

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Miljan R. Bigović

**ALILOVANJE VISOKO-FUNKCIONALIZOVANIM
ORGANOMETALNIM REAGENSIMA:
4-(BROMMETIL)-1,3-DIOKSOL-2-ON KAO
SINTETIČKI EKVIVALENT ENOLATA
HIDROSIKETONA**

-DOKTORSKA DISERTACIJA-

Beograd, 2015.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY

Miljan R. Bigović

**ALLYLATION WITH HIGHLY FUNCTIONALIZED
ORGANOMETALLIC REAGENTS:
4-(BROMOMETHYL)-1,3-DIOXOL-2-ONE AS A
SYNTHETIC EQUIVALENT OF A HYDROXYKETONE
ENOLATE**

-DOCTORAL DISERTATION-

Belgrade, 2015.

Članovi komisije

1. dr Radomir N. Saičić, redovni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dopisni član SANU (mentor)
2. dr Veselin Maslak, docent Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (mentor)
3. dr Radomir Matović, naučni savjetnik IHTM-Centar za hemiju

Datum odbrane:

Ova doktorska disertacija urađena je na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na Katedri za Organsku hemiju.

Temu disertacije predložili su profesor dr Radomir N. Saičić i docent dr Veselin Maslak. Svojim mentorima sam veoma zahvalan na uloženom vremenu, trudu i prenesenom znanju u toku svih godina koliko je trajala izrada disertacije.

Veoma sam zahvalan dr Radomiru Matoviću, dr Zorani Ferjančić i dr Zorani Tokić-Vujošević, na korisnim savjetima i sugestijama tokom izrade ovog rada.

Svojim kolegama iz istraživačke grupe: Jasni Marjanović, dr Mileni Trmčić, Vesni Balanac, Milošu Trajkoviću, dr Bojanu Vuloviću, dr Filipu Biheloviću, Luki Novkoviću i Dušanu Kolarskom dugujem posebnu zahvalnost za pomoć i podršku u toku rada, kao i za prijatne momente koje smo provodili zajedno u toku cijelog perioda izrade ove disertacije.

Zahvalan sam i kolegamicama iz laboratorije, Jeleni Radivojević, Sanji Škaro, Jasmini Nikodinović-Runić i Aleksandri Mitrović.

Veliku zahvalnost dugujem i svojim ostalim kolegama i prijateljima: Jeleni Konstantinović, Nini Božinović, Milici Videnović, Životi Selakoviću i Petru Ristivojeviću, za podršku u toku izrade ove disertacije i nezaboravne periode koje smo proveli zajedno.

Svojim kolegama i prijateljima sa Univerziteta Crne Gore, u prvom redu Milici Kosović i Milovanu Roganoviću, zahvalan sam na podršci, kao i na pomoći tokom izrade teksta disertacije.

Posebnu i veliku zahvalnost dugujem svojoj porodici za bezrezervnu podršku podsticaj, razumijevanje i vjeru u mene u svim periodima moga školovanja, ali i života!

Naslov:

Alilovanje visoko-funkcionalizovanim organometalnim reagensima: 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on kao sintetički ekvivalent enolata hidroksiketona

Rezime:

Razvijen je novi metod alilovanja karbonilnih jedinjenja pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona, kao visoko funkcionalizovanog alilujućeg reagensa, u prisustvu indijuma i cinka, u vodenoj sredini. Kao proizvodi alilovanja diastereoselektivno se dobijaju *anti*- α,β -dihidroksiketoni, zaštićeni u obliku enol-karbonata. Ovi inicijalni proizvodi reakcije se mogu deprotektovati u slobodne dihidroksiketone ili se transformisati pod blagim reakcionim uslovima u odgovarajuće ciklične karbonate. Ciklični enol-karbonati podliježu Heck-ovoj reakciji sa aril-jodidima u prisustvu srebro-trifluoracetata, pri čemu se dobijaju odgovarajući arilovani proizvodi. Na taj način, 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on postaje sintetički ekvivalent enolata 3-arilhidroksiacetona.

Ključne riječi: alilovanje / indijum / cink / Barbier-ova reakcija / Heck-ova reakcija / enol-karbonati / α,β -dihidroksiketoni / ciklični karbonati / deprotekcija / izomerizacija

Naučna oblast: Prirodno-matematičke nauke

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK broj: 547.431

Title:

Allylation with highly functionalized organometallic reagents: 4-(bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one as a synthetic equivalent of a hydroxyketone enolate.

Abstract:

New approach to allylation of carbonyl compounds with 4-(bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one, as a highly functionalized reagents, in the presence of indium and zinc in aqueous media was developed. This reaction diastereoselectively affords *anti*- α,β -dihydroxyketones, protected as enol carbonates. These initial products can be deprotected to free dihydroxyketones or transformed under mild conditions into the corresponding cyclic carbonates. Cyclic enol carbonates undergo Heck reaction with aryl iodides in the presence of silver trifluoroacetate, to give the corresponding arylated products. Thus, 4-(bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one can be considered as a synthetic equivalent of 3-arylhydroxyacetone enolate.

Keywords: allylation / indium / zinc / Barbier reaction / Heck reaction / enol carbonates / α,β -dihydroxyketones / cyclic carbonates / deprotection / isomerization

Scientific field: Life sciences

Scientific discipline: Organic chemistry

UDK number: 547.431

Skraćenice

Ac	acetil
Ar	aril
AIBN	azo- <i>bis</i> -izobutironitril
bs	prošireni singlet
Bn	benzil
Boc	<i>tert</i> -butoksikarbonil
Bu	butil
Bz	benzoil
Cbz	benziloksikarbonil
Cy	cikloheksil
d	dublet
dba	dibenzilidenaceton
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en
dd	dublet dubleta
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletanamin (Hünig-ova baza)
DMA	dimetilacetamid
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-sulfoksid
<i>ee</i>	stepen optičke čistoće
Et	etil
HMPA	heksametilfosfortriamid
m	multiplet
M	metal

Me	metil
mmHg	milimetri živinog stuba
MOM	metoksimetil
MW	mikrotalasno zračenje
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirolidinon
Ph	fenil
PPTS	piridinijum- <i>p</i> -toluensulfonat
PTSA	<i>p</i> -toluensulfonska kiselina
Pyr	piridin
RCM	ciklizaciona metateza (engl. <i>ring closure methatesis</i>)
s	singlet
SET	jednoelektronski transfer (engl. <i>single electron transfer</i>)
s. t.	sobna temperatura
t	triplet
^t Bu	<i>terc</i> -butil
TBAI	tetrabutilamonijum-jodid
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsilil
THF	tetrahidrofuran
TLC	hromatografija na tankom sloju (engl. <i>thin layer chromatography</i>)
TMS	trimetilsilil
Tol	<i>p</i> -toluil
Ts	<i>p</i> -toluensulfonil, tozil
q	kvartet

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Opšti dio.....	3
2.1. Barbier-ova reakcija.....	3
2.1.1. Alilovanje karbonilnih jedinjenja.....	5
2.1.1.1. Alilovanje pomoću alilcinkovih reagensa	6
2.1.1.2. Alilovanje pomoću alilindijumovih reagenasa	10
2.1.2. Reakcije alilovanja u vodenoj sredini	15
2.1.3. Mehanizam Barbier-ove reakcije	16
2.1.4. Propargilovanje karbonilnih jedinjenja	19
2.1.5. Stereoselektivnost reakcija alilovanja karbonilnih jedinjenja.....	22
2.1.5.1. Hemoselektivnost.....	22
2.1.5.2. Regioselektivnost.....	23
2.1.5.3. Diastereoselektivnost.....	25
2.1.5.4. Enantioselektivnost.....	30
2.1.6. Reagensi za alilovanje pomoću cinka i indijuma	32
2.1.6.1. Jednostavni alilujuć reagensi.....	34
2.1.6.2. Halogenovani alilujuć reagensi.....	37
2.1.6.3. Alilni halogenidi sa fluorom.....	43
2.1.6.4. Alilni halogenidi sa silicijumom.....	44
2.1.6.5. Oksigenovani alilujuć reagensi.....	45
2.1.6.6. Alilujuć reagensi sa karboksilnom i estarskom grupom.....	49
2.1.7. Intramolekulsko alilovanje karbonilnih jedinjenja.....	55
2.1.8. Reakcije alilovanja sa katalitičkim količinama indijuma.....	57
3. Naši radovi.....	59
3.1. Alilovanje i propargilovanje aldehida pomoću funkcionalizovanih reagenasa.....	60
3.2. 4-(Brometil)-1,3-dioksol-2-on kao reagens za alilovanje.....	73
3.2.1. Sinteza 4-(brometil)-1,3-dioksol-2-ona.....	74

3.2.2. Barbier-ova reakcija sa 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-onom.....	77
3.2.2.1. Alilovanje u prisustvu indijuma.....	78
3.2.2.2. Alilovanje u prisustvu cinka.....	87
3.2.2.3. Pokušaji alilovanja pomoću drugih metala.....	89
3.2.2.4. Enantioselektivno alilovanje.....	89
3.2.2.4.1. Reakcije alilovanja hirlnih supstrata.....	89
3.2.2.4.2. Reakcije alilovanja u prisustvu hirlnih induktora.....	92
3.2.2.5. Pokušaji adicije na C=N veze.....	93
3.3. Deprotekcija i derivatizacija enol-karbonata.....	100
3.3.1. Deprotekcija enol-karbonata.....	101
3.3.1.1. Pokušaji deprotekcije u kiseloj i baznoj sredini	101
3.3.1.2. Deprotekcija enol-karbonata u prisustvu živinih soli.....	104
3.3.2. Pokušaji derivatizacije enol-karbonata.....	110
3.4. Izomerizacija enol-karbonata pomoću DIPEA.....	113
3.4.1. Dobijanje <i>cis</i> - i <i>trans</i> -cikličnih karbonata.....	113
3.4.2. Dobijanje proizvoda eliminacije pod baznim uslovima.....	118
3.5. 4-(Brommetil)-1,3-dioksol-2-on kao sintetički ekvivalent hidroksiacetonskog enolata	119
3.6. Heck-ova reakcija sa enol-karbonatima.....	121
3.6.1. Heck-ova reakcija enol-karbonata sa aril-jodidima i optimizacija uslova.....	122
3.6.2. Izomerizacija i deprotekcija Heck-ovih proizvoda.....	130
3.7. Elektrofилne osobine 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona.....	133
4. Eksperimentalni dio.....	134
4.1. Sinteze prekursora.....	135
4.2. Alilovanje karbonilnih jedinjenja pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona.....	143
4.2.1. Opšti postupak za alilovanje karbonilnih jedinjenja pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona u prisustvu indijuma.....	143
4.2.2. Opšti postupak za alilovanje aldehida pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona u prisustvu cinka.....	144
4.2.3. Razlaganje 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona u prisustvu cinka.....	163

4.3. Opšti postupak za deprotekciju enol-karbonata u α,β -dihidroksiketone.....	164
4.3.1. Bromovanje 4-(hidroksi(fenil)metil)-5metilen-1,3-dioksol-2-ona.....	169
4.4. Izomerizacija enol-karbonata u prisustvu DIPEA.....	171
4.4.1. Dobijanje <i>cis</i> -premještenih cikličnih karbonata.....	171
4.4.2. Dobijanje smješe <i>cis</i> - i <i>trans</i> -premještenih cikličnih karbonata.....	176
4.4.3. Dobijanje <i>trans</i> -premještenih cikličnih karbonata.....	179
4.4.4. Dobijanje proizvoda eliminacije pod baznim uslovima.....	181
4.5. Heck-ova reakcija enol-karbonata sa aril-jodidima.....	183
4.5.1. Opšti postupak za Heck-ovu reakciju pod termičkim uslovima.....	183
4.5.2. Opšti postupak za Heck-ovu reakciju pod uslovima mikrotalasnog zračenja.....	184
4.5.3. Izomerizacija Heck-ovih proizvoda.....	194
4.6. Elektrofилne osobine 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona.....	197
5. Zaključak.....	198
6. Summary.....	202
7. Literatura.....	205
8. Biografija autora.....	213

1. Uvod

Organometalna jedinjenja spadaju u jednu od najvažnijih grupa reagenasa koji se koriste za stvaranje veze ugljenik-ugljenik u organskoj hemiji. Prve organometale dobio je Frankland 1849. godine, dejstvom jodalkana na metalni cink.¹ Erlich je organometalna jedinjenja koristio u medicini kao hemioterapeutike.² Radovi Reformatsky-og,³ Barbier-a⁴ i Grignard-a⁵ su bili prirodan nastavak prethodnih otkrića i otvorili su jedno novo poglavlje u istoriji organske hemije. S obzirom na to da su navedene organometalne vrste nukleofilne, mogu se iskoristiti za građenje ugljenik-ugljenik (C-C) veze, što je i osnovni zadatak organske sinteze kao nauke. Razvojem novih organometalnih reagenasa i katalizatora, ove reakcije se danas vrše uz minimalne poteškoće u smislu pripreme, manipulacije, kao i izolovanja reakcionih proizvoda, a postoji i mogućnost regeneracije samog reagensa. Reaktivnost organometala je u direktnoj vezi sa izborom samog metala – reaktivnost α -ugljenikovog atoma organometalnog reagensa u tijesnoj je vezi sa prirodom metalnog atoma. Ova činjenica omogućava precizno planiranje organske sinteze pažljivim izborom organometalnog jedinjenja.⁶ Glavni nedostatak većine organometalnih reagenasa je neophodnost rada u strogo anhidrovanim uslovima i inertnoj atmosferi. Sa druge strane, organski molekuli koji sadrže kiseli proton nijesu podesni supstrati za ove reakcije, već je neophodno izvršiti zaštitu funkcionalnih grupa, što često komplikuje i poskupljuje sam postupak sinteze.⁷ Istini za volju, opisane su i neke organometalne reakcije kod kojih je prisustvo vode esencijalno za uspješnu transformaciju.⁸ Ipak, od Kolbe-ove sinteze alkana elektrolizom⁹ prošlo je više od jednog vijeka, a da su organske reakcije za građenje C-C veze u vodenoj sredini bile ograničene isključivo na aldolne reakcije i elektrohemijske sinteze. To je u potpunoj suprotnosti sa enzimima katalizovanim reakcijama, koje se odigravaju isključivo u vodenoj sredini. Tek poslednjih dvadeset godina prošlog vijeka izučavanju organskih sintetičkih reakcija u vodenoj sredini posvećena je značajna i zaslužena pažnja.

