanjenja učestalosti mikronukleusa za oko 12 %, u odnosu na kontrolne ćelijske kulture. Dok ćelijske kulture koje su tretirane sa 0,3 $\mu\text{M/ml}$ MS-144, pokazuju povećanje učestalosti mikronukleusa za 28,7 % u poređenju sa kontrolnim vrednostima. Tretiranje ćelijskih kultura 0,1 $\mu\text{M/ml}$ amifostina WR-272, dovodi do smanjenja učestalosti mikronukleusa za 26,4 % u poređenju sa kontrolnim ćelijskim kulturama, dok tretiranje ćelijskih kultura 0,2 $\mu\text{M/ml}$ mitomicinom C dovodi do povećanja učestalosti mikronukleusa za 16,2 % u poređenju sa kontrolnim ćelijskim kulturama (**tabela 2.9**).

Tabela 2.9:
Učestalost MN, CBPI, distribucija MN po ćeliji i frekvencija MN merena u ćelijskim kulturama humanih limfocita tretiranih benzazepinskim derivatima.

	MN/Bnc	PRI	% Bnc sa MN	MN/1000 Bnc	Δ MN (%)	br Bnc	DISTRIBUCIJA MN			
							0	1	2	3
Kontrola	1,27	1,60	2,08	26,50		1058	1036	17	4	1
2.86 0,3 μM	1,05	1,70	1,74	18,40	-30,6	1031	1013	17	1	0
2.106 0,3 μM	1,12	1,70	3,00	34,10	+28,7	1086	1053	30	2	1
2.111 0,3 μM	1,26	1,66	1,84	23,30	-12,1	1028	1009	15	3	1
2.90 0,3 μM	1,00	1,60	1,40	15,60	-41,1	1016	1002	14	0	0
Amifostin 0,1 μM	1,05	1,65	1,85	19,51	-26,3	1025	1006	18	1	0
MMC 0,2 μM	1,20	1,65	2,60	30,80	+16,2	1037	1010	24	2	1

MN/Bnc → broj mikronukleusa po binuklearnoj ćeliji

PRI → proliferacioni indeks

% Bnc sa MN → procenat binuklearnih ćelija sa mikronukleusima

MN/1000 Bnc → broj mikronukleusa na 1000 pregledanih binuklearnih ćelija

Δ **MN**-promena učestalosti MN u odnosu na kontrolu (%)

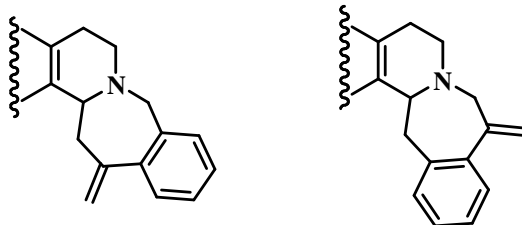
Br.Bnc → ukupan broj pregledanih binuklearnih ćelija

Distribucija MN → distribucija mikronukleusa po ćeliji

MMC → mitomicin C (klastogeni agens koji izaziva strukturne promene hromatinskog materijala i ima citotoksični efekat)

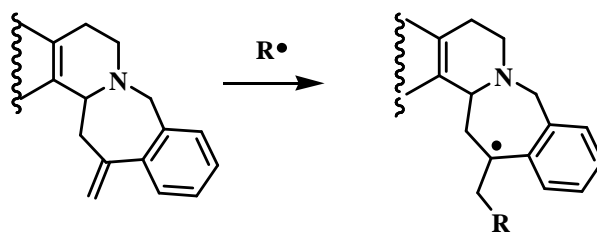
Još uvek nije poznato koji mehanizam dovodi do redukcije broja mikronukleusa kod jedinjenja **2.90**, kao i do povećanja učestalosti mikronukleusa pri istoj koncentraciji **2.106**.

Zajedničko za sve strukture je prisustvo benzazepinskog fragmenta, kao i egzociklična dvostruka veza stirenskog tipa. Najaktivnije jedinjenje, **2.90** ima C-homoprotoberberinski skelet, drugo po redu, **2.86** ima tetrahidro- β -karbolinsko jezro, ali takođe poseduje benzo[*c*]azepinsku strukturu. Iz ovoga se može zaključiti da način vezivanja benzazepinskog prstena više utiče na aktivnost nego vrsta osnovnog heterocikličnog skeleta (slika **2.47**).



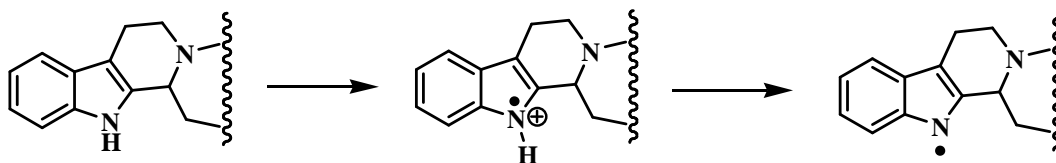
Slika 2.47: Zajednički strukturni fragmenat ispitivanih jedinjenja

Nešto niže citoprotektivno dejstvo ima jedinjenje **2.111**, tetrahidro- β -karbolinski derivat sa benzo[*d*]azepinskim skeletom. Jedina struktura koja pokazuje citotoksični efekat je *izo*-C-homoprotoberberinsko jedinjenje, **2.106**. Jedno od mogućih objašnjenja za antioksidativnu aktivnost ovih jedinjenja je reaktivnost stirenskog dela molekula, koji može reagovati kao hvatač radikala (shema **2.80**).¹¹⁷



Shema 2.80

S druge strane, kod dehidrokarbolinskih derivata indolov azot može hvatanjem slobodnih radikala dati indolil-katjon ili neutralni radikal (**shema 2.81**).¹²⁹



Shema 2.81

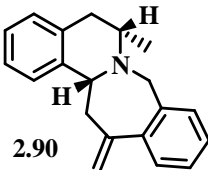
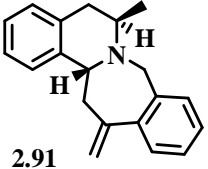
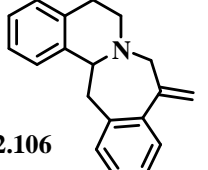
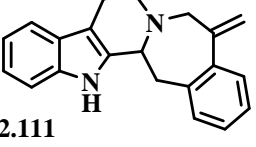
Bilo bi zanimljivo testirati još neke slične derivate radi utvrđivanja dela strukture odgovornog za aktivnost. Sinteza derivata sa zaštićenim indolovim azotom bi bila bitna za utvrđivanje efekta nastajanja indolil-radikala. Derivati sa redukovanom dvostrukom vezom bi bili neophodni za potvrdu važnosti stirenske veze.

2.10.2. Ispitivanje citotoksične aktivnosti sintetisanih benzazepina

Antiproliferativno dejstvo sintetisanih benzazepinskih derivata preliminarno je ispitivano *in vitro* na malignim ćelijskim linijama: HeLa (ćelije humanog adenokarcinoma cerviksa), FemX (ćelija humanog melanoma) i K562 (humanih ćelija mijelogene leukemije). IC₅₀ koncentracija se definiše kao koncentracija supstance (leka) koja inhibira opstanak ćelije za 50% u poređenju sa kontrolnim uzorkom (ćelije koje rastu samo u hranljivom medijumu). Rezulati dobijeni ispitivanjem citotoksičnosti benzazepinskih deriveta na navedenim ćelijskim linijama prikazani su u **tabeli 2.9**.

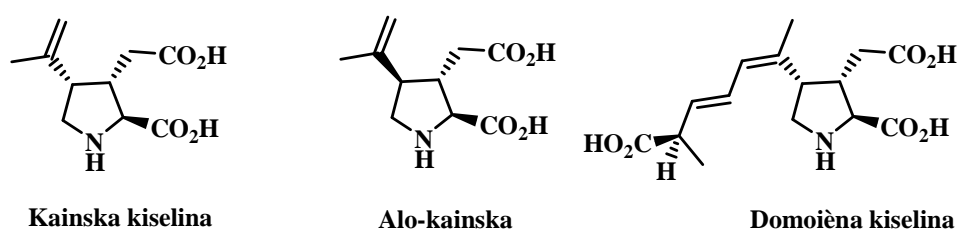
Jedinjenja klase homoprotoberberina (**2.87**, **2.88** i **2.105**) su pokazala veću *in vitro* citotoksičnu aktivnost prema navedenim ćelijskim linijama od protoberberina (**tabela 2.5**), dok je najveću citotoksičnu aktivnost pokazao benzazepinski derivat β -karbolina **2.111**. U strukturama svih ispitivanih benzazepinskih derivata postoji bazni azot, i nesupstituisano aromatično jezgro. Zanimljivo je da su jedinjenja **2.90** i **2.111** koja pokazuju citotoksično dejstvo na različite tumorske ćelije, pokazala i citoprotektivno dejstvo na limfocite, dok je jedinjenje **2.106** citotoksično u oba slučaja (**tabela 2.10**). Iako su u pitanju testovi različite vrste, bilo bi interesantno ispitati detaljni mehanizam dejstva ovih jedinjenja.

Tabela 2.10: Koncentracije ispitivanih jedinjenja koje dovode do 50% manjeg preživljavanja u kulturi ćelija

Struktura jedinjenja	IC ₅₀ (μM)±SD		
	FemX	HeLa	K562
<p>1</p>  <p>2.90</p>	53,88±7,68	74,70±5,81	30,85±8,47
<p>2</p>  <p>2.91</p>	48,40±11,57	60,13±5,23	28,25±8,47
<p>3</p>  <p>2.106</p>	39,91±7,82	76,16±3,12	44,34±9,53
<p>4</p>  <p>2.111</p>	33,59±10,10	31,52±5,68	17,49±1,18
Cisplatin	6,51±0,36	4,85±0,36	4,90±0,36

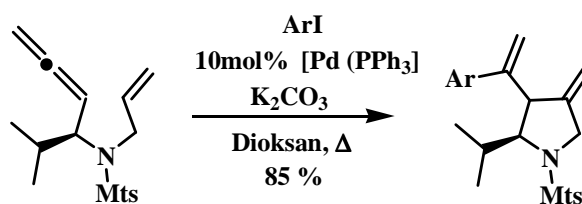
2.11. Sinteze pirolidinskih derivata

Pored navedenih anelacija, predmet našeg proučavanja bile su i reakcije koje bi vodile sintezi pirolidinskog prstena, kao i derivata kainske kiseline, prirodnog proizvoda morskog porekla sa izraženim dejstvom na centralni nervni sistem.¹³⁰ U literaturi su opisani različiti postupci za dobijanje kainske kiseline i njenih derivata (slika 2.48).¹³¹



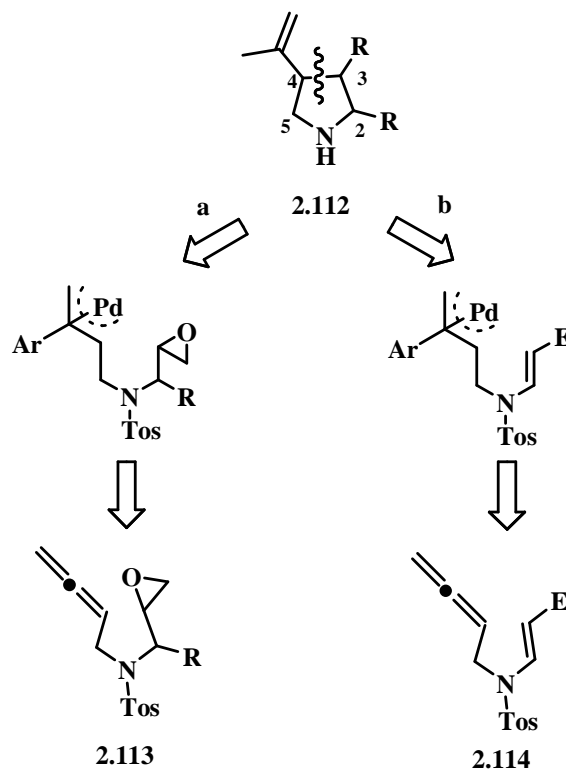
Slika 2.48: Kainska kiselina i kainoidi

Reakcije paladijumom katalizovane ciklizacije 1,2,7 triena su opisane u literaturi i predstavljaju efikasnu metodologiju za dobijanje različito supstituisanih pirolidinskih prstenova.¹³² Na shemi 2.82 predstavljena je jedna od reakcija ovog tipa.



Shema 2.82

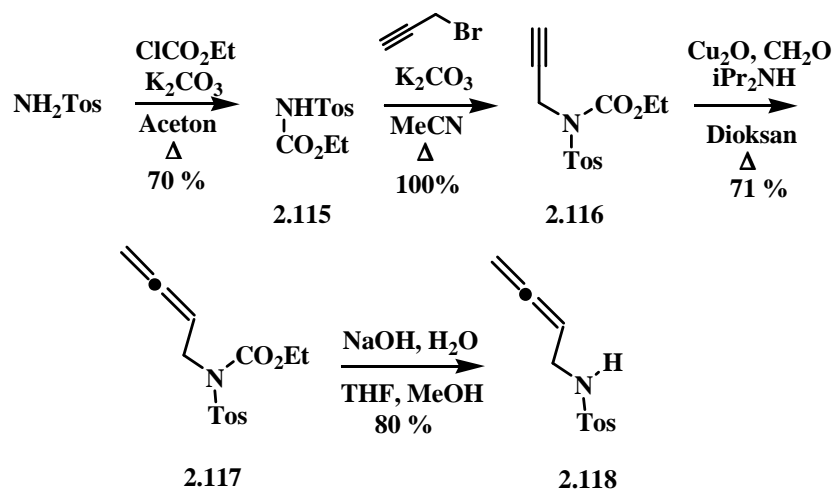
Na osnovu uspešno izvedenih sinteza ovog tipa, pretpostavljeno je da bi pristup koji je zasnovan na zatvaranju pirolidinskog prstena stvaranjem veza C-3–C-4 iz sličnih jedinjenja sa alenskom vezom mogao biti primenjen u sintezi kainoida (shema 2.83).



Shema 2.83

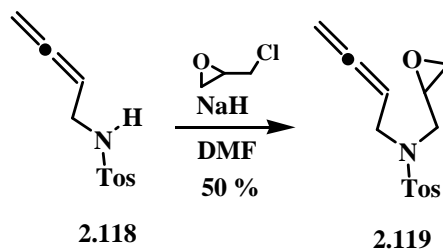
Sintetski put **a** zasnovan je na reakciji ciklizacije alenil-epoksidnog derivata.¹³³ Na taj način bilo bi moguće dobiti derivat sa primarnom alkoholnom grupom na C-3, dok bi položaj C-4 bio funkcionalizovan izopropenil-supstuent sa aril-grupom. Pristup **b** podrazumeva ciklizaciju alenskog derivata u čijem molekulu postoji dvostruka veza za koju je vezana elektron-akceptorska grupa. Na ovaj način bi ciklizacijom bilo moguće dobiti petočlani prsten pirolidinskog tipa, sa elektron privlačnom grupom u položaju C-3, a u C-4 bi, kao i kod pristupa **a**, bio uveden izopropenil-supstuent sa aril-grupom.

U cilju dobijanja prekursora koji bi poslužio kao model sistem za pristup **a**, najpre je sintetisan epoksi-alenski derivat. Reakcijom tozilamida sa etilhlor-formijatom sintetisan je karbamat **2.115**, čijim je propargilovanjem dobijen amid **2.116**. Uvođenjem alenske grupe i hidrolizom karbamata **2.117**¹³⁴ dobijen je alen **2.118** (shema 2.84).



Shema 2.84

Alkilovanjem alenilamida **2.118** pomoću epihlorhidrina u DMF dobijen je epoksi-alenski prekursor **2.119** (shema 2.85).

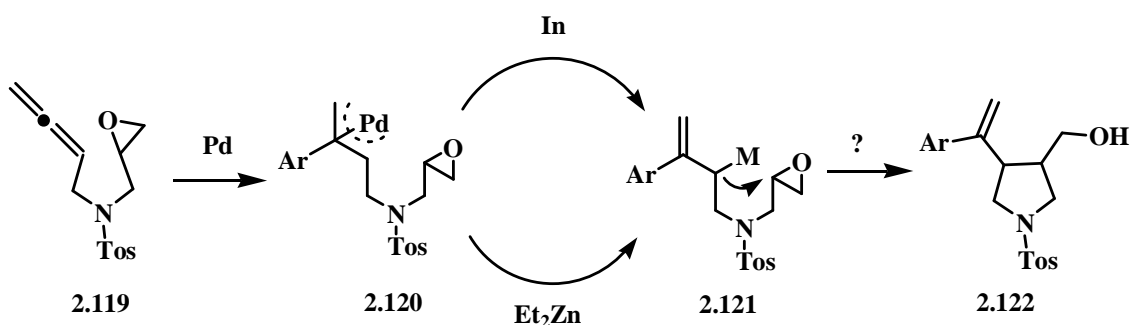


Shema 2.85

Poznato je da elektrofilna π -alil-Pd vrsta nastala iz alena procesom transmetalacije prelazi u nukleofilni intermedijer. Ovakve reakcije, praćene *umpolungom* opisane su u literaturi i veoma su primenljive u organskoj sintezi.¹³⁵

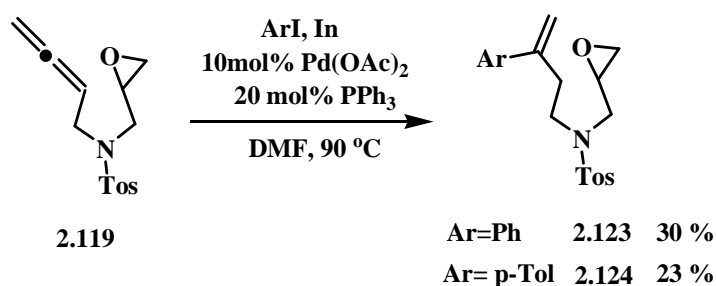
Reakcija epoksida sa nukleofilima često je primenjivana.¹³⁶ Pretpostavljeno je da bi nukleofilna vrsta **2.121** nastala *umpolungom* π -alil-Pd nastalog iz alena mogla reagovati uz

raskidanje C-O veze, pri čemu bi se dobio alkohol **2.122**, koji lako može biti dalje transformisan. Proces transmetalacije je moguće izvesti pomoću različitih reagenasa, npr. indijuma ili dietil-cinka (**shema 2.86**).¹³⁷



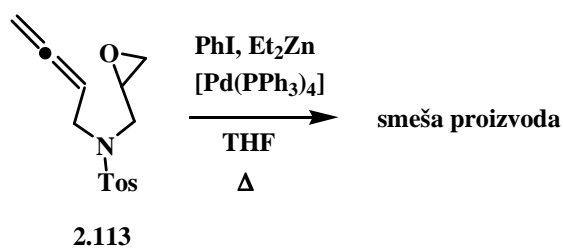
Shema 2.86

Prva reakcija ovog tipa izvedena je u prisustvu indijuma kao transmetalacionog agensa. Epoksi-alen **2.119**, pod reakcionim uslovima prikazanim na **shemi 2.87**, nije dao proizvod ciklizacije. Izolovan je samo proizvod **2.123**. Sličan rezultat dobijen je reakcijom epoksi-alena **2.119** sa *p*-tolil-jodidom, pri čemu je proizvod **2.124** izolovan u nešto nižem prinosu.



Shema 2.87

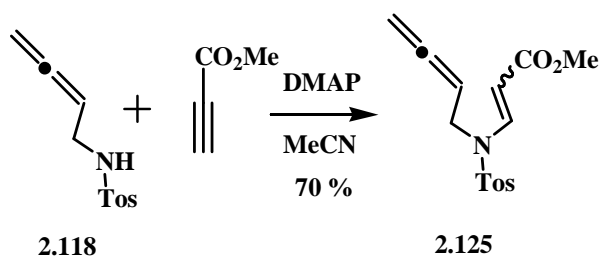
Reakcijom prekursora **2.119** u prisustvu dietil-cinka kao transmetalacionog agensa, dobijena je kompleksna smeša proizvoda, tako da se ne može sa sigurnošću tvrditi da li je došlo do nastanka ciklizacionog proizvoda (**Shema 2.88**).



Shema 2.88

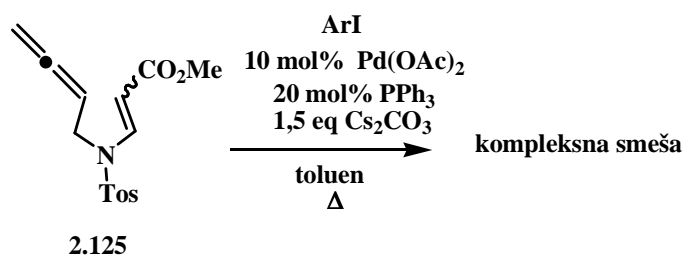
Zbog nedostatka vremena, reakcije ciklizacije epoksi-alena nisu dalje proučavane. Alternativni sintetski put (**b, shema 2.86**) podrazumevao je reakciju ciklizacije na model sistemu **2.125**, koji ima alensku funkcionalnost, i elektronprivlačnu grupu vezanu za dvostruku vezu.

Retrosintetski put **b** (**shema 2.83**) podrazumevao je ciklizaciju prekursora sa elektron privlačnom grupom vezanom za dvostruku vezu. Reakcijom *N*-tozilalenamida **2.118** sa metil-propiolatom u prisustvu DMAP dobijeno je jedinjenje **2.125** (**shema 2.89**).



Shema 2.89

Očekivano je da će prekursor **2.125** pod uslovima reakcije prikazanim na **shemi 2.90** dati ciklizacioni proizvod, međutim, izolovana je kompleksna smeša proizvoda, čija karakterizacija nije bila moguća.



Shema 2.90

Proučavanje reakcionih uslova nije dovelo do boljeg rezultata, jer ni u prisustvu slabije baze (K_2CO_3), drugog katalitičkog sistema [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$], kao i primenom različitih rastvarača (dioksan, THF) nije dobijen proizvod ciklizacije.

3. EKSPERIMENTALNI DEO

3.1. Opšti podaci

¹H NMR Spektri snimljeni su Varian Gemini 2000 instrumentom na 200 MHz i Bruker Avance III na 500 MHz. ¹³C NMR merenja rađena na istim instrumentima na 50, odnosno 125 MHz. Hemijska pomeranja (δ) data su u ppm u odnosu na TMS kao interni standard. Maseni spektri su snimljeni Agilent MSD TOF spektrometrom u kombinaciji sa Agilent 1200 HPLC uređajem, Agilent Technologies 5975C MS u kombinaciji sa Agilent Technologies 6890N GC, ili Thermo TSQ Quantum Access Max. Infracrveni spektri su snimljeni IR Thermo Scientific NICOLET iS10 (4950) uređajem. Prečišćavanje proizvoda reakcija izvršeno je fleš hromatografijom, pri čemu je korišćen silika-gel 60 (230-400 mesh). Reakcije su praćene hromatografijom na tankom sloju korišćenjem aluminijumskih ploča sa 0,25 mm silika-gela (Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck). Rastvarači korišćeni u reakcijama i za prečišćavanje proizvoda destilovani su pre upotrebe.

3.2. Eksperimentalni postupci i spektralni podaci

Opšti postupak za dobijanje halogenpropenil-i brombenzil- kvaternarnih soli

N-(2-Jodo-2-propenil)-izohinolinijum-bromid (2.1)

U rastvor izohinolina (470 mg, 3,60 mmol) u suvom acetonitrilu (10 mL) doda se jodpropenil-bromid (934 mg, 3,78 mmol) i smesa zagreva na 85 °C u toku 4 h. Nakon toga, rastvarač se udalji uparavanjem pod sniženim pritiskom, pri čemu ostaje smolasti ostatak, koji se prečišćava na sledeći način: pipetom se dodaje suvi etar, i dobijena suspenzija se meša; etar se udalji dekantovanjem i dodaje se nova porcija sve dok dok smolasta supstanca ne postane praškasta. Tragovi etra se uklone isparavanjem pod sniženim pritiskom. Dobijena je kvaternarna so **2.1** u vidu svetlosmeđe amorfne supstance (1,23 g, 90 %).

Kvaternarne soli dobijene na ovaj način uglavnom su korišćene u daljim reakcijama bez karakterizacije. Njihova struktura je indirektno potvrđena karakterizacijom jedinjenja dobijenih iz njih u narednoj fazi.

Opšti postupak za adiciju alil-Grignardovog reagensa na kvaternarne iminiju-soli

U dvogrli balon opremljen kondenzatorom odmeri se magnezijum u opiljcima (233 mg, 9,6 mmol) doda suvi etar (10 mL), i suspenzija meša u atmosferi azota. Kroz septum se dodaje rastvor alil-bromida (0,7 mL, 8 mmol) u suvom etru (20 mL). U slučaju burne reakcije neophodno je hladiti balon u ledenom kupatilu. Kvaternarna so (3 mmol) se doda u rastvor alilmagnezijum-bromida pod jakom strujom azota. Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi 1 h i prati tankoslojnom hromatografijom. Posle završetka reakcije, obrada reakcione smeše vrši se izlivanjem u zasićen rastvor amonijum-hlorida u ledenoj vodi. Etarski sloj se odvoji pomoću levka za odvajanje, a vodeni ekstrahuje dihlormetanom (3 x 20 mL). Kombinovani organski slojevi se suše anhidrovanim natrijum-sulfatom, rastvarač destiluje pod sniženim pritiskom. U reakciji izohinolinskih kvaternarnih soli

dobijeni enamin se ne prečišćava hromatografijom, već se kao sirov koristi u reakciji redukcije. Proizvod nastao adicijom Grignardovog reagensa na karbolinijum-so prečišćava se fleš hromatografijom.

Opšti postupak za redukciju enamina

Sirovi enamin (1 mol eq) se rastvori u metanolu (7 mL) i ohladi na 0 °C pomoću ledenog kupatila. U rastvor se doda NaBH₃CN (3 mol eq) i smesa zakiseli do pH~2 pomoću HCl konc. Smesa se spontano zagreje do sobne temperature i meša oko 3 h, posle čega se zaalkališe rastvorom NaOH (1 M vodeni rastvor) do pH~10. Smesa se ekstrahuje dihlormetanom, kombinovani organski slojevi se suše anhidrovanim natrijum-sulfatom, rastvarač ispari pod sniženim pritiskom. Sirovi ostatak se prečišćava fleš hromatografijom.

1-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-jodoalil)-izohinolin (2.3)

Dobijen po opštem postupku za adiciju alil-Grignardovog reagensa na kvaternarne iminijum-soli (str. 155) i opštem postupku za redukciju enamina (str. 156). Fleš hromatografijom (silika-gel, 98:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.3** (70 %) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{\max} : 2907, 2803, 1637, 1615, 1498, 1427, 1123, 903, 742 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,03 (m, 4H, ArH), 6,36 (dd, 1H, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, CI=CH₂), 6,03-5,95 (m, 1H, =CH), 5,86 (d, 1H, $J=1,0$ Hz, CI=CH₂), 5,04-4,99 (m, 2H, CHC=CH₂), 3,71 (dd, 1H, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=5,5$ Hz, H-1), 3,31 (d, 2H, $J=4,5$ Hz, CH₂CI=CH₂), 3,25-3,19 (m, 1H, H₂C-3), 2,87-2,82 (m, 1H, H₂C-4), 2,79-2,75 (m, 1H, H₂C-3), 2,64 (dt, 1H, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=4,5$ Hz, H₂C-4), 2,59-2,53 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 2,47-2,42 (m, 1H, CH₂CH=CH₂);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137,9; 136,7; 134,5; 128,9; 127,7; 126,3; 126,0; 115,9 (CHC=CH₂); 111,6 (IC=); 65,4(CH₂CI=CH₂); 61,1 (C-1); 43,3 (C-3); 40,7 (CH₂CH=CH₂); 25,2 (C-4);

***m/z* (EI)** 338,0; 298,0; 170,1; 130,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₁₅H₁₈IN [M+H]⁺ 340,05567; izmereno 340,05547.

Opšti postupak za sintezu diena

Smeša jodoalkena (0,7 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%), PPh₃ (20 mol%), K₂CO₃ (1,5 eq) u acetonitrilu (10 mL) se zagreva na 90 °C u atmosferi azota u toku 12 h. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom, a ostatak rastvori u dihlormetanu, ispere vodom, suši anhidrovanim Na₂SO₄ i filtrira. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela.

2,3,4,6,7,11b-Heksahidro-2,3-dimetilen-1H-pirido[2,1-a]izohinolin (2.4)

Dobijen po opštem postupku za sintezu diena (str. 157). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.4** (70 %) u vidu svetložute amorfne supstance, Tt=80-81 °C.