Cilj ove doktorske disertacije bio je razvoj novih reakcija alilovanja karbonilnih jedinjenja u vodenim uslovima, optimizacija reakcionih uslova i ispitivanje mogućnosti vršenja daljih transformacija dobijenih proizvoda, bilo u smislu funkcionalnih transformacija (deprotekcije), bilo u smislu građenja novih C-C veza.

U Opštem dijelu je dat kratak prikaz Barbier-ove reakcije. Dat je pregled reakcija alilovanja sa cinkom i indijumom, a navedeni su odabrani funkcionalizovani alilujući reagensi koji su značajno doprinijeli sintezi nekih korisnih sintetičkih prekursora. U Našim radovima prikazan je razvoj ideje alilovanja karbonilnih jedinjenja funkcionalizovanim reagensima i izloženi su naši najznačajniji rezultati. Prikazane su mogućnosti i ograničenja primijenjenih pristupa. U Eksperimentalnom dijelu su izloženi eksperimentalni postupci i podaci za svako novosintetisano jedinjenje, uključujući tu i kompletne spektroskopske podatke i fizičke parametre dobijenih jedinjenja.

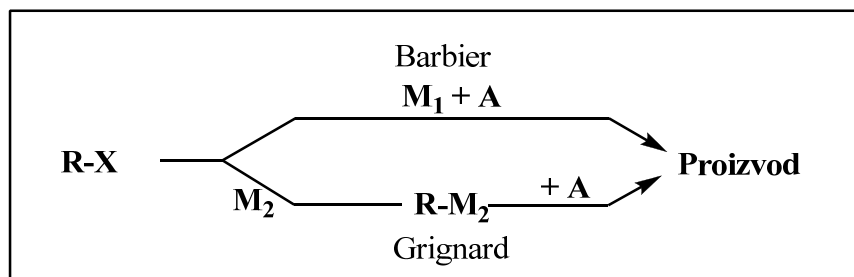
2. Opšti dio

2.1. Barbier-ova reakcija

Nukleofilne adicije organometalnih reagenasa na karbonilna jedinjenja spadaju u najvažnije metode za stvaranje veze ugljenik-ugljenik. U slučaju nestabilnih organometalnih reagenasa neophodno je iste generisati *in situ* u prisustvu karbonilnog jedinjenja, pri čemu odmah dolazi do reakcije. Ova procedura u literaturi je poznata kao **Barbier-ova reakcija** (često se ravnopravno koristi i naziv Barbier-Grignard-ova reakcija).¹⁰

Filip Barbije (Philippe A. Barbier, 1848-1922) je bio francuski hemičar koji je radio na sintezi terpena, koristeći pri tome jedinjenja cinka i magnezijuma. Napravio je prvo organomagnezijumovo jedinjenje. Radeći istovremeno na više polja, povjerio je svom učeniku Viktoru Grinjaru (François Auguste Victor Grignard, 1871-1935) detaljnije ispitivanje osobina nosintetisanog jedinjenja. Grignard je veoma uspješno uradio povjeren mu zadatak - opisao je i usavršio reagens koji po njemu nosi naziv i koji ima neprocjenjivu vrijednost u organskoj hemiji. Za svoja dostignuća, Grignard je 1912. dobio Nobelovu nagradu za hemiju.¹¹

Iako se često Barbier-ova reakcija smatra samo modifikacijom Grignard-ove, postoje autori koji smatraju sasvim drugačije. Prema Molle-u i Bauer-u, kod Barbier-ove reakcije intermedijer koji je prekursor organometala biva napadnut od strane elektrofila **A** (karbonilnog jedinjenja, imina i sl.) prije samog građenja organometalne vrste. Na taj način su spriječene moguće sporedne reakcije, kojima bi organometalni reagens mogao podleći (kuplovanja, redukcije i sl., *Shema 1*).¹²



$M_1 = \text{Li, Ba, Mg, Cu, Sn, Bi, Zn, In...}$

$M_2 = \text{Mg}$

$A = \text{aldehyd, keton, imin...}$

Shema 1

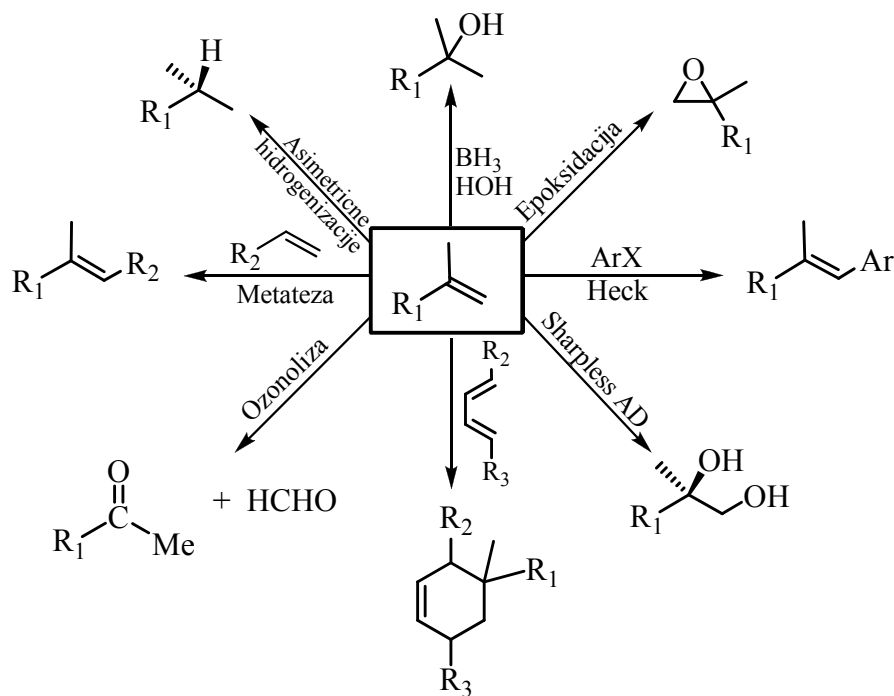
Međutim, dok se Grignard-ova reakcija izvodi samo sa organomagnezijumovim jedinjenjima, Barbier-ova reakcija podrazumijeva upotrebu različitih metala, koji se mogu uspješno iskoristiti za građenje reaktivnih organometalnih vrsta sa organskim halogenidima i dalje reagovati kao nukleofili sa karbonilnim jedinjenjima ili njihovim derivatima. U literaturi je dostupan veliki broj primjera ove reakcije, u kojima je opisana upotreba metala poput: Li, Ba, Ti, Cr, Mn, Ni, Cu, Cd, Al, Ga, Ge, Sn, Pb, Bi, Sm, Zn, In i sl.

Dok se u početku Barbier-ova reakcija izvodila pod anhidrovanim uslovima, razvojem novih reagenasa i primjenom različitih metala omogućeno je izvođenje ove reakcije i u vodi (ili u smješi vode i organskih rastvarača). Takve modifikacije su doprinijele pojednostavljivanju samog eksperimentalnog postupka. Takođe, direktna reakcija sa metalom u elementalnom stanju je pogodan način za upotrebu ili sintezu jedinjenja koja sadrže veći broj funkcionalnih grupa (ketoni, estri, nitrili, epoksidi), što sa Grignard-ovim reagensom često nije izvodljivo, zbog brojnih sporednih reakcija. Međutim, niža reaktivnost organometalnih vrsta koje su na takav način dobijene, u odnosu na organomagnezijumove reagense, najčešće podrazumijeva prethodnu hemijsku ili fizičku aktivaciju samog metala.¹³

2.1.1. Alilovanje karbonilnih jedinjenja

Alilovanje karbonilnih jedinjenja podrazumijeva reakciju alil-halogenida sa odgovarajućim karbonilom, pri čemu nastaju homoalilni alkoholi. Alilovanje se najefikasnije izvodi sa alil-organometalnim reagensima, najvećim dijelom zbog visoke reaktivnosti alil-halogenida, iz kojih su dobijeni.

Dvostruka veza iz dobijenih prekursora može se efikasno transformisati u druge važne funkcionalne grupe. Vrlo je pogodna za funkcionalne transformacije kakve su: dihidroksilacija, epoksidacija, hidroborovanje, hidratacija, hidrogenizacija, ozonoliza, ali i za reakcije stvaranja C-C veze, kao što su cikloadicije, olefinska metateza ili Heck-ova reakcija (*Shema 2*).



Shema 2

S obzirom na to da su za navedene sintetičke transformacije danas razvijeni stereoselektivni postupci, postaje jasno koliki značaj ima inicijalno uvođenje dvostruke veze u organski molekul, naročito ukoliko je diastereoselektivno. Dobijeni homoalilni

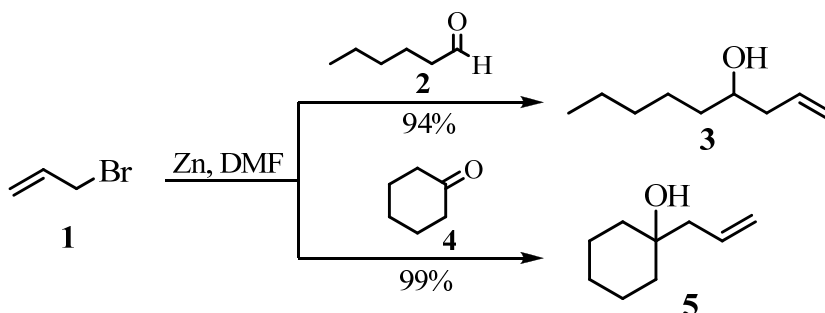
alkoholi imaju jedinstvenu sintetičku vrijednost kao gradivni blokovi za dobijanje strukturno kompleksnih jedinjenja. Prvenstveno su se upotrebe alil-metalnih reagenasa zasnivale na proučavanju regiohemijskog ishoda same reakcije. Krajem sedamdesetih godina prošlog vijeka, u centar interesovanja se stavlja kontrola stereochemije novonastale C-C veze. Ovakvom pristupu su značajno doprinijela otkrića Heathcock-a, Hoffmann-a i Yamamoto-a.¹⁴

U literaturi je opisan veliki broj reakcija alilovanja karbonilnih jedinjenja pomoću organometalnih reagenasa, dobijenih upotrebom različitih metala, metaloida pa čak i nemetala.^{15,16} U pregledu koji slijedi biće iznijete najvažnije reakcije alilovanja karbonilnih jedinjenja u prisustvu cinka i indijuma.

2.1.1.1. Alilovanje pomoću alilcinkovih reagenasa

Alilcinkova jedinjenja posjeduju reaktivnost koja je nešto niža od Grignard-ovog reagensa. Dostupnost, niska cijena i jednostavne manipulacije čine cink veoma poželjnim i korišćenim metalom u organskoj sintezi.

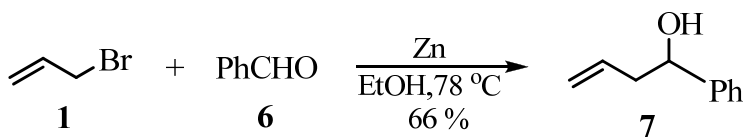
Alilovanja karbonilnih jedinjenja u prisustvu cinka dugo vremena su izvođena u organskim rastvaračima, najčešće u DMF-u.¹⁷ Reakcije su ispitane sa aldehidima i ketonima: u reakciji alil-bromida **1** sa heksanalom **2** dobijen je 1-nonen-4-ol **3** u visokom prinosu, dok isti halogenid u reakciji sa cikloheksanonom **4** u kvantitativnom prinosu daje 1-alilcikloheksanol **5** (*Shema 3*).



Shema 3

Reakcija alilovanja je izvođena u različitim organskim rastvaračima, pri čemu je zaključeno da priroda rastvarača ima veliki uticaj na uspjeh reakcije. Dok su prinosi homoalilnih alkohola u rastvaračima poput *N,N*-dimetilacetamida ili *N*-metilmorfolin-oksida bili uporedivi sa onima u DMF-u, u čistom THF-u uopšte nije dolazilo do reakcije.

Wolinsky je 1977. godine opisao prvo alilovanje karbonilnih jedinjenja u smješi organskih rastvarača i vode.¹⁸ Sporim dodavanjem alil-bromida **1** u smještu aktiviranog cinka u prahu i benzaldehida **6** u 95% etanolu (ili *tert*-butanolu), nakon zagrijavanja u vodenom kupatilu u toku jednog sata, dobijen je proizvod alilovanja - 1-fenil-3-buten-1-ol **7** (*Shema 4*).