IR ν_{\max} : 2926, 2735, 1617, 1492, 1450, 1136, 1137, 732 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,10 (m, 4H, ArH), 5,16-5,15 (m, 2H, CH₂=C-2, CH₂=C-3), 4,87 (t, 1H, *J*=2,0 Hz, CH₂=C-2), 4,84 (brs, 1H, CH₂=C-3), 3,49 (d, 1H, *J*=13,0 Hz, H₂C-4), 3,44 (d, 1H, *J*=10,5 Hz, H-11b), 3,19-3,13 (m, 2H, H₂C-4, H₂C-7), 3,06-3,02 (m, 1H, H₂C-6), 2,92 (dd, 1H, *J*₁=14,0 Hz, *J*₂=3,0 Hz, H₂C-1), 2,77 (dt, 1H, *J*₁=16,0 Hz, *J*₂=3,0 Hz, H₂C-7), 2,57 (dt, 1H, *J*₁=4,0 Hz, *J*₂=11,0 Hz, H₂C-6), 2,40-2,34 (m, 1H, H₂C-1); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 145,5; 144,1; 137,5; 134,4; 128,9; 126,2; 125,8; 125,3; 109,7 (CH₂=); 109,4 (CH₂=); 62,3 (C-11b); 62,1 (C-4); 50,7 (C-6); 40,0 (C-1); 29,6 (C-7).

***m/z* (EI)** 211,1; 196,1; 182,1; 130,0; 115,0;

HRMS (ESI): izračunato za C₁₅H₁₇N [M+H]⁺ 212,14338; izmereno 212,14299.

Dietil(5,6,8,9,10,11,12,13,13a-nonahidro-10,11-diazaizohino[2,1-b]izohinolin)10,11-dikarboksilat (2.6)

U rastvor diena **2.4** (0,2 mmol) u suvom dihlormetanu (5,0 mL) doda se u atmosferi azota DEAD (1,0 eq, 0,2 mmol) na 0 °C i smesa meša 12 h na sobnoj temperaturi. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim

pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela. Fleš hromatografijom (silika-gel, etar) dobijen je proizvod **2.6** (66 %) u vidu žutog ulja.

IR ν_{max} : 2980, 1704, 1377, 1223, 1099, 755 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,17-7,12 (m, 4H, ArH), 4,35-4,25 (m, 2H, H_2C -12, H_2C -9), 4,20 (q, 4H, $J=7,0$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3,95-3,65 (m, 2H, H_2C -12, H_2C -9), 3,56 (dd, 1H, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, H-13a), 3,23-3,13 (m, 2H, H_2C -5, H_2C -8), 3,09-3,06 (m, 1H, H_2C -6), 3,03-3,00 (m, 1H, H_2C -8), 2,73 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, H_2C -5), 2,61-2,57 (m, 1H, H_2C -6), 2,56-2,51 (m, 1H, H_2C -13), 2,18-2,13 (m, 1H, H_2C -13), 1,25 (t, 6H, $J=7,0$ Hz, CH_3);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155,4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 137,3; 134,2; 128,9; 126,2; 126,1; 125,2; 62,4 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 58,9 (C-13a) 55,7 (C-8); 50,9 (C-6); 45,7 (C-12); 44,0 (C-9); 34,2 (C-13) 29,3 (C-5); 14,6 (CH_3) 14,3 (CH_3);

m/z (ESI) 386,2; 340,2; 210,0; 196,1; 132,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,20743, izmereno 386,20694.

Opšti postupak za sintezu cikloadukata (Diels-Alderova reakcija)

Smeša diena (0,2 mmol) i dienofila (1,2 eq, 0,24 mmol) u toluenu (5 mL) zagreva se u toku 2 h na temperaturi 110 °C u atmosferi azota. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela.

Dimetil-5,6,8,9,12,13,13a-heptahidro-izohino[2,1-*b*]izohinolin-10,11-dikarboksilat (2.7)

Dobijen po opštem postupku za sintezu cikloadukata Diels-Alderovom reakcijom (str. 158). Fleš hromatografijom (silika-gel, 95:5 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.7** (90 %) u vidu bledežute amorfne supstance, $T_t=121-124$ °C

IR ν_{max} : 2950, 1716, 1433, 1267, 1196, 1068, 736 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,17-7,10 (m, 4H, ArH), 3,79 (s, 3H, COOCH_3), 3,78 (s, 3H, COOCH_3), 3,58 (dd, 1H, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, H-13b), 3,22 (brd, 1H, $J=16,0$ Hz, H_2C -8), 3,17-3,14 (m, 1H, H_2C -5), 3,09 (dd, 1H, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=4,0$ Hz, H_2C -6), 3,01-2,99

(m, 1H, $\underline{\text{H}_2\text{C-8}}$) 2,98-2,91 (m, 4H, $\underline{\text{H}_2\text{C-9}}$, $\underline{\text{H}_2\text{C-12}}$), 2,73 (brd, 1H, $J=16,0$ Hz, $\underline{\text{H}_2\text{C-5}}$), 2,59-2,55 (m, 1H, $\underline{\text{H}_2\text{C-6}}$), 2,53-2,49 (m, 1H, $\underline{\text{H}_2\text{C-13}}$), 2,19 (t, 1H, $J=11,0$ Hz, $\underline{\text{H}_2\text{C-13}}$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168,3 ($\underline{\text{C=O}}_{\text{estar}}$); 168,1 ($\underline{\text{C=O}}_{\text{estar}}$); 137,6; 134,2; 132,8; 131,8; 128,8; 126,1; 125,9; 125,2; 123,2; 122,9; 59,2 (C-11b); 58,0 (C-8); 52,2 (2C, COOCH_3); 50,8 (C-6); 36,7 (C-13); 32,2 (C-12); 30,1 (C-9); 29,3 (C-5).

m/z (ESI): 354,0; 322,0; 184,1; 132,0; 117,0;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,16998, izmereno 354,16918.

6,7-Dimetoksi-*N*-(2-jod-2-propenil)-izohinolinijum-bromid (2.8)

Dobijen po opštem postupku za sintezu kvaternarnih soli (str. 155) u vidu bele amorfne supstance (96 %), $T_t > 270$ °C

1-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-jodoalil)-6,7-dimetoksizohinolin (2.9)

Dobijen po opštem postupku za adiciju alil-Grignardovog reagensa na iminijum-soli (str. 155) i redukciju enamina (str. 156). Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v petroletar-etilacetat) dobijen je proizvod **2.9** (60 %) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{max} : 2932, 1511, 1225, 1105, 900 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H, ArH), 6,67 (s, 1H, ArH), 6,51-6,48 (m, 2H, $=\underline{\text{CH}_2}$), 5,83 (m, 1H, CH_{vinit}), 5,21-5,16 (m, 2H, $=\underline{\text{CH}_2}$), 4,43 (s, 1H, H-1), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,87 (s, 6H, OCH_3), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,12 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$), 2,66 (s, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 149,4; 148,0; 139,6; 131,9; 121,1; 120,7; 120,6; 111,1; 111,0; 61,7; 60,9; 43,5; 39,6; 21,9.

m/z (EI) 399,1; 359,0; 321,1; 273,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{INO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400,07680; izmereno 400,07774.

2,3,4,6,7,11b-Heksahidro-9,10-dimetoksi-2,3-dimetilen-1H-pirido[2,1-a]izohinolin

(2.10)

Dobijen po opštem postupku za sintezu diena (str. 157). Fleš hromatografijom (silika-gel, 65:35 v/v petroletar-etil-acetat) dobijen je proizvod **2.10** (61 %) u vidu svetložute amorfne supstance, Tt=65-67 °C.

IR ν_{\max} : 1510, 1257, 1227, 1130, 1021 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,67 (s, 1H, H-11), 6,59 (s, 1H, H-8), 5,16-5,15 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-2$, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-3$), 4,87 (t, 1H, $J=2,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-2$), 4,84 (s, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-3$), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,48 (d, 1H, $J=13,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-4$), 3,36 (d, 1H, $J=10,5$ Hz, H-11b), 3,14 (d, 1H, $J=10,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-4$), 3,12-3,00 (m, 2H, H-7, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,86 (dd, 1H, $J_1=13,5$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-1$), 2,67 (dt, 1H, $J_1=15,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-7$), 2,55 (td, 1H, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=4,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,39-2,35 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}-1$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 147,5;147,2;145,4; 144,1; 129,4; 126,6; 111,4 (C-8); 109,7 (C-2'); 109,4 (C-3'); 108,5 (C-11); 62,0 (C-11b); 61,9 (C-4); 56,0 (OCH_3); 55,8 (OCH_3); 50,8 (C-6); 40,1 (C-1); 29,2 (C-7).

m/z (EI) 270,1; 256,1; 240,1; 190,0;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ [M^++H] 272,16451, izmereno 272,16501.

N-(2-brom-2-propenil)-3-metil-izohinolinijum bromid (2.11)

Dobijen po opštem postupku za sintezu kvaternarnih soli (str. 155) u vidu svetložute amorfne supstance (93 %).

1-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-bromoalil)-6-metil-izohinolin (2.12)

Dobijen po opštem postupku za adiciju alil-Grignardovog reagensa na iminijum-soli (str. 153) i redukciju enamina (str. 154). Fleš hromatografijom (silika-gel, 98:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.12** (70 %) u vidu bleđožutog ulja.

IR ν_{\max} : 1636, 1091, 1070, 892, 741 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,15-7,13 (m, 2H, ArH), 7,09-7,07 (m, 2H, ArH), 5,87 (q, 1H, $J=1,5$ Hz, $\text{CBr}=\text{CH}_2$), 5,81-5,73 (m, 1H, $=\text{CH}$), 5,53 (q, 1H, $J=1,5$ Hz, $\text{CBr}=\text{CH}_2$), 4,97-4,91 (m, 2H, $\text{CHC}=\text{CH}_2$), 3,89 (t, 1H, $J=6,5$ Hz, H-1), 3,52 (t, 2H, $J=1,5$ Hz, CH_2),

2,96-2,89 (m, 1H, H-3), 2,67-2,65 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2$), 2,53-2,47 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-4}$), 2,43-2,37 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-4}$), 1,21 (d, 3H, $J=6,5$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138,3; 136,1; 135,8; 133,3; 127,6; 126,7; 126,2; 125,8; 117,2 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 116,4 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 63,7 (C-1); 62,4 (CH_2 alil); 53,3 (C-3); 43,2 (C-4); 36,7 (CH_2 alil); 22,4 (CH_3);

m/z (EI) 264,1; 200,1; 159,1; 144,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,08519; izmereno 306,08593.

2,3,4,6,7,11b-Heksahidro-6-metil-2,3-dimetilen -1H-pirido[2,1-a] izohinolin (2.13)

Dobijen po opštem postupku za sintezu diena (str. 157). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.13** (70 %) u vidu tamnožutog ulja.

IR ν_{max} : 2962, 2891, 2769, 1639, 1494, 1081, 893, 731 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, ArH), 7,18-7,12 (m, 2H, ArH), 7,06 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, ArH), 5,17 (dt, 2H, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4,87 (s, 2H, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3,85 (d, 1H, $J=12,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-4}$), 3,46 (d, 1H, $J=11,5$ Hz, H-11b), 3,01 (dd, 1H, $J_1=14,0$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-1}$), 2,88 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=11,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-7}$), 2,80 (dt, 1H, $J_1=12,0$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-4}$), 2,68 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-7}$), 2,62-2,57 (m, 1H, H-6), 2,39 (m, 1H), 1,28 (d, 3H, $J=6,0$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144,9 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$); 144,2 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$); 137,3; 134,8; 128,3; 126,1; 125,8; 125,0; 109,7 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 109,5 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 63,5 (C-11b); 56,6 (C-4); 54,2 (C-6); 40,8 (C-1); 38,6 (C-7); 20,3 (CH_3);

m/z (EI) 225,1; 210,0; 146,1; 118,1; 107,0; 91,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226,15903; izmereno 226,16004.

Dimetil-5,6,8,9,12,13,13a-heptahidro-2,3-dimetoksi-izohino[2,1-b]izohinolin-10,11-dikarboksilat (2.14)

Dobijen po opštem postupku za sintezu cikloadukata Diels-Alderovom reakcijom (str. 158). Fleš hromatografijom (silika-gel, 7:3 v/v etil-acetat-petroletar) dobijen je proizvod **2.14** (80 %) u vidu bele amorfne supstance, $T_t=170$ °C

IR ν_{max} : 1711, 1517, 1280, 1256, 1070, 781 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,63 (s, 1H, H-4), 6,59 (s, 1H, H-5), 3,86 (s, 3H, COOCH₃), 3,79 (s, 6H, OCH₃), 3,52 (m, *J*₁=10,5 Hz, *J*₂=3,5 Hz, H-13a), 3,22 (d, 1H, *J*=15,0 Hz, H₂C-8), 3,11-3,06 (m, 2H, H₂C-5, H₂C-6), 3,00-2,95 (m, 5H, H₂C-9, H₂C-12, H₂C-8), 2,63 (d, 1H, *J*₁=16,0 Hz, H₂C-5), 2,58-2,52 (m, 1H, H₂C-6), 2,46 (brd, 1H, *J*=16,0 Hz, H₂C-13), 2,21-2,15 (m, 1H, H₂C-13);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168,3 (C=O_{estar}); 168,2 (C=O_{estar}); 147,5; 147,4; 132,7; 132,0; 129,5; 126,5; 123,1; 122,9; 111,3; 108,3; 58,9 (C-13a); 58,0 (C-8); 56,0 (OCH₃); 55,8 (OCH₃); 52,2 (2C, COOCH₃); 51,0 (C-6); 36,9 (C-13); 32,3 (C-12); 30,2 (C-9); 28,9 (C-5).

m/z (EI) 268,1; 210,1; 136,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₂₃H₂₇NO₆ [M+H]⁺ 414,19111, izmereno 414,19005.

Dimetil-5,6,8,9,12,13,13a-heptahidro-6-metil-izohino[2,1-*b*]izohinolin-10,11-dikarboksilat (2.15)

Dobijen po opštem postupku za sintezu cikloadukata Diels-Alderovom reakcijom (str. 158). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.15** (60 %) u vidu bleđožute amorfne supstance, Tt=157-160 °C.

IR: 2948, 1718, 1439, 1273, 1067, 737 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,13 (m, 3H, ArH), 7,07 (d, 1H, *J*=7,5 Hz, ArH), 3,79 (s, 3H, COOCH₃), 3,79 (s, 3H, COOCH₃), 3,65 (brd, 1H, *J*=11,0 Hz, H-13b), 3,49 (brd, 1H, *J*=15,5 Hz, H₂C-8), 3,03-2,89 (m, 4H, H₂C-9, H₂C-12), 2,87-2,84 (m, 1H, H₂C-5), 2,80-2,77 (brd, 1H, *J*=15,5 Hz, H₂C-8), 2,69 (dd, 1H, *J*₁=16,0 Hz, *J*₂=3,0 Hz, H₂C-5), 2,62-2,58 (m, 1H, H-6), 2,54 (brd, 1H, *J*=16,0 Hz, H₂C-13), 2,23 (t, 1H, *J*=13,0 Hz, H₂C-13);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168,3 (C=O_{estar}); 168,1 (C=O_{estar}); 137,4; 134,4; 132,9; 131,8; 128,2; 126,0; 125,9; 125,1; 123,2; 123,0; 60,3 (C-13b); 53,9 (C-6); 53,8 (C-8); 52,2 (2C, COOCH₃); 38,5 (C-5); 37,7 (C-13); 32,2 (C-12); 30,4 (C-9); 20,1 (CH₃).

m/z (ESI): 368,1; 146,1; 129,1; 117;

HRMS (ESI): izračunato za C₂₂H₂₅NO₄ [M+H]⁺ 368,18563; izmereno 368,18474.

Diels-Alderova reakcija sa metil-propiolatom

Smeša diena **2.4** (159 mg, 0,75 mmol) i metil-propiolata (127 mg, 1,5 mmol) u toluenu (5 mL) zagreva u toku 12 h na temperaturi 110 °C u atmosferi azota. Posle 6 h zagrevanja, doda se još 2,0 eq metil-propiolata. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Posle uparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava flash hromatografijom na koloni silika-gela. Fleš hromatografijom (silika-gel, 7:3 v/v etar-petroletar) dobijeni su proizvodi **2.16** i **2.17** (76 %) u odnosu 1:1.

Metil-5,6,8,9,12,13,13a-heptahidro-izohino[2,1-*b*]izohinolin-11-karboksilat (2.16)

Izolovan u vidu žutog ulja koje očvršćava hlađenjem, Tt=63-65 °C

IR ν_{\max} : 2948, 1717, 1434, 1255, 726 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,10 (m, 4H, ArH), 6,99-6,98 (m, 1H, H-10), 3,76 (s, 3H, COOCH_3), 3,59 (dd, 1H, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, H-13a), 3,22-3,16 (m, 2H, H_2C -8, H_2C -5), 3,10 (ddd, 1H $J_1=11,0$ Hz, $J_2=5,5$ Hz, $J_3=1,5$ Hz, H_2C -6), 3,00 (brd, 1H, $J=15,0$ Hz, H_2C -8), 2,86-2,81 (m, 4H, H_2C -12, H_2C -9), 2,73 (brd, 1H, $J=15,0$ Hz, H_2C -5), 2,59-2,54 (m, 2H, H-13, H_2C -6), 2,24-2,19 (m, 1H, H_2C -13);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167,3 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 137,8; 135,8 (C-10); 134,3; 128,8; 127,7; 126,1; 126,0; 125,3; 124,9; 122,5; 59,4 (C-13a); 58,4 (C-8); 51,6 (COOCH_3); 50,9 (C-6); 37,2 (C-13); 29,9 (C-9); 29,8 (C-12); 29,4 (C-5).

m/z (ESI): 296,1; 264,1; 236,1; 220,1; 217,1; 144,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296,16451, izmereno 296,16488.

Metil-5,6,8,9,12,13,13a-heptahidro-izohino[2,1-*b*]izohinolin-10-karboksilat (2.17)

Izolovan u vidu žutog ulja koje očvršćava hlađenjem, Tt=110-116 °C

IR ν_{\max} : 2950, 1717, 1653, 1435, 1253, 724 cm^{-1}

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,36 (m, 1H, ArH), 7,18-7,10 (m, 3H, ArH), 7,01-6,99 (m, 1H, H-11), 3,76 (s, 3H, COOCH_3), 3,58 (dd, 1H, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, H-13a), 3,23 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, H_2C -8), 3,21-3,15 (m, 1H, H_2C -5), 3,09 (ddd, 1H, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=5,6$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, H_2C -6), 3,02 (brd, 1H, $J=16,5$ Hz, H_2C -8), 2,91-2,77 (m, 4H, H-9, H_2C -12),

2,73 (brd, 1H, $J=16,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-5}$), 2,57 (td, 1H, $J_1=11,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-6}$), 2,51 (brd, 1H, $J=16,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-13}$), 2,18 (t, 1H, $J=14,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-13}$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167,3 ($\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{estar}}$); 137,9; 136,4; (C-11); 134,4; 128,8; 127,3; 126,0; 125,9; 125,2; 124,5; 122,9; 59,4 (C-13a); 58,7 (C-8); 51,6 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 50,9 (C-6); 36,9 (C-13); 31,9 (C-12); 29,4 (C-5); 27,9 (C-9);

m/z (ESI): 296,1; 184,1; 132,1; 117,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296,16451, izmereno 296,16451.

(2.18a)

Dobijen po opštem postupku za sintezu cikloadukata Diels-Alderovom reakcijom (str. 158). Fleš hromatografijom (silika-gel, etar) dobijen je proizvod **2.18a** (60 %) u vidu amorfne supstance, $T_t=135-139$ °C

IR ν_{max} : 2903, 1704, 1496, 1378, 1151, 738 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,41 (m, 2H, ArH), 7,37-7,34 (m, 1H, ArH), 7,25-7,22 (m, 2H, ArH), 7,15-7,01 (m, 4H, ArH), 3,54 (dd, 1H, $J_1=10,2$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, H-13a), 3,28-3,27 (m, 2H, H-10, H-11), 3,22 (d, 1H, $J=16,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-8}$), 3,12-3,07 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-8}$, $\underline{\text{H}}_2\text{C-5}$), 3,02 (ddd, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=5,5$ Hz, $J_3=2,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-6}$), 2,69 (brd, 1H, $J=16,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-5}$), 2,60-2,57 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-13}$), 2,54-2,38 (m, 6H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-13}$, $\underline{\text{H}}_2\text{C-12}$, $\underline{\text{H}}_2\text{C-6}$, $\underline{\text{H}}_2\text{C-9}$), 2,25-2,22 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-13}$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 179,0 ($\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{imid}}$); 178,8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{imid}}$); 137,4; 134,4; 132,1; 129,1; 128,8; 128,5; 127,9; 127,4; 126,6; 126,1; 125,9; 125,3; 59,0 (C-13a); 58,8 (C-8); 50,5 (C-6); 39,5 (C-11); 39,3 (C-10); 37,3 (C-13); 29,4 (C-5); 28,4 (C-12); 26,8 (C-9).

m/z (ESI): 385,2; 383,2; 170,1; 132,1; 117,1; 105,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,19105; izmereno 385,19108.

(2.18b)

Flash hromatografijom (silika-gel, etar) dobijen je proizvod **2.18b** (24 %) u vidu žutog ulja koje očvršćava hlađenjem, $T_t=160-163$ °C

IR ν_{max} : 2916, 1703, 1495, 1371, 1172, 738 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,37 (m, 4H', ArH), 7,23-7,09 (m, 5H, ArH), 3,45-3,43 (m, 1H, H-13a), 3,34-3,27 (m, 3H, H-8, H-10, H-11), 3,18-3,12 (m, 1H, H-5), 3,08-3,05 (m, 1H, H-6). 3,03-2,99 (m, 1H, H-8), 2,72 (d, 1H, $J=16,0$ Hz, H-5), 2,62-2,58 (m, 1H, H-12), 2,57-2,53 (m, 2H, H-6, H-9), 2,44-2,41 (m, 2H, H-9, H-12), 2,32-2,31 (m, 1H, H-13);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 179,2 ($\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{imid}}$); 179,1 ($\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{imid}}$); 137,4; 134,2; 132,0; 129,2; 128,8; 128,7; 128,4; 128,1; 126,4; 126,2; 126,1; 125,4; 59,5 (C-13a); 58,6 (C-8); 50,9 (C-6); 40,1 (C-11); 39,4 (C-10); 38,1 (C-13); 30,3 (C-5); 29,4 (C-12); 28,9; 26,8 (C-9).

***m/z* (ESI):** 385,2; 170,1; 132,1; 117,1; 105,1; 77,2;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,19105; izmereno 385,19261.

(2.19a)

Dobijen po opštem postupku za sintezu cikloadukata Diels-Alderovom reakcijom (str. 158). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.19a** (63 %) u vidu bleđožute amorfne supstance, $T_t=172-173$ °C.

IR ν_{max} : 1702, 1497, 1385, 1194, 735 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (t, 2H, $J=7,5$ Hz, ArH), 7,37-7,34 (m, 1H, ArH), 7,26-7,23 (m, 2H, ArH), 7,16-7,13 (m, 3H, ArH), 7,06 (d, 1H, $J=6,0$ Hz, ArH), 3,60 (brd, 1H, $J=10,0$ Hz, H-13a), 3,46 (d, 1H, $J=16,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-8$), 3,29-3,24 (m, 2H, H-10, H-11), 2,90-2,85 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-8$), 2,82-2,79 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-5$), 2,69-2,66 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-5$), 2,65-2,54 (m, 3H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-6$, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-12$, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-13$), 2,48-2,45 (m, 3H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-9$, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-12$), 2,27 (t, 1H, $J=13,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-13$), 1,24 (d, 3H, $J=6,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 179,1 ($\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{imid}}$); 178,8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{imid}}$); 137,5; 134,5; 132,1; 129,1; 128,5; 128,2; 127,7; 127,2; 126,7; 125,9; 125,2; 60,1 (C-13a); 54,4 (C-8); 53,9 (C-6); 39,3 (C-11); 39,1 (C-10); 38,4 (C-13); 38,3 (C-5); 28,0 (C-12); 26,9 (C-9); 20,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

***m/z* (ESI):** 399,2; 146,1; 129,1; 117;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399,20670; izmereno 399,20770.

(2.19b)

Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.19b** (10 %) u vidu narandžastog ulja koje očvršćava hlađenjem, Tt=85-88 °C.

IR ν_{\max} : 1704, 1496, 1379, 1020, 798, 739 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,38 (m, 4H, ArH), 7,23-7,05 (m, 5H, ArH), 3,59 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,51 (dd, 1H, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, H-13a), 3,35-3,26 (m, 2H, H-10, H-11), 2,87-2,80 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-5$, $\text{H}_2\text{C}-8$), 2,68 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$), 2,62-2,54 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}-6$, $\text{H}_2\text{C}-9$, $\text{H}_2\text{C}-12$, $\text{H}_2\text{C}-13$), 2,44-2,40 (m, 3H), 1,28 (d, 3H, $J=6,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-9$, $\text{H}_2\text{C}-12$, $\text{H}_2\text{C}-13$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 179,2 ($\text{C}=\text{O}_{\text{imid}}$); 179,1 ($\text{C}=\text{O}_{\text{imid}}$); 137,3; 134,3; 132,0; 129,2; 129,0; 128,6; 128,3; 128,2; 128,1; 126,7; 126,4; 126,1; 126,0; 125,3; 60,5 (C-13a); 54,4 (C-8); 53,9 (C-6); 40,1 (C-11); 39,4 (C-10); 39,0 (C-13); 38,5 (C-5); 28,8 (C-12); 26,9 (C-9); 20,1 (CH_3).

m/z (ESI): 399,1; 397,2; 146,1; 129,1; 117,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399,20670, izmereno 399,20765.

Sinteza cijano-derivata

Smeša diena **2.4** (107 mg, 0,8 mmol) i hlorakrilonitrila (1,5 eq, 1,2 mmol) u toluenu (5 mL) zagreva se 14 h na temperaturi 110 °C u atmosferi azota. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Posle 12 h zagrevanja doda se jos 1 eq hlorakrilonitrila. Kada je reakcija završena, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod se ne prečišćava hromatografijom već se kao takav koristi u sledećoj fazi.

Smesi sirovih cikloadukata (151 mg, 0,5 mmol) rastvorenih u DMSO (1,0 mL) u atmosferi azota doda se topao rastvor kalijum-hidroksida (70 mg, 2,5 eq) u vodi (0,5 mL). Smesa se meša 48 h na sobnoj temperaturi. Reakcionoj smeši se doda etar (30 mL) i smesa ispere sa malo vode. Kombinovani etarski slojevi se suše anhidrovanim natrijum-sulfatom, sušilo udalji filtracijom, rastvarač ispari pod sniženim pritiskom, a sirovi ostatak prečišćava hromatografijom. Fleš hromatografijom (silika-gel, 1:1 v/v petroletar-etar) dobijeni su proizvodi **2.26** i **2.27** (48 %) u vidu žutog ulja.

5,6,8,11,12,13, 13a-Heptahidro-10-cijano-izohino[2,1-*b*]izohinolin (2.22)

IR ν_{\max} : 2206, 1583, 1427, 908, 736 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,11 (m, 4H, ArH), 6,49 (s, 1H, H-9), 3,57 (dd, 1H, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, H-13a), 3,86 (d, 1H, $J=17,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,19-3,15 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-5$, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,083 (ddd, 1H, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=5,5$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,75-2,67 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-5$, $\text{H}_2\text{C}-13$), 2,58 (td, 1H, $J_1=11,5$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,45-2,40 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-11$), 2,25-2,21 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C}-12$, $\text{H}_2\text{C}-13$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141,1 (C-9); 137,2; 135,1; 134,3; 128,9; 126,3; 126,1; 125,3; 125,2; 119,8 (CN); 105,8 (C-10); 59,1 (C-13a); 58,8 (C-8); 50,7 (C-6); 35,3 (C-13); 29,4 (C-5); 24,8 (C-12); 23,8 (C-11);

m/z (ESI) 263,0; 235,0; 117,2; 105,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263,15428, izmereno 263,15329.

5,6,8,9,10,13,13a-Heptahidro-11-cijano-izohino[2,1-*b*]izohinolin (2.23)

IR ν_{\max} : 2205, 1588, 1423, 1129, 737 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,11 (m, 4H, ArH), 6,49 (s, 1H, H-12), 3,55 (dd, 1H, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, H-13a), 3,35 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,20-3,11 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-5$, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,09-3,07 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,75-2,67 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-5$, $\text{H}_2\text{C}-13$), 2,59 (dt, 1H, $J_1=11,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,42 (t, 2H, $J=9,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-9$), 2,37-2,32 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}-13$), 2,27 (t, 2H, $J=9,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-10$)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138,9 (C-12); 137,2; 136,0; 134,2; 128,9; 126,2; 126,0; 125,3; 125,2; 119,8 (CN); 105,5 (C-11); 58,8 (C-13a); 56,8 (C-8); 50,9 (C-6); 38,0 (C-13); 29,3 (C-5); 26,7 (C-10); 23,8 (C-9);

m/z (ESI) 263,0; 117,2; 105,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263,15428, izmereno 263,15430.

Opšti postupak za sintezu tetrahidroprotoberberina

Smeša cikloadukta (0,1 mmol) i MnO_2 (2,2 mmol, ~5 eq w/w) u suvom dihlormetanu (20 mL) meša se i zagreva na 40 °C u toku 30 min. Reakciona smeša se

razblaži dihlormetanom i filtrira kroz sloj celita. Celit se ispira dihlormetanom dok filtrat ne postane bezbojan. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela.

Dimetil-5,6,8,13,13a-pentahidro-izohino[2,1-*b*]izohinolin-10,11-dikarboksilat (2.24)

Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.24** (63 %) u vidu žutog ulja koje očvršćava hlađenjem, Tt=108-110 °C.

IR ν_{\max} : 1720, 1433, 1292, 1129, 738 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (s, 1H, H-12), 7,48 (s, 1H, H-9), 7,25-7,14 (m, 4H, ArH), 4,08 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,90 (s, 6H, COOCH_3), 3,75 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,70 (dd, 1H, $J_1=11,5$ Hz, $J_2=4,0$ Hz, H-13a), 3,41 (dd, 1H, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=4,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-13$), 3,23-3,16 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-5$, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,95 (dd, 1H, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=11,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-13$), 2,80-2,76 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}-5$), 2,69-2,64 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}-6$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168,1 (C=O); 167,9 (C=O); 138,4; 138,0; 137,1; 134,4; 130,0; 129,4; 129,3; 128,9; 126,9; 126,4; 126,2; 125,4; 59,3 (C-13a); 58,0 (C-8); 52,6 ($2\times\text{CH}_3$); 50,9 (C-6); 36,5 (C-13); 29,4 (C-5).

m/z (ESI) 352,1; 130,1; 117,1; 103,1;

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352,15433; izmereno 352,15493

Opšti postupak za sintezu oksoprotoberberina

I metoda: Smeša cikloadukta (0,1 mmol) i MnO_2 (10 mmol) u 1,4-dioksanu (20 mL) meša se na 70 °C (temperatura uljanog kupatila) tokom 72 h. Reakciona smeša se razblaži etil-acetatom i filtrira kroz sloj celita. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela.

II metoda: Smeša cikloadukta (0,1 mmol) i MnO_2 (10 mmol, ~23 eq w/w) u suvom dihlormetanu (20 mL) meša se i zagreva na 40 °C u toku 24 h. Reakciona smeša se razblaži dihlormetanom i filtrira kroz sloj celita. Celit se ispere i etrom. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela.

Dimetil-5,6,8-trihidro-8-okso-izohino[2,1-*b*]izohinolin-10, 11-dikarboksilat (2.25)

Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.25** (70 %) u vidu žutih iglica $T_t=178-180$ °C.

IR ν_{\max} : 1729, 1712, 1645, 1620, 1293, 1161, 772 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H, H-9), 7,84-7,82 (m, 1H, H-1), 7,79 (s, 1H, H-12), 7,41 (m, 2H, H-2, H-3), 7,31 (m, 1H, H-4), 7,03 (s, 1H, H-13), 4,38 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-6$), 3,97 (s, 3H, COOCH_3), 3,95 (s, 3H, COOCH_3), 3,05 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168,4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$), 166,5 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$), 161,3 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amid}}$), 140,6; 138,7; 136,4; 135,7; 130,5; 130,2; 129,5; 128,1; 127,7; 127,4; 126,7; 125,4; 125,1; 101,8 (C-13); 52,9 (CH_3); 52,6 (CH_3); 39,9 (C-6); 28,3 (C-5).

m/z (ESI) 364,1; 332,1; 317,1; 290,1; 230,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,11795, izmereno 364,11783.

Dimetil-5,6,8-trihidro-2,3-dimetoksi-8-okso-izohino[2,1-*b*]izohinolin-10, 11-dikarboksilat (2.26)

Dobijen po opštem postupku za sintezu oksoprotuberberina (str. 168). Fleš hromatografijom (silika-gel, 1:1 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.26** (50 %) u vidu žutih iglica, $T_t=220$ °C.

IR ν_{\max} : 1709, 1563, 1514, 1241, 1046, 787 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (s, 1H, H-9), 7,78 (s, 1H, H-12), 7,25 (s, 1H, H-1), 6,88 (s, 1H, H-13), 6,76 (s, 1H, H-4), 4,36 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-6$), 3,99 (s, 3H, OCH_3), 3,96 (s, 3H, COOCH_3), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 3,94 (s, 3H, COOCH_3), 2,97 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168,5 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 166,6 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 161,4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amid}}$); 151,1 (C-2); 148,7 (C-3); 140,6; 138,9; 136,4; 130,6 (C-9); 129,3; 126,8; 126,4 (C-12); 124,6; 121,5; 110,5 (C-4); 108,1 (C-1); 100,4 (C-13); 56,3 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 52,9 (COOCH_3); 52,6 (COOCH_3); 39,9 (C-6); 27,8 (C-5).

m/z (EI) 355,1; , 298,9; 281,1; 263,1; 207,0;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,13908, izmereno 424,13949

Dimetil-5,6,8-trihidro-6-metil-8-okso-izohino[2,1-*b*]izohinolin-10, 11-dikarboksilat

(2.27)

Dobijen po opštem postupku za sintezu oksoprotoberberina (str. 168). Fleš hromatografijom (silika-gel, 85:15 v/v etar-dihlormetan) dobijen je proizvod **2.27** (36 %) u vidu svetložute amorfne supstance, Tt=95-96 °C

IR ν_{\max} : 1715, 1620, 1433, 1285, 1225, 1228, 766 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H, H-9), 7,82 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, H-12), 7,79 (s, 1H, H-1), 7,44-7,38 (m, 2H, H-2, H-3), 7,29 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, H-4), 7,03 (s, 1H, H-13), 5,64-5,59 (m, 1H, H-6), 3,97 (s, 3H, COOCH_3), 3,94 (s, 3H, COOCH_3), 3,28 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=5,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$), 2,88 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$), 1,18 (d, 3H, $J=6,5$ Hz, CH_3);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168,4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 166,6 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 160,8 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amid}}$); 139,6; 138,7; 136,3; 133,3; 130,5; 130,4; 129,3; 128,9; 127,6; 127,3; 126,7; 125,3 (C-1); 125,2 (C-12); 101,9 (C-13); 52,9 (COOCH_3); 52,6 (COOCH_3); 45,2 (C-6); 34,3 (C-5); 17,5 CH_3).

m/z (ESI): 378,1; 378,1; 346,1; 316,1; 302,0; 231,0;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378,13360, izmereno 378,13485

Metil-5,6,8-trihidro-8-okso-izohino[2,1-*b*]izohinolin-11-karboksilat (2.28)

Dobijen po opštem postupku za sintezu oksoprotoberberina (str. 168). Fleš hromatografijom (silika-gel, 7:3 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.28** (45 %) u vidu žute amorfne supstance, Tt=180-185 °C.

IR ν_{\max} : 1720, 1640, 1621, 1151, 1090, 754 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, H-9), 8,30 (d, 1H, $J=1,5$ Hz, H-12), 8,05 (dd, 1H, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, H-10), 7,84 (dd, 1H, $J_1=5,1$ Hz, $J_2=3,4$ Hz, H-1), 7,40-7,37 (m, 2H, H-2, H-3), 7,30-7,28 (m, 1H, H-4), 7,09 (s, 1H, H-13), 4,39 (t, 2H, $J=6,1$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-6$), 3,97 (s, 3H, CH_3), 3,04 (t, 2H, $J=6,1$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166,5 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 161,7 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amid}}$); 138,3; 136,3; 135,4; 133,4; 129,9; 129,6; 128,4 (C-9); 128,3 (C-12); 128,0; 127,6; 126,4 (C-10); 125,1 (C-1); 102,7 (C-13); 52,5 (CH_3); 39,8 (C-6); 28,5 (C-5).

m/z (ESI) 306,1; 290,1; 276,0; 246,1; 232,0; 203,0;

HRMS (ESI): izračunato za $C_{19}H_{15}NO_3$ $[M+H]^+$ 306,11247, izmereno 306,11175.

Metil-5,6,8-trihidro-8-okso-izohino[2,1-*b*]izohinolin-10-karboksilat (2.29)

Dobijen po opštem postupku za sintezu oksoprotoberberina (str. 168). Fleš hromatografijom (silika-gel, 7:3 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.29** (42 %) u vidu žutih rombova, Tt=202-205 °C.

IR ν_{max} : 1703, 1651, 1614, 1600, 1288, 766 cm^{-1}

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,11 (d, 1H, $J=1,5$ Hz, H-9), 8,24 (dd, 1H, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=1,6$ Hz, H-11), 7,86-7,84 (m, 1H, H-1), 7,62 (d, 1H, $J=8,2$ Hz, H-12), 7,40-7,38 (m, 2H, H-2, H-3), 7,34-7,30 (m, 1H, H-4), 7,04 (s, 1H, H-13), 4,39 (t, 2H, $J=6,1$ Hz, H_2C -6), 3,97 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,04 (t, 2H, $J=6,1$ Hz, H_2C -5);

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166,6 ($C=O_{est\bar{a}r}$); 161,9 ($C=O_{amid}$); 139,9; 139,8; 135,7; 132,5; 130,5; 129,9; 129,8; 128,1; 127,6; 126,4; 125,3; 102,2 (C-13); 52,2 (CH_3); 39,7 (C-6); 28,4 (C-5);

m/z (ESI): 306,0; 276,0; 247,1; 232,0; 176,1; 203,0;

HRMS (ESI): izračunato za $C_{19}H_{15}NO_3$ $[M+H]^+$ 306,11247, izmereno 306,11202

(2.30)

Dobijen po opštem postupku za sintezu oksoprotoberberina (str. 168). Fleš hromatografijom (silika-gel, etar) dobijen je proizvod **2.30** (70 %) u vidu žute amorfne supstance, Tt=214-217 °C.

IR ν_{max} : 1710, 1645, 1615, 1363, cm^{-1}

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H, H-9), 8,14 (s, 1H, H-12), 7,90-7,88 (m, 1H, H-1), 7,55-7,41 (m, 7H, ArH), 7,35-7,33 (m, 1H, ArH), 7,18 (s, 1H, H-13), 4,43 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, H_2C --6), 3,08 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, H_2C -5);

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166,5 ($C=O_{imid}$); 166,3 ($C=O_{imid}$); 161,6 ($C=O_{amid}$); 141,5; 141,3; 135,8; 134,1; 131,7; 130,6; 129,1; 128,3; 128,2; 128,1; 127,8; 127,5; 126,5; 125,6 (C-1); 125,3 (C-9); 122,3 (C-12), 102,8 (C-13); 40,0 (C-6); 28,2 (C-5).

m/z (EI) 393,1; 378,1; 274,1; 246,1; 231,0;

HRMS (ESI): izračunato za $C_{25}H_{16}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 393,12337, izmereno 393,12420;

(2.31)

Dobijen po opštem postupku za sintezu oksoprotoberberina (str. 168). Fleš hromatografijom (silika-gel, etar) dobijen je proizvod **2.31** (45 %) u vidu žutih iglica, $T_t=216-218$ °C.

IR ν_{\max} : 1715, 1651, 1626, 1390, 1202, 756 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H, H-9), 8,13 (s, 1H, H-12), 7,89-7,88 (m, 1H, H-1), 7,55-7,43 (m, 7H, ArH), 7,32 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, H-4), 7,19 (s, 1H, H-13), 6,68-5,63 (m, 1H, H-6), 3,31 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=6,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$), 2,92 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$), 1,22 (dd, 3H, $J_1=6,5$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, CH_3);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166,5 ($\text{C}=\text{O}_{\text{imid}}$); 166,3 ($\text{C}=\text{O}_{\text{imid}}$); 161,1 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amid}}$); 141,5; 140,3; 134,1; 133,4; 131,7; 130,8; 129,4; 129,1; 128,6; 128,3; 128,2; 127,7; 127,4; 126,5; 125,4; 125,3 (C-1); 122,2 (C-12); 102,9 (C-13); 65,8 (C-6); 34,3 (C-5); 17,4 (CH_3);

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,13902, izmereno 407,13858.

m/z (ESI) 407,1; 378,1; 259,9; 230,1; 203,0;

Redukcija estarskih grupa oksoprotoberberinskih derivata

U dvogrli balon se odmeri LiAlH_4 (150 mg, 1,36 mmol), prelije THF-om i suspenzija meša u atmosferi azota. U dobijenu suspenziju se u kapima dodaje rastvor oksoprotoberberina **2.25** (80 mg, 0,22 mmol). Kada je ukapavanje završeno, reakciona smesa se zagreva 12 h. Reakciona smeša se obrađuje dodavanjem 15 % rastvora NaOH i ekstrakcijom etrom. Kombinovani etarski ekstrakti suše se anhidrovanim natrijum-sulfatom, a posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, smesa sirovih proizvoda se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela.

Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v etar-etil-acetat) dobijeni su proizvodi **2.32**, **2.33** i **2.34** u ukupnom prinosu (60 %), u odnosu 2:1:4

5,6,8-Trihidro-10-hidroksimetil-11-metil-8-okso-izohino[2,1-*b*] izohinolin (2.32)

Izolovan u vidu svetložutog ulja.

IR ν_{\max} : 3385, 1628, 1527, 1040, 897, 770 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H, H-9), 7,84-7,82 (m, 1H, H-1), 7,41 (s, 1H, H-12), 7,38-7,36 (m, 2H, ArH), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,06 (s, 1H, H-13), 4,77 (s, 2H, CH₂OH), 4,37 (t, 2H, *J*=6,0 Hz, H₂C-6), 3,03 (t, 2H, *J*=6,0 Hz, H₂C-5), 2,49 (s, 3H, ArCH₃), 2,19 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162,5 (C=O_{amid}); 141,6; 139,1; 137,1; 135,9; 135,1; 129,9; 129,2; 127,8; 127,4; 127,2; 125,7; 124,8; 122,4 (C-1); 103,2 (C-13), 62,1 (CH₂OH); 39,7 (C-6); 29,4 (C-5); 18,8 (CH₃);

m/z (ESI): 292,1; 262,1; 247,1; 244,1; 232,;

HRMS (ESI): izračunato za C₁₉H₁₇NO₂ [M+Na]⁺ 314,11515, izmereno 314,11520;

5,6,8-Trihidro-11-hidroksimetil-10-metil-8-okso-izohino[2,1-*b*] izohinolin (2.33)

Izolovan u vidu bledožutog ulja koje očvršćava hlađenjem, Tt=133-136 °C

IR *v*_{max}: 3319, 1629, 1587, 1492, 1020, 895, 789, 756 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H, H-9), 7,72 (d, 1H, *J*=8,2 Hz, H-1), 7,55 (s, 1H, H-12), 7,36-7,26 (m, 3H, ArH), 6,93 (s, 1H, H-13), 4,82 (s, 2H, CH₂OH), 4,36 (t, 2H, *J*=6,2 Hz, H₂C-6), 3,01(t, 2H, *J*=6,2 Hz, H₂C-5), 2,43 (s, 3H, ArCH₃);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 161,9 (C=O_{amid});144,1; 136,7; 135,2; 134,7; 130,3; 129,1; 128,6 (C-9); 127,9; 127,42; 124,9; 123,8 (C-1); 103,0 (C-13); 63,0 (CH₂OH); 39,6 (C-6); 28,6 (C-5); 18,7 (CH₃);

m/z (ESI): 292,1; 262,1; 247,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₁₉H₁₇NO₂ [M+H]⁺ 292,13321, izmereno 292,13255;

5,6,8-Trihidro-10, 11-dihidroksimetil-8-okso-izohino[2,1-*b*] izohinolin (2.34)

Izolovan u vidu svetložutog ulja.

IR *v*_{max}: 3315, 1629, 1349, 897, 697 cm⁻¹

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 4,67 (s, 2H, CH₂OH), 4,62 (s, 2H, CH₂OH), 4,24 (t, 2H, *J*=6,0 Hz, H₂C-6), 3,01 (t, 2H, *J*=6,0 Hz, H₂C-5), 1,71 (brs, 2H, OH)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 161,1 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amid}}$); 144,9; 138,5; 136,9; 135,5; 135,3; 130,0; 129,4; 128,3; 127,6; 125,3; 124,9; 123,8; 122,9; 102,4 (C-13); 60,3 (CH_2OH); 60,1 (CH_2OH); 40,9 (C-6); 27,9 (C-5);
 m/z (ESI): 308,0; 227,1; 198,9; 155,1;

Dimetil-5,6,8,13,13a-pentahidro-2,3-dimetoksi-izohino[2,1-*b*]izohinolin-10,11-dikarboksilat (2.35)

Dobijen po opštem postupku za sintezu tetrahidroprotoberberina (str. 167). Fleš hromatografijom (silika-gel, 95:5 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.35** (78 %) u vidu žutih iglica, $T_t=173-175$ °C.

IR ν_{max} : 1721, 1513, 1258, 1100, 728 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (s, 1H, H-12), 7,47 (s, 1H, H-9), 6,71 (s, 1H, H-1), 6,23 (s, 1H, H-4), 4,08 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,90 (s, 3H, COCH_3), 3,89 (s, 6H, COCH_3 , OCH_3), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 3,74 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,63 (dd, 1H, $J_1=11\text{Hz}$, $J_2=3,5\text{Hz}$, H-13a), 3,37 (1H, dd, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-13$), 3,17-3,11 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-5$, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,93 (dd, 1H, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=11$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-13$), 2,71-2,61 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-6$, $\text{H}_2\text{C}-5$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168,1 (C=O); 168,0 (C=O); 147,7 (C-2); 147,5 (C-3); 138,3; 138,1; 129,9; 129,5; 129,4 (C-12); 128,9; 126,9 (C-9); 126,6; 111,4; 108,4; 59,0 (C-13a); 58,0 (C-8); 56,0 (OCH_3); 55,8 (OCH_3); 52,5 (2C, COCH_3); 51,1 (C-6); 36,7 (C-13); 28,9 (C-5).

m/z (ESI) 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 380,1; 348,1; 322,1; 277,9; 250,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412,17646; izmereno 412,17642.

MS-290

Dimetil-5,6,8,13,13a-pentahidro-6-metil-izohino[2,1-*b*]izohinolin-10,11-dikarboksilat (2.36)

Dobijen po opštem postupku za sintezu tetrahidroprotoberberina (str. 167). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.36** (45 %) u vidu žutog ulja koje očvršćava hlađenjem, $T_t=95-97$ °C.

IR ν_{\max} : 1722, 1433, 1125, 1094, 737 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (s, 1H, H-12), 7,50 (s, 1H, H-9), 7,25-7,17 (m, 3H, ArH), 7,11 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, H-1), 4,41 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,90 (s, 6H, COOCH_3), 3,76 (dd, 1H, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=4,0$ Hz, H-13a), 3,53 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,42 (dd, 1H, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$), 2,98 (dd, 1H, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=11,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$), 2,89 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=11,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-13$), 2,75-2,68 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-6$, $\text{H}_2\text{C}-13$), 1,35 (d, 3H, $J=6,0$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168,1 (C=O); 167,9 (C=O); 138,3; 138,2; 136,9; 134,6; 129,9; 129,3; 129,2; 128,3; 127,4; 126,3; 126,2; 125,3; 60,3 (C-13a); 53,9 (C-6); 53,7 (C-8); 52,5 (COOCH_3); 38,5 (C-13); 37,6 (C-5); 20,2 (CH_3).

m/z (EI) 281,1; 253,0; 207,1;

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366,16998; izmereno 366,16929

Opšta procedura za adiciju vinil-Grignardovog reagensa

U suspenziju kvaternarne iminijum-soli (0,55 mmol) u suvom etru (10 mL) u atmosferi azota doda se rastvor vinilmagnezijum-bromida (0,85 mL, 0,83 mmol). Smesa se meša na sobnoj temperaturi i tok reakcije prati tankoslojnom hromatografijom. Posle 30 min reakcija se obradi izlivanjem u zasićen rastvor amonijum-hlorida u ledenoj vodi. Etarski sloj se odvoji pomoću levka za odvajanje, a vodeni ekstrahuje etrom (3 x 20 mL). Kombinovani organski slojevi se suše anhidrovanim natrijum-sulfatom, rastvarač ispari pod sniženim pritiskom. U reakciji izohinolinskih kvaternarnih soli dobijeni enamin se ne prečišćava hromatografijom, već se kao sirov koristi u reakciji redukcije.

1,2,3,4-Tetrahidro-2-(2-iodoalil)-1-vinilizohinolin (2.42)

Dobijen po opštem postupku za adiciju vinil-Grignardovog reagensa (str. 175) i opštem postupku za redukciju enamina (str. 156). Fleš hromatografijom (silika-gel, 98:2 v/v petroleter-etar) dobijen je proizvod **2.42** (73 %) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{\max} : 1614, 1049, 900, 743 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,09 (m, 4H, ArH), 6,40 (d, 1H, *J*=1,5 Hz, CI=CH₂), 5,90 (s, 1H, CI=CH₂), 5,85 (ddd, 1H, *J*₁=17,5 Hz, *J*₂=10,0 Hz, *J*₃=8,5 Hz CH=CH₂), 5,29 (dd, 1H, *J*₁=10 Hz, *J*₂=1,5 Hz, CH=CH₂), 5,25 (dd, 1H, *J*₁=17,5 Hz, *J*₂=0,5 Hz, CH=CH₂), 4,10 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, H-1), 3,56 (d, 1H, *J*=15,0 Hz, CH₂), 3,09-3,04 (m, 2H, CH₂, H₂C-3), 2,95-2,81 (m, 2H, H-4), 2,57-2,52 (m, 1H, H₂C-3);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139,3 (CH=); 136,1; 134,7; 128,8; 128,3; 126,3; 125,6; 118,2 (CH=CH₂); 111,4 (CD); 66,2 (C-1); 65,5 (CH₂); 45,9 (C-3); 29,0 (C-4);

***m/z* (EI):** 325,0; 298,0; 257,9; 130,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₁₄H₁₆IN [M+H]⁺ 326,04002; izmereno 326,04149.

1,2,3,4-Tetrahidro-2-(2-iodoalil)-6,7-dimetoksi-1-vinil-izohinolin (2.43)

Dobijen po opštem postupku za adiciju vinil-Grignardovog reagensa (str. 175) i redukciju enamina (str. 156). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.43** (40 %) u vidu bezbojnog ulja, koje očvršćava hlađenjem, Tt=63-64 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,60 (s, 1H, H-8), 6,58 (s, 1H, H-5), 6,4 (dd, 1H, *J*₁=3,0 Hz, *J*₂=1,5 Hz, CI=CH₂), 5,89 (d, 1H, *J*=0,5 Hz, CI=CH₂), 5,84 (ddd, 1H, *J*₁=17,0 Hz, *J*₂=9,0 Hz, *J*₃=8,0 Hz, CH=CH₂), 5,29 (dt, 1H, *J*₁=11,5 Hz, *J*₂=0,5 Hz, CH=CH₂), 5,26-5,22 (m, 1H, CH=CH₂), 4,02 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, H-1), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,54 (dt, 1H, *J*₁=15,0 Hz, *J*₂=1,5 Hz, CH₂CI=CH₂), 3,08-3,03 (m, 2H, CH₂CI=CH₂, H-3), 2,86-2,72 (m, 2H, H-4), 2,55-2,50 (m, 1H, H-3);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 147,6; 147,1; 139,6; 127,8; 126,8; 126,2; 118,0; 111,5; 111,3 (ArH); 111,1 (ArH); 65,8 (C-1); 65,5 (CH₂CI=CH₂); 55,9 (OCH₃); 55,8 (OCH₃); 46,0 (C-3); 28,5 (C-4);

HRMS (ESI): izračunato za C₁₆H₂₀INO₂ [M+H]⁺ 386,06115; izmereno 386,06235.

4,6,7,11b-Tetrahidro-3-metilen-3*H*-pirido[2,1-*a*]izohinolin (2.44)

Dobijen po opštem postupku za sintezu diena (str. 157). Fleš hromatografijom (silika-gel, 1:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.44** (37 %) u vidu narandžastog ulja.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,09 (m, 4H, ArH), 6,28 (dd, 1H, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, H-1), 6,01 (d, 1H, $J=10,0$ Hz, H-2), 4,90 (s, 1H, C=CH₂), 4,88 (s, 1H, C=CH₂), 4,46 (s, 1H, H-11b), 3,64 (dt, 1H, $J_1=14,5$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, H-4), 3,52 (d, 1H, $J=14,5$ Hz, H-4), 3,04-2,88 (m, 3H, H-6, H-7), 2,74-2,69 (m, 1H, H-6);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138,6; 136,6; 134,4; 131,0 (C-1); 129,0; 127,7 (C-2); 126,3; 125,9; 111,5 (C=CH₂); 59,4 (C-11b); 57,8 (C-4); 47,8 (C-6); 29,2 (C-7);

***m/z* (EI):** 169,1; 182,1; 167,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₁₄H₁₅N [M+H]⁺ 198,12773, izmereno 198,12737.

4,6,7,11b-Tetrahidro-9,10-dimetoksi-3-metilen-3*H*-pirido[2,1-*a*]izohinolin (2.45)

Dobijen po opštem postupku za sintezu diena (str. 157). Fleš hromatografijom (silika-gel, etar) dobijen je proizvod **2.45** (25 %) u vidu žutog ulja.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,69 (s, 1H, ArH), 6,59 (s, 1H, ArH), 6,27 (dd, 1H, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, H-2), 5,97 (d, 1H, $J=10,0$ Hz, H-1), 4,92 (s, 1H, =CH₂), 4,88 (s, 1H, =CH₂), 4,14 (brs, 1H, H-11b), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,65 (dt, 1H, $J_1=14,5$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, H₂C-4), 3,52 (d, 1H, $J=14,5$ Hz, H₂C-4), 3,01-2,97 (m, 1H, H₂C-6), 2,88-2,83 (m, 2H, H₂C-7), 2,72-2,68 (m, 1H, H₂C-6);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 147,6; 147,4; 138,5 (C-1); 130,9; 128,4; 127,6 (C-2); 126,6; 111,6 (=CH₂); 111,5 (C-7); 109,0 (C-10); 58,9 (C-11b); 57,7 (C-4); 56,0 (OCH₃); 55,8 (OCH₃); 47,6 (C-6); 28,8 (C-7);

Dihidro-β-karbolin (2.46)⁹⁹

Triptamin (3,0 g, 19 mmol), rastvori se u metil-formijatu (ili etil-formijatu) (60 mL) i smesa refluktuje 12 h. Metil-formijat se ispari pod sniženim pritiskom, a sirovi *N*-formil-triptamin se upotrebljava u sledećoj fazi bez prečišćavanja.

Fosfor-oksihlorid (15 mL) se ukapa u balon sa sirovim *N*-formil-triptaminom (3,5 g, 19 mmol) uz hlađenje pomoću ledenog kupatila. Smesa se meša na sobnoj temperaturi tokom 3 h, a zatim izruči u čašu sa isitnjenim ledom (100 mL). Suspenzija se procedi na vakuumu radi otklanjanja smolastih nečistoća, a filtrat zatim zaalkališe uz hlađenje čvrstim NaOH

dok rastvor ne počne blago da se muti. Tada se zaalkališe koncentrovanim amonijum-hidroksidom do pH~10. Dihidro- β -karbolin se dobija ceđenjem pomoću vakuuma u vidu žute čvrste supstance, i suši se, najpre na vazduhu između listova filter papira, a zatim u eksikatoru do konstantne mase, uz izbegavanje dugom izlaganju svetlosti. Ovako dobijen sirovi dihidro- β -karbolin je zadovoljavajuće čistoće za dalje reakcije.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ 8,39 (s, 1H, N-H), 8,29 (s, 1H, H-1), 7,60 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, ArH), 7,40 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, ArH), 7,32-7,12 (m, 2H, ArH), 3,95 (t, 2H, $J=8,4$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-3$), 2,91 (t, 2H, $J=8,4$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-4$);

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 151,5 (C-1); 136,8; 125,4; 124,7; 120,5; 120,0; 116,3; 112,0; 48,5 (C-3); 19,0 (C-4);

***N*-(2-Jod-2-propenil)-dihidro- β -karbolinijum-bromid (2.47)**

Dobijen po opštem postupku za sintezu kvaternarnih iminijum-soli (str. 155) u vidu ciglastocrvene amorfne supstance (80 %). Tačka topljenja nije određena zbog visoke higroskopnosti supstance.