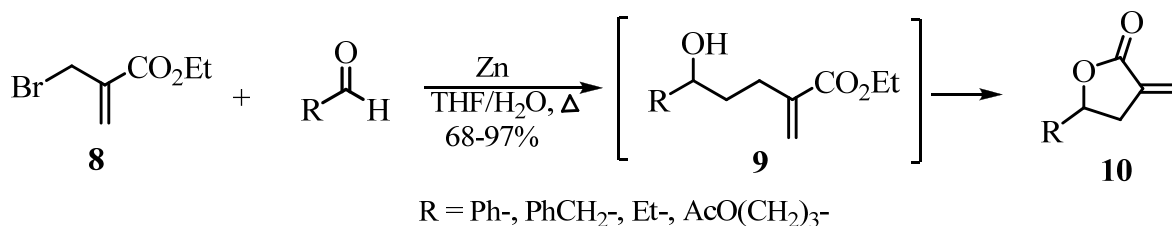
Shema 4

Generalno, prinosi homoalilnih alkohola u ovoj reakciji su bili umjereni, najvjerojatnije zato što se u ključalom alkoholu vrši Wurtz-ovo kuplovanje alil-halogenida, kao glavna sporedna reakcija. Ipak, bez obzira na to, ovaj rad je postavio temelje naglom porastu korišćenja rastvarača, koji u sadržavali i vodu, kao medijuma za reakcije alilovanja karbonilnih jedinjenja i njihovih derivata u prisustvu različitih metala u godinama koje su uslijedile.

Jedan od značajnijih radova na tom polju bilo je alilovanje aldehida i ketona primjenom ultrazvuka u prisustvu cinka u vodi, kojoj je kao ko-rastvarač dodat THF, što je ostvario Luche sa saradnicima.¹⁹ Prinosi su bili znatno bolji nego kod Wolinsky-og. Ista grupa je primijetila da korišćenje vodenog rastvora amonijum-hlorida umjesto čiste vode doprinosi efikasnijoj reakciji i dobijanju očekivanih proizvoda u dobrim prinosima. Rezultati su uporedivi sa onima koji su dobijeni primjenom ultrazvuka. Smatra se da korišćenje vodenog rastvora amonijum-hlorida doprinosi povećanju kiselosti sredine, što ubrzava reakciju alilovanja. Uticaj pH-vrijednosti sredine na brzinu adicije alilindijumovih reagenasa na aldehide opisan je u literaturi.²⁰ Sa druge strane, reakcija se ubrzava i zbog

koordinacije metalnog jona sa amonijakom. Međutim, upotreba zasićenog vodenog rastvora amonijum-hlorida može dovesti i do nastajanja proizvoda pinakolskog kuplovanja,²¹ što je posebno favorizovano ukoliko su aldehid ili keton prisutni u višku. Brzim dodavanjem alil-halogenida smješi karbonila, cinka i rastvarača, ova reakcija je svedena na najmanju moguću mjeru.

Etil-(2-brommetil)-akrilat **8** je kao reagens za alilovanje opisan od strane Benezra-e i saradnika.²² Kao rastvarač je korišćena smješa vode i THF-a. Na taj način su dobijeni α -metilen- γ -butirolaktoni tipa **10** u dobrim prinosima. Oni su nastali laktonizacijom intermedijernih hidroksi-estara tipa **9**, koji su inicijalni proizvodi reakcije alilovanja (*Shema 5*). Kada je ista reakcija izvedena u čistom THF-u, prinos krajnjeg proizvoda nije prelazio 15%.

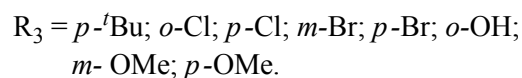
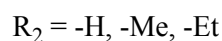
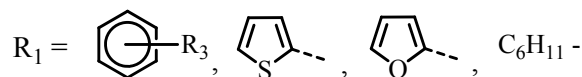
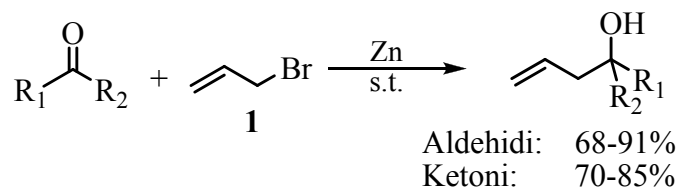


Shema 5

Izvršena je i reakcija alilovanja u prisustvu cinka u vodenoj sredini uz primjenu čvrste faze od reversno-faznog C₁₈-silika-gela. Rezultati su uporedivi kao kod reakcija u kojima se kao rastvarač koristio vodeni rastvor amonijum-hlorida. Primjena čvrste faze je omogućila korišćenje čak i alil-hlorida kao reagensa za alilovanje.²³ Uopšte, za većinu reakcija sa cinkom, metal je neophodno prethodno aktivirati, što se može postići na nekoliko načina (dejtstvom razblažene hlorovodonične kiseline na cink u prahu ili dejstvom trimetilsilil-hlorida sa ili bez dodatka 1,2-dibrometana).²⁴ Aktivacijom se sa površine metala uklanjaju oksidi, čime se aktivna površina, koja je neophodna za efikasnu reakciju, povećava.

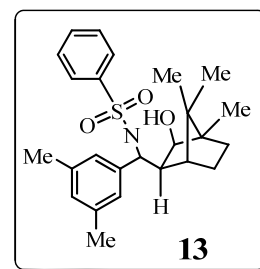
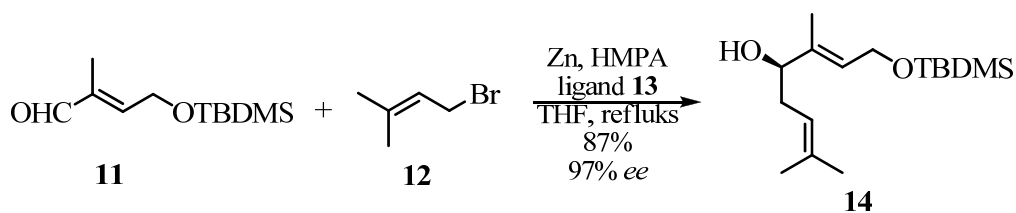
Opisane su i reakcije alilovanja aldehida u prisustvu aktiviranog cinka bez prisustva rastvarača.²⁵ Na taj način se izbjegava upotreba toksičnih i po životnu sredinu štetnih organskih rastvarača. Zasićeni vodeni rastvor amonijum-hlorida se dodaje tek pošto se

reakcija završi (oko 30 minuta), a homoalilni alkohol se zatim izoluje ekstrakcijom pomoću etra. Dobri prinosi proizvoda su dobijeni i sa aldehydima i sa ketonima (*Shema 6*). Prisustvo proizvoda redukcije ili kuplovanja u ovoj reakciji nije uočeno.



Shema 6

Izvršene su i asimetrične enantioselektivne reakcije alilovanja u prisustvu odgovarajućih hiralnih liganada. Jedan od prvih primjera enantioselektivnog alilovanja bila je adicija prenil-cinkovih jedinjenja (nastalih *in situ* dejstvom cinka na 1-brom-3-metil-2-buten **12**) na nezasićeni aldehyd **11**, u prisustvu HMPA (*Shema 7*). Od većeg broja ispitanih hiralnih liganada, kao najbolji se pokazao sulfonamidni ligand **13**.²⁶



Shema 7

2.1.1.2. Alilovanje pomoću alilindijumovih reagenasa

Kao značajan metal za upotrebu u organskoj sintezi, indijum je opisan tek 70-ih godina prošlog vijeka. Kao glavni razlog za tako kasnu primjenu indijuma bila je njegova relativno mala rasprostranjenost. Ne odlikuje ga izrazita reaktivnost. Uz zagrijavanje reaguje sa arsenom, antimonom, halogenim elementima, kiseonikom, sumporom i telurom. Reaguje sa sumpornom, hlorovodoničnom i azotnom kiselinom. Od fizičkih osobina je značajna njegova izrazita mekoća (tvrđi je samo od talka).²⁷

Prvo dobijeno organoindijumovo jedinjenje (trimetil-indijum, Me_3In) datira još iz 1934. godine. Dobio ga je Dennis u reakciji transmetalovanja dimetil-žive sa elementalnim indijumom.²⁸ Organoindijumove reagense odlikuje niža nukleofilnost u odnosu na organomagnezijumova ili organocinkova jedinjenja. Stoga upotreba organoindijumovih reagenasa omogućava transformacije i takvih molekula, koje su teško izvodljive sa Grignard-ovim reagensima. Rieke je opisao prvu sintetičku primjenu organoindijumovih reagenasa u reakciji po Reformatsky-om.²⁹ Ipak, među velikim brojem reakcija organoindijumovih jedinjenja, posebno mjesto zauzimaju reakcije alilovanja karbonilnih jedinjenja.

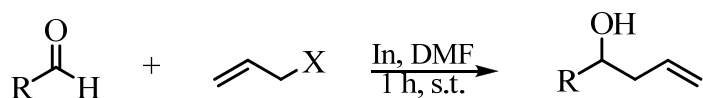
Sa aspekta sintetičke organske hemije, indijum ima niz prednosti u odnosu na druge metale:³⁰

- Postojan je na vazduhu, a stabilan je prema ključaloj vodi i rastvorima baza;
- Prva energija jonizacije indijuma je 5.79 eV, što je vrijednost uporediva sa alkalnim metalima (${}^1\text{IE}_{\text{Li}} = 5.39 \text{ eV}$; ${}^1\text{IE}_{\text{Na}} = 5.12 \text{ eV}$), ali je znatno niža u odnosu na cink i magnezijum (${}^1\text{IE}_{\text{Zn}} = 9.39 \text{ eV}$; ${}^1\text{IE}_{\text{Mg}} = 7.65 \text{ eV}$). To indijum čini dobrim kandidatom za upotrebu u reakcijama prenosa jednog elektrona (tzv. SET-reakcije), u koje spada i sama Barbier-ova reakcija;
- Organoindijumova jedinjenja odlikuje niska nukleofilnost, čime su omogućene hemoselektivne transformacije funkcionalnih grupa koje posjeduju sličnu reaktivnost;

- Blagi uslovi pod kojima se vrše reakcije sa organoindijumovim reagensima omogućavaju transformacije jedinjenja koja sadrže grupe koje su veoma osjetljive na kiseline (npr. acetali ili nitrili). Takođe, sporedne reakcije, koje su moguće kod reaktivnijih organometala (β -hidridna eliminacija ili Wurtz-ovo kuplovanje), kod organoindijumovih reagenasa su svedene na najmanju moguću mjeru;
- Organoindijumova jedinjenja posjeduju visoku toleranciju prema većini funkcionalnih grupa: nitro-, cijano-, estarska ili hidroksilna grupa mogu biti prisutne u organskom molekulu, a da u toku same reakcije ne dođe do njihovih transformacija;
- Indijum nije toksičan;
- U poređenju sa reakcijama u kojima se koriste cink ili kalaj (gdje je za uspješnu aktivaciju i tok reakcije neophodno dodavati kisele ili bazne katalizatore, zagrijavati reakcione smješe ili koristiti ultrazvuk), reakcije sa indijumom najčešće ne zahtijevaju primjenu bilo kakvih aditiva ili aktivatora;
- S obzirom na to da se organske transformacije sa indijumom mogu vršiti u vodenoj sredini, izbjegava se korišćenje toksičnih, isparljivih i zapaljivih organskih rastvarača, pa je upotreba ovog metala u organskoj sintezi opravdana i sa ekološkog stanovišta;
- Iako nije jeftin, indijum se može regenerisati elektrohemijski, što je značajno sa ekonomske tačke gledišta, posebno prilikom primjene reakcija organoindijumovih jedinjenja u industrijskim razmjerama.³¹

Metalni indijum za Barbier-ovu reakciju prvi put je upotrijebio Araki 1988. godine.³² Reakcija alilovanja karbonilnih jedinjenja u cilju dobijanja homoalilnih alkohola je bila veoma uspješna što se tiče prinosa, a veoma jednostavna što se tiče načina izvođenja. Reakcija je pokazala i koliki sintetički potencijal kriju organoindijumova jedinjenja. Od tada se indijum naširoko koristi za odvijanje sintetički veoma korisnih transformacija u cilju građenja C-C veze (reakcija po Reformatsky-om, aldolna reakcija, reakcije ukrštenog kuplovanja, alkilovanja, propargilovanja, alilovanja).³³

Reakcije alilovanja karbonilnih jedinjenja su izvođene u DMF-u kao rastvaraču i postignuti su dobri rezultati prilikom korišćenja alil-bromida **1** i alil-jodida **15**. Sa druge strane, alil-hlorid **16** kao reagens za alilovanje nije se pokazao kao dobar izbor (*Shema 8*).³⁴

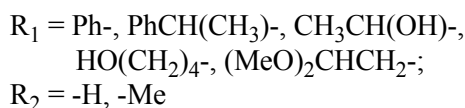
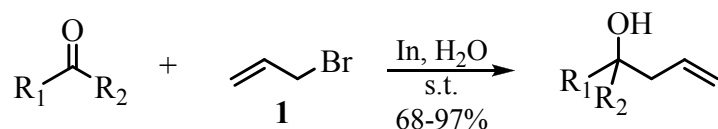


X = Cl (16);	R = C ₇ H ₁₅ -;	10%
X = Br (1);	R = C ₇ H ₁₅ -;	76%
X = Br (1);	R = cinamil-;	95%
X = I (15);	R = Ph-;	87%
X = I (15);	R = <i>o</i> -OH-Ph;	98%

Shema 8

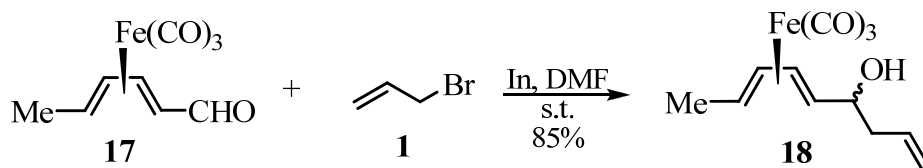
Međutim, dostupan je veći broj literaturnih podataka u kojima se navodi da je dodatak jodida alkalnih metala *in situ* prevodio alil-hlorid **16** u odgovarajući jodid **15**, sa kojim je reakcija insercije indijuma dalje tekla bez problema.³⁵ Supstrati koji sadrže aktivne vodonikove atome (etil-acetoacetat ili salicil-aldehid, na primjer), kao i konjugovani aldehidi, davali su proizvode alilovanja u dobrim prinosima i bez evidentnih sporednih reakcija. Upotreba drugih polarnih rastvarača (THF, MeCN) je davala rezultate uporedive sa reakcijama koje su izvođene u DMF-u, dok do reakcije alilovanja uopšte nije dolazilo prilikom primjene nepolarnih organskih rastvarača (heksan, benzen, metilen-hlorid).³⁶

Li i Chan su opisali prvu reakciju alilovanja u prisustvu indijuma u vodenoj sredini.³⁷ Autori su ispitali reakcije alilovanja različitih aldehida i ketona pomoću alil-bromida **1**, u prisustvu stehiometrijske količine indijuma, u vodi kao rastvaraču (*Shema 9*). Prinosi dobijenih homoalilnih alkohola su bili visoki, a same reakcije su izvođene bez primjene bilo kog načina aktivacije ili dodavanja aditiva.