1-Alil-2,3,4,9-tetrahidro-2-(2-jodoalil)-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (2.48)

Dobijen po opštoj proceduri za adiciju alil-Grignardovog reagensa na iminijum soli (str. 155). Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.48** (42 %) u vidu bleđožutog ulja.

IR ν_{max} : 3230, 3070, 2916, 1615, 1451, 741 cm^{-1}

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (brs, 1H, N-H), 7,55-7,05 (m, 4H, ArH), 6,37 (d, 1H, $J=1,2$ Hz, $\text{CH}_2=\text{Cl}$), 6,01 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,89 (d, 1H, $J=1$ Hz, $\text{CH}_2=\text{Cl}$), 5,16 (d, 2H, $J=12,0$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 3,74 (t, 1H, $J=6,6$ Hz, H-1), 3,33 (s, 2H, CH_2 alil), 3,25-3,00 (m, 1H), 2,86-2,45 (m, 4H);

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 136,2; 135,7; 134,8; 127,0; 126,6; 121,6; 119,4; 118,1; 117,5; 111,8; 110,7; 108,1; 64,8; 56,7; 44,7; 39,4; 18,7 ;

***m/z* (EI) 378[M]⁺, 337 [M-alil]⁺; 209,1; 169,1;**

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{IN}_2$ [M+H]⁺ 379,06657; izmereno 379,06643.

1,2,3,4,6,7,12,12b-Oktahidro-2,3-dimetilen-indolo[2,3-*a*]hinolizin (2.49)

Dobijen po opštem postupku za sintezu diena (str. 157). Fleš hromatografijom (silika-gel, 7:3 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.49** (50 %) u vidu bleđožute amorfne supstance, Tt=153-156 °C

IR ν_{\max} : 3418, 3049, 2949, 1643, 1314, 743 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (brs, 1H, N-H), 7,48 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, H-8), 7,31 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, H-11), 7,12 (m, 2H, H-9, H-10), 5,19-5,18 (m, 2H, C₂=CH₂, C₃=CH₂), 4,88 (s, 2H, C₂=CH₂, C₃=CH₂), 3,56 (d, 1H, $J=12,5$ Hz, H₂C-4), 3,45 (d, 1H, $J=11,5$ Hz, H-12b), 3,15 (m, 2H, H₂C-4, H₂C-6), 3,03 (m, 1H, H₂C-7), 2,79 (m, 2H; H₂C-1, H₂C-7), 2,66 (m, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=4,5$ Hz, H₂C-6), 2,47 (m, 1H, $J_1=12,5$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, H₂C-1);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144,4; 143,9; 136,1; 134,1; 127,2; 121,6; 119,5; 118,2; 110,8 (C-11); 110,3 (C₂=CH₂); 110,1 (C₃=CH₂); 108,7 (C-7a); 61,4 (C-4); 59,2 (C-12b); 52,3 (C-6); 38,6 (C-1); 21,6 (C-7).

***m/z* (EI)** 259,2 [M]⁺; 235,1; 220,1; 206,1; 169,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₁₇H₁₈N₂ [M+H]⁺ 251,15428; izmereno 251,15374

(2.50)

Dobijen po opštem postupku za sintezu cikloadukata Diels-Alderovom reakcijom (str. 158). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.50** (80 %) u vidu krembele amorfne supstance, Tt=161-163 °C.

IR ν_{\max} : 2949, 1716, 1659, 1434, 1260, 1069, 738 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H, ArH), 7,50 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, ArH), 7,32 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, ArH), 7,16 (t, 1H, $J=7,2$ Hz, ArH), 7,11 (t, 1H, $J=7,0$ Hz, ArH), 3,80 (s, 3H, COOCH₃), 3,79 (s, 3H, COOCH₃), 3,62 (m, 1H, H-3), 3,28 (brd, 1H, $J=15,5$ Hz, H₂C-21), 3,20 (dd, 1H, $J_1=11,5$ Hz, $J_2=4,5$ Hz, H₂C-5), 3,06-2,89 (m, 6H, H₂C-6, H₂C-16, H₂C-19, H₂C-21), 2,80-2,75 (m, 1H, H₂C-6), 2,67 (dt, 1H, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=4,0$ Hz, H₂C-5), 2,32 (m, 2H, H₂C-14);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168,3 (C=O_{estar}); 168,1 (C=O_{estar}); 136,3; 134,1; 132,7; 131,9; 127,2; 123,7; 122,1; 121,6; 119,5; 118,3; 110,8; 108,7; 57,3 (C-21); 55,8 (C-3); 52,3 (2C, COOCH₃); 51,9 (C-5); 34,9 (C-14); 32,3 (C-19); 30,3 (C-16); 21,5 (C-6).

m/z (ESI) 393,1; 171,1; 144,1; 117,1;

HRMS (ESI): izračunato za $C_{23}H_{24}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 393,18088, izmereno 393,17969.

Smeša cikloadukata (2.51a,b)

Dobijena po opštem postupku za sintezu cikloadukata Diels-Alderovom reakcijom (str. 158). Fleš hromatografijom (silika-gel, etar) dobijena je smeša proizvoda **2.51a,b** (91 %) u vidu žute amorfne supstance.

IR ν_{max} : 3348, 1702, 1384, 1195, 738 cm^{-1}

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H, N-H), 7,81 (s, 1H, N-H), 7,49-7,44 (m, 4H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 4H), 7,14-7,09 (m, 4H), 3,55 (brd, 1H, $J=10,0$ Hz), 3,45 (brs, 1H), 3,38 (d, 1H, $J=17,5$ Hz), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 4H), 3,19-3,13 (m, 3H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,55 (brd, 2H, $J=17,5$ Hz), 2,50-2,39 (m, 10 H);

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 179,3 (C=O_{imid}); 179,0 (C=O_{imid}); 178,9 (C=O_{imid}); 178,8 (C=O_{imid}); 136,2 (2C), 134,3; 133,9; 132,0; 129,2; 129,1; 129,0; 128,7; 128,6; 128,6; 128,1; 127,5; 127,1; 127,0; 126,7; 126,6; 126,3; 121,6; 121,5; 119,5; 118,2; 118,1; 110,8 (2C); 108,5; 60,4; 57,8; 57,7; 56,0; 55,5; 51,8; 51,7; 40,2; 39,4 (2C); 39,3; 36,2; 35,4; 28,9; 28,4; 27,0; 26,9; 21,5; 21,3; 21,0; 14,2;

m/z (ESI) 424,2; 407,2; 171,1; 154,1; 144,1; 117,1;

HRMS (ESI): izračunato za $C_{27}H_{25}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 424,20195, izmereno 424,20155.

(2.54)

Dobijen po opštem postupku za sintezu oksoprotoberberina (str. 168). Fleš hromatografijom (silika-gel, etar) dobijen je proizvod **2.54** (45 %) u vidu žute amorfne supstance, $T_t=220-225$ °C

IR ν_{max} : 3283, 2922, 1699,1621, 1606, 1439, 1299, 1284, 1148, 1231, 737 cm^{-1}

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H, H-19), 8,74 (s, 1H, N-H), 7,60 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, H-9), 7,56 (s, 1H, H-16), 7,45 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, H-12), 7,32 (t, 1H, $J=7,5$ Hz, H-11), 7,18 (t, 1H, $J=7,5$ Hz, H-10), 6,41 (s, 1H, H-14), 4,51 (t, 2H, $J=7,0$ Hz, H_2C-5), 4,03 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,63 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,15 (t, 2H, $J=7,0$ Hz, H_2C-6);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169,5 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 165,9 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 161,2 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amid}}$); 138,7; 138,4; 136,9; 134,9; 130,7; 127,4; 126,1; 125,9; 125,5; 125,0; 124,9; 120,7; 119,6; 115,6; 111,8 (C-7); 97,7 (C-14); 53,2 (COOCH_3); 52,2 (COOCH_3); 41,0 (C-5); 19,7 (C-6).

m/z (ESI) 403,1; 371,1; 355,1; 343,1; 283,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403,12885; izmereno 403,12910

(2.55)

Dobijen po opštem postupku za sintezu tetrahidroprotoberberina (str. 167). Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.55** (72 %) u vidu bledežute amorfne supstance, $T_t=167-168$ °C.

IR ν_{max} : 1720, 1434, 1271, 1125, 741 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H, N-H), 7,51 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, H-12), 7,45 (s, 2H, H-16, H-19), 7,35 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, H-9), 7,17 (t, 1H, $J=7,0$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, H-10), 7,10 (dt, 1H, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, H-11), 4,09 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-21$), 3,91 (s, 3H, COOCH_3), 3,87 (s, 3H, COOCH_3), 3,70 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-21$), 3,55-3,53 (m, 1H, H-3), 3,27-3,24 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}-5$), 3,11 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-14$), 3,06-2,99 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,94 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=11,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-14$), 2,80 (dt, 1H, $J_1=15,5$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,71 (dt, 1H, $J_1=11,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-5$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168,3 (C=O); 168,0 (C=O); 138,2; 137,3; 136,4; 133,6; 130,0; 129,4; 129,3; 127,1; 127,0; 121,7 (C-10); 119,5 (C-11); 118,2 (C-12); 110,9; 108,7; 57,3 (C-21); 55,8 (C-3); 52,7 (COCH_3); 52,6 (COCH_3); 52,2 (C-5); 34,6 (C-14); 21,4 (C-6);

m/z (ESI) 391,1; 374,1; 359,1; 144,1; 117,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,16523; izmereno 391,16563.

N-(2-Brom-2-propenil)-piridinijum-bromid (2.56)

Dobijen po opštem postupku za sintezu kvaternarnih soli (str. 155) u vidu smeđe amorfne supstance (80 %). Tačka topljenja nije određena zbog visoke higroskopsnosti supstance.

2-Alil-1-(2-bromoalil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin (2.59)

Dobijen po opštem postupku za adiciju alil-Grignardovog reagensa na iminijum-soli (str. 155) i redukciju enamina (str. 156). Fleš hromatografijom (silika-gel, 95:5 v/v petroletar-etar) dobijeni su proizvodi **2.59** i **2.60** (1:1, 46 %) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{\max} : 2888, 1636, 1112, 961, 844 cm^{-1}

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 5,94-5,91 (m, 1H, =CH₂), 5,84-5,76 (m, 2H, H-4, CH=CH₂), 5,61 (dd, 1H, $J_1=4,4$ Hz, $J_2=1,6$ Hz, H-3), 5,57 (brs, 1H, =CH₂), 5,10 (d, 1H, $J=6,8$ Hz, =CH₂), 5,01 (brs, 1H, =CH₂), 3,53 (d, 1H, $J=15,6$ Hz, CH₂CBr), 3,19 (d, 1H, $J=15,6$ Hz, CH₂CBr), 3,10-3,00 (m, 1H, H-2), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,39-2,19 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H, H₂C-5);

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 135,6; 131,9; 129,2; 125,4; 117,6; 116,4 (=CH₂); 62,3 (CH₂CBr); 58,4 (C-2); 46,3 (C-6); 37,9 (CH₂CH=CH₂); 24,0 (C-5).

m/z (EI) 241,0; 200,0; 120,1; 80,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 242,05389; izmereno 242,05474

4-Alil-1-(2-bromoalil) piperidin (2.60)

IR ν_{\max} ν_{\max} : 2909, 2159, 1629, 1445, 980, 909, 892 cm^{-1}

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 5,84-5,82 (m, 1H), 5,81-5,67 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 4H), 1,69-1,65 (m, 3H), 1,33-1,24 (m, 2H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137,0; 131,1; 118,2; 115,7; 66,8; 53,5; 40,9; 31,9;

m/z (EI) 244,1; 202,0; 164,1; 138,1; 120,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244,06954; izmereno 244,06931.

2,3,4,6,7,9a-Heksahidro-2,3-dimetilen-1H-hinolizin (2.61)

Dobijen po opštem postupku za sintezu diena (str. 157). Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.61** (26 %) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{\max} : 2937, 2908, 2732, 1332, 1130, 891, 802 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5,77-5,73 (m, 1H, H-9), 5,47 (dd, 1H, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, H-8), 5,12 (t, 1H, $J=1,5$ Hz, H₂C=C-3), 5,08 (t, 1H, $J=2,0$ Hz, H₂C=C-2), 4,81 (t, 1H,

$J=2,0$ Hz, $H_2C=C-3$), 4,75 (t, 1H, $J=2,5$ Hz, $H_2C=C-2$), 3,36 (d, 1H, $J=12,5$ Hz, H_2C-4), 2,91 (dt, 1H, $J_1=12,0$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, H_2C-4), 2,88-2,85 (m, 1H, H_2C-6), 2,67-2,64 (m, 1H, H-9a), 2,47-2,42 (m, 1H, H_2C-7), 2,39 (dd, 1H, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, H_2C-6), 2,35 (dd, 1H, $J_1=13,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, H_2C-1), 2,20-2,14 (m, 1H, H_2C-1), 2,05-2,00 (m, 1H, H_2C-7);

^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$) δ 145,6 (C-2); 144,4 (C-3); 128,9 (C-8); 125,3 (C-9); 109,5 ($C_3=CH_2$); 109,4 ($C_2=CH_2$); 61,7 (C-4); 60,5 (C-9a); 51,1 (C-6); 40,2 (C-1); 26,0 (C-7);

m/z (EI) 160,1 $[M-H]^+$; 146,1; 80,1; 67,1;

HRMS (ESI): izračunato za $C_{11}H_{15}N$ $[M+H]^+$ 162,12773; izmereno 162,12773.

Dimetil-4,6,7,10,11,11a-heksahidro-3H-pirido[1,2-b]izohinolin-8,9-dikarboksilat (2.62)

Dobijen po opštem postupku za sintezu cikloadukata Diels-Alderovom reakcijom (str. 158). Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.62** (72 %) u vidu krembele amorfne supstance, $T_t=110-111$ °C

IR ν_{max} : 1712, 1273, 1071, 791, 757 cm^{-1}

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,77 (m, 1H, H-2), 5,51 (d, 1H, $J=10,0$ Hz, H-1), 3,78 (s, 6H, $COOCH_3$), 3,10 (d, 1H, $J=20,0$ Hz, H-11a), 2,95-2,82 (m, 7H, H_2C-4 , H_2C-6 , H_2C-7 , H_2C-10), 2,43-2,40 (m, 2H, H_2C-3 , H_2C-4), 2,05-2,03 (m, 2H, H_2C-3 , H_2C-11), 1,94-1,90 (m, 1H, H_2C-11);

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168,3 (C=O); 168,1 (C=O); 132,8 (C-7); 131,8 (C-8); 128,7 (C-1); 124,9 (C-2); 123,2 (C-6a); 122,9 (C-10a); 57,5 (C-11a); 56,9 (C-6); 52,2 ($COOCH_3$); 50,6 (C-4); 36,1 (C-11); 32,2 (C-10); 30,3 (C-7); 25,9 (C-3);

m/z (ESI) 304,0; 272,0; 243,1; 134,1; 115,2;

HRMS (ESI) izračunato za $C_{17}H_{21}NO_4$ $[M+H]^+$ 304,15433; izmereno 304,15410

MS-292

Dimetil-4,6,11,11a-tetrahidro-3H-pirido[1,2-b]izohinolin-8,9-dikarboksilat (2.63)

Dobijen po opštem postupku za sintezu tetrahidroprotoberberina (str. 167). Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.63** (80 %) u vidu žutog ulja koje očvršćava hlađenjem, $T_t=75-78$ °C.

IR ν_{max} : 1716, 1435, 1268, 1121, 776 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H, H-10), 7,43 (s, 1H, H-7), 5,86-5,83 (m, 1H, H-2), 5,89 (d, 1H, *J*=10,0 Hz, H-1), 3,98 (d, 1H, *J*=15,5 Hz, H₂C-6), 3,89 (s, 3H, COOCH₃), 3,88 (s, 3H, COOCH₃), 3,56 (d, 1H, *J*=15,5 Hz, H₂C-6), 3,04-3,01 (m, 1H, H₂C-4), 2,99-2,96 (m, 1H, H-11a), 2,85 (dd, 1H, *J*₁=17,0 Hz, *J*₂=4,0 Hz, H₂C-11), 2,75 (dd, 1H, *J*₁=17,0 Hz, *J*₂=12,0 Hz, H₂C-11), 2,52-2,47 (m, 2H, H₂C-3, H₂C-4), 2,10-2,06 (m, 1H, H₂C-3);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168,1 (C=O); 167,9 (C=O); 138,5; 138,2; 129,9; 129,2; 129,2 (C-10); 128,3 (C-1); 127,0 (C-7); 125,5 (C-2); 57,6 (C-6); 57,0 (C-11a); 52,5 (2xCH₃); 50,8 (C-4); 35,7 (C-11); 25,8 (C-3).

m/z (ESI) 302,1; 271,1; 201,1; 155,1; 142,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₁₇H₁₉NO₄ [M+H]⁺ 302,13868; izmereno 302,13883.

Dimetil-6-okso-6*H*-pirido[1,2-*b*]izohinolin-8,9-dikarboksilat (2.64)

Dobijen po opštem postupku za sintezu oksoprotuberberina (str. 168). Fleš hromatografijom (silika-gel, 6:4 v/v dihlormetan-etar) dobijen je proizvod **2.64** (53 %) u vidu narandžastih iglica, T_t=171-174 °C.

IR ν_{max}: 1715, 1668, 1634, 1616, 1119, 737 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H, H-7), 8,88 (d, 1H, *J*=7,6 Hz, H-4), 7,83 (s, 1H, H-10), 7,35 (d, 1H, *J*=9,0 Hz, H-1), 7,14 (dd, 1H, *J*₁=9,0 Hz, *J*₂=6,5 Hz, H-2), 6,85 (s, 1H, H-11), 6,75 (t, 1H, *J*=6,5 Hz, H-3), 3,98 (s, 3H, COOCH₃), 3,96 (s, 3H, COOCH₃);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168,8 (C=O_{estara}); 166,4 (C=O_{estara}); 158,7 (C=O_{amida}); 139,8 (10a); 137,9 (C-11a); 136,3 (C-9); 131,7 (C-8); 128,4 (C-2); 126,7 (C-4); 126,2 (C-10); 125,7 (C-1); 125,1 (C-8); 119,2 (C-6a); 113,1 (C-3); 100,3 (C-11); 52,9 (COOCH₃); 52,6 (COOCH₃).

m/z (ESI) 312,1 [M+H]⁺, 280,1; 265,1; 253,1; 222,1; 194,1; 166,1; 140,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₁₇H₁₃NO₅ [M+H]⁺ 312,08665; izmereno 312,08524.

Opšti postupak za sintezu alilnih acetata iz diena

Smeša diena (0,1 mmol), aril-jodida (0,15 mmol, 1,5 eq), Pd(OAc)₂ (10 mol %), PPh₃ (20 mol %) i AcONa (0,5 mmol, 5 eq) u DMSO (2,0 mL) zagreva se na 85-90 °C

(temperatura uljanog kupatila) u atmosferi azota u toku 12 h. Reakciona smeša se ohladi do sobne temperature, doda etar (20 mL), i smeša ispere vodom (3 x 5 mL). Organski sloj se suši pomoću anhidrovanog natrijum-sulfata, filtrira, filtrat ispari pod sniženim pritiskom. Sirovi ostatak se prečišćava fleš hromatografijom.

Dietil-3-(4-metoksibenzil)-4-(acetoksimetil) ciklopent-3-en-1,1-dikarboksilat (2.67)

Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz diena (str. 184). Fleš hromatografijom (SiO₂, 4:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.67** (20,6 mg, 51 %) u vidu bleđožutog ulja

R_f=0,2 (SiO₂, 4:1 v/v petroletar-etar);

IR ν_{\max} : 1728, 1510, 1243, 1177, 1021 cm⁻¹;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, ArH), 6,81 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, ArH), 4,71 (s, 2H, CH₂OAc), 4,13 (q, 4H, *J*=7,0 Hz, CH₃CH₂OC), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,40 (s, 2H, CH₂Ph), 3,10 (s, 2H, H₂C-2), 2,89 (s, 2H, H₂C-5), 2,08 (s, 3H, CH₃CO), 1,20 (t, 6H, *J*=7,0 Hz, CH₃CH₂);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 171,8 (C=O_{estar}); 171,0 (C=O_{estar}); 158,1; 138,3; 130,3; 129,4; 128,4; 113,9; 61,5 (CH₃CH₂OC); 59,9 (CH₂OAc); 57,2 (C-1); 55,2 (OCH₃); 43,4 (CH₂Ph); 42,2 (C-5); 33,3 (C-2); 20,8 (CH₃CO); 13,9 (CH₃CH₂);

***m/z* (EI)** 344,2 (M⁺-OAc); 270,1; 225,1; 197,1; 165,1; 121,1; 91,1.

HRMS (ESI): izračunato za [C₂₂H₂₈O₆ +K]⁺ 443,14666, izmereno 443,14610

Dietil-3-(3,4-dimetilbenzil)-4-(acetoksimetil)ciklopent-3-en-1,1-dikarboksilat (2.68)

Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz diena (str. 184). Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v petroletar-etil-acetat) dobijen je proizvod **2.68** (16,1 mg, 40 %) u vidu bleđožutog ulja.

R_f=0,3 (SiO₂, 9:1 v/v petroletar-etil-acetat);

IR ν_{\max} : 1729, 1226, 1182 cm⁻¹;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, ArH), 6,87 (s, 1H, ArH), 6,84 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, ArH), 4,72 (s, 2H, CH₂OAc), 4,15 (q, 4H, *J*=7,2 Hz, CH₃CH₂OC), 3,39 (s,

2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ar}$), 3,10 (s, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-2}$), 2,91 (s, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-5}$), 2,21 (s, 6H, $\text{Ar}\underline{\text{CH}}_3$), 2,08 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{CO}$), 1,20 (t, 6H, $J=7,2$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$);

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 171,8 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 170,9 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 138,3 (C-4); 136,5 (C-3); 135,6 (ArC); 134,3 (ArC); 129,8 (ArC); 129,7 (ArC); 128,4 (ArC); 125,7 (ArC); 61,5 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}}_2\text{OC}$); 59,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OAc}$); 57,2 (C-1); 43,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 42,2 (C-5); 33,8 (C-2); 20,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$); 19,7 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 19,2 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 13,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$);

m/z (EI) 342,2; 268,1; 223,1; 195,1; 165,1; 119,1; 91,1.

HRMS (ESI): izračunato za $[\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6+\text{K}]^+$ 441,16740, izmereno 441,16741

Dietil-3-(acetoksimetil)-4-benzilciklopent-3-en-1,1-dikarboksilat (2.69)

Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz diena (str. 184). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etil-acetat) dobijen je proizvod **2.69** (8,2 mg, 22 %) u vidu bledožutog ulja.

$R_f=0,5$ (SiO_2 , 4:1 v/v petroletar-etil-acetat);

IR ν_{max} : 1729, 1225, 1181, 1019, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,09 (m, 5H, ArH), 4,72 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OAc}$), 4,17 (q, 4H, $J=7,5$ Hz, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OC}$), 3,47 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 3,11 (s, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-2}$), 2,91 (s, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-5}$), 2,08 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 1,20 (t, 6H, $J=7,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 171,8 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 171,0 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 138,3 (C-4); 137,9 (C-3); 128,8 (ArC); 128,5 (ArC); 126,3 (ArC); 61,5 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OC}$); 59,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OAc}$); 57,3 (C-1); 43,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 42,2 (C-5); 34,3 (C-2); 20,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$); 13,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$).

m/z (EI) 314,2 (M^+-OAc); 268,1; 240,1; 195,1; 167,1; 91,1.

HRMS (ESI): izračunato za $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6+\text{Na}]^+$ 397,16216, izmereno 397,16197.

2-(4-Tolilmetil)-4,6,7,11b-tetrahidro-3-(acetoksimetil)-1H-pirido[2,1-a]izohinolin (2.70)

Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz diena (str. 184). Fleš hromatografijom (silika-gel, 2:3 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.70** (17 mg, 48 %) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{max} : 2914, 1733, 1371, 1200, 1020, 736 cm^{-1} ;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,11-7,04 (m, 8H, ArH), 4,81 (d, 1H, *J*=12,0 Hz, CH₂OAc), 4,69 (d, 1H, *J*=12,0 Hz, CH₂OAc), 3,59 (d, 1H, *J*=15,0 Hz, CH₂Ar), 3,50 (d, 1H, *J*=16,0 Hz, H₂C-4), 3,46 (dd, 1H, *J*=10,5 i 3,5 Hz, H-11b), 3,39 (d, 1H, *J*=15,0 Hz, CH₂Ar), 3,16-3,11 (m, 2H, H₂C-4, H₂C-7), 3,10-3,08 (m, 1H, H₂C-6), 2,70 (d, 1H, *J*=15,0 Hz, H₂C-7), 2,59-2,51 (m, 2H, H₂C-6, H₂C-1), 2,31 (s, 3H, CH₃Ar), 2,15 (t, 1H, *J*=14,0 Hz, H₂C-1), 2,07 (s, 3H, CH₃CO).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171,1 (C=O_{estar}); 137,6; 135,9; 135,7; 135,2; 134,2; 129,2; 128,7; 128,4; 126,0; 125,8; 125,5; 125,3; 62,3 (CH₂OAc); 58,9 (C-12); 57,4 (C-4); 50,8 (C-6); 37,8 (CH₂Ar); 36,8 (C-1); 29,2 (C-7); 20,9 (CH₃);

m/z (EI) 346,2 (M⁺-CH₃); 287,1 (M⁺-CH₂OAc); 256,1; 196,1; 132,1;

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₄H₂₇NO₂+H]⁺ 362,21146, izmereno 362,21292

2-(1-Naftilmetil)-4,6,7,11b-tetrahidro-3-(acetoksimetil)-1H-pirido[2,1-*a*]izohinolin (2.71)

Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz diena (str. 184). Fleš hromatografijom (silika-gel, 1:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.71** (21 mg, 37 %) u vidu bleđožutog ulja.

IR *v*_{max}: 1731, 1635, 1371, 1019, 783 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, ArH), 7,86 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, ArH), 7,73 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, ArH), 7,54-7,47 (m, 2H, ArH), 7,41 (t, 1H, *J*=8,0 Hz, ArH), 7,27 (d, 1H, *J*=7,0 Hz, ArH), 7,09-7,03 (m, 3H, ArH), 6,94 (d, 1H, *J*=7,5 Hz, ArH), 4,79 (d, 1H, *J*=12,0 Hz, CH₂OAc), 4,71 (d, 1H, *J*=12,5 Hz, CH₂OAc), 4,07 (d, 1H, *J*=16,0 Hz, CH₂Ar), 3,95 (d, 1H, *J*=16,5 Hz, CH₂Ar), 3,65-3,59 (m, 2H, H₂C-4, H-11b), 3,28 (d, 1H, *J*=15,5 Hz, H₂C-4), 3,21-3,18 (m, 2H, H₂C-6, H₂C-7), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 2H, H₂C-6, H₂C-1), 2,23 (t, 1H, *J*=13,5 Hz, H₂C-1), 2,04 (s, 3H, CH₃CO).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171,1 (C=O_{estar}); 136,9; 134,5; 134,3; 133,9; 133,7; 132,3; 128,8; 128,7; 127,0; 126,4; 126,2; 126,1; 125,9; 125,6; 125,5; 125,3; 125,2; 123,3; 62,2 (CH₂OAc); 58,9 (C-11b); 57,1 (C-4); 50,7 (C-6); 36,9 (C-1); 34,8 (CH₂Ar); 28,9 (C-7); 20,9 (CH₃);

m/z (EI) 355,1; 281,1; 207,0; 73,1;

HRMS (ESI): izračunato za $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ 398,21146, izmereno 398,21240

2-(3,4-Dimetilfenilmetil)-4,6,7,11b-tetrahidro-3-(acetoksimetil)-1H-pirido[2,1-a] izohinolin (2.72)

Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz diena (str. 184). Fleš hromatografijom (silika-gel, 1:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.72** (19 mg, 30 %) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{max} : 1735, 1371, 1222, 1020, 735 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,11-7,03 (m, 6H, ArH), 6,94 (s, 1H, ArH), 6,90 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, ArH), 4,82 (d, 1H, $J=12,0$ Hz, CH_2OAc), 4,70 (d, 1H, $J=12,0$ Hz, CH_2OAc), 3,57 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, CH_2Ar), 3,50 (d, 1H, $J=16,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-4$), 3,45 (dd, 1H, $J=10,5$ i $3,5$ Hz, H-11b), 3,36 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, CH_2Ar), 3,19-3,08 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C}-7$, $\text{H}_2\text{C}-6$, $\text{H}_2\text{C}-4$), 2,70 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-7$), 2,61-2,51 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-1$, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,23 (s, 3H, ArCH_3), 2,22 (s, 3H, ArCH_3), 2,14 (m, 1H, H-1), 2,08 (s, 3H, CH_3CO);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171,1 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 137,6; 136,5; 136,3; 135,3; 134,3; 134,2; 129,9; 129,7; 128,7; 126,0; 125,9; 125,8; 125,4; 125,3; 62,2 (CH_2OAc); 58,9 (C-11b); 57,3 (C-4); 50,8 (C-6); 37,7 (CH_2Ar); 36,8 (C-1); 29,2 (C-7); 20,9 (CH_3CO); 19,7 (ArCH_3); 19,2 (ArCH_3);

m/z (**EI**) 374,2 (M^+-1), 315,2 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{COO}$), 256,1; 196,1; 169,1; 132,0;

HRMS (ESI): izračunato za $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ 376,22711, izmereno 376,22499

2-(4-Metoksifenilmetil)-4,6,7,11b-tetrahidro-3-(acetoksimetil)-1H-pirido[2,1-a]izohinolin (2.73)

Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz diena (str. 184). Fleš hromatografijom (silika-gel, 3:2 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.73** (18 mg, 32 %) u vidu žutog ulja.

IR ν_{max} : 1733, 1509, 1240, 1022, 736 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,11-7,03 (m, 6H, ArH), 6,83 (s, 1H, ArH), 6,81 (s, 1H, ArH), 4,82 (d, 1H, $J=12,5$ Hz, CH_2OAc), 4,70 (d, 1H, $J=12,5$ Hz, CH_2OAc), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,57 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, CH_2Ar), 3,50 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-4$), 3,45 (dd, 1H,

$J=11,0$ i $3,5$ Hz, H-11b), 3,38 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ar}$), 3,19-3,11 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-7}$, $\underline{\text{H}}_2\text{C-4}$), 3,10-3,08 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-6}$), 2,70 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-7}$), 2,58-2,51 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-1}$, $\underline{\text{H}}_2\text{C-6}$), 2,16-2,11 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-1}$), 2,08 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{CO}$);

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171,1 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 158,1; 137,6; 135,3; 134,2; 129,5; 128,8; 126,0; 125,8; 125,4; 125,3; 113,9; 62,2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OAc}$); 59,0 (C-11b); 57,3 (C-4); 55,2 ($\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 50,8 (C-6); 37,3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ar}$); 36,7 (C-1); 29,2 (C-7); 21,3 (20,9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{CO}$);

m/z (EI) 270,1; 226,0; 210,1; 130,0, 59,9;

HRMS (ESI): izračunato za $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3+\text{H}]^+$ 378,20637, izmereno 378,20459.

2-(4-Tolilmetil)-3-acetoksimetil-1,4,6,7,12,12b-heksahidroindolo[2,3-a] hinolizin (2.74)

Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz diena (str. 184). Fleš hromatografijom (silika-gel, 2:3 v/v etar-petroletar) dobijen je proizvod **2.74** (16 mg, 34 %) u vidu žutog ulja.

IR ν_{max} : 2907, 1732, 1451, 1375, 1223, 1020, 740 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (brs, 1H, N-H), 7,46 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, ArH), 7,24 (m, 1H, ArH), 7,08 (m, 6H, ArH), 4,82 (d, 1H, $J=12,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OAc}$), 4,69 (d, 1H, $J=12,0$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OAc}$), 3,67 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ar}$), 3,58 (d, 1H, $J=16,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-4}$), 3,49 (m, 1H, H-12b), 3,35 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ar}$), 3,23-3,19 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-6}$, $\underline{\text{H}}_2\text{C-4}$), 3,04-2,97 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-7}$), 2,75 (dt, 1H, $J=15,5$ i $2,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-7}$), 2,64 (dt, 1H, $J=11,5$ i $4,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-6}$), 2,38-2,35 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-1}$), 2,32 (s, 3H, $\text{Ar}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 2,27-2,22 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-1}$), 2,07 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{CO}$);

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171,1 ($\text{C}=\text{O}_{\text{estar}}$); 136,2; 135,9; 135,7; 134,1; 133,9; 129,3; 128,5; 127,1; 126,3; 121,5; 119,4; 118,2; 110,7; 108,5; 62,2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OAc}$); 56,4 (C-4); 55,5 (C-12b); 51,8 (C-6); 37,6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ar}$); 34,6 (C-1); 21,3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{CO}$); 20,9 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$);

HRMS (ESI): izračunato za $[\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 401,22235, izmereno 401,22364

Opšti postupak za dobijanje alil-kvaternarnih soli

N-Alil-dihidro- β -karbolinijum-bromid (2.75)

U rastvor dihidro- β -karbolina **2.46** (190 mg, 0,7 mmol) u suvom acetonitrilu (10 mL) doda se alil-bromid (0,6 mL, 7 mmol) i smesa zagreva na 85 °C u toku 5 h. Nakon toga, rastvarač se udalji destilovanjem pod sniženim pritiskom, pri čemu ostaje smolasti ostatak, koji se prečišćava na sledeći način: pipetom se dodaje suvi etar, i dobijena suspenzija se meša; etar se udalji dekantovanjem i dodaje se nova porcija sve dok dok smolasta supstanca ne postane praškasta. Tragovi etra se uklone uparavanjem pod sniženim pritiskom. Dobijena je kvaternarna alil-karbolinijum-so **2.75** u vidu žute amorfne supstance, Tt=173-178 °C (260 mg, 80 %).

IR (KBr) ν_{\max} : 3032, 1645, 1543, 1442, 1422, 1339, 1318, 1197, 953 cm⁻¹;

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,21 (t, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,06 (m, 1H), 5,62- 5,47 (m, 2H), 4,63 (d, 2H, $J=6,2$ Hz), 4,01 (t, 2H, $J=9$ Hz), 3,29 (m, 2H);

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ 155,8; 141,7; 130,7; 129,1; 125,7; 123,8; 123,5; 122,2; 121,8; 113,8; 61,0; 48,6; 19,3.

Opšti postupak za adiciju alil-indijumovog reagensa na iminijum-soli

U rastvor alil-bromida (0,1 mL, 1,1 mmol) i tetrahidrofurana (4,0 mL) u atmosferi azota doda se indijum u prahu (100 mg, 0,9 mmol). Alil-indijumov reagens se dobija zagrevanjem uz mešanje reakcione smese na 50 °C u toku 15 minuta. Rastvor alil-indijumovog reagensa se ohladi do sobne temperature i doda se čvrsta kvaternarna alil-karbolinijum-so **2.75** (140 mg, 0,7 mmol). Dobijena suspenzija se meša i zagreva na 65 °C 3h. Tok reakcije se prati tankoslojnom hromatografijom. Reakciona smesa se ohladi, a rastvarač se udalji uparavanjem pod sniženim pritiskom. Ostatak se rastvori u etil-acetatu (30 mL), ispere vodom (10 mL), suši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Sušilo se odvoji filtracijom a rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod se prečišćava fleš

hromatografijom na koloni silika-gela, primenom eluenta 7:3 (v/v) petroletar/ etil-acetat. Dobijeno je 48,6 mg (40 %) proizvoda **2.76** u vidu žutog ulja.

1,2-Dialil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (2.76)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (br s, 1H, N-H), 7,48 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, ArH), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H, ArH), 6,06-5,83 (m, 2H), 5,21-5,01 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,79 (t, 1H, *J*=6,6 Hz), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,04-2,81 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 2H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 136,2; 136,0; 135,7; 134,8; 127,0; 121,4; 119,2; 118,0; 117,5; 117,3; 110,7; 107,9; 56,2; 56,1; 45,2; 38,5; 18,2.

1,4,6,7,12,12b-Heksahidroindolo[2,3-a]hinolizin (2.77)

Bis-alilovani β-karbolin **2.76** (30 mg, 0,12 mmol) se rastvori u suvom toluenu (2,0 mL), a zatim se u reakcionu smesu u atmosferi azota doda Grubbsov katalizator II generacije (3 mg, 3 mol %) i smesa zagreva na 110 °C 12 h. Tok reakcije se prati tankoslojnom hromatografijom. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika gela, primenom eluenta 7:3 (v/v) hloroform/etil-acetat. Dobijeno je 4,3 mg (16 %) proizvoda **2.77** u vidu žutog ulja.

IR (KBr) ν_{\max} : 3211, 2929, 1634, 1557, 1505, 1455, 1332, 1289, 1096 cm⁻¹;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (brs, 1H, N-H), 7,51-7,47 (m, 1H, ArH), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,19-7,06 (m, 2H), 5,81 (brs, 2H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,24-3,19 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 136,2; 127,2; 125,8; 124,1; 121,5; 119,4; 118,2; 110,8; 108,4; 55,5; 54,4; 52,2; 31,2; 21,3;

m/z (ED): 224,1[M]⁺; 206,1; 194,1; 169,1; 154,1;

1-(1-Alil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il) prop-2-en-1-on⁷¹ (2.79)

U rastvor dihidro-β-karbolina **2.46** (150 mg, 0,8 mmol) u suvom tetrahidrofuranu (7 mL) ohlađen na 0 °C, ukapa se akrilolil-hlorid (0,08 mL, 0,88 mmol) i smesa meša oko 1 h na sobnoj temperaturi. Zatim se doda indijum (205 mg, 1,8 mmol) i alil-bromid (0,2 mL, 2,2 mmol), i reakciona smeša meša na sobnoj temperaturi 4 h. Rastvarač se upari pod

snižanim pritiskom, a ostatak prečisti fleš hromatografijom na koloni silika-gela primenom sistema 6:4 (v/v) petroletar/ etil-acetat. Dobijeno je 61 mg (26 %) jedinjenja **2.79** u vidu bezbojnih kristala,

T_t=75 °C.

IR ν_{\max} : 3260, 1635, 1589, 1445, 741 cm⁻¹;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (brs, 1H), 7,53-7,07 (m, 4H), 6,68 (dd, 1H, *J*=16,8 i 10,6 Hz), 6,30 (dd, 1H, *J*=16,8 i 1,8 Hz), 6,05 (m, 1H), 5,84-5,72 (m, 2H), 5,29-5,16 (m, 1H), 5,09-4,99 (m, 1H), 4,25-4,11 (m, 2H), 3,60-3,41 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 156,8; 134,5; 127,9; 121,8; 119,6; 118,7; 110,9; 95,7; 70,6; 49,2; 41,0; 38,8; 22,3;

***m/z* (EI)**: 266,1 [M]⁺; 225,1; 171,1; 154,1; 115,0.

1,6,7,12b-Tetrahydroindolo[2,3-*a*]hinolizin-4(12H)-on⁷¹ (2.80)

Karbolin-akrilamid **2.79** (47 mg, 0,17 mmol) se rastvori u suvom toluenu (2,0 mL), a zatim se reakcionoj smesi u atmosferi azota doda Grubbs-ov katalizator I generacije (9 mg, 6 mol%) i smesa meša na sobnoj temperaturi 12 h. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela, primenom eluenta 1:1 (v/v) petroletar/ etil-acetat. Dobijeno je 35 mg (83 %) proizvoda **2.80** u vidu sivozelene amorfne supstance, T_t=225-228 °C.

IR ν_{\max} : 3259, 1653, 1599, 1432, 808, 738, 698 cm⁻¹;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (brs, 1H), 7,53 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, ArH), 7,34 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, ArH), 7,26-7,10 (m, 2H, ArH), 6,72-6,63 (m, 1H), 6,11 (dd, 1H, *J*=10,0 i 2,8 Hz), 5,03 (dd, 1H, *J*=9,0 i 2,8 Hz), 4,88 (dd, 1H, *J*₁=13,6, i *J*₂=5,0 Hz), 2,99-2,73 (m, 4H), 2,54-2,37 (m, 1H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 164,9; 137,7; 136,4; 132,3; 126,6; 125,9; 122,4; 119,9; 118,5; 110,9; 109,7; 51,5; 38,7; 31,2; 20,83.

HRMS (ESI): izračunato za C₁₅H₁₄N₂O [M+H]⁺ 239,11789; izmereno 239,11740.

1-(1-Alilizohinolin-2(1*H*)-il)prop-2-en-1-on (2.82)

U rastvor izohinolina (50 mg, 0,4 mmol) u suvom tetrahidrofuranu (5,0 mL) ohlađen na 0 °C ukapa se akrilolil-hlorid (0,04 mL, 0,43 mmol) i smesa meša oko 1 h na sobnoj temperaturi. Zatim se doda indijum (90 mg, 0,8 mmol) i alil-bromid (0,1 mL, 1,1 mmol) i reakciona smeša se meša na sobnoj temperaturi 12 h. Nakon toga rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti fleš hromatografijom na koloni silika-gela primenom sistema 9:1 (v/v) petroletar/ etil-acetat. Dobijeno je 17,4 mg (20 %) proizvoda **2.82** u vidu bezbojnog ulja. Pretpostavljena struktura je potvrđena samo GC/MS metodom i jedinjenje je korišćeno u sledećoj fazi bez potpune karakterizacije.

m/z (ED): 225,1 [M]⁺; 184,1; 130,1; 115,1; 103,1.

1*H*-Pirido[2,1-*a*]izohinolin-4(11*bH*)-on (2.83)

Izohinolin-akrilamid (18 mg, 0,08 mmol) se rastvori u suvom dihlormetanu (2,0 mL), a zatim se reakcionoj smesi u atmosferi azota doda Grubbs-ov katalizator I generacije (3,0 mg, 4 mol %) i smesa meša na sobnoj temperaturi 2 h. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela, primenom eluenta 7:3 (v/v) petroletar/ etil-acetat. Dobijeno je 12,1 mg (77 %) proizvoda **2.83** u vidu bezbojne amorfnе supstance.

IR ν_{\max} : 3100, 3079, 1650, 1618, 1454, 1405 cm⁻¹;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, 1H, *J*=7,8 Hz, ArH), 7,26-7,11 (m, 2H, ArH), 7,01 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, ArH), 6,84-6,75 (m, 1H), 6,14 (dd, 1H, *J*₁=10,0 Hz, *J*₂=2,8 Hz), 5,88 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 5,11 (dd, 1H, *J*₁=13,4, *J*₂=5,0 Hz), 3,10 (dt, 1H, *J*₁=18,0, *J*₂=6,0 Hz), 2,92-2,73 (m, 1H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 162,1; 139,3; 131,6; 130,8; 128,2; 127,0; 125,0; 124,8; 124,3; 123,8; 108,5; 53,5; 29,7;

m/z (ED): 197,1 [M]⁺; 168,1; 130,1; 115,1; 102,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₁₃H₁₁NO [M+H]⁺ 198,09134; izmereno 198,09094.

***N*-(2-Bromobenzil)-dihidro- β -karbolinijum-bromid (2.84)**

Dobijeno po opštem postupku za dobijanje kvaternarnih soli (str. 155) u vidu žute amorfne supstance (80 %).

^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H, N-H), 7,78-7,67 (m, 3H, ArH), 7,56-7,38 (m, 4H, ArH), 7,25-7,17 (m, 1H, ArH), 5,30 (s, 1H, CH_2 Ar), 4,85 (s, 1H, CH_2 Ar), 4,05 (t, 2H, $J=9,0$ Hz), 3,33 (t, 2H, $J=9,0$ Hz).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO), 156,9; 144,3; 135,1; 133,8; 132,9; 132,5; 131,2; 129,9; 126,8; 126,5; 125,9; 125,5; 123,4; 123,1; 114,6; 63,6; 20,8.

2-(2-Bromobenzil)-1-alil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (2.85)

Dobijen po opštem postupku za adiciju alil-indijumovog reagensa na iminijum-soli (str. 190). Fleš hromatografijom (silika-gel, 75:25 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.85** (55%) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{max} : 3406, 3055, 2916, 1463, 1437, 1043, 740 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (brs, 1H, N-H), 7,62 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, ArH), 7,53 (t, 2H, $J=7,5$ Hz, ArH), 7,32-7,29 (m, 2H, ArH), 7,17-7,09 (m, 3H, ArH), 5,98-5,89 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,13-5,11 (m, 1H, $=\text{CH}_2$), 5,09 (s, 1H, $=\text{CH}_2$), 3,87 (q, 2H, $J=3,4$ Hz, CH_2Ar), 3,79 (t, 1H, $J=6,5$ Hz, H-1), 3,24-3,19 (m, 1H, H_2C -3), 2,98-2,90 (m, 2H, H_2C -3, H_2C -4), 2,71-2,64 (m, 2H, H_2C -4, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2,57-2,52 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138,8; 136,2; 135,2; 135,1; 132,7; 130,5; 128,3; 127,2; 127,1; 124,4; 121,5; 119,3; 118,2; 117,3 ($=\text{CH}_2$); 110,8; 108,3; 57,5 (C-1); 57,1 (CH_2Ar); 45,4 (C-3); 39,0 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 18,7 (C-4).

HRMS izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,09609, izmereno 381,09532;

Opšti postupak za dobijanje benzazepinskih derivata Heckovom reakcijom

U rastvor prekursora (0,3 mmol) u toluenu (8,0 mL) doda se $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7,3 mg, 10 mol %), PPh_3 (17 mg, 20 mol %), i K_2CO_3 (67 mg, 1,5 eq). Reakciona smesa se zageva na 111 °C tokom 12 h. Kada je reakcija završena, toluen se ispari, ostatak rastvori u dihlormetanu (40 mL) i ispere vodom. Ekstrakt se suši pomoću anhidrovanog natrijum-

sulfata. Rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom a ostatak prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela.

(2.86)

Dobijen po opštem postupku za sintezu benzazepinskih derivata Heckovom reakcijom (str. 194). Fleš hromatografijom (silika-gel, 7:3 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.86** (36 %) u vidu žute amorfne supstance, Tt=118-120 °C.

IR ν_{\max} : 3206, 3058, 2850, 1622, 1454, 1345, 1323, 1162 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (brs, 1H, N-H), 7,47 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, ArH), 7,31 (m, 2H, ArH), 7,25-7,18 (m, 3H, ArH), 7,16-7,07 (m, 2H, ArH), 5,24 (s, 2H, $=\text{CH}_2$), 4,34 (dd, 1H, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, H-13a), 4,13 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 4,01 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-8$), 3,08-2,97 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-6$), 2,86-2,72 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}-5$, $\text{H}_2\text{C}-14$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 147,8; 142,6; 136,5; 135,9; 129,4; 129,1; 127,6; 127,5; 121,6; 121,0; 119,4; 118,2; 114,8 ($=\text{CH}_2$); 110,8; 108,5; 60,7 (C-13a); 59,6 (C-8); 47,4 (C-6); 39,6 (C-14), 21,1 (C-5).

m/z (EI) 300,1 [M^+]; 171,1; 154,1; 130,1; 115,1; 91,1;

HRMS izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 301,16993, izmereno 301,17034;

N-(2-Bromobenzil)-3-metil-izohinolinijum-bromid (2.87)

Dobijen po opštem postupku za dobijanje kvaternarnih soli (str. 155) u vidu bele amorfne supstance (85 %), Tt=175-177 °C.

2-(2-Bromobenzil)-1-alil-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-izohinolin (2.89)

Dobijen po opštoj proceduri za adiciju alil-Grignardovog reagensa na iminijum-soli (str. 153) i redukciju enamina (str. 154). Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.89** (30 %) u vidu bleđožutog ulja.

IR ν_{\max} 2964, 1455, 1355, 1023, 910, 742 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (dt, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, ArH), 7,51 (dd, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, ArH), 7,26 (dt, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, ArH), 7,17-7,08 (m, 5H, ArH), 5,72-5,64 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,88-4,86 (m, 1H, $=\text{CH}_2$), 4,85-4,80 (m, 1H, $=\text{CH}_2$),

3,93 (d, 1H, $J=16,0$ Hz, CH_2 Ar), 3,85 (d, 1H, $J=6,0$ Hz, H-1), 3,83 (d, 1H, $J=16,0$ Hz, CH_2 Ar), 2,95-2,89 (m, 1H, H-3), 2,78-2,68 (m, 2H, H_2 C-4), 2,51-2,45 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2,38-2,32 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1,15 (d, 3H, $J=6,0$ Hz, CH_3);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140,3; 138,4; 136,4; 135,8; 132,4; 130,9; 128,0; 127,8; 127,0; 126,9; 126,1; 125,8; 123,5; 116,1 ($=\text{CH}_2$); 63,8 (C-1); 58,9 (CH_2 Ar); 54,6 (C-3); 42,7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 36,3 (C-4); 22,5 (CH_3).

m/z (EI) 313 [$\text{M}-41,1$] $^+$; 168,9; 144,1; 115,1; 90,0;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}$, ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 356,10084; izmereno 356,10094;

13-Metilen-6-metil-5,6,8,13,14,14a-heksahidroizohino[2,1-*b*][2]benzazepin (2.90)

Dobijen po opštem postupku za dobijanje benzazepinskih derivata Heckovom reakcijom (str. 194). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etar) dobijeni su proizvodi **2.90** i **2.91** u odnosu 5:1 (57 %) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{max} 2961, 1601, 1449, 1259, 1083, 1023, 799 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (dd, 1H, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, ArH), 7,31 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, ArH), 7,22–7,14 (m, 4H, ArH), 7,08 (d, 2H, $J=7,0$ Hz, ArH), 5,41 (d, 1H, $J=1,0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5,20 (s, 1H, $=\text{CH}_2$), 4,33 (dd, 1H, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=5,5$ Hz, H-14a), 3,83 (d, 1H, $J=16,0$ Hz, H_2 C-8), 3,70 (d, 1H, $J=16,0$ Hz, H_2 C-8), 3,31 (dd, 1H, $J_1=13,3$ Hz, $J_2=6,0$ Hz, H_2 C-14), 3,28–3,18 (m, 1H, H-6), 2,79–2,71 (m, 1H, H_2 C-5), 2,68–2,55 (m, 2H, H_2 C-5, H_2 C-14), 1,22 (d, 3H, $J=6,5$ Hz, CH_3);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 147,3; 140,9; 139,6; 137,9; 135,5; 128,7; 127,6; 127,0; 126,4; 126,4; 126,2; 126,1; 113,2; 64,3 (C-14a); 53,5 (C-6); 47,7 (C-8); 41,6 (C-14); 33,1 (C-5); 20,2 (CH_3);

m/z (EI) 275,1 [M] $^+$; 260,1; 146,1; 130,1; 115,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 276,17468; izmereno 276,17567;

13-Metilen-6-metil-5,6,8,13,14,14a-heksahidroizohino[2,1-*b*][2]benzazepin (2.91)

IR ν_{max} 2908, 1485, 1435, 1369, 1158, 902, 760 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,30–7,10 (m, 7H, ArH), 7,05 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, ArH), 5,21 (s, 1H, $=\text{CH}_2$), 5,13 (d, 1H, $J=2,0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 4,37 (dd, 1H, $J_1=10,7$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, H-14a),

4,18 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\underline{\text{H}_2\text{C}-8}$), 4,12 (d, 1H, $J=15,5$ Hz, $\underline{\text{H}_2\text{C}-8}$), 3,28–3,20 (m, 1H, H-6), 2,95–2,85 (m, 2H, $\underline{\text{H}_2\text{C}-5}$, $\underline{\text{H}_2\text{C}-14}$), 2,68 (dd, 1H, $J_1=13,5$ Hz, $J_2=2,5$ Hz, $\underline{\text{H}_2\text{C}-14}$), 2,61 (dd, 1H, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, $\underline{\text{H}_2\text{C}-5}$), 1,26 (d, 3H, $J=6,0$ Hz, $\underline{\text{CH}_3}$)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149,6; 143,8; 139,2; 136,5; 133,8; 129,7; 128,5; 127,7; 127,6; 127,3; 127,2; 126,5; 126,2; 125,5; 115,0; 65,5 (C-14a); 57,4 (C-6); 47,1 (C-8); 41,9 (C-14); 37,6 (C-5); 19,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$);

m/z (EI) 275.1 $[\text{M}]^+$, 260,1; 146,1; 130,1; 115,1; 91,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276,17468, izmereno 276,17536;

***N*-(2-Bromobenzil)-6,7-dimetoksi-izohinolinijum-bromid (2.92)**

Dobijeno po opštem postupku za dobijanje kvaternarnih soli (str. 155) u vidu bele amorfne supstance (94 %), Tt=218-220 °C.

2-(2-Bromobenzil)-1-alil-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksizohinolin (2.93)

Dobijen po opštem postupku za adiciju alilmagnezijum-bromida (str. 155) i redukciju enamina (str. 156). Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.93** (40 %) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{max} : 1513, 1252, 1105, 908, 728 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (dd, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, ArH), 7,51 (dd, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, ArH), 7,28 (dt, 1H, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, ArH), 7,09 (dt, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, ArH), 6,59 (s, 1H, ArH), 6,56 (s, 1H, ArH), 5,93-5,85 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}_2}$), 5,02-4,99 (m, 1H, $=\underline{\text{CH}_2}$), 4,98-4,97 (m, 1H, $=\underline{\text{CH}_2}$), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ar}$), 3,68 (dd, 1H, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=5,5$ Hz, H-1), 3,18 (dq, 1H, $J_1=13,0$ Hz, $J_2=4,5$ Hz, $\underline{\text{H}_2\text{C}-3}$), 2,92-2,86 (m, 1H, $\underline{\text{H}_2\text{C}-4}$), 2,80-2,76 (m, 1H, $\underline{\text{H}_2\text{C}-3}$), 2,62-2,58 (m, 1H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 2,57-2,52 (m, 1H, $\underline{\text{H}_2\text{C}-4}$), 2,48-2,44 (m, 1H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 147,3; 146,9; 138,8; 136,8; 132,5; 130,5; 129,9; 128,1; 127,1; 126,4; 124,3; 115,7 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 111,4 (*o*- OCH_3); 110,7 (*o*- OCH_3); 61,3 (C-1); 57,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 55,9 (OCH_3); 55,7 (OCH_3); 43,6 (C-3); 40,5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 24,7 (C-4);

m/z (EI) 402,1; 360,1; 280,1; 169,0;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402,10632, izmereno 402,10627;

2,3-Dimetoksi-13-metilen-5,6,8,13,14,14a-heksahidroizohino[2,1-b][2]benzazepin

(2.94)⁴⁹

Dobijen po opštem postupku za dobijanje benzazepinskih derivata Heckovom reakcijom (str. 194). Fleš hromatografijom (silika-gel, 1:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.94** (70 %) u vidu bleđožutog ulja koje očvršćava hlađenjem, Tt=133-135 °C.

IR ν_{\max} : 1517, 1463, 1257, 1225, 853, 766 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,17 (m, 4H, ArH), 6,63 (s, 1H, ArH), 6,57 (s, 1H, ArH), 5,26 (s, 1H, CH₂=), 5,16 (d, 1H, $J=2,0$ Hz, CH₂=), 4,27 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, H₂C-8), 4,24 (dd, 1H, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=3,0$ Hz, H-14a), 3,93 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, H₂C-8), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 2,97-2,91 (m, 1H, H₂C-5), 2,87-2,76 (m, 3H, H₂C-5, H₂C-6), 2,68 (dt, 1H, $J_1=15,0$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, H₂C-14), 2,61 (dd, 1H, $J_1=15,0$ Hz, $J_2=3,5$ Hz, H₂C-14);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 149,2; 147,6; 147,1; 143,5; 135,9; 131,4; 129,1; 127,5; 127,2; 126,1; 114,8; 111,4; 109,9; 64,4 (C-14a); 60,3 (C-8); 56,1 (OCH₃); 55,8 (OCH₃); 43,5 (C-14); 40,5 (C-6); 28,6 (C-5);

***m/z* (EI)** 321,2 [M]⁺; 192,1; 130,1; 115,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₂₁H₂₃NO₂ [M+H]⁺ 322,18016, izmereno 322,18144;

11-Metilen-3,4,6,11,12,12a-heksahidropirido[1,2-b][2]benzazepin (2.95)

Dobijen po opštem postupku za dobijanje benzazepinskih derivata Heckovom reakcijom (str. 194). Fleš hromatografijom (silika-gel, 1:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.95** (55 %) u vidu žutog ulja koje očvršćava hlađenjem.