Shema 9

Reakcioni uslovi su blagi tako da je moguće izvršiti alilovanje nestabilnih ili osjetljivih aldehida. Na primjer, uspješno je izvršeno alilovanje aldehida **17**, koji je koordinovan sa Fe-karbonilom. Odgovarajući homoalilni alkohol **18** je dobijen u odličnom prinosu, bez gubitka labilne metalo-karbonilne vrste (*Shema 10*).³⁸



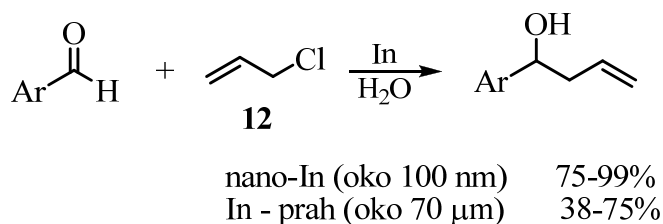
Shema 10

Od 1999. godine počinje primjena organoindijumovih reagenasa u reakcijama ukrštenog kuplovanja, katalizovanim kompleksima prelaznih metala, sa strukturno različitim elektrofilima, čime upotreba ovih reagenasa dostiže širu primjenu.³⁹

Ono što je značajno pomenuti na ovom mjestu jeste da se u svim navedenim postupcima alil-indijumovi reagensi pripremaju *in situ*, miješanjem metalnog indijuma sa alil-halogenidom, pri čemu je stepen konverzije visok. Nagrađeni organoindijumov intermedijer odmah reaguje sa prisutnim elektrofilom (aldehidom, ketonom, iminom...).

Veličina čestica metala se pokazala kao veoma važna za uspjeh reakcije alilovanja. Nađeno je da prinosi dobijenih homoalilnih alkohola direktno zavise od dimenzija čestica indijuma. Wang je došao do zaključka da indijumove nanočestice (veličine oko 100 nm) toliko utiču na stepen alilovanja da su prinosi u nekim slučajevima kvantitativni, pa čak i onda kada se kao reagens koristi slabo reaktivni alil-hlorid **16** (*Shema 11*).⁴⁰ Kada je

reakcija izvedena sa indijumom u prahu (veličina čestica je oko 70 μm), prinosi homoalilnih alkohola su bili umjereni. I reakciona vremena u ova dva slučaja su bila različita – dok su reakcije alilovanja u prisustvu indijuma u prahu trajale oko 24 časa, reakcije sa indijumovim nanočesticama su bile završene za 10 časova.



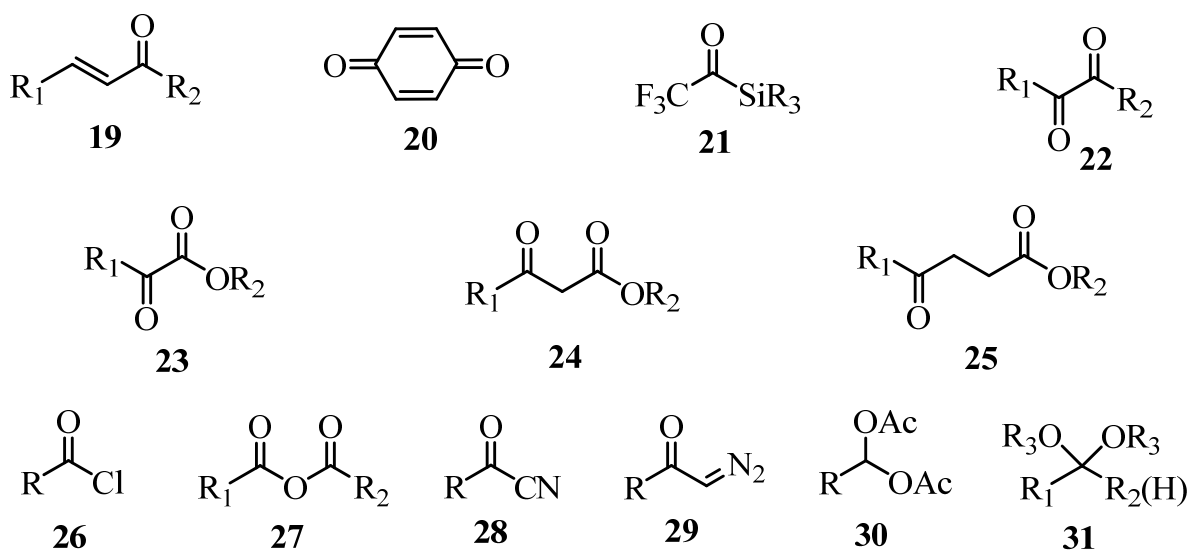
Ar = Ph-, *o*-Cl-Ph, *p*-Cl-Ph, *o*-HO-Ph, *o*-MeO-Ph, *p*-MeO-Ph-

Shema 11

Osim toga, legure indijuma i bora (koje karakteriše amorfna struktura) imaju bolje preformanse u odnosu na indijum u prahu (one se dobijaju *in situ*, redukcijom indijum(III)-hlorida pomoću KBH_4).⁴¹

Pored alifatičnih i aromatičnih aldehida i ketona, kao reakcioni partneri za alilovanje u prisustvu indijuma mogu biti upotrijebljena i brojna druga karbonilna jedinjenja: konjugovani ketoni (**19**), hinoni (**20**), fluorovani acil-silani (**21**), 1,2-diketoni (**22**), α -, β -, i γ -keto-estri (**23**, **24** i **25**), acil-hloridi (**26**), anhidridi kiselina (**27**), acil-nitrili (**28**), α -diazoketoni (**29**), *gem*-diacetati (**30**), acetali (**31**). (Slika 1).⁴² Acetali (koji su zapravo ekvivalenti aldehida i ketona) podliježu reakciji alilovanja tek pošto pod reakcionim uslovima najprije hidrolizuju do odgovarajućeg aldehida ili ketona, koji dalje reaguju sa alil-halogenidom pod Barbier-ovim uslovima.

Na taj način opseg primjenljivosti Barbier-ove reakcije se znatno proširuje i značajno doprinosi njenoj opštosti.



Slika 1

Važno je pomeniti i to da u toku same reakcije alilovanja dolazi do insercije metalnog indijuma u ugljenik-halogen vezu, što dovodi do povećanja oksidacionog broja metala. To za posledicu ima porast kiselosti medijuma, čime se reakcija alilovanja znatno ubrzava (na isti način povećanje kiselosti ubrzava i reakciju sa cinkom kada se voda zamijeni zasićenim rastvorom amonijum-hlorida).²⁰

2.1.2. Reakcije alilovanja u vodenoj sredini

Mogućnost vršenja organometalnih reakcija u vodenoj sredini je bilo veliko i važno otkriće na polju sintetičke organske hemije.⁴³ Opisano je i elektrohemijsko alilovanje u smješi vode i organskih rastvarača, čime je omogućena regeneracija organometalnih reagenasa.⁴⁴

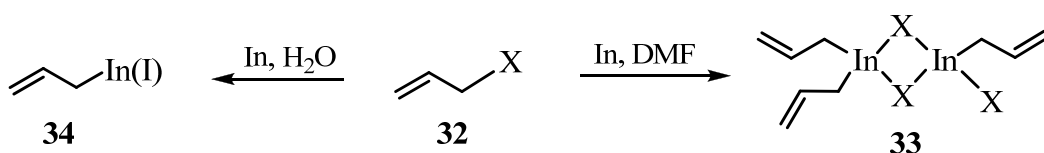
Prednosti izvođenja reakcija u vodenoj sredini su:⁴⁵

- Izbjegavanje rukovanja sa otrovnim, zapaljivim i štetnim organskim rastvaračima;
- Nije potrebno ulagati veliki napor za dobijanje anhidrovanih rastvarača i primjenu posebnih mjera zaštite od vlage prilikom rada sa njima;

- U većini slučajeva nije potrebno vršiti zaštitu funkcionalnih grupa, čime se smanjuje vrijeme i cijena, a povećava efikasnost same sinteze;
- Organska jedinjenja, koja se rastvaraju u vodi (ugljeni hidrati, nukleozidi, aminokiseline, peptidi), mogu se koristiti direktno, bez prethodne derivatizacije, zaštite ili neophodnosti izvođenja reakcija u višefaznim sistemima;
- Prilikom rada sa (najčešće) toksičnim organskim rastvaračima nameće se i zadatak njihovog uklanjanja nakon završene reakcije, što često nije prihvatljivo sa stanovišta zaštite životne sredine. Izvođenjem reakcija u vodi ovaj problem se prevazilazi;
- Voda je medijum koji može bitno da utiče na reaktivnost već poznatih reaktivnih vrsta. Dobijeni rezultati su često bolji nego u slučaju korišćenja organskih rastvarača.

2.1.3. Mehanizam Barbier-ove reakcije

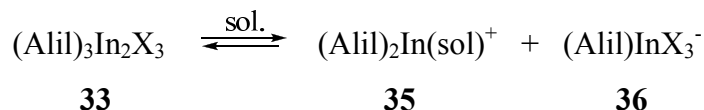
Reakcije alilovanja pomoću alil-halogenidnog reagensa **32** u organskim rastvaračima (THF ili DMF) odigravaju se preko alilindijumovih seskvi-halogenida tipa **33**, opšte formule $(Alil)_3In_2X_3$.⁴⁶ U vodenoj sredini, pak, opaženo je postojanje alilindijumovih reagenasa tipa **34** (*Shema 12*).⁴⁷



Shema 12

Prilikom određivanja strukture intermedijernih organoindijumovih vrsta korišćene su NMR tehnike, rendgenska strukturalna analiza i masena spektrometrija. Primjenom elektrosprej-jonizacije, temperaturno zavisne ¹H NMR spektroskopije i metoda mjerenja električne provodljivosti u cilju određivanja strukture alilindijumovih vrsta u rastvaračima poput DMF-a, THF-a i vode, otkriveno je da kao reakcioni intermedijeri dominiraju

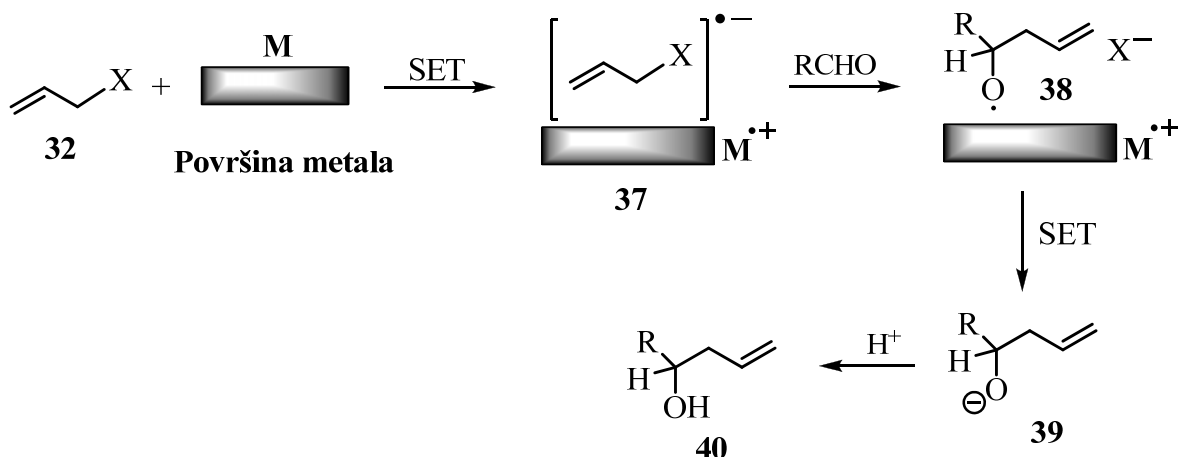
alilindijum(III)-vrste (tačnije, alilindijumovi seskvi-halogenidi tipa **33**), koje podliježu heterolitičkoj disocijaciji u polarnom rastvaraču, pri čemu nastaju jonizovane indijumove vrste **35** i **36** (sol. – rastvarač, *Shema 13*).⁴⁸



Shema 13

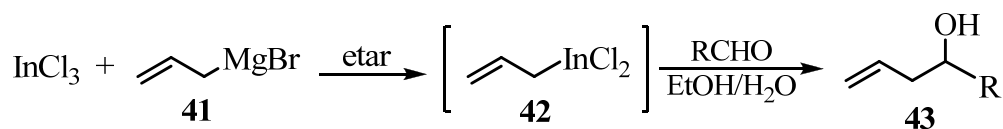
Međutim, i pored upotrebe tako moćnih eksperimentalnih tehnika, egzaktna priroda reaktivnih organoindijumovih intermedijera ni do danas nije poznata, već je pretpostavljena na osnovu dobijenih eksperimentalnih podataka i kinetičkih mjerenja.