IR ν_{\max} : 1629, 1430, 1355, 1103, 759 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,13 (m, 4H), ArH, 5,76-5,73 (m, 1H, H-2), 5,59 (dd, 1H, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=2,5$ Hz, H-1), 5,14 (s, 1H, =CH₂), 5,09 (d, 1H, $J=2,0$ Hz, =CH₂), 3,96 (d, 1H, $J=14,5$ Hz, H₂C-6), 3,73 (d, 1H, $J=14,5$ Hz, H₂C-6), 3,43-3,40 (m, 1H, H-12a), 2,79 (dd, 1H, $J_1=12,0$ Hz, $J_2=6,0$ Hz, H₂C-4), 2,68 (dd, 1H, $J_1=12,0$ Hz, $J_2=6,0$ Hz, H₂C-4), 2,49-2,42 (m, 2H, H₂C-12), 2,19-2,16 (m, 2H, H₂C-3);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149,3 (C-11); 143,4; 136,4; 130,6 (C-1); 129,1; 127,5; 127,4; 127,3; 125,2 (C-2); 114,4 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 63,5 (C-12a); 64,9 (C-6); 48,1 (C-4); 40,9 (C-12); 26,0 (C-3).

m/z (EI) 211,1 $[\text{M}]^+$; 130,1; 115,1; 82,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 212,14338, izmereno 212,14333;

***N*-(2-Bromobenzil)-piridinijum-bromid (2.96)**

Dobijen po opštem postupku za dobijanje kvaternarnih soli (str. 155) u vidu bele amorfne supstance (80 %), $T_t=172-175$ °C.

1-(2-Bromobenzil)-2-alil-1,2,5,6-tetrahidropiridin (2.99)

Dobijen po opštem postupku za adiciju alil-Grignardovog reagensa na iminijum-soli (str. 155) i redukciju enamina (str. 156). Fleš hromatografijom (silika-gel, 95:5 v/v petroletar-etar) dobijeni su proizvodi **2.99** u vidu bledožutog i **2.100** u vidu bezbojnog ulja (2:1, 36 %).

IR ν_{max} : 2159, 1437, 1022, 910, 746, 667 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (dd, 1H, $J_1=7$ Hz, $J_2=0,5$ Hz, ArH), 7,51 (dd, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, ArH), 7,27 (dt, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=0,5$ Hz, ArH), 7,08 (dt, 1H, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, ArH), 5,90-5,81 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$, H-4), 5,64 (dq, 1H, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, H-3), 5,06-5,01 (m, 2H, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3,92 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$), 3,59 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$), 3,11-3,08 (m, 1H, H-2), 2,85 (dt, 1H, $J_1=12,0$ Hz, $J_2=5,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C-6}$), 2,48-2,42 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-6}$), 2,41-2,38 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2,35-2,78 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2,07-2,06 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C-5}$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138,9; 135,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$); 132,4; 130,3; 129,6 (C-3); 128,0; 127,2; 125,4; 124,2 (C-4); 116,3 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 59,3 (C-2); 57,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 46,7 (C-6); 37,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 24,5 (C-5);

m/z (EI) 291,1; 250,0; 169,0; 90,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292,06954, izmereno 292,06984

1-(2-Bromobenzil)-4-alil-piperidin (2.100)

Fleš hromatografijom (silika-gel, 95:5 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.100** (36 %) u vidu bezbojnog ulja.

IR ν_{\max} : 2917, 2159, 1463, 910, 747 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (dd, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, ArH), 7,48 (dd, 1H, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, ArH), 7,26 (dt, 1H, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, ArH), 7,07 (dt, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, ArH), 5,82-5,74 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 5,01-4,97 (m, 2H, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3,56 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$), 2,88 (d, 2H, $J=11,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-2$, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-6$), 2,06 (t, 2H, $J=11,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-2$, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-6$), 2,00 (t, 2H, $J=6,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1,65 (dd, 2H, $J_1=12,0$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-3$, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-5$), 1,30-1,25 (m, 3H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-3$, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-5$, H-4);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138,2; 137,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$); 132,5; 130,5; 128,1; 127,1; 124,5; 115,6 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 62,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 54,0 (C-2, C-6); 41,0 (C-4, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 35,7 (C-4); 32,2 (C-3, C-5);

m/z (EI) 293,1; 252,1; 169,0;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294,08519, izmereno 294,08621;

1-Benzil-1,2,3,4-tetrahidroizohinolin (2.103)

Dobijen po opštem postupku za dobijanje benzazepinskih derivata Heckovom reakcijom (str. 194). Fleš hromatografijom (silika gel, 7:3 v/v petroletar-etilacetat) dobijen je proizvod **2.103** (45 %) u vidu bledožutog ulja.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,08 (m, 9H, ArH), 4,22 (dd, 1H, $J_1=9,8$ Hz, $J_2=3,4$ Hz, H-1), 3,32-3,17 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 2,95-2,75 (m, 4H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-3$, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-4$), 1,96 (brs, 1H, N-H);

m/z (EI) 220,1; 132,1; 117,1; 105,1; 91,1; 77,1;

N-Alil-izohinolinijum-bromid (2.104)

Dobijen po opštem postupku za dobijanje alil-kvaternarnih soli (str. 190) u vidu svetlosmeđe amorfne supstance (92 %)

Opšti postupak za adiciju brombenzil-Grignardovog reagensa na iminijum-soli

Brombenzil-bromid (1,1 g, 4,5 mmol) rastvoren u apsolutnom etru (2,0 mL) dodaje se na 0 °C na Mg-opiljke (121 mg, 5,0 mmol) prekrivene etrom (3,0 mL). Smesa se meša 1 h na sobnoj temperaturi. Dobijenom rastvoru Grignardovog reagensa se doda alil-izohinolinijum so **2.104** (834 mg, 3,3 mmol). Reakciona smesa se meša 1 h na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije, smesa se izlije u smesu leda i amonijum-sulfata. Odvoji se etarski sloj, a vodeni ekstrahuje sa etrom (2 x 20 mL). Kombinovani ekstrakti se suše anhidrovanim natrijum-sulfatom, rastvarač udalji pod sniženim pritiskom a ostatak prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela.

1-(2-Bromobenzil)-2-alil-1,2,3,4-tetrahidroizohinolin (2.105)

Fleš hromatografijom (silika gel, 9:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.105** (50 %) u vidu bleožutog ulja.

IR ν_{\max} : 3061, 2931, 1740, 733 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (dd, 1H, $J_1=7,7$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, ArH), 7,19-7,16 (m, 1H, ArH), 7,14-7,01 (m, 5H, ArH), 6,85 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, ArH), 5,61-5,53 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,99 (dt, 1H, $J_1=6,5$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, $=\text{CH}_2$), 4,97 (t, 1H, $J=1,5$ Hz, $=\text{CH}_2$), 4,04 (dd, 1H, $J_1=8,5$ Hz, $J_2=6,0$ Hz, H-1), 3,40-3,33 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}-3$), 3,26-3,22 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,16-3,10 (m, 1H, CH_2Ar), 3,10-3,09 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,05-2,92 (m, 1H, CH_2Ar), 2,99-2,93 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-3$, $\text{H}_2\text{C}-4$), 2,59 (dd, 1H, $J_1=14,5$ Hz, $J_2=5,0$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-4$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 139,3; 137,6; 136,5; 134,5; 132,6; 132,4; 128,8; 128,3; 127,7; 126,7; 126,1; 125,4; 124,9; 116,7 ($=\text{CH}_2$); 59,9 (C-1); 56,8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 43,2 (C-3); 42,3 (CH_2Ar); 24,4 (C-4).

m/z (EI) 342,1 $[\text{M}]^+$; 172,2; 130,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342,08519, izmereno 342,08468;

9-Metilen-5,6,8,9,14,14a-heksahidroizohino[2,1-c][3]benzazepin (2.106)

Dobijen po opštem postupku za dobijanje benzazepinskih derivata Heckovom reakcijom (str. 194). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.106** (40 %) u vidu žutog ulja.

IR ν_{\max} : 3063, 3019, 2850, 1485, 1451, 1428, 1383, 1323, 1138, 1101 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,30–7,09 (m, 8H, ArH), 5,32 (s, 1H, = CH_2), 5,29 (s, 1H, = CH_2), 4,36 (d, 1H, $J=10,0$ Hz, H-14a), 3,78 (d, 1H, $J=13,0$ Hz, H_2C -8), 3,62 (d, 1H, $J=10,0$ Hz, H_2C -14), 3,59 (d, 1H, $J=13,0$ Hz, H_2C -8), 3,26-3,21 (m, 1H, H_2C -6), 3,06-2,99 (m, 1H, H_2C -6), 2,92-2,870 (m, 2H, H_2C -5), 2,79 (dd, 1H, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, H_2C -14); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)** δ 146,9; 142,7; 139,3; 138,2; 134,2; 129,5, 128,8; 127,8; 127,4; 127,4; 126,6; 126,2; 125,8; 116,6 (=CH₂); 61,0 (C-14a); 60,4 (C-8); 45,4 (C-6); 40,7 (C-14); 28,8 (C-5).

m/z (EI) 261,1 [M]⁺; 246,1; 130,1; 115,1; 91,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}$ [M+H]⁺ 262,15903, izmereno 262,15839;

N-Alil-3-metil-izohinolinijum bromid (2.107)

Dobijen po opštem postupku za dobijanje alil-kvaternarnih soli (str. 190) u vidu kremske amorfne supstance (96 %)

1-(2-Bromobenzil)-2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-3-metilizohinolin (2.108)

Dobijen po opštem postupku za adiciju brombenzil-magnezijum-bromida na iminijum-soli (str. 201) i redukciju enamina (str. 154). Fleš hromatografijom (silika-gel, 9:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.108** (90 %) u vidu bleđožutog ulja.

IR ν_{\max} : 1496, 1439, 1002, 916, 751, 737 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (dd, 1H, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, ArH), 7,14-7,08 (m, 3H, ArH), 7,05-7,01 (m, 2H, ArH), 6,96 (dd, 1H, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, ArH), 6,78 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, ArH), 5,54-5,46 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,02 (dq, 1H, $J_1=17,0$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, = CH_2), 4,96-4,93 (m, 1H, = CH_2), 4,10 (t, 1H, $J=7,0$ Hz, H-1), 3,15-3,14 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,00-2,92 (m, 2H, CH_2Ar), 2,79-2,75 (m, 1H, H-3), 2,68-2,66 (m, 2H, H_2C -4), 1,26 (d, 3H, $J=6,0$ Hz, CH_3);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138,9; 138,4; 136,5; 135,8; 132,9; 132,3; 127,6; 127,2; 127,1; 126,5; 126,2; 125,7; 125,2; 116,8 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 61,5 (C-1); 57,5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 53,3 (C-3); 46,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 36,5 (C-4); 22,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$);

m/z (EI) 186,1; 170,1; 144,1; 130,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,10084, izmereno 356,10176;

6-Metil-13-metilen-5,6,8,13,14,14a-heksahidroizohino[2,1-*b*][2]benzazepin (2.109)

Dobijen po opštem postupku za dobijanje benzazepinskih derivata Heckovom reakcijom (str. 194). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.109** (30 %) u vidu bledožutog ulja koje očvršćava hlađenjem, $T_t=72-75$ °C.

IR ν_{max} : 2918, 1700, 1650, 1268, 758, 735 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,35 (m, 2H, ArH), 7,26-7,20 (m, 4H, ArH), 7,16 (t, 1H, $J=7,0$ Hz, ArH), 7,07 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, ArH), 5,22 (d, 1H, $J=1,5$ Hz, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5,07 (d, 1H, $J=1,0$ Hz, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4,28 (dd, 1H, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=5,0$ Hz, H-14a), 3,55 (s, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-8$), 3,41 (dd, 1H, $J_1=14,5$ Hz, $J_2=5,0$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-14$), 3,12-3,08 (m, 1H, H-6), 3,03 (dd, 1H, $J_1=14,5$ Hz, $J_2=10,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-14$), 2,73-2,67 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-5$), 2,59 (dd, 1H, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=4,5$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-5$), 1,19 (d, 3H, $J=6,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150,1; 141,7; 137,6; 136,5; 135,7; 128,8; 128,7; 127,6; 127,2; 126,8; 126,5; 126,3; 126,1; 112,0 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 60,9 (C-14a); 53,6 (C-6); 46,6 (C-8); 39,9 (C-14); 33,2 (C-5), 19,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$);

m/z (EI) 275,1 $[\text{M}]^+$; 260,1; 146,1; 130,1; 115,1; 91,1;

HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276,17468, izmereno 276,17413;

1-(2-Brombenzil)-2-alil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (2.110)

Dobijen po opštem postupku za adiciju brombenzil-Grignardovog reagensa na iminijum-soli (str. 201). Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.110** (61 %) u vidu bledožutog ulja.

IR ν_{max} : 3407, 2930, 1463, 1327, 1023, 918, cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, ArH), 7,50 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, ArH), 7,25-7,06 (m, 7H, ArH, N-H), 5,72-5,61 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 5,03 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$),

5,00 (s, 1H, =CH₂), 4,12 (t, 1H, *J*=7,5 Hz, H-1), 3,40–3,35 (m, 1H, H₂C-3), 3,31-3,23 (m, 1H, CH₂Ar), 3,22–3,11 (m, 4H, CH₂CH=CH₂, CH₂Ar, H₂C-3), 2,93–2,87 (m, 1H, H₂C-4), 2,61 (dd, 1H, *J*₁=16,0 Hz, *J*₂=4,0 Hz, H₂C-4);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138,6; 136,5; 135,6; 134,3; 132,7; 132,5; 128,2; 127,1; 127,0; 124,9; 121,5; 119,2; 118,1; 117,0 (=CH₂); 110,6; 108,1; 56,3 (CH₂Ar); 55,6 (C-1); 44,3 (C-3); 41,3 (CH₂CH=CH₂); 17,7 (C-4).

m/z (EI) 299,1; 211,1; 169,1;

HRMS (ESI): izračunato za C₂₁H₂₁BrN₂, [M+H]⁺ 381,09609, izmereno 381,09765;

(2.111)

Dobijen po opštem postupku za dobijanje benzazepinskih derivata Heckovom reakcijom (str. 194). Fleš hromatografijom (silika-gel, 3:2 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.111** (57 %) u vidu žute amorfne supstance, Tt=107-108 °C.

IR *v*_{max}, 3402, 2902, 1449, 1319, 1162, 1091, 910 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H, N-H), 7,49 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, ArH), 7,34 (t, 2H, *J*=8,0 Hz, ArH), 7,28–7,13 (m, 4H, ArH), 7,10 (t, 1H, *J*=7,0 Hz, ArH), 5,33 (s, 1H, =CH₂), 5,29 (s, 1H, =CH₂), 4,31 (d, 1H, *J*=10,0 Hz, H-14a), 3,69 (q, 2H, *J*=11,5 Hz, H₂C-8), 3,41 (dd, 1H, *J*₁=15,5 Hz, *J*₂=10,0 Hz, H₂C-14), 3,24–3,19 (m, 1H, H₂C-6), 3,01–2,97 (m, 1H, H₂C-6), 2,95-2,79 (m, 3H, H₂C-14, H₂C-5);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 147,3; 142,3; 136,6; 136,1; 134,9; 129,1; 127,8; 127,6; 127,2; 127,0; 121,6; 119,4; 118,2; 116,3 (=CH₂); 110,7; 108,9; 59,4 (C-14a); 48,9 (C-6); 38,6 (C-14); 20,9 (C-5).

m/z (EI) 299,1; 281,1; 254,1; 169,1;

HRMS izračunato za C₂₁H₂₀N₂, [M+H]⁺ 301,16993, izmereno 301,16953;

N-((Oksiran-2-il)metil)-*N*-tozilbuta-2,3-dien-1-amin (2.119)

NaH (60 % u mineralnom ulju, 85 mg, 2,11 mol) se suspenduje u DMF (20 mL) u atmosferi azota. U suspenziju ohlađenu na 0 °C, ukapa se alen **2.118** (393 mg, 1,76 mmol), rastvoren u DMF (2 mL) i smeša meša oko 30 min na sobnoj temperaturi. Tada se u nastali rastvor ukapa epihlor-hidrin (0,15 mL, 1,94 mmol) i smesa zagreva na 70 °C u toku 3 h.

Smesa se ohladi do sobne temperature, doda joj se etar, ispere vodom i organski sloj suši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Sušilo se odvoji filtracijom a rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom. Fleš hromatografijom (silika-gel, 7:3 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.119** (50 %) u vidu bledožutog ulja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, ArH), 7,31 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, ArH), 5,03-4,89 (m, 1H), 4,74-4,69 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,44 (dd, 1H, $J_1=15,2$ Hz, $J_2=4,4$ Hz), 3,143-3,06 (m, 1H), 2,78 (t, 1H, $J=4,4$ Hz), 2,55 (dd, 1H, $J_1=5,0$ Hz, $J_2=2,8$ Hz), 2,43 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 209,6; 143,5; 136,9; 129,8; 127,2; 85,8; 50,4; 49,1; 47,7; 45,7; 21,5;

***m/z* (EI):** 279,1 [M]⁺; 240,1; 184,0; 155,0; 91,1;

***N*-((Oksiran-2-il)metil)-3-fenil-*N*-tozilbut-3-en-1-amin (2.123)**

Smesa epoksi-alena **2.119** (144 mg, 0,52 mmol), Pd (OAc)₂ (11 mg, 10 mol%), PPh₃ (27 mg, 20 mol%), PhI (0,06 mL, 0,52 mmol) i In (77 mg, 0,67 mmol) u DMF (5,5 mL) se u atmosferi azota zagreva 24 h na 90 °C. Reakciona smesa se ohladi do sobne temperature, razblaži sa 30 mL etra i ispere vodom. Organski sloj se suši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Sušilo se odvoji filtracijom a rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom. Fleš hromatografijom (silika-gel, etar zasićen NH₃) dobijen je proizvod **2.123** (30%) u vidu bledožutog ulja.

IR: 2358, 1337, 1157, 574 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 7,38-7,28 (m, 8H), 5,35 (d, 1H, $J=1,0$ Hz), 5,09 (d, 1H, $J=1,0$ Hz), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,19 (d, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,42 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 144,7; 143,8; 139,8; 135,7; 129,9; 128,5; 127,8; 127,2; 125,9; 114,5; 70,2; 63,3; 51,6; 49,9; 35,1; 21,5;

***m/z* (EI):** 355,1; 258,1; 220,1; 155,0; 91,1;

***N*-((Oksiran-2-il)metil)-3-tolil-*N*-tozilbut-3-en-1-amin (2.124)**

Flash hromatografijom (silika-gel, etar zasićen NH₃) dobijen je proizvod **2.124** (23 %) u vidu bledožutog ulja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 2H, *J*=8,5 Hz), 7,32-7,09 (m, 6H), 5,33 (d, 1H, *J*=1,0 Hz), 5,03 (d, 1H, *J*=1,0 Hz), 3,71 (brs, 2H), 3,29-3,17 (m, 4H), 2,82-2,74 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 144,5; 143,8; 137,7; 136,8; 135,7; 129,9; 129,2; 127,9; 127,3; 125,8; 113,7; 70,2; 63,3; 51,6; 49,9; 35,0; 21,5; 21,0;

m/z (EI): 328,1; 290,1; 258,1; 234,2; 198,1; 155,0; 91,1;

(*E*, *Z*)-Metil 3-(*N*-(buta-2,3-dienil)-*N*-tozilamino)akrilat (2.125)

U rastvor alena **2.118** (328 mg, 1,47 mmol) i metil-propiolata (0,17 mL, 1,91 mmol) u acetonitrilu (7,0 mL) ohlađenom na 0 °C doda se DMAP (234 mg, 1,91 mmol). Reakciona smeša se meša na hladnom još 2 h, a zatim zagreje do sobne temperature i meša još 12 h. U reakcionu smešu se doda dihlormetan (30 mL), ispere sa malo razblažene HCl i vodom, i suši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava hromatografijom.

Fleš hromatografijom (silika-gel, 8:2 v/v petroletar-etil-acetat) dobijen je proizvod **2.125** (70 %) u vidu bledožutog ulja koje očvršćava hlađenjem.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, 2H, *J*=14,0 Hz), 7,73 (d, 2H, *J*=7,8 Hz), 7,33 (d, 2H, *J*=8,4 Hz), 5,18 (d, 1H, *J*=14,0 Hz), 4,19-4,82 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,44 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 209,1; 167,5; 144,9; 141,3; 135,6; 130,1; 127,3; 98,5; 84,3; 51,4; 44,8; 21,6;

m/z (EI): 307,1 [M]⁺; 276,1; 248,1; 155,0; 108,1; 91,1;

3.3. Biološki testovi

3.3.1. In vitro ispitivanje citotoksičnog dejstva sintetisanih jedinjenja

3.3.1.1. Pripremanje rastvora testiranih jedinjenja

Rastvori testiranih jedinjenja napravljeni su u DMSO u koncentraciji 10 mM, filtrirani kroz Milipor filtre (0,22 µm) i razblaženi u hranljivom medijumu do radnih koncentracija. Za sve testirane ćelijske linije, hranljivi medijum je bio RPMI 1640, bez fenol crvenog. Hranljivom medijumu dodati su (do konačne koncentracije) L-glutamin (3 mM), streptomicin (100 µg/mL) penicilin (100 IU/mL), fetalni teleći serum (10 %; FBS; inaktiviran na 56° C, 30 minuta) i HEPES (25 mM). pH vrednost je podešena na 7,2 (bikarbonatni rastvor). Za detekciju ćelijskog preživljavanja, korišćen je MTT (5 mg/mL) rastvoren u fosfatnom puferu (pH 7,2) i filtriran kroz Milipor filter (0,22 µm) pre upotrebe.

3.3.1.2. Ćelijske kulture

Ćelijske linije HeLa (ćelije humanog adenokarcinoma cerviksa) i FemX (humani maligni melanom) su kultivisane u vidu monolejera u opisanom hranljivom medijumu, dok su ćelije K562 (ćelije humane mijeloidne leukemije) postavljene kao suspenzija u hranljivom medijumu. Sve ćelije su gajene na 37 °C u atmosferi sa 5% CO₂.

Ćelije HeLa i FemX su postavljene (2000 ćelija u bazenu) u mikrotitarske ploče sa 96 mesta (bazena) sa ravnim dnom, i 20 h kasnije su dodate ispitivane supstance u odgovarajućim koncentracijama. Finalne koncentracije testiranih jedinjenja bile su u opsegu od 12,5-200 µM. K562 Ćelijama (3000 ćelija u bazenu) 2 h nakon postavljanja dodata su ispitivana jedinjenja, tako da je finalna koncentracija bila u opsegu od 12,5-200 µM. Hranljivi medijum bez ćelija sa pet navedenih koncentracija testiranih jedinjenja korišćen je kao blank.

3.3.1.3. Detekcija ćelijskog preživljavanja ¹³⁸

Preživljavanje ćelija određivano je MTT testom, 72 h nakon dodatka ispitivanih jedinjenja. Ukratko, 20 µL MTT rastvora dodaje se u svaki bazen mikrotitracione ploče, inkubira se 4 h na 37°C u atmosferi sa 5% CO₂. Zatim se u svaki bazen dodaje 100 µL SDS (natrijum dodecil-sulfat) i nakon 24 h se očitava apsorbancija na 570 nm.

Nakon obrade podataka izračunate su IC₅₀ vrednosti.

3.3.2. In vitro ispitivanje antioksidativnog dejstva sintetisanih benzazepina

Venska krv korišćena u eksperimentu uzeta je od 5 zdravih odraslih muškaraca, odabranih po principu slučajnosti, prosečne starosti 42,3 godina, koji profesionalno nisu izloženi fizičkim ili hemijskim mutagenima. Od svake osobe uzeta su dva alikvota sa po 5 mL heparinizirane venske krvi.

Postavljene su kulture u koje je dodato: 5 ml RPMI 1640 hranjivog medijuma (u kome je rastvoren L-glutamin, 20 % inaktivirani teleći serum i 0,1% fitohemaglutinin), 0,5 mL venske krvi i 0,3 µM benzazepinskih derivata. U kontrolnu kulturu nisu dodavani benzazepinski derivati. U jednu kulturu je dodato 0,1 µM Amifostin WR-2721 kao sintetički antioksidant sa poznatim efektom, a u drugu ćelijsku kulturu je dodato 0,2 µM mitomicina C, jedinjenja sa poznatim mutagenim efektom.

Sve kulture su inkubirane u termostatu (37 °C). Tretman benzazepinskim derivatima je trajao 19 h (izračunato da je toliko vremena potrebno da se benzazepinski derivati uneti u organizam *per os* izmetabolišu i izluče iz organizma). Posle 19 sati, sve ćelijske kulture su isprane u čistom medijumu, prenesene u svež RPMI 1640 hranjivi medijum i nastavljena je inkubacija. Posle 48 h inkubacije, dodat je citohalazin B (u finalnoj koncentraciji 4 µg/ml), i inkubacija se nastavlja još 24 sata.

Nakon 72 sata gajenja i rasta ćelijskih kultura vrši se preparacija. Preparacija je obavljena centrifugiranjem (na 1200 rpm) i ispiranjem ćelija u fiziološkom rastvoru, zatim u blago hipotoničnom rastvoru (0,56 % KCl + 0,9 % NaCl, u odnosu 1:1).

Ćelijska suspenzija je fiksirana u rastvoru sirćetne kiseline i metanola (1: 3). Na vazduhu osušeni preparati se boje rastvorom Gimza boje (2 %). Za analizu mikronukleusa je prebrojano 1000 binuklearnih ćelija po uzorku, po utvrđenim kriterijumima.¹³⁹

Efekat benzazepinskih derivata na ekspresiju mikronukleusa određuje se stepenom ćelijske proliferacije. Ćelijska proliferacija se izračunava preko *cytokinesis-block proliferation index*-a (CBPI). CBPI se izračunava na sledeći način:

$$\text{CBPI} = [(M_I + 2M_{II} + 3(M_{III} + M_{IV}))] / N$$

gde M_I do M_{IV} predstavlja broj ćelija sa jednim do četiri nukleusa, N je broj pregledanih ćelija.

Rezultat je izražen kao učestalost MN na 1000 pregledanih binuklearnih ćelija.

4. ZAKLJUČAK

Osnovni cilj tokom izrade ove doktorske teze bio je razvoj sinteze protoberberina, prirodnih policikličnih proizvoda koji sadrže izohinolinski skelet. Mada se članovi ove grupe jedinjenja značajno razlikuju, pažljivom analizom došlo se do zaključka da je osnova strukturnih varijacija oksidaciono stanje prstena C. Uzimajući u obzir ovu činjenicu, smatrali smo da je moguće naći način da se razvije sintetski put koji bi omogućio pristup različitim klasama protoberberina preko jednog zajedničkog intermedijera. Retrosintetskom analizom došlo se do zaključka da je taj intermedijer 1,3-dien izohinolinskog tipa **2.4**, koji bi sekvencom cikloadicija-oksidacija omogućio instalaciju prstena C u željenom oksidacionom stanju, kao i dodatnih supstituenata potrebnih za funkcionalizaciju prstena D. Pored ovoga, reaktivnost dienskog sistema omogućila bi i proširenje osnovne ideje primenom principa sinteze usmerene diverzitetom (*diversity orientated synthesis*).

Izohinolinski dien **2.4** je dobijen sekvencom reakcija koja je podrazumevala kvaternizaciju izohinolina jodpropenil-bromidom, alilovanje iminijum-soli Grignardovim reagensom i redukciju nastalog enamina i Heckovu intramolekulsku reakciju u ukupnom prinosu 45 %. Na ovaj način sintetisani su i supstituisani izohinolinski dieni **2.10** i **2.13**. Nakon uspešne sinteze diena proučavana je njegova reaktivnost u Diels-Alderovim reakcijama. Reakcijom diena **2.4** sa širokim spektrom dienofila dobijeni su različiti cikloadukti (66-95 %).

U reakciji **2.4** sa simetričnim dienofilima alkenkog tipa (dietil-azodikarboksilat, *N*-fenil-maleimid) dobijeni su cikloadukti u prinosu 66 i 85 %. Proizvod reakcije sa NPM je smeša *endo*- i *egzo*-izomera (2.5:1). U reakciji izohinolinskog diena sa nesimetričnim dienofilom alkenkog tipa, hlor-akrilonitrilom, dobijena je kompleksna smeša regiozomera. Posle eliminacije HCl, dobijeni su regioizomerni konjugovani nitrili. Simetrični dienofil acetilenskog tipa, DMAD, kao proizvod reakcije sa dienom **2.4**, očekivano je dao jedan proizvod **2.7** u odličnim prinosu (95 %), dok je reakcijom diena sa metil-propiolatom nastala smeša dva regioizomera u jednakim količinama (76 %).

Optimizacijom uslova za oksidaciju cikloadukata, omogućen je pristup dvema klasama prirodnih proizvoda, tetrahidroprotoberberinima i oksoprotoberberinima.

Oksidacijom DMAD-cikloadukta **2.7**, pod energičnijim oksidacionim uslovima dobijeno je jedinjenje oksoprotuberberinske strukture sa supstituisanim položajima C-10 i C-11 (70 %). Propiolatni cikloadukti su aromatizacijom dali regioizomerne oksoprotuberberine (43-45 %). Cikloadukti dobijeni reakcijom sa NPM, takođe podležu aromatizaciji pod ovim uslovima, uz nastanak oksoprotuberberina (45-66 %). Primenom blažih uslova za aromatizaciju DMAD cikloadukata izohinolina dobijeni su derivati tetrahidroprotuberberinske strukture (50-78 %).

Na ovaj način, polazeći od izohinolina, omogućen je pristup širokom spektru oksoprotuberberinskih i tetrahidroprotuberberinskih derivata, sa različito supstituisanim položajima C-10 i C-11, kao i monosupstituisanim derivatima.

U cilju proširenja razvijene metodologije i dobijanja još nekih klasa jedinjenja, sekvenca reakcija primenjena je i na dihidro- β -karbolin i piridin. Na ovaj način, polazeći od dihidro- β -karbolina dobijen je 1,3-dien **2.49** (50 %). Ovaj intermedijer se takođe pokazao reaktivnim u sekvenci cikloadicija-oksidacija, tako da je omogućen pristup dvema vrstama skeleta prirodnih proizvoda, dihidrogambirtaninskom (**2.55**, 72 %), i ketojobirinskom (**2.54**, 45 %). Primenom razvijene sinteze na piridin dobijen je dehidrohinolizinski dien **2.61** (26 %), koji je Diels-Alderovom reakcijom dao cikloadukt **2.62** (72 %). Primenom različitih oksidacionih uslova na cikloadukt **2.62** nastaju dve vrste skeleta, benzohinolizinski (**2.63**, 80 %) i benzohinolizinonski (**2.64**, 53 %).

Preliminarna biološka ispitivanja izohinolinskih cikloadukata i oksoprotuberberinskih derivata zasnovana su na ispitivanju njihovog *in vitro* citotoksičnog dejstva. *In vitro* ispitivanja na malignim ćelijskim linijama (HeLa, FemX i K562) pokazala su da ovi derivati pokazuju izvesnu citotoksičnost. Od ispitivanih jedinjenja, najveću citotoksičnu aktivnost pokazuje cikloadukt **2.17**, čija vrednost IC₅₀ prema K562 ćelijama iznosi 24,7 μ M.

U cilju drugačije funkcionalizacije izohinolinskog diena, ispitivana je mogućnost funkcionalizacije intermedijernog diena paladijumom katalizovanim reakcijama.

Primenom uslova za dobijanje alilnih acetata na simetrični karbociklični dien poznat u literaturi, dobijeni su različiti alilni acetati (22-51 %). Razvijeni reakcioni uslovi za dobijanje alilnih acetata primenjeni su i na heterociklične diene **2.4** i **2.49**, pri čemu su

dobijeni proizvodi **2.70**, **2.71-2.74** (30-47 %). Na taj način dobijeni su triciklični derivati tetrahidroizohinolina, odnosno tetraciklični derivati tetrahidro- β -karbolina.

Jedna oblast istraživanja bila je i razvoj sinteze benzazepinskih derivata izohinolina i β -karbolina sa egzocikličnim dvostrukim vezama stirenskog tipa. Sekvencom reakcija kvaternizacije, alilovanja i Heckove intramolekulske reakcije uspešno su dobijena jedinjenja benzo[*c*]azepinskog tipa **2.86**, **2.90**, **2.91**, **2.94** sa egzocikličnim dvostrukim vezama. Ova metodologija je primenjena i na piridin, čijom je funkcionalizacijom dobijen benzo[*c*]azepin **2.95** (55%). Slična metodologija je primenjena za dobijanje benzo[*d*]azepinskih derivata izohinolina i β -karbolina. Kvaternizacija je izvršena reakcijom izohinolina i dihidro- β -karbolina sa alil-bromidom dok je C-1 funkcionalizovan adicijom brombenzilmagnezijum-bromida na imino-vezu. Ciklizacija dobijenih prekursora izvedena je uspešno pri Heckovim uslovima, pri čemu su dobijena tri benzo[*d*]azepina, **2.106** (40 %), **2.109** (30 %) i **2.111** (57 %).

Biološka ispitivanja sintetisanih benzazepina zasnovana su na proučavanju njihove citotoksične i antioksidativne aktivnosti. *In vitro* ispitivanja citotoksičnosti na HeLa, FemX i K562 ćelijskim linijama pokazala su da benzazepinski derivati pokazuju izvesnu citotoksičnu aktivnost. Najaktivnije ispitano jedinjenje je β -karbolinski benzo[*d*]azepinski derivat **2.111**, čija IC₅₀ prema K562 ćelijama iznosi 17,49 μ M.

In vitro ispitivanjem antioksidativnog dejstva benzazepina pokazano je da derivati **2.111** i **2.90** i **2.86** pokazuju izražen protektivni efekat na DNK humanih limfocita, pri čemu jedinjenja **2.90** i **2.86** imaju veći efekat od komercijalnog radioprotektivnog agensa amifostina.

5. CONCLUSION

The aim of this thesis was the development of a synthetic route to protoberberines, natural polycyclic products containing the isoquinoline skeleton. Although the members of this group differ considerably among themselves, a careful analysis led to the conclusion that the oxidative state of ring C lies at the heart of the group's structural variation. With this in mind, we intended to develop a synthetic route to access different classes of protoberberines via a common intermediate. Retrosynthetic analysis led to the conclusion that this compound was an isoquinolinic 1,3-diene **2.4**, which could, via a cycloaddition-oxidation sequence, enable the incorporation of ring C in a desired oxidative state, as well as the incorporation of additional substituents necessary for the functionalisation of ring D. In addition to this, the reactivity of the diene system would allow for the expansion of the original idea using the *diversity oriented synthesis* principle.

Isoquinolinic diene **2.4** was obtained in a sequence of reactions involving: quaternisation of isoquinoline by iodo-propenyl-bromide, allylation of iminium salts by Grignard reagent and the reduction of the obtained enamine, intramolecular Heck reaction (total yield 45%). This synthetic methodology has also been proven applicable to substituted isoquinolines. After the diene's successful synthesis its reactivity in Diels-Alder reaction was studied.

In the reaction of diene **2.4** with symmetric alkene dienophiles (diethyl azodicarboxylate, *N*-phenyl-maleimide) cycloadducts were obtained in 66 and 85 % yields. The NPM reaction product is a mixture of *endo*- and *exo*-isomers (2,5:1). A complex mixture of regioisomers was obtained in the reaction of the isoquinolinic diene with unsymmetric alkene dienophile, chloroacrylonitrile. After elimination of HCl, regioisomeric conjugated nitriles are obtained. As expected, a symmetric acetylene dienophile (dimethyl acetylenedicarboxylate), in reaction with diene **2.4**, yielded one product, **2.7** (95 %), while the reaction of methyl propiolate with the diene provided a mixture of regioisomers in equal amounts (76 %).

Access to two classes of natural product scaffolds, tetrahydroprotoberberines and oxoprotoberberines was accomplished by varying the conditions for the oxidation of

cycloadducts. Oxidation of DMAD cycloadduct **2.7**, under vigorous conditions, yielded an oxoprotoberberine compound with substituents in C-10 and C-11 positions (70 %). Regioisomeric oxoprotoberberines were obtained by aromatisation of propiolate cycloadducts (43-45 %). Cycloadducts obtained in reaction with NPM can also be aromatised under these conditions, yielding oxoprotoberberines (45-66 %). When milder aromatisation conditions were used, DMAD cycloadducts of isoquinoline yielded a tetrahydroprotoberberine like compound **2.24**, **2.35** and **2.36** (50-78%).

The synthetic route described above provides access to a broad spectrum of oxoprotoberberine and tetrahydroprotoberberine structures with different substituents in C-10 and C-11 positions, as well as access to their monosubstituted counterparts.

With the goal of expanding the developed methodology and obtaining additional classes of compounds, the above sequence of reactions was also applied to dihydro- β -carboline and pyridine. In this manner, dihydro- β -carboline was transformed to 1,3-diene **2.49** (50 %). This intermediate was also reactive in the cycloaddition-oxidation sequence, providing access to two types of natural products' skeletons, dihydrogambirtanine (**2.55**, 72 %) and ketoyobirine type (**2.54**, 45 %). Applying the developed synthetic route to pyridine gave dehydroquinolizine diene **2.61** (26 %), which yielded the cycloadduct **2.62** (72%) in a Diels-Alder reaction. Depending on the oxidation conditions used, cycloadduct **2.63** gives two types of molecular skeletons, benzoquinolizine (**2.63**, 80 %) and benzoquinolizinone (**2.64**, 53 %).

Preliminary biological tests on isoquinoline cycloadducts and oxoprotoberberine derivatives were focused on their cytotoxicity. Tests conducted on HeLa, FemX and K562 cells have shown that these compounds show a certain of cytotoxicity. Cycloadduct **2.17** shows the greatest cytotoxic activity of the compounds tested, with IC₅₀ value of 24,7 μ M towards K562 cells.

The possibility of functionalising the intermediate diene in Pd-catalysed processes was explored with the goal to obtain various classes of compounds.

Heterocyclic allyl acetates (22-51% yield) were prepared, under conditions used to obtain these compounds from symmetric carbocyclic diene known in the literature. Reaction conditions developed for obtaining allyl acetates were also applied to heterocyclic

dienes **2.4** and **2.49**, obtaining products **2.70-2.74** (30-47 %). Tricyclic derivatives of tetrahydroisoquinoline and tetracyclic derivatives of tetrahydro- β -carboline were obtained in this way.

One of the goals of this research was to develop a synthetic route to benzazepine derivatives of isoquinoline and β -carboline with exocyclic styrene-like double bonds. The reaction sequence of quaternisation, allylation and intramolecular Heck reaction successfully yielded benzo[*c*]azepine compounds **2.86**, **2.90**, **2.91**, **2.94** with exocyclic double bonds. This methodology was also applied on pyridine, whose functionalisation yielded benzo[*c*]azepine **2.95** (55 %). Similar methodology was used to obtain benzo[*d*]azepine derivatives of isoquinoline and β -carboline; in which these were quaternised by allyl bromide, while the C-1 atom was functionalised by adding bromobenzyl magnesium bromide to the imino bond. The obtained precursors successfully cyclised under Heck conditions, yielding three benzo[*d*]azepines, **2.106** (40%), **2.109** (30%) and **2.111** (57%).

Biological activity testing of the synthesised benzazepines focused on studying their cytotoxic and antioxidative activities. Tests conducted on HeLa, FemX and K562 cell lines indicated that the benzazepines showed certain *in vitro* cytotoxic activity. β -Carboline benzo[*d*]azepine compound **2.111** was the most active one with the IC₅₀ of 17,49 μ mol towards K562 cells.

Testing of the antioxidative action of benzazepines revealed that some compounds (**2.111**, **2.90** and **2.86**) show a marked protective effect on the DNA of human lymphocytes. Benzazepines **2.90** and **2.86** show better protective activity than commercial radioprotective agent amifostine.

6. LITERATURA

1. Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach*, J. Wiley & Sons, Chichester, 2002.
2. a) Amaral, A.; Claudia, F.; Barnes, R. A.; *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1445-1447.
b) Sette, I. M. F.; da-Cunha, E. V. L.; Barbosa-Filho, J. M.; *Pharm. Biol. (Lisse, Netherlands)* **2000**, *38*, 318-320.
c) Lee, S-Sh; Wu, W-N; Wilton, J. H.; *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1410-1414.
d) Hung, T.M.; Nguyen, H.D.; Kim, J. C.; *Planta Med.* **2010**, *76*, 1762-1764.
e) Campos, F. R.; Batista, R. L.; Batista, C.L.; Costa, E.V.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2008**, *36*, 804-806.
f) Mohd Azlan, N.; Mat Ropi, M.; Hanita, O.; Kartini, A.; Hiroshi, M.; *Molecules* **2011**, *16*, 3402-3409.
g) Kulp, M.; Bragina, O.; Kogermanb, P.; Kaljuranda, M.; *J. Chromatogr. A.* **2011**, *1218*, 5298-5304.
3. a) Patiño Ladino, O. J.; Cuca Suárez, L.E.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2010**, *38*, 853-856.
b) Pang, S-Q.; Wang, G-Q.; Huang, B-K.; Zhang, Q-Y.; Qin, L-P.; *Chem. Nat. Compd.* **2007**, *43*, 100-102.
c) Li, G-Y.; Li, B-G.; Yang, T.; Liu, G-Y.; Zhang, G-L.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3613-3615.
d) Bentley, K.W.; *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444-463.
e) Xie, W-D.; Jia, Z. J.; *Chinese Chem. Lett.* **2004**, *15*, 1057-1059.
f) Zhanga, X.; Yea, W.; Zhaoa, S.; Cheb, C-T.; *Phytochemistry* **2004**, *65*, 929-932.
g) Lopes, L.; Humpfer, E. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 431-435.
4. a) Reimann, E.; *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 353-378.
b) Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Cave, A.; *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 438-440.
c) Gonzalez, M.C.; Zafra-Polo, M.C.; Blazquez, M.A.; Serrano, A.; Cortes, D.; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 108-110.
d) Zhang, J-S.; Le Men-Olivier, L.; Massiot, G.; *Phytochemistry* **1995**, *39*, 439-442.
e) Singh, S.; Singh, T.D.; Singh, V.P.; Pandey, V.B.; *Pharm. Biol.* **2010**, *48*, 158-160.

5. Bhattacharjya, A.; Mukhopadhyay, R.; Sinha, R.R.; Esahak A., E.; Satyesh C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3477-3488.
6. Kobayashi, J.; Kondo, K.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6680-6682.
7. Li, H.J.; Zhang, W.D.; Zhang, W; Zhang, C; Liu, R.H.; *Chinese Chem. Lett.* **2005**, *16*, 367-368.
8. a) Rahimizadeh, M. *J. Sci. Islam. Repub. Iran* **1996**, *7*, 172-176.
 b) Hocquemillera, R.; Cave, R.; *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 539-540.
 c) Sepulveda-Boza, S.; Friedrichs, E.; Puff, H.; Breitmaier, E.; *Planta Med.* **1983**, *49*, 32-35.
10. a) Hung, T.M.; Na, M.;Dat, N.T.; *J. Ethnopharmacol.* **2008**, *119*, 74-80.
 b) Berkov, S.; Bastida, J.; Nikolova, M.; *Phytochem. Anal.* **2008**, *19*, 411-419.
 c) Shigeta, K.; Ootaki, K.; Tatemoto, H.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 2491-2494.
 d) Frölich, L.; *J. Neural Transm.* **2002**, *109*, 1003-1014.
11. Chen, W-H.; Chan, C-L.; Cai, Z.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* , 4955-4959.
12. Khan, M.; Giessrigl, B.; Vonach, C.; *Mutat. Res.* **2010**, *683*, 123-130.
13. Cheng, X.; Wang, D.; Jiang, L.; *Chem. Biodivers.* **2008**, *5*, 1335-1244.
14. a) Min, Y.D.; Yang, M. C.; Lee, K.H.; *Arch. Pharm. Res.* **2006**, *29*, 757-761.
 b) Min, Y.D.; Kwon, H.C.; Yang, M. C.; *Arch. Pharm. Res.* **2007**, *30*, 58-63.
 c) Pleban, K.; Ecker, G.; *Mini Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 153-163.
15. a) Yan, M-H.; Cheng, P.; Jiang, Z-Y.; *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 760-763.
 b) Singh, A.; Singh, S.; Singh, S.; *J. Plant Protection Res.* **2009**, *49*, 287-289.
 c) Hirano, H.; Osawa, E.; Yamaoka, Y.; *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 1277-1281.
 d) Costa, E.V.; Pinheiro, M.L.;Barison, A.; *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1180-1183.
 e) Nan, Y-H.; Lee, K-P.; Lee, D-U.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 3147-3149.
 f) Vennerstrom, J.L.; Lovelace, J.K.; Waits, V.B.; *Antimicrob. Agens. Chemother.* **1990**, *34*, 918-921.
 g) Mo, J.; Guo, Y.; Yang, Y-S.; Shen, J-S.; Jin, G-Z.; *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 2996-3002.

- h) Wangchuk, P.; Bremner, J.B.; Roonglawan, S.; Kamchonwongpaisan, R. S.; *Phytother. Res.* **2010**, *24*, 481-485.
- 16.** a) Fajardo, V.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 155-158.
- b) Shamma, M.; Rahimizadeh, M.; *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 398-405.
- c) Rahimizadeh, M.; *J. Sci. Islam. Repub. Iran* **1990**, *1*, 364-366.
- d) Lou, Z.; Gao, C.; Lin, F.T.; Zhang, J.; Lin, M.C.; *Planta Med.* **1992**, *58*, 114.
- 17.** Reiffen, M.; Eberlien, W.; Müller, P.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1496-1504.
- 18.** a) Junji, M.; Nakashima, H.; Nemoto, H.; Kim, H-S.; Wataya, Y.; *Heterocycles* **1998**, *49*, 101-104.
- b) St. Georgiev, V.; Carlson, R. P.; Van Inwegen, R.; Khandwala, A.; *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 348-352.
- 19.** a) Rishel, M.J.; Amarasinghe, K.K.D.; Dinn, S.R.; Johnson, B.F.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4001-4004.
- b) Zheng, P.; Lieberman, B.P.; Choi, S.R.; Plöessl, K.; Kung, H.F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3435-3438.
- 20.** a) Von Angerer, S.; Brandl, G.; Mannschrec, A.; Weimar, C.; Wiegrebe, W.; *Anticancer Drug Des.* **1992**, *7*, 351-363.
- b) Weimar, C.; Von Angerer, S.; Wiegrebe, W.; *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, *324*, 509-518.
- 21.** Park, K-S.; Kang, K-C.; Kim, K-Y.; Jeong, P-Y; Kim, J-H, *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, *47*, 513-519.
- 22.** a) Vennerstrom, J.L.; Klayman, D.L; *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1084-1087.
- b) Miyata, J.; Nakashima, H.; Nemoto, H.; Kim, H-S.; Wataya, Y.; *Heterocycles* **1998**, *49*, 101-104.
- 23.** a) Kutchan, T.; Dittrich, H.; *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 24475-24481.
- b) Bjorklund, J.; Frenzel, T.; Rueffer, M.; Kobayashi, M.; Mocek, U.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1533-1545.
- c) Liscombe, D.; Ziegler, J.; Schmidt, J.; Ammer, C.; Facchini, P.; *Plant J.* **2009**, *60*, 729-743.
- d) Fraaije, M.; Mattevi, A.; *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 719-721.

24. Parameswaran, P.S.; Naik, C. G.; Hegde, V. R.; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 802-803.
25. Herraiz, T.; D. González, D.; Ancín-Azpilicueta, C.; Arán, V.J.; Guillén, H.; *Food Chem. Toxicol.* **2010**, *48*, 839-845.
26. a) Shangb, J-H.; Caia, X-H.; Fenga, T.; Zhaob, Y-L.; Wangb, J-K.; *J. Ethnopharmacol.* **2010**, *129*, 174-181.
- b) Sheguin, E.; Koch, M.; *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 738-744.
- c) Feng, T.; Cai, X-H.; Liu, Y-P.; Li, Y.; Wang, Y-Y.; *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 22-26.
- d) Xu, Y-J.; Tang, C-P.; Ke, C-Q.; Yang Ye, Y.; *Chem. Nat. Compd.* **2009**, *45*, 834-836.
- e) Peube-Locou, N.; Plat, M.; Koch, M.; *Phytochemistry* **1973**, *12*, 199-200.
27. a) Hussin, M. H.; Kassim, M. J.; *Mater. Chem. Phys.* **2011**, *125*, 461-468.
- b) Tong, K. S.; Kassim, M. J.; Azraa, A.; *Chem. Eng. J.* **2011**, *170*, 145-153.
- c) U.S. Pat. Appl. Publ. 2001, Cont. of U.S. Ser. No. 125, 786. 20010012524 A1 20010809 AN 2009:1492597
28. Burro, B.E.A.; Meijler, M.M.; Korver, J.; Wanner, M.J.; Koomen, G-J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6135-6146.
29. Creveling, C.R.; Daly, J.W.; Parfitt, R.T.; Witkop, B.; *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 596-598.
30. Orito, K.; Miyazawa, M.; Kanbayashi, R.; Tatsuzawa, T.; Tokuda, M.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7495-7500.
31. Cutter, P.S.; Miller, R.B.; Shore, N.E.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1471-1478.
32. Shamma, M.; Hillman, M.J.; *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1363-1374.
33. Kametani, T.; Ihara, M.; Takemura, M.; Satoh, Y.; *Heterocycles* **1980**, *14*, 817-825.
34. Szawkalo, J.; Czarnocki, Z.; *Monatsh. Chem.* **2005**, *136*, 1619-1627.
35. a) Marsden, R.; Mac Lean, D.; *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1392-1399.
- b) Jahangir; Mac Lean, D.; Holland, H.; *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 1031-1035.
36. Warrener, R.; Liu, L.; Russel, R.A.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7485-7496.
37. Warrener, R.; Liu, L.; Russel, R.A.; Tiekink, E. R. T.; *Synlett* **1998**, 387-388.
38. Warrener, R.; Liu, L.; Russel, R.A.; *Chem. Commun.* **1997**, 2173-2174.
- Liu, L.; *Synthesis* **2003**, 1705-1706.
39. Chrzanowska, M.; *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 401-407.

40. Kessar, S. V.; Singh, P.; Vohra, R.; Kaur, N. P.; Venugopal, D.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6716-6720.
41. a) Cobas, A.; Guitian, E.; Castedo, L.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6765-6769.
b) Cobas, A.; Guitian, E.; Castedo, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2491-2492.
42. a) Yang, M-L.; Kuo, P-C.; Hwang, T-L.; Chiou, W-F.; Qian, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1674-1682.
b) Yang, M-L.; Kuo, P-C.; Damu, A.G.; Chang, R-J.; Chiou, W-F.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10900-10906.
43. Tomasevich, L.; Kennedy, N.M.; Zitelli, S.M.; Hull, R. T.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 599-602.
44. Larsen, R.D.; Reamer, R.A.; Corley, E.G.; Davis, P.; Grabowski, E.J.J.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6034-6038.
45. Suau, R.; Lopez-Romero, J.M.; Ruiz, A., Rico, R.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 993-998.
46. Manikumar, G.; Shamma, M.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 386-389.
47. a) Lenz, G.; *J. Org. Chem* **1974**, *39*, 2846-2851.
b) Takano, S.; Suzuki, M.; Kijima, A.; Ogasawara, K.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2315-2318.
c) Bombrun, A.; Sageot, O.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1057-1060.
d) Burns, B.; Grigg, R.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Worakun, T.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7297-7320.
48. Navarro-Vasquez, A.; Rodriguez, D.; Martinez-Esperon, M.F.; Garcia, A.; Saa, C.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2741-2743.
49. Cleghorn, L.A.T.; Grigg, R.; Kilner, C.; MacLachlan, W.S.; Sridharan, V.; *Chem. Commun.* **2005**, 3071-3073.
50. Bian, X.; He, L.; Yang, G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1380-1383.
51. a) Le, T.N.; Won-Jea Cho, W.J.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 763-766.
b) Le, T.N.; Gang, S.G.; Won-Jea Cho, W.J.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2768-2772.
52. Sotomayor, N.; Dominguez, E.; Lete, E.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4062-4072.
53. Davis, F. A.; Mohanty, P. K.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1290-1296.
54. a) Grajewska, A.; Rozwadowska, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2910-2914.

- b) Chrzanowska, M.; Dreas, A.; Rozwadowska, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2954-2958.
- 55.** a) Padwa, A.; Gunn, D. E., Jr.; Osterhout, M. H.; *Synthesis* **1997**, 1353-1377.
b) Padwa, A.; Waterson, A. G.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10159-10173.
- 56.** a) Kaoudi, T.; Miranda, L.D.; Zard, S.T.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3125-3127.
b) Padwa, A.; Waterson, A. G.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8585-8588.
- 57.** Banik, B.K.; Raju, V. S.; Manhas, M.S.; Bose, A. K.; *Heterocycles* **1998**, *47*, 639-642.
- 58.** a) Molander, G.A.; Czako, B.; Rheam, M.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1755-1764.
b) White, J.D.; Hrcniar, P.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129-9142.
c) Kaburagi, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10246-10247.
- 59.** Rodriguez, G.; Castedo, L.; Dominguez, D.; Saa, C.; Adam, W.; Saha-Moeller, C. R.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 877-883.
- 60.** Hillard III, R.L.; Parnell, C.A.; K. Vollhardt, K. P. C.; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 905-911.
- 61.** Chang, J-K.; Chang, N-C.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3483-3487.
- 62.** Toth, I.; Bozsar, G.; Szabb, L.; Baitz-Gacs, E.; *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 243-247.
- 63.** Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 287-288.
- 64.** Yamaguchi, R.; Otsuji, A.; Utimoto, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2186-2187.
- 65.** Yamaguchi, R.; Hamasaki, T.; Sasaki, T.; Ohta, T.; Utimoto, K.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1136-1143.
- 66.** a) Cuia, J.; Haoa, J.; Ulanovskayaa, O.A.; Dundasa, J.; Lianga, J; *PNAS*, **2011**, *108*, 6763-6768.
b) Kumagai, N.; Muncipinto, G.; Schreiber, S.L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3635-3638.
c) Schreiber, S.L.; *Nature* **2009**, *457*, 153-154.
- 67.** Fu, G; Nguyen, S; Grubbs, R; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**; *115*, 9856-9851.
- 68.** Borch, R.F.; Bernstein, M.D.; Durstlb, H.D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.
- 69.** a) Lavilla, R.; Gotsens, T.; Guerrero, M.; Masdeu, C.; M. Santano, C.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13959-13968.

- b) Barbier, D.; Marazano, C.; Riche, C.; Das, B.C.; Potier, P.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1767-1772.
- c) Baird, P. D.; Blagg, J.; Davies, S. G.; Sutton, K. H.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 171-186.
- d) Leonard, N. J.; Hauck, F. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5279-5292.
- e) Bersch, H. W.; Hoff, D.; Schon, D.; *Arch. Pharm.* **1978**, *311*, 1029-1042.
- f) Beuchet, P.; Le Marrec, N.; Mosset, P.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5959-5960.
- g) Chernyshov, I.Y.; Levin, V.V.; Dilman, A.D.; Belyakov, P.A.; Struchkova, M.I.; *Russian Chem. B.* **2010**, *59*, 2102-2107.
- h) Youte, J-J.; Barbier, D.; Al-Mourabit, A.; Gnecco, D.; Marazano, C.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2737-2740.
- i) McIntosh, J.M.; *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2604-2609.
- j) Valpuesta, M.; Ariza, M.; Díaz, A.; Suau, R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4393-4401.
- k) Legros, J. Meyer, F.; Coliboeuf, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6444-6446.
- l) Arai, T; Abe, H; Aoyagi, S; Kibayashi, C.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5921-5924.
- m) Damodar, K.; Lingaiah, M.; Bhunia, N.; Das, B.; *Synthesis* **2011**, *15*, 2478-2482.
- 70.** Lee, S.H.; Park, Y.S.; Nam, M.H.; Yoon, C.M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2170-2172.
- 71.** Deiters, A.; Pettersson, M.; Martin, S.F.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6547-6561.
- 72.** a) Trost, B.M.; Chen, S-F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6053-6054.
- b) Moreno-Manas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Liebigs Ann.* **1995**, *10*, 1807-1814.
- c) Trost, B.M.; Burgess, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1084-1086.
- d) Trost, B.M.; Tanoury, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4753-4755.
- e) Trost, B.M.; Tour, J.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5268-5270.
- f) Burns, B.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Worakun, T.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4325-4328.
- g) Wartenberg, F. H.; Hellendahl, B.; Blechert, S.; *Synlett* **1993**, *7*, 539-540.
- h) Trost, B.M.; Chen, S-F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6053-6054.
- 73.** Verkruijsse, H. D.; Brandsma, L.; *Synthetic Commun.* **1990**, *20*, 3375-3378.
- 74.** a) Moller, B; Undheim, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5789-5804.