Postoji više predloženih mehanizama za alilovanje u prisustvu indijuma u vodenoj sredini. U početku su autori pretpostavljali čisto radikalske mehanizme, ali njima nijesu mogli objasniti dobijanje proizvoda 1,2-adicije prilikom alilovanja konjugovanih aldehida (radikali bi, zapravo, uzrokovali konjugovanu adiciju). Jedan od prvih mehanizama predložen je od strane Molle-a 1978. godine.¹² Ispitujući razliku između Barbier-ove i Grignard-ove reakcije kinetičkim mjerenjima, nađeno je da se u toku same reakcije pod Barbier-ovim uslovima ne gradi organometalno jedinjenje. Chan je predložio alternativni, radikal-anjonski mehanizam, pri čemu se reakcija odvija na samoj površini metala uz jednoelektronski transfer (SET) sa metala na alil-halogenid **32**, pri čemu se generiše reaktivna radikal-anjonska vrsta tipa **37** (*Shema 14*). U reakciji sa aldehidom nastaje radikal **38**, koji se drugim jednoelektronskim transferom prevodi u alkoksidni anjon **39**. Protonovanjem anjona nastaje krajnji proizvod – homoalilni alkohol **40**. Kako je jonizacioni potencijal indijuma nizak, očekuje se da on ima veliku sposobnost donacije elektrona (poput alkalnih metala, kako je rečeno u odjeljku 2.1.1.2.).⁴⁹



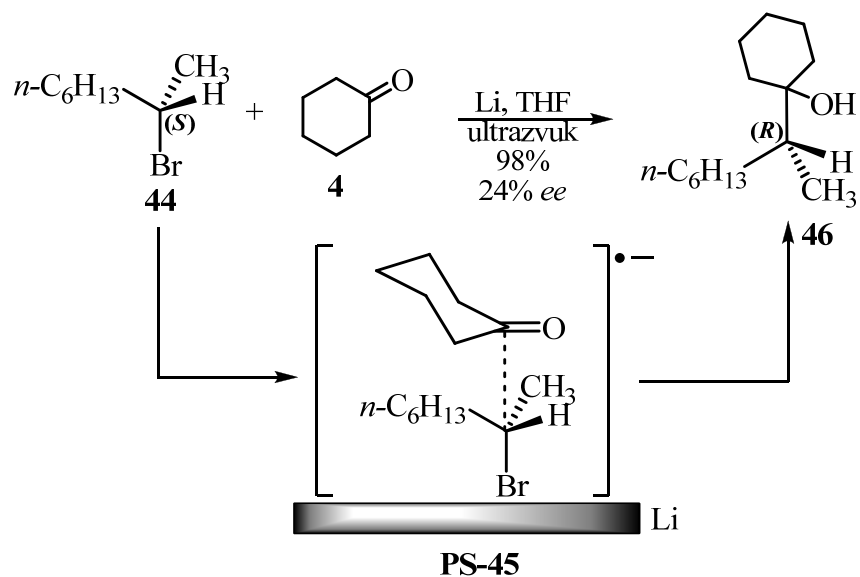
Shema 14

Sa druge strane, Whitesides je opisao mehanizam koji uključuje alilindijumove intermedijere, čime je otvorena mogućnost vršenja alilovanja u vodenoj sredini pomoću preformiranih alilmetalnih reagenasa.⁵⁰ Dejstvom alilmagnezijum-bromida **41** na indijum(III)-hlorid, predominantno nastaje alilindijum-dihlorid **42**, koji reaguje sa aldehidom i gradi odgovarajući homoalilni alkohol **43** (Shema 15).



Shema 15

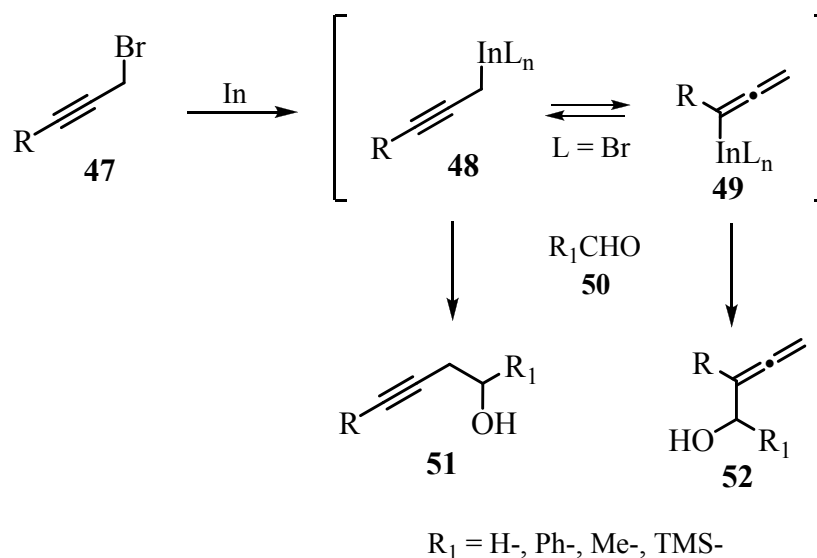
Objavljeno je i teorijsko proučavanje Barbier-ove reakcije, u cilju objašnjenja činjenice da je, polazeći od optički čistog halogenalkana, dobijen proizvod sa inverzijom konfiguracije.⁵¹ Naime, autori su, polazeći od (*S*)-(+)-2-bromoktana **44** i cikloheksanona **4** u prisustvu litijuma, dobili (*R*)-(+)-1-(1-metilheptil)-1-cikloheksanol **46** – proizvod sa inverzijom konfiguracije na stereogenom centru (Shema 16).⁵² Autori su pretpostavili da je opšti mehanizam teкао najprije preko jednoelektronskog transfera sa metala na ugljenik-brom vezu. Formirani radikalski jonski par se jako adsorbuje na površini metala. Zatim slijedi reakcija sa ketil-radikalom (prelazno stanje **PS-45**) i, uz inverziju konfiguracije na hiralnem centru, dominantno je dobijen *R*-alkohol **46**.



Shema 16

2.1.4. Propargilovanje karbonilnih jedinjenja

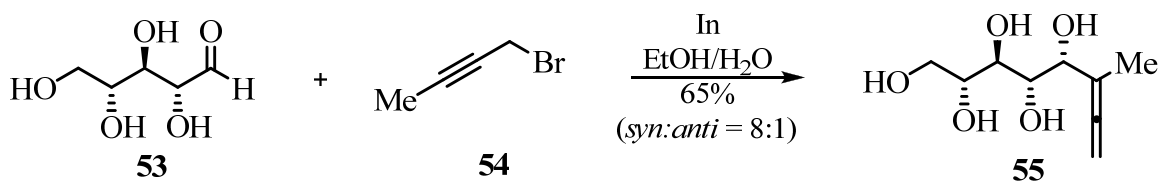
Kao i u slučaju dobijanja alilindijumovih reagenasa, direktna insercija metalnog indijuma u ugljenik-halogen vezu propargil-halogenida je moguća i to je najčešći metod dobijanja propargilindijumovih reagenasa. U najvećem broju slučajeva, u reakciji metalnog indijuma i propargil-halogenida tipa **47** (bromid i jodid se najčešće koriste) nastaje ravnotežna smješa propargilnih (**48**) i alenskih (**49**) organoindijumovih vrsta, nezavisno od prirode rastvarača u kome se reakcija odigrava. Kada nastanu, ove vrste odmah reaguju sa elektrofilima tipa **50** i dobijaju se odgovarajući alenski (**52**), odnosno homopropargilni alkoholi (**51**, Shema 17).



Shema 17

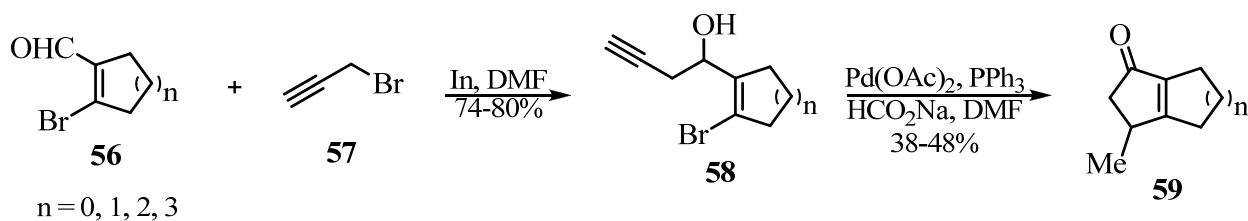
Objekti vrste proizvoda (**51** i **52**) su izuzetno korisne kao gradivni blokovi u sintezi kompleksnih organskih molekula, uključujući tu i prirodne proizvode. Sam odnos propargilnog i alenskog alkohola je direktno zavisan od prirode i, u prvom redu, veličine grupe R: ukoliko je R = H, u smješi je dominirao propargilni alkohol tipa **51** (88/12), a ako je R = Me, kao glavni proizvod je dobijen alenski alkohol tipa **52** (100/0).⁵³ Osim uticaja grupe, na regioselektivnost veliki uticaj ima i izbor metala. U reakciji propargil-bromida tipa **47** sa aldehydima u smješi metanola i vode regioselektivno su nastajali homopropargilni alkoholi ukoliko su se kao metali koristili indijum, kalaj ili bizmut. Korišćenjem kadmijuma, dobijena je ekvimolarna smješa propargilnog i alenskog alkohola.⁵⁴ Loh je razvio efikasan metod razdvajanja terminalnog propargilnog i alenskog alkohola: tretiranjem smješe alkohola srebro-nitratom i kalcijum-karbonatom, propargilni alkohol gradi nerastvorni srebro-acetilid, dok alenski zaostaje u rastvoru. U slučaju hiralnih alkohola pod ovakvim eksperimentalnim uslovima nije dolazilo do racemizacije.⁵⁵

Eksperimentalni uslovi pri kojima su izvođene ove reakcije bili su blagi. Kako se uspješno mogu vršiti i u vodi, reakcije su efikasno iskorišćene za alenilovanje nezaštićenih šećera. Tako, u reakciji D-riboze **53** sa 1-brom-2-butinom **54**, diastereoselektivno je dobijen alenski proizvod **55** (*Shema 18*).⁵⁶



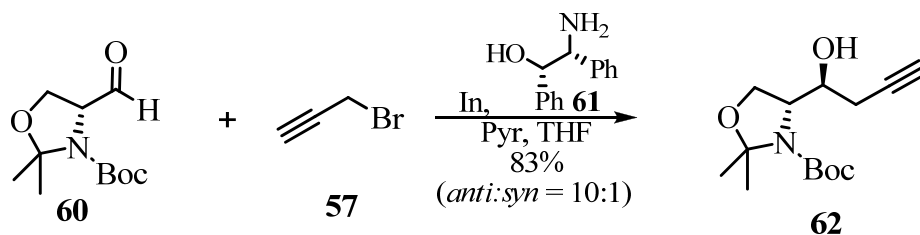
Shema 18

Propargilovanjem β -bromvinil-aldehida tipa **56** pomoću propargil-bromida **57** u prisustvu indijuma, za kojim slijedi Heck-ova reakcija, dobijeni su konjugovani 3-metilciklopentanoni tipa **59**, kao jedini proizvodi (*Shema 19*).⁵⁷



Shema 19

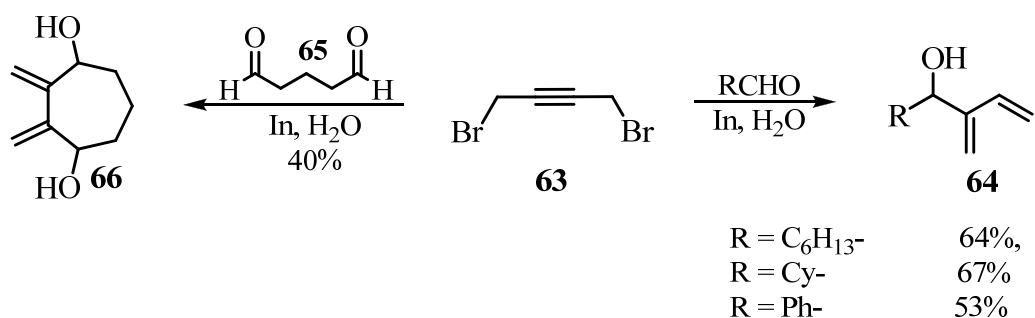
Osim kontrole diastereoselektivnosti, moguće je u nekim slučajevima ostvariti i značajan stepen enantioselektivnosti. (1*S*,2*R*)-(+)-2-amino-1,2-difeniletanol **61** je iskorišćen kao hiralni ligand, koji je omogućio asimetričnu adiciju propargil-bromida na aldehide pod blagim reakcionim uslovima, pri čemu su dobijeni homopropargilni alkoholi sa visokim stepenom optičke čistoće. Propargilovanjem (*R*)-Garner-ovog aldehida **60** pomoću propargil-bromida **57**, u prisustvu indijuma i hiralnog liganda **61**, regio- i diastereoselektivno je dobijen proizvod propargilovanja **62** u dobrom prinosu (*Shema 20*).⁵⁸



Shema 20

Smatra se da u ovoj reakciji (1*S*, 2*R*)-(+)-2-amino-1,2-difeniletanol **61** omogućava postizanje višeg stepena diastereokontrole, koji u toj mjeri ne bi bio ostvariv samo upotrebom Garner-ovog aldehida kao hiralnog supstrata.

Kada je kao reagens za propargilovanje aldehida korišćen 1,4-dibrom-2-butin **63**, kao glavni proizvod je dobijen 1,3-dienski alkohol **64**, koji je veoma koristan prekursor za mnoge reakcije. Sa druge strane, kada je reakcija izvedena sa dialdehidom **65**, dobijen je sedmočlani prsten sa dvije egzociklične dvostruke veze **66** (*Shema 21*).⁵⁹



Shema 21

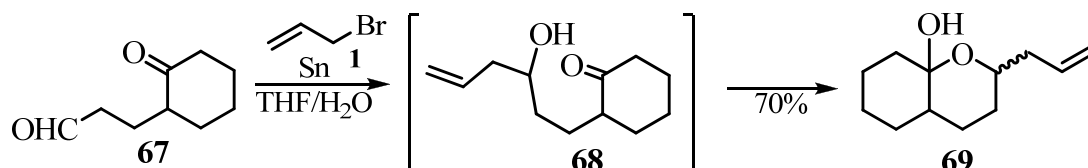
2.1.5. Stereoselektivnost reakcija alilovanja karbonilnih jedinjenja

Jedna od osnovnih osobina Barbier-ove reakcije jeste mogućnost postizanja visokog stepena stereoselektivnosti (hemo-, regio-, diastereo- i enantioselektivnosti), pažljivim odabirom reakcionih partnera i izborom najpogodnijih reakcionih uslova. U tekstu koji sledi biće objašnjeni osnovni principi stereokontrole u reakcijama alilovanja.

2.1.5.1. Hemoselektivnost

Glavna razlika u reakcijama Barbier-Grignard-ovog tipa u vodenoj sredini sa jedne i u organskim rastvaračima sa druge strane jeste visoka hemoselektivnost u prvom slučaju.^{45c} Alilovanjem smješe koja se sastojala iz aldehida i ketona, dobijen je samo proizvod

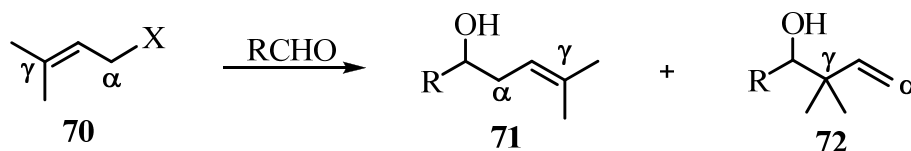
alilovanja aldehida. Na taj način je moguće postići kinetičku selektivnost u korist aldehida.⁶⁰ Analogno tome, kod keto-aldehida **67**, došlo je do selektivnog alilovanja samo aldehidne grupe. Intermedijerni alilni alkohol **68** podliježe intramolekularnoj hemiacetalizaciji, pri čemu je dobijen proizvod **69** (*Shema 22*).⁶¹



Shema 22

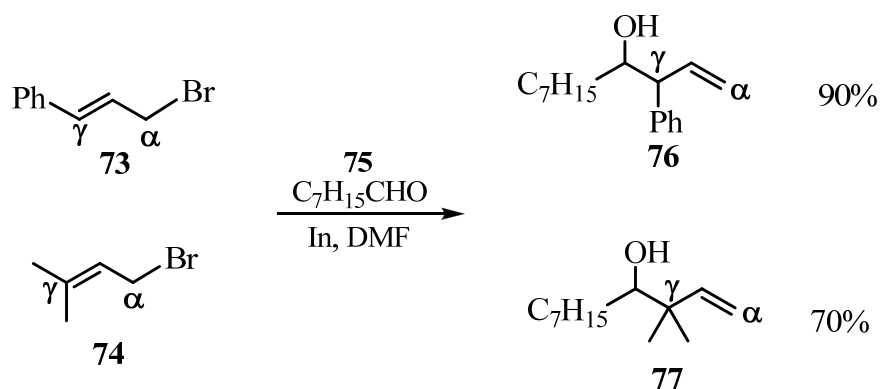
2.1.5.2. Regioselektivnost

Na regioselektivnost Barbier-ove reakcije utiču kako sterne tako i elektronski faktori. Prilikom alilovanja karbonilnih jedinjenja odgovarajućim alil-halogenidima tipa **70** moguće je dobiti α -linearne homoalilne alkohole tipa **71** i γ -račvaste alkohole tipa **72** (*Shema 23*).



Shema 23

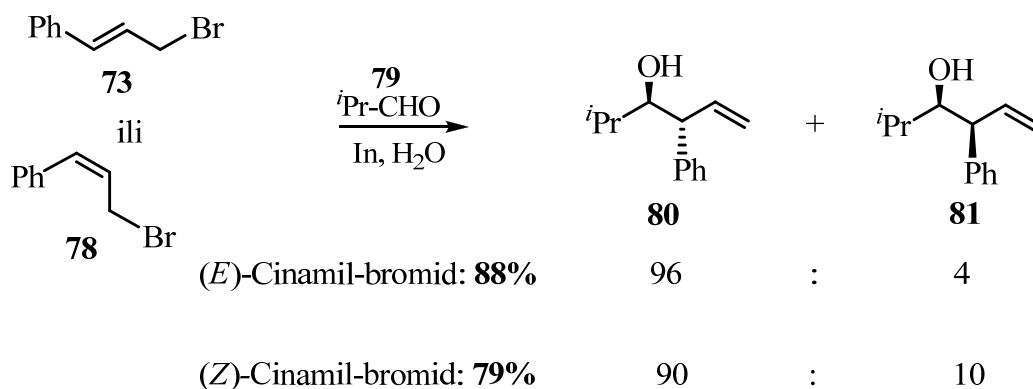
U opštem slučaju, C-C veza se formira na više supstituisanom ugljenikovom atomu alil-halogenida, bez obzira na položaj samog atoma halogena u polaznom jedinjenju. Pri tome nastaju γ -supstituissani homoalilni alkoholi kao jedini proizvodi i bez obzira na sterne smetnje supstituenata u γ -položaju. U reakciji alilnih bromida **73** i **74**, koji se međusobno razlikuju po stepenu supstitucije dvostruke veze, i oktanala **75**, kao glavni proizvodi su dobijeni homoalilni alkoholi **76** i **77** (*Shema 24*).⁶²



Shema 24

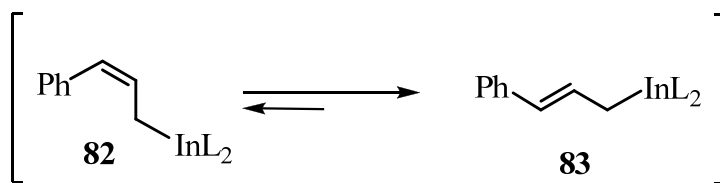
Sa druge strane, nova veza se gradi na manje supstituisanom atomu kada su γ -supstituenti na alil-halogenidu sterno veoma zahtjevni (npr. TMS- ili *terc*-butil).⁶³ Zapažanja do kojih se došlo prilikom ispitivanja reakcija u organskim rastvaračima su identična onima do kojih se došlo ispitivanjem reakcija u vodi.

Geometrija dvostruke veze kod alil-halogenida ne utiče bitno na regioselektivnost. Tako, alilovanjem izobutiraldehida **79** pomoću *E*-(**73**) odnosno *Z*-cinamil-bromida (**78**) dominantno nastaje regioizomer **80** (Shema 25).⁶⁴



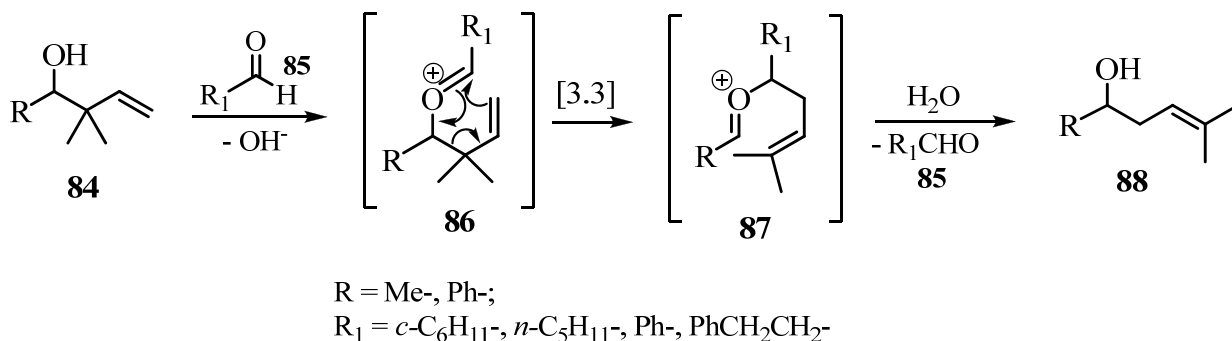
Shema 25

Objašnjenje ovakvog regiohemijskog ishoda leži u brzom uravnoteživanju novoformiranih *E/Z*-alilindijumovih intermedijera (**82** i **83**), pri čemu je ravnoteža pomjerena u stranu termodinamički stabilnijeg *E*-izomera **83** (Shema 26).



Shema 26

Loh sa saradnicima je pronašao metod za selektivno dobijanje α -homoalilnih alkohola upotrebom svega 6 ekvivalenata vode.⁶⁵ Veoma je zanimljiv mehanizam ove transformacije. Naime, nakon alilovanja aldehida nastao je očekivani γ -produkt tipa **84**. Međutim, pošto se reakciona smješa miješala u toku dužeg vremenskog perioda (oko 40 časova), inicijalno dobijeni γ -produkt je reagovao sa viškom aldehida (**85**). Rezultat toga je nastajanje intermedijera tipa **86**, koji podliježe 2-oksonijum-[3,3]-sigmatropnom premještanju, pri čemu se gradi intermedijer tipa **87** (Shema 27). Dodatkom vode, vrši se eliminacija aldehida i dobija se α -homoalilni alkohol (**88**).



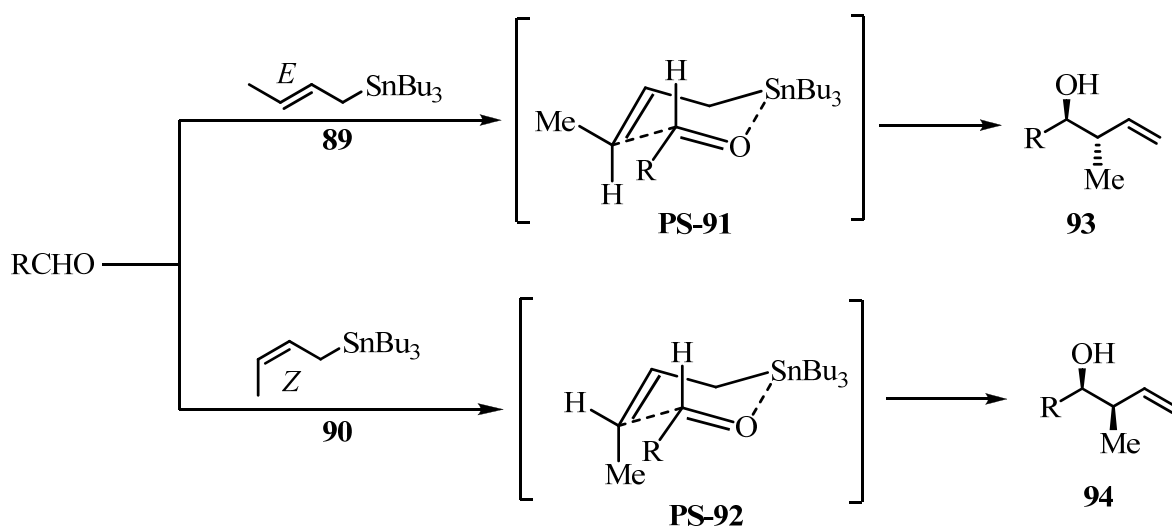
Shema 27

2.1.5.3. Diastereoselektivnost

Važna karakteristika organometalnih reagenasa uopšte jeste mogućnost ostvarivanja visokog stepena diastereokontrole. Stereohemijski ishod reakcija alilovanja karbonilnih jedinjenja u vodenoj sredini je donekle sličan reakcijama koje se izvode u organskim rastvaračima.