- b) Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *14*, 971-972.
- c) Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2049-2054.
- 75.** Gibson, S.E.; Middleton, R.J.; *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 447-471.
- 76.** a) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807.
- b) Juhl, M.; Tanner, D.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983-2992.
- c) De Picciotto, L.; Carrupt, P.-A.; Vogel, P.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3796-3799.
- d) Singh, V. K.; Prathap, S.; Kane, V. V.; Stressman, C. C.; Bates, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3681-3684.
- e) Bailey, W.F.; Wachter-Jurcsak, N.M.; Pineau, M.R.; Timo V. Ovaska, T.V.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8216-8228.
- 77.** Konno, K.; Sagara, S.; Hayashi, T.; Takayama, H., *Heterocycles* **1994**, *39*, 51-54.
- 78.** a) Hub, D.; Gung, W.-Y.; Ostrander, R.A.; Takusagawat, F.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2509-2517.
- b) Marchand, A.P.; Wu, A.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 396-398.
- c) Fringuelli, F.; Taticchi, A.; *The Diels Alder Reaction; Selected Practical Methods*, J. Wiley & Sons, Chichester, 2002.
- 79.** Constantino, M.G.; Aragao, V.; da Silva, G.V.J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1393-1395.
- 80.** a) Kurosu, M.; Lin, M.-H.; Kishi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248-12249.
- b) Katritzky, A.R.; Millet, G.H.; Noor, R.H.M. Yates, F.S.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3957-3960.
- c) Pardal, A.C.; Ramos, S.S.; Santos, P.F.; Reis, L.V.; Almeida, P. *Molecules* **2002**, *7*, 320-330.
- d) Day, F.H.; Bradsher, C.K.; Chen, T.-K.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1195-1198.
- 81.** *Organic Syntheses*, **2004**, Coll. Vol. *10*, 222 ; Vol. *76*, 221.
- 82.** a) Luna, A.P.; Ceschi, M.A.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.P.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3522-3524.
- b) Jubi, J.; Indu, U.; Suresh, E.; Radhakrishnan, K.V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5042-5043.

- 83.** Husinec, S.; Savic, V.; Simic, M.; Tesevic, V.; Vidovic, D.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2733-2736.
- 84.** Fleming, F.F.; Zhang, Z.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 747-789.
- 85.** Carr, R.V.C.; Williams, R. V.; Paquette, L.A.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4976-4986.
- 86.** Kotha, S.; Khedkar, P.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5667-5670.
- 87.** a) Cossy, J.; Belotti, D.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2557-2559.
b) Mal, D.; Dey, S.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9589-9602.
- 88.** Wagner, H.; Bladt, S.; *Plant Drug Analysis* **1996**.
- 89.** a) Muller, G; Poittevin, A.; Fr. M. 1969, FR 7292 19691103.
b) Liu, H.; Li, G.; Wang, J.; Liu, J.; *PCT Int. Appl.* **2011**, WO2011006000A120110113.
c) Liu, H.; Li, G.; Wang, J.; Liu, J.; *PCT Int. Appl.* **2010**, WO2010075469A120100701.
- 90.** a) Herman T. Teunissen, H.T.; Elsevier, C.J.; *Chem. Commun.* **1998**, 1367-1368.
b) Clarke, M.L; Diaz-Valenzuela, M.B.; Slawin, A.M.Z. *Organometallics* **2007**, *26*, 16-19.
c) Lu, W.; Lu, G.; Luo, Y.; Chen, A. *J. Mol. Catal. A-Chemical.* **2002**, *188*, 225-231.
- 91.** a) Vanden Eynde, J.J.; Delfosse, F.; Mayence, A.; Van Haverbeke, Y.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6511-6516.
b) Broom, N.J.P, Sammes, P.G. *J.C.S. Perkin I* 465-470.
- 92.** a) Taffin, C.; Kreutler, G.; Bourgeois, D.; Clot, E.; Perigauda, C.; *New J. Chem.* **2010**, *34*, 517-525.
b) Baran, A.; Guenel, A.; Balci, M.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4370-4375.
- 93.** a) Zamudio-Medina, A-Z.; García-González, C.; Padilla, J.; González-Zamora E.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4837-4839.
b) Zubkov, F.I.; Ershova, J.D.; Orlova, A.A.; Zaytsev, V.P.; Nikitina, E.V.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3789-3803
c) Ruijter, E.; Garcia-Hartjes, J.; Hoffmann, F.; van Wandelen, L.T.M.; de Kanter, F.J.J.; *Synlett* **2010**, 2485-2489.
d) Ambros, R.; Schneider, M.R.; von Angerer, S.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 153-160.
e) Polossek, T.; Ambros, R.; von Angerer, S.; Brandl, G.; Mannschreck, A.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3537-3547.
- 94.** a) Bombrun, A.; Sageot, O.; *Tetrahedron Let.* **1997**, *38*, 1057-1060.

- b) Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T.; *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1984**, 1073-1075.
- 108.** a) Knölker, H-J.; Cämmerer, S.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5035-5038.
- b) Dominguez G, Perez-Castells, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7243-7253.
- 95.** Whittaker, N.; *J. Chem. Soc (C)*, **1969**, 85-89.
- 96.** Kawate, T.; Nakagawa, M.; Yamazaki, H.; Hirayama, M.; Hino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 287.
- 97.** a) Donaldson, L. R.; Haigh, D.; Hulme, A.N.; *Synlett* **2009**, *10*, 1587-1590.
- b) Söllhuber, M.; Grande, M. T.; Trigo, G.G.; Vázquez, D.; Jiménez, A. *Curr Microbiol.* **1980**, *4*, 81-84.
- c) Szmuszkovicz, J.; Regan, C. M. PCT Int. Appl.(2000), WO 2000004905 A1 20000203.
- d) Zhao, S.; Totleben, M.J.; Freeman, J.P.; Bacon, C. L.; Fox, G. B.; *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1637-1646.
- 98.** a) Miyadera, T.; Tachikawa, R.; *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5189-5198.
- b) Schultz, A.G.; Flood, L.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 838-841.
- c) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 287-288.
- d) Hori, M.; Ban, M.; Imai, E.; Iwata, N.; Suzuki, Y.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1656-1661.
- 99.** Santos, L.S.; Pilli, R.A.; *Synthesis* **2002**, *1*, 87-93.
- 100.** Bradsher, C.K.; Sherer, J.P.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 733-737.
- 101.** Husinec, S.; Jadranin, M.; Markovic, R.; Petkovic, M.; Savic, V.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4066-4068.
- 102.** Zimmer, R.; Dinesh,C.U.; Nandan, E.; Khan, F.A.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067-3125.
- 103.** a) Bäckvall, J.E.; *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 335-342.
- b) Bäckvall, J.E, Nystrom, J.E.; Nordberg, R.E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3676-3686.
- c) Bäckvall, J.E, Schink, J.E.; Renko, Z.D.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 826-
- d) Bäckvall, J.E.; Andersson, P.G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6374-6381.
- e) Liao, L.; Sigman, M.S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10209-10211.
- 104.** Bhat, L.; Steinig, A.; Appelbe, R.; de Meijere, A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1673-1680.

- 105.** Gorlushko D.A.; Filimonov, V.D.; Krasnokutskaya, E.A.; Semenischeva, N.I.; Gob, B.S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1080-1082.
- 106.** Husinec, S.; Petkovic, M.; Savic, V.; Simic, M.; *Synthesis* **2012**, *44*, 399-408.
- 107.** a) Palframan, M.J.; Parsons, A.F.; Johnson, P.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1154-1156.
b) Reimann, E.; Renz, M.; *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 211-218.
c) Battersby, A.R.; Davidson, G.C.; Turner, J.C. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3899-3907.
d) Lin, S.; Deiana, L.; Tseggai, A.; Córdova, A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 398-408.
e) Zaarur, N.; Gabai, V.L.; Porco, J.A.; Calderwood, S.; Sherman, M.Y.; *Cancer Res.* **2006**, *66*, 1783-1791.
- 108.** Van Tamelen, E.E.; Aldrich, P.E.; Katz, T.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6426-6430.
- 109.** Evans, P.; Grigg, R.; York, Mark; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3967-3970.
- 110.** a) Hanhinen, P.; Putkonen, T., Lounasma, M.; *Heterocycles* **1999**, *5*, 1827-1842.
b) Beeken, P.; Bonfiglio, J.B.; Hasan, I.; Piwinski, J.J.; Weinstein, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6677-6682.
c) Fry, E.M.; Beisler, J. A.; *J. Org. Chem.* **1970**, *30*, 2809-2811.
d) Potts, K. T.; Liljegren, D. R.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3066-3070.
e) Prusov, E.; Maier, M.E.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10486-10496.
- 111.** a) Loh, T-P.; Lye, P-L.; Wang, R-B.; Sim, K-Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7779-7783.
b) Moral, J.A.; Moon, S-J.; Rodriguez-Torres, S.; Minehan, T.G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3734-3737.
c) Kim, S.J.; Jang, D.O.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12168-12169.
d) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Shinada, T.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9073-9076.
e) Law, M.C.; Cheung, T.W.; Wong, K.J.; Chan, T.H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 923-929.
- 112.** Simić M.; Savić V.; Randelović J.; *Arhiv za farmaciju*, **2011**, *61*, 267-278.
- 113.** Allin, S.M.; Khera, J.S.; Thomas, C.I.; Witherington, J.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1961-1964.
- 114.** Itoh, T.; Michiko, M.; Nagata, K.; Nakamura, S.; *Heterocycles* **2004**, *63*, 655-661.

- 115.** a) Ohfusa, T.; Nishida, A.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1893-1906.
b) Fujita, R.; Yoshisuji, T.; Wakayanagi, S.; Wakamatsu, H.; Matsuzaki, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 204-208.
- 116.** a) Táborská, E.; Bochořáková, H.; Soušek, J.; Sedmera, P.; Vavrečková, C.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 1064-1072.
b) Bi, W.; Cai, J.; Liu, S.; Baudy-Floc'h, M.; Bib, L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6909-6919.
c) Rackova, L.; Oblozinsky, M.; Kostalova, D.; Kettmann, V.; *J. Inflamm.* **2007**, *4*, 1-7.
d) Pailee, P.; Prachyawarakorn, V.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3809-3814.
e) Luo, A.; Fan, Y.; *J. Med. Plant. Res.* **2011**, *5*, 3702-3707.
f) Anggraini, T.; Tai, A.; Yoshino, T.; Itani, T.; *Afr. J. Biochem. Res.* **2011**, *5*, 33-38.
- 117.** a) Li, K.; Alexakis, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7600-7603.
b) Šima, J.; Izakovič, M.; Žitnansky, M.; *Int. J. Photoenergy* **2006**, 1-5.
- 118.** a) Taylor, S.J.; Taylor, A.M.; Schreiber, S.L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1681-1685.
b) Knight, J.; Parsons, P.J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 189-190.
- 119.** Yang, L.; Wang, X.; Pan, Z.; Zhou, M.; *Synlett* **2011**, *2*, 207-210.
- 120.** a) Metzger, A.; Schade, M.A.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107-1110.
b) Borsini, E.; Brogini, G.; Colombo, F.; Khansaa, M.; Fasana, A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 264-269.
- 121.** a) Agenet, N.; Mirebeau, J.-H.; Petit, M.; Thouvenot, R.; Gandon, V.; *Organometallics* **2007**, *26*, 819-830.
b) Teng, Z.; Keese, R.; *Helv. Chim. Acta.* **1999**, *82*, 515-521.
- 122.** Ikunaka, M.; Maruoka, K.; Okuda, Y.; Ooi, T.; *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 644-648.
- 123.** Barciszewski, J.; Barciszewska, M.Z.; Siboska, G.; Rattan, S. I.S.; Clark, B. *Mol. Biol. Rep.* **1999**, *26*, 231-238.
- 124.** a) Acosta, J.C.; Richard, C.; Delgado, M.D.; Horita, M.; Rizzo, M.G.; *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2*, 893-900.

- b) Mihailovic, M.; Poznanovic, G.; Grdovic, N.; Vidakovic, M.; Dinic, S.; *J. Radiol. Prot.* **2010**, *30*, 567-583.
- c) Heidenreich, A.; Marx, F.J.; Peters, H.J.; *Urologe [A]* **1999**, *38*, 586-591.
- 125.** Snodgrass, R.G.; Collier, A.C.; Coon, A.E.; Pritsos, C.A. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 19068-19075.
- 126.** Jensen, D.; Ramel, C.; Gothe, R.; *Mut. Res.*, **1974**, *26*, 553-555.
- 127.** Lin, C.D.; Lin, S.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1979**, *76*, 2345-2349
- 128.** a) Fenech, M.; Morley, A.A.; Denham, J.; Francis, W. *Int. J. Radiat Biol.* **1990**, *57*, 373-383.
- b) Fenech, M.; Morley, A.A.; *Mut. Res.* **1993**, *285*, 35-44.
- 129.** Herraiz, T.; Galisteo, J.; *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 7156-7161.
- 130.** a) Kim, B-S.; M.-Y. Kim, M-Y.; Leem, Y-H.; *Neuroscience* **2011**, *194*, 291-301.
- b) Golechha, M.; Chaundry, U.; Bhatia, J.; Saluja, D.; Arya, D.S.; *Biol. Pharm. Bull.* **2011**, *34*, 360-365.
- 131.** a) Takano, S.; Sugihara, T.; Satoh, S.; Ogasawara, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6467-6471.
- b) Hanessian, S.; Ninkovic, S.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5418-5424.
- c) Conway, G.A.; Park, J.S.; Maggiora, L.; Mertes, M.P.; Galton, N.; *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 52-56.
- d) Ma, D.; Wu, W.; Deng, P.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6929-6931.
- 132.** a) Ohno, H.; Takeoka, Y.; Kadoh, Y.; Miyamura, K.; Tanaka, T.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4541-4544.
- b) Ohno, H.; Miyamura, K.; Takeoka, Y.; Tanaka, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2647-2650.
- c) Zhu, G.; Zhang, Z.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4041-4044.
- d) Makino, T. Itoh, K.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6335-6338.
- e) Kang, S-K.; Lee, S-W.; Jung, J.; Lim, Y.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4376-4379.
- 133.** Xu, L.; Huang, X.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 500-503.
- 134.** a) Xi, P-X.; Xu, Z-H.; Liu, X-H; Chen, F-J; Zeng, Z-Z; *J. Fluoresc.* **2009**, *19*, 63-72.

- b) Gensler, W.J.; Forrest, J.F.; Surendra, K.D.; Lauher, J.W.; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 4102-4105.
- c) Fugami, K.; Oshira, K.; Utimoto, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2050-2054.
- d) Kuang, J.; Ma, S.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763-1765.
- e) Ohno, H.; Mizutani, T.; Kadoh, Y.; Aso, A.; Miyamura, K.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4378-4389.
- f) Nakamura, H.; Sugiishi, T.; Tanaka, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7230-7233.
- 135.** a) Marshall, J.A.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3185.
- b) Zanoni, G.; Pontiroli, A.; Marchetti, A.; Vidari, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3599-3611.
- 136.** Yadav, J.S.; Anjaneyulu, S.; Ahmed, M.M.; Reddy, S.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2557-2559.
- 137.** a) Marshall, J.A.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3185.
- b) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2161-2163.
- 138.** a) Ohno, M.; Abe, T.; *J. Immunol. Methods*, **1991**, *145*, 199-203.
- b) Mismann, T.; *J. Immunol. Methods*, **1983**, *65*, 55-63.
- 139.** Countryman, P.I.; Heddle, J.A. *Mut. Res.*, **1976**, *41*, 321-332.

7. PRILOG

Tabela 7.1: Kristalografski podaci i prečišćavanje strukture za jedinjenje 2.9.

Identification code	001bgdv10	
Empirical formula	C ₂₁ H ₁₇ N ₁ O ₅	
Formula weight	363.37	
Temperature	150 K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 1 21/n 1	
Unit cell dimensions	a = 6.89600(10) Å	α = 90°.
	b = 8.64520(10) Å	β = 95.1184(6)°.
	c = 28.7090(5) Å	γ = 90°.
Volume	1704.73(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.416 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.102 mm ⁻¹	
F(000)	760	
Crystal size	0.310 x 0.220 x 0.190 mm ³	
Theta range for data collection	5.179 to 27.490°.	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -11 ≤ k ≤ 11, -37 ≤ l ≤ 37	
Reflections collected	22503	
Independent reflections	3857 [R(int) = 0.035]	
Completeness to theta = 26.940°	99.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.98 and 0.86	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3856 / 0 / 244	
Goodness-of-fit on F ²	0.9608	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0502, wR2 = 0.1273	
R indices (all data)	R1 = 0.0741, wR2 = 0.1404	
Largest diff. peak and hole	0.38 and -0.38 e.Å ⁻³	

Tabela 7.2: Atomske koordinate ($\times 10^4$) i izotropni parametri pomeranja ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) za 2.9. $U(\text{eq})$ je definisan kao trećina traga normalizovanog U_{ij} tenzora.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	6805(2)	5455(1)	7310(1)	34
C(2)	7373(2)	5285(2)	6915(1)	26
N(3)	9061(2)	4471(2)	6853(1)	25
C(4)	9755(2)	4239(2)	6417(1)	25
C(5)	8790(2)	4840(2)	6026(1)	27
C(6)	7000(2)	5644(2)	6052(1)	26
C(7)	6302(2)	5891(2)	6492(1)	25
C(8)	4566(2)	6692(2)	6527(1)	26
C(9)	3478(2)	7222(2)	6131(1)	25
C(10)	4135(2)	6938(2)	5687(1)	28
C(11)	5876(2)	6186(2)	5649(1)	29
C(12)	2929(2)	7370(2)	5244(1)	31
O(13)	3442(2)	8744(2)	5088(1)	38
C(14)	2257(3)	9296(3)	4680(1)	48
O(15)	1729(2)	6530(2)	5047(1)	49
C(16)	1638(2)	8096(2)	6161(1)	27
O(17)	1162(2)	8253(2)	6600(1)	37
C(18)	-534(3)	9198(2)	6650(1)	37
O(19)	675(2)	8619(2)	5828(1)	40
C(20)	11568(2)	3320(2)	6403(1)	27
C(21)	12779(2)	3053(2)	6812(1)	30
C(22)	12216(2)	3746(2)	7259(1)	34
C(23)	10036(2)	3714(2)	7273(1)	31
C(24)	14474(3)	2184(2)	6790(1)	38
C(25)	14951(3)	1587(2)	6369(1)	42
C(26)	13757(3)	1845(2)	5964(1)	44
C(27)	12075(3)	2705(2)	5979(1)	36

Tabela 7.3: Dužine veza [Å] i uglovi veza [°] za 2.9

O(1)-C(2)	1.2391(19)	C(18)-H(182)	0.950
C(2)-N(3)	1.385(2)	C(18)-H(183)	0.950
C(2)-C(7)	1.462(2)	C(20)-C(21)	1.399(2)
N(3)-C(4)	1.3965(19)	C(20)-C(27)	1.400(2)
N(3)-C(23)	1.4787(19)	C(21)-C(22)	1.499(2)
C(4)-C(5)	1.354(2)	C(21)-C(24)	1.395(2)
C(4)-C(20)	1.485(2)	C(22)-C(23)	1.508(2)
C(5)-C(6)	1.424(2)	C(22)-H(221)	0.993
C(5)-H(51)	0.980	C(22)-H(222)	1.036
C(6)-C(7)	1.407(2)	C(23)-H(231)	0.944
C(6)-C(11)	1.415(2)	C(23)-H(232)	0.990
C(7)-C(8)	1.394(2)	C(24)-C(25)	1.380(3)
C(8)-C(9)	1.384(2)	C(24)-H(241)	0.959
C(8)-H(81)	0.939	C(25)-C(26)	1.383(3)
C(9)-C(10)	1.412(2)	C(25)-H(251)	0.960
C(9)-C(16)	1.485(2)	C(26)-C(27)	1.382(2)
C(10)-C(11)	1.378(2)	C(26)-H(261)	0.974
C(10)-C(12)	1.502(2)	C(27)-H(271)	0.969
C(11)-H(111)	0.920	O(1)-C(2)-N(3)	121.04(13)
C(12)-O(13)	1.329(2)	O(1)-C(2)-C(7)	122.64(14)
C(12)-O(15)	1.203(2)	N(3)-C(2)-C(7)	116.31(13)
O(13)-C(14)	1.448(2)	C(2)-N(3)-C(4)	123.22(12)
C(14)-H(141)	0.960	C(2)-N(3)-C(23)	116.52(12)
C(14)-H(142)	0.980	C(4)-N(3)-C(23)	120.02(13)
C(14)-H(143)	1.001	N(3)-C(4)-C(5)	120.32(14)
C(16)-O(17)	1.3388(19)	N(3)-C(4)-C(20)	117.28(13)
C(16)-O(19)	1.2019(19)	C(5)-C(4)-C(20)	122.40(14)
O(17)-C(18)	1.444(2)	C(4)-C(5)-C(6)	120.57(15)
C(18)-H(181)	0.950	C(4)-C(5)-H(51)	122.7
		C(6)-C(5)-H(51)	116.8
		C(5)-C(6)-C(7)	119.22(14)
		C(5)-C(6)-C(11)	122.23(14)

C(7)-C(6)-C(11)	118.55(14)	H(181)-C(18)-H(183)	109.5
C(2)-C(7)-C(6)	120.25(14)	H(182)-C(18)-H(183)	109.5
C(2)-C(7)-C(8)	119.40(14)	C(4)-C(20)-C(21)	120.44(14)
C(6)-C(7)-C(8)	120.34(13)	C(4)-C(20)-C(27)	120.18(14)
C(7)-C(8)-C(9)	120.73(14)	C(21)-C(20)-C(27)	119.38(15)
C(7)-C(8)-H(81)	121.5	C(20)-C(21)-C(22)	118.18(14)
C(9)-C(8)-H(81)	117.8	C(20)-C(21)-C(24)	119.34(16)
C(8)-C(9)-C(10)	119.36(14)	C(22)-C(21)-C(24)	122.47(15)
C(8)-C(9)-C(16)	121.57(14)	C(21)-C(22)-C(23)	110.54(14)
C(10)-C(9)-C(16)	119.07(13)	C(21)-C(22)-H(221)	110.6
C(9)-C(10)-C(11)	120.37(14)	C(23)-C(22)-H(221)	109.9
C(9)-C(10)-C(12)	121.46(14)	C(21)-C(22)-H(222)	112.7
C(11)-C(10)-C(12)	118.11(14)	C(23)-C(22)-H(222)	114.0
C(6)-C(11)-C(10)	120.61(14)	H(221)-C(22)-H(222)	98.6
C(6)-C(11)-H(111)	116.5	C(22)-C(23)-N(3)	110.60(13)
C(10)-C(11)-H(111)	122.9	C(22)-C(23)-H(231)	110.8
C(10)-C(12)-O(13)	111.30(14)	N(3)-C(23)-H(231)	108.8
C(10)-C(12)-O(15)	123.62(16)	C(22)-C(23)-H(232)	107.9
O(13)-C(12)-O(15)	124.97(15)	N(3)-C(23)-H(232)	109.6
C(12)-O(13)-C(14)	114.81(15)	H(231)-C(23)-H(232)	109.1
O(13)-C(14)-H(141)	106.5	C(21)-C(24)-C(25)	120.51(16)
O(13)-C(14)-H(142)	114.8	C(21)-C(24)-H(241)	119.9
H(141)-C(14)-H(142)	110.1	C(25)-C(24)-H(241)	119.5
O(13)-C(14)-H(143)	111.2	C(24)-C(25)-C(26)	120.37(17)
H(141)-C(14)-H(143)	110.9	C(24)-C(25)-H(251)	118.0
H(142)-C(14)-H(143)	103.5	C(26)-C(25)-H(251)	121.7
C(9)-C(16)-O(17)	112.93(13)	C(25)-C(26)-C(27)	119.91(18)
C(9)-C(16)-O(19)	124.01(14)	C(25)-C(26)-H(261)	124.7
O(17)-C(16)-O(19)	123.05(15)	C(27)-C(26)-H(261)	115.3
C(16)-O(17)-C(18)	114.85(13)	C(20)-C(27)-C(26)	120.49(16)
O(17)-C(18)-H(181)	109.5	C(20)-C(27)-H(271)	120.6
O(17)-C(18)-H(182)	109.4	C(26)-C(27)-H(271)	118.7
H(181)-C(18)-H(182)	109.5		
O(17)-C(18)-H(183)	109.6		

Tabela 7.4: Anizotropni parametri pomeranja ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) za 2.9

Eksponent anizotropnog faktora pomeranja je dat u obliku: $-2\pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	40(1)	42(1)	19(1)	3(1)	3(1)	9(1)
C(2)	32(1)	25(1)	21(1)	1(1)	2(1)	0(1)
N(3)	29(1)	27(1)	19(1)	1(1)	0(1)	4(1)
C(4)	28(1)	25(1)	22(1)	-2(1)	0(1)	1(1)
C(5)	30(1)	32(1)	20(1)	-1(1)	2(1)	6(1)
C(6)	31(1)	28(1)	19(1)	0(1)	0(1)	2(1)
C(7)	30(1)	24(1)	19(1)	1(1)	0(1)	2(1)
C(8)	33(1)	26(1)	19(1)	0(1)	3(1)	3(1)
C(9)	29(1)	24(1)	22(1)	1(1)	-1(1)	2(1)
C(10)	34(1)	29(1)	19(1)	0(1)	-1(1)	4(1)
C(11)	35(1)	36(1)	18(1)	0(1)	2(1)	6(1)
C(12)	34(1)	38(1)	21(1)	0(1)	1(1)	12(1)
O(13)	37(1)	49(1)	28(1)	15(1)	-3(1)	7(1)
C(14)	40(1)	67(1)	34(1)	24(1)	-4(1)	10(1)
O(15)	59(1)	48(1)	36(1)	-4(1)	-18(1)	1(1)
C(16)	31(1)	27(1)	23(1)	0(1)	0(1)	3(1)
O(17)	38(1)	50(1)	23(1)	-3(1)	2(1)	19(1)
C(18)	35(1)	43(1)	35(1)	-4(1)	4(1)	12(1)
O(19)	38(1)	53(1)	27(1)	8(1)	1(1)	17(1)
C(20)	26(1)	26(1)	30(1)	0(1)	0(1)	2(1)
C(21)	29(1)	29(1)	30(1)	5(1)	-1(1)	0(1)
C(22)	34(1)	42(1)	26(1)	6(1)	-5(1)	1(1)
C(23)	35(1)	35(1)	22(1)	7(1)	-1(1)	5(1)
C(24)	32(1)	39(1)	41(1)	10(1)	-3(1)	4(1)
C(25)	33(1)	41(1)	52(1)	1(1)	1(1)	13(1)
C(26)	39(1)	50(1)	42(1)	-10(1)	3(1)	12(1)
C(27)	32(1)	42(1)	33(1)	-6(1)	-1(1)	6(1)

Tabela 7.5: Koordinate vodonika ($\times 10^4$) i izotropni parametri pomeranja ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) za 2.9

	x	y	z	U(eq)
H(51)	9268	4747	5716	26
H(81)	4125	6929	6819	27
H(111)	6380	6022	5367	29
H(141)	2775	10286	4604	61
H(142)	866	9387	4720	59
H(143)	2294	8559	4412	60
H(221)	12851	3182	7533	36
H(222)	12834	4825	7326	36
H(231)	9667	4225	7542	33
H(232)	9625	2618	7282	33
H(241)	15333	2021	7067	43
H(251)	16110	970	6370	48
H(261)	13967	1412	5659	47
H(271)	11207	2807	5696	38
H(181)	-769	9251	6971	45
H(182)	-315	10210	6537	45
H(183)	-1632	8756	6476	45

Tabela 7.6: Vodonične veze za 2.9 [Å, °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(5)-H(51)...O(15)#1	0.98	2.50	3.291(2)	138
C(22)-H(221)...O(17)#2	0.99	2.52	3.392(2)	146
C(23)-H(232)...O(1)#2	0.99	2.46	3.355(2)	150
C(18)-H(181)...O(1)#3	0.95	2.47	3.367(2)	156

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+1, -y+1, -z+1$ #2 $-x+3/2, y-1/2, -z+3/2$ #3 $-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$

8. BIOGRAFIJA

Milena Simić (rođena Antanasijević) rođena je u Beogradu, 17.4.1972. godine, gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirala je 1998. godine na Hemijskom fakultetu u Beogradu (smer Organska hemija) sa prosečnom ocenom 8,80 na studijama i 10,0 na diplomskom radu. Magistarsku tezu odbranila je 2007. godine na Hemijskom fakultetu u Beogradu.

Od 1998. godine zaposlena je na Farmaceutskom fakultetu na Katedri za organsku hemiju.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Милена Р. Симић

број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Анелације хетероцикличних једињења и њихова примена у синтези природних производа“

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 8.10.2012.

Милена Симић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Милена Р. Симић

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада „Анелације хетероцикличних једињења и њихова примена у синтези природних производа“

Ментори: др Владимир Савић, редовни професор и др Веле Тешевић, ванредни професор

Потписани/а Милена Симић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 8.10.2012.

Милена Симић

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

„Анелације хетероцикличних једињења и њихова примена у синтези природних производа“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

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

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

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 8.10.2012.

Милеца Симић