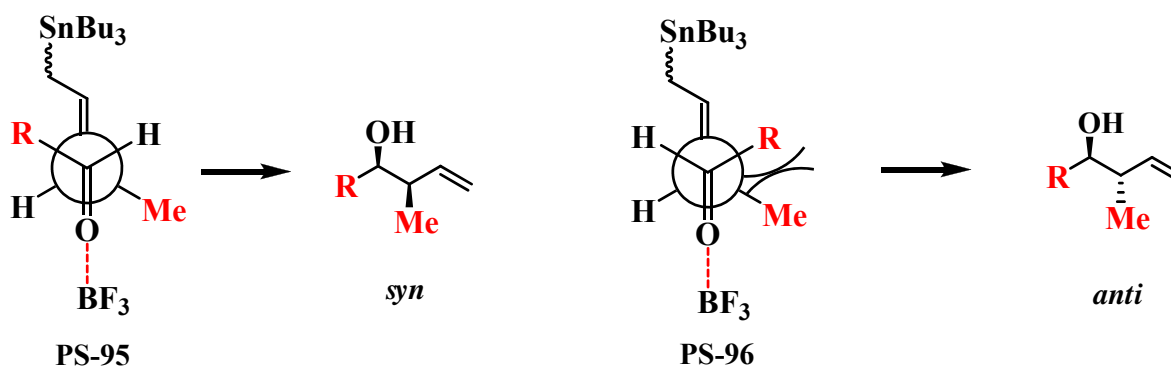
U pogledu diastereoselektivnosti, moguće je pretpostaviti dvije situacije.

U prvom slučaju, moguće je nastajanje bilo *syn*- bilo *anti*-diastereoizomera, što je u direktnoj vezi sa sternim osobinama α -supstituenata na karbonilnom jedinjenju i alil-halogenidu, ali nije zavisno od geometrije dvostruke veze na alil-halogenidu. Na primjer, reakcije alikalajevih reagenasa **89** i **90** sa aldehidima su visoko regio- i diastereoselektivne, što se objašnjava cikličnim prelaznim stanjima (**PS-91** i **PS-92**). *E*-izomer **89** selektivno daje *anti*-homoalilni alkohol **93**, dok *Z*-izomer **90** gradi *syn*-alkohol **94** (*Shema 28*).



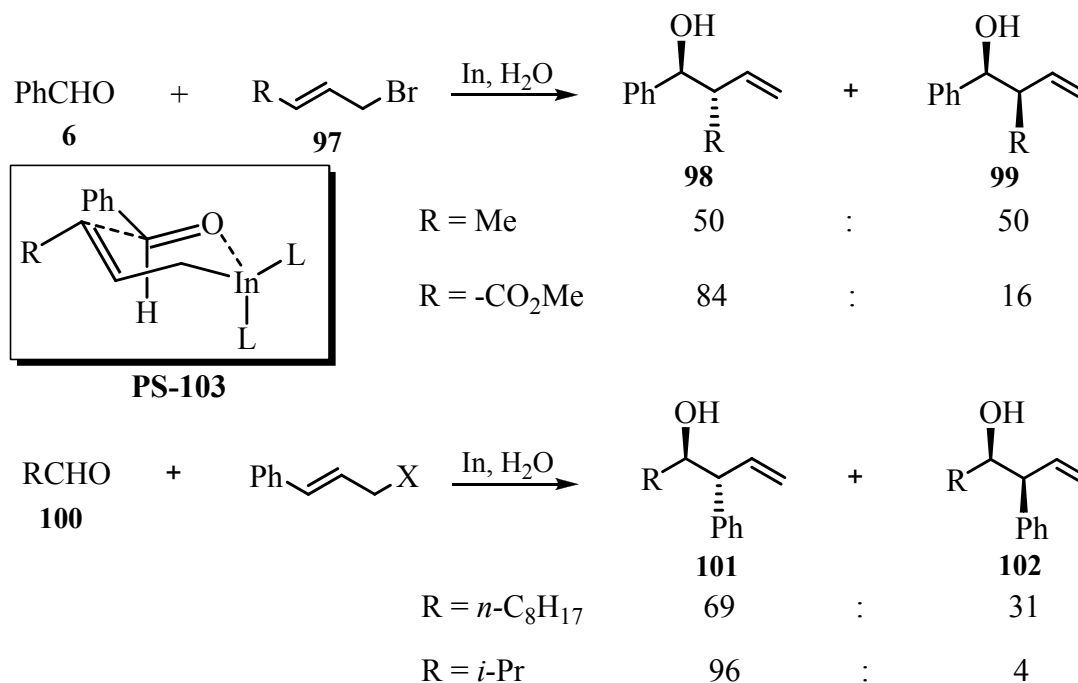
Shema 28

Međutim, dodatak Lewis-ovih kiselina u potpunosti mijenja stereoselektivnost – naime, i *E*-(**89**) i *Z*-alilstanan **90** daju isključivo *syn*-izomere.⁶⁶ Razlog za to je postojanje acikličnog prelaznog stanja (a ne cikličnog, kako što je prikazano na *Shemi 28*), u kome Lewis-ova kiselina koordinuje karbonilni kiseonik, pri čemu se dvostruka veza postavlja *antiperiplanarno* u odnosu na karbonilnu grupu (**PS-95**), dok se ostali supstituenti orijentišu tako da minimalizuju sterne smetnje (*Shema 29*). Kod prelaznog stanja, koje bi vodilo nastajanju *anti*-izomera (**PS-96**), dolazi do značajnih sternih smetnji između grupa sa aldehida i alil-halogenida.



Shema 29

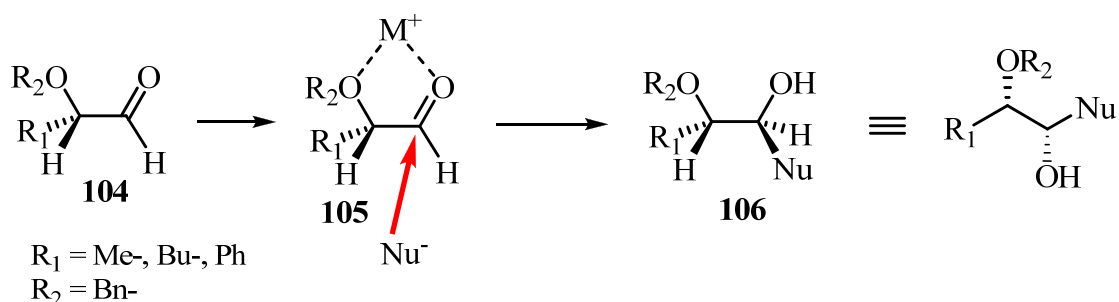
Na diastereoselektivnost reakcija alilovanja utiču i sterne osobine supstituenata koji se nalaze i na karbonilnom jedinjenju i na alil-halogenidu. Na primjer, kada se u γ -položaju alil-halogenida tipa **97** nalazi mali supstituent (npr. metil-grupa), reakcija nije diastereoselektivna – syn i anti -izomeri (**98** i **99**) nastaju u odnosu 1:1 (Shema 30).⁶⁷ Prisustvo sterno zahtjevnije grupe (karboksimetil, na primjer) omogućava veći stepen diastereoselektivnosti.



Shema 30

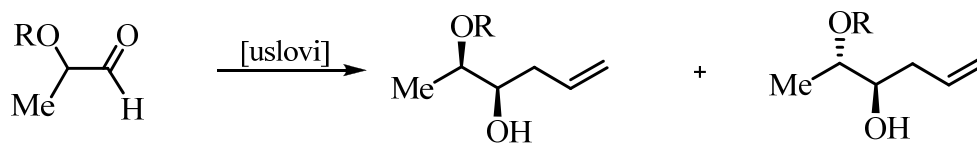
Sa druge strane, i grupe na aldehydima tipa **100** značajno utiču na distribuciju proizvoda. Voluminoznije grupe (*i*-propil, recimo) omogućavaju selektivniju reakciju nego u slučaju kada se za aldehidnu grupu direktno vezuju grupe koje su sterno manje zahtjevne ili koje usled konformacione slobode mogu ostvariti manje sterne zahtjeve (*n*-oktil). Da bi objasnili ovakav stereochemijski ishod reakcije, Zimmerman i Traxler su predložili ciklično prelazno stanje **PS-103**. S obzirom da se formiraju uređena prelazna stanja, osiguran je visok transfer stereochemijske informacije (*Shema 30*).

U drugom slučaju, distribucija diastereoizomera vrši se uglavnom u zavisnosti od elektronske prirode grupe na α -ugljenikovom atomu aldehida. Ukoliko su prisutne jake α -helirajuće grupe (kakva je hidroksilna, npr.) u reakcionoj smješi dominira *syn*-izomer.⁶⁸ U pitanju je stereoselektivnost koja je u suprotnosti sa Cram-ovim pravilom i objašnjava se helatacionim modelom, predstavljenim na *Shemi 31*. Naime, karbonilno jedinjenje (**104**) sa metalnim jonom gradi helat tipa **105**, tako da nukleofil napada karbonilni ugljenikov atom sa manje zaštićene strane, pri čemu kao glavni proizvod nastaje *syn*-homoalilni alkohol tipa **106**.



Shema 31

Prisustvo slabe helirajuće grupe (npr. alkoksi) u organskom rastvaraču na niskoj temperaturi prouzrokovalo je nastajanje proizvoda, čije je formiranje bilo kontrolisano helirajućim osobinama. Sa druge strane, u vodenoj sredini na sobnoj temperaturi primijećena je reversna stereoselektivnost, pri čemu je preovladavao *anti*-diastereoizomer (*Shema 32*, DCB – 2,6-dihlorbenzil).⁶⁹



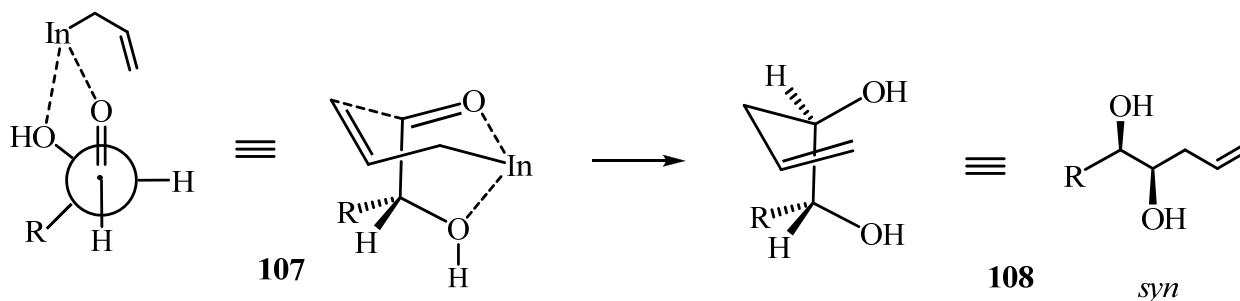
Uslovi: A) alil-bromid, Zn, NH_4Cl , H_2O , s. t.
 B) alilmagnezijum-bromid, Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$

R = Bn-;	A)	<i>syn</i> : <i>anti</i> = 35 : 65
R = Bn-;	B)	<i>syn</i> : <i>anti</i> = 65 : 35
R = DCB-;	A)	<i>syn</i> : <i>anti</i> = 29 : 71
R = DCB-;	B)	<i>syn</i> : <i>anti</i> = 60 : 40

Shema 32

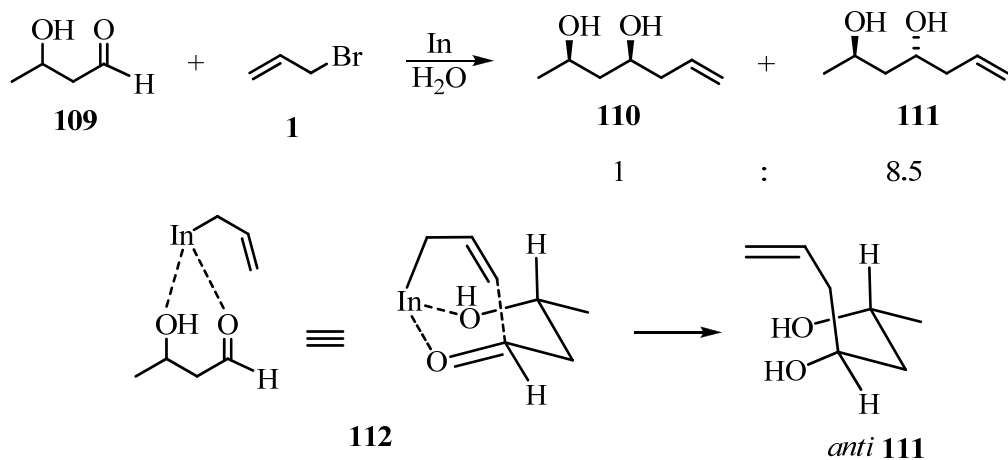
Ovakvo zapažanje pruža mogućnost izmjene selektivnosti, jednostavnim prevođenjem hidroksilne grupe u alkoxid, a zatim odabirom pogodnog rastvarača, već u zavisnosti od toga koji diastereoizomer je potrebno dobiti.

Diastereofacijalna kontrola reakcija alilovanja u prisustvu indijuma u vodenoj sredini detaljno je proučavana od strane Paquette-a i saradnika.⁷⁰ Oni su ispitali veći broj karbonilnih jedinjenja koja posjeduju heteroatome sa izraženim helirajućim odlikama (kiseonik, sumpor, azot). Zaključili su da alilindijumov intermedijer može da se koordinuje i sa karbonilnom i sa hidroksilnom grupom (koja je helirajuća), pri čemu diastereoselektivno nastaju *syn*-dioli tipa **108**. Stereohemijski ishod ove reakcije se objašnjava pomoću intramolekulskog helatnog modela tipa **107** (Shema 33).



Shema 33

Sa druge strane, ukoliko se helirajuća grupa nalazi na β -ugljenikovom atomu karbonilnog jedinjenja **109**, dominantno je nastajao *anti*-proizvod **111** (Shema 34). Slično prethodnom primjeru, i ovdje objašnjenje stereohemijskog ishoda reakcije leži u građenju intermolekulskog helata tipa **112**:



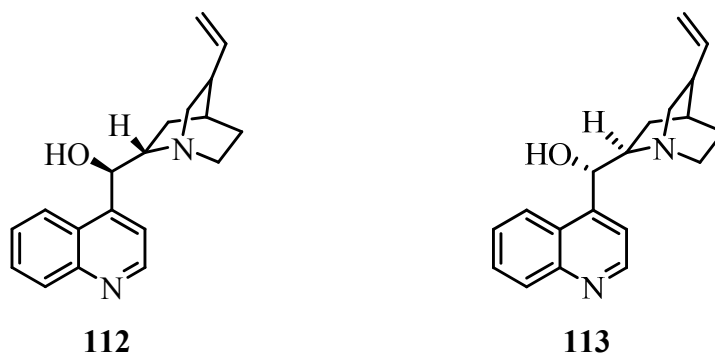
Shema 34

Ukoliko se hidroksilna grupa zaštititi u vidu benzil- ili *tert*-butildimetilsilil-etra (TBDMS), reakcija alilovanja nije bila stereoselektivna i dobijena je ekvimolarna smješa *syn*- i *anti*-diastereoizomera.⁷¹

2.1.5.4. Enantioselektivnost

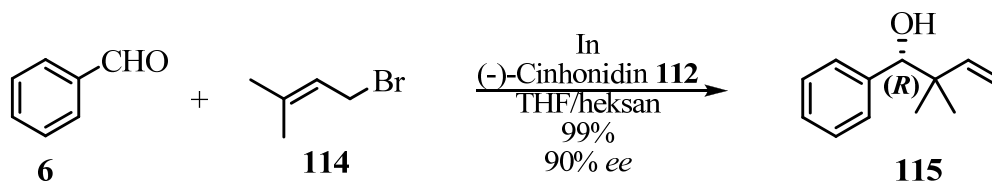
Iako su reakcije alilovanja pomoću organoindijumovih reagenasa temeljno istražene, vrlo mali broj njih se odvijao sa zadovoljavajućim stepenom enantioselektivnosti. Razlozi za to su još uvijek nedovoljno ispitana struktura alilindijumovih reagenasa, kao i moguće prisustvo više tipova alilindijumovih reakcionih vrsta. Do sada je opisano svega nekoliko primjera u kojima je enantioselektivnost ostvarena na visokom nivou. Ipak, u svim tim slučajevima je korišćena stehiometrijska količina (često skupog) hiralnog liganda.

Prvi uspješan primjer enantioselektivnog alilovanja aldehida u prisustvu indijuma, pomoću hiralnih liganada, objavio je Loh sa saradnicima 1999. godine.⁷² Kao hiralne ligande koristili su cinhona-alkaloide: (-) cinhonidin **112** i (+)-cinhonin **113** (Slika 2).



Slika 2

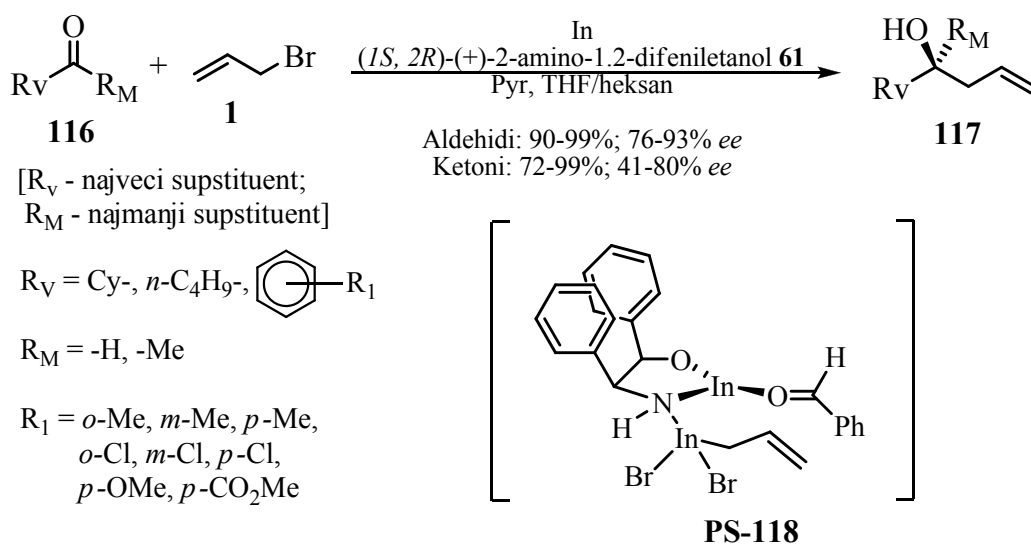
Ova dva jedinjenja su derivati kinina i međusobno se odnose kao diastereoizomeri. Međutim, kako se u reakcijama enantioselektivnog alilovanja ponašaju kao optički antipodi često se označavaju kao pseudoenantiomeri. Alilovanjem benzaldehida **6** pomoću 1-brom-3-metil-2-butena **114** u prisustvu indijuma i stehiometrijske količine (-) cinhonidina **112**, kvantitativno je dobijen homoalilni alkohol **115** sa visokim stepenom optičke čistoće (Shema 35). Reakcije ovoga tipa su izvođene isključivo u organskim rastvaračima (CH₂Cl₂, THF, heksan). Loši rezultati su postignuti upotrebom alifatičnih ili α,β-nezasićenih aldehida, dok su se aromatični aldehidi pokazali kao najbolji izbor.



Shema 35

Dok se opisana reakcija vršila uspješno isključivo sa aldehydima, upotreba komercijalno dostupnog (1*S*, 2*R*)-(+)-2-amino-1,2-difeniletanola **61**, kao hiralnog induktora u reakcijama alilovanja serije aldehida i ketona (**116**) dovela je do nastanka homoalilnih

alkoholi tipa **117**, u prinosima koji su dostizali čak kvantitativnu vrijednost, uz visok stepen enantioselektivnosti (*Shema 36*).⁷³ Mehanističke studije su pokazale da se ovdje, kao aktivne alilujuće vrste, generišu indijum(III)-intermedijeri, a prelaznim stanjem **PS-118** autori su objasnili stereochemijski ishod same reakcije.



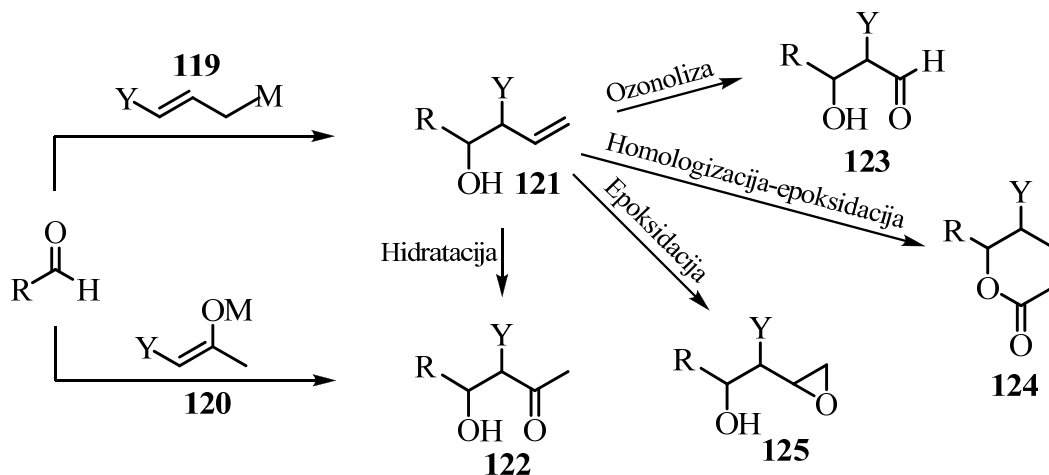
Shema 36

Osim pomoću hemijskih, enantioselektivna alilovanja su ostvarena i enzimskim metodama.⁷⁴

2.1.6. Reagensi za alilovanje pomoću cinka i indijuma

Reakcije alilorganometala tipa **119** sa aldehydima su u neku ruku sintetičke alternative aldolnoj reakciji metalnih enolata (**120**), jer se novonastali homoalilni alkoholi tipa **121** mogu jednostavno prevesti u aldole tipa **122** (*Shema 37*). Štaviše, ove reakcije imaju niz prednosti u odnosu na samu aldolnu reakciju: dvostruka veza je stabilnija u odnosu na aldehydnu grupu i u nju se relativno lako može prevesti, pri čemu se dobijaju hidroksialdehidi tipa **123**. Dalje, homoalilni alkoholi se mogu jednostavno homologizovati u odgovarajuće laktone tipa **124** ili selektivno epoksidovati, pri čemu nastaju epoksidi (**125**)

sa novim stereocentrom. Alilovanje aldehida, kao alternativni pristup za efikasnu aldolnu reakciju acetona, pokazalo se kao veoma koristan metod.⁷⁵



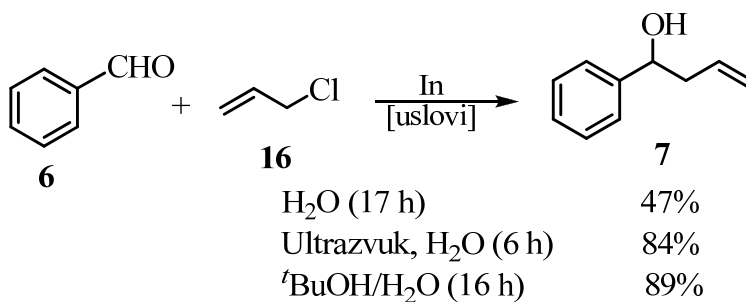
Shema 37

Alilovanje karbonilnih jedinjenja je u najvećem broju primjera veoma jednostavan eksperimentalni postupak. Obuhvata dodavanje karbonilnog jedinjenja u smjesu alil-halogenida i metala (ili odgovarajuće soli metala), koji se nalaze u pogodnom organskom rastvaraču i miješanje reakcione smješe, najčešće na sobnoj temperaturi. Kao proizvodi se dobijaju homoalilni alkoholi tipa **121**, koji se dalje mogu transformisati na različite načine (kako je navedeno na *shemi 33*), što ih čini veoma korisnim sintetičkim prekusorima. Stoga bi dalji razvoj metode dobijanja ovih proizvoda prije svega podrazumijevao pripremu i upotrebu funkcionalizovanih alilmetalnih reagenasa u cilju dobijanja proizvoda sa višim stepenom funkcionalizacije. U skladu sa tim, rađene su brojne modifikacije na supstratima i dobijeni su reagensi koji su uspješno korišćeni za alilovanje. Do sada je opisan prilično veliki broj primjera alilovanja sa reagensima koji sadrže različite funkcionalne grupe na alil-halogenidnom fragmentu.

2.1.6.1. Jednostavni alilujući reagensi

U grupu najjednostavnijih reagenasa za alilovanje spadaju alil-hlorid **16**, alil-bromid **1** i alil-jodid **15**. Alil-hlorid **16** je lako dostupan i nije skup, ali je manje reaktivan u odnosu na preostala dva reagensa. Alil-bromid **1** je znatno reaktivniji (i skuplji) u odnosu na hlorid, dok je alil-jodid **15** (osim visoke cijene) sklon dekompoziciji, tako da je za njegovu primjenu u reakcijama potrebno stalno prečišćavanje, što značajno povećava vrijeme i cijenu cjelokupne sinteze.

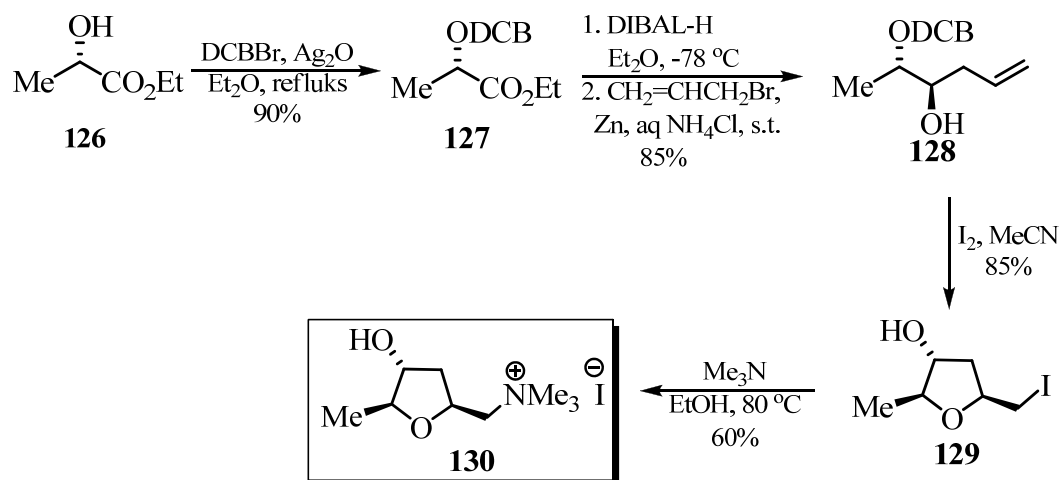
Broj publikacija u kojima je opisano izvođenje alilovanja karbonilnih jedinjenja pomoću alil-hlorida **16** je vrlo skroman, posebno kada je riječ o reakcijama u vodenoj sredini. Ipak, pokazano je da reakcije alilovanja sa alil-hloridom mogu biti veoma efikasne, uz primjenu posebnih načina aktivacije, ili upotrebom različitih sistema rastvarača (*Shema 38*).⁷⁶



Shema 38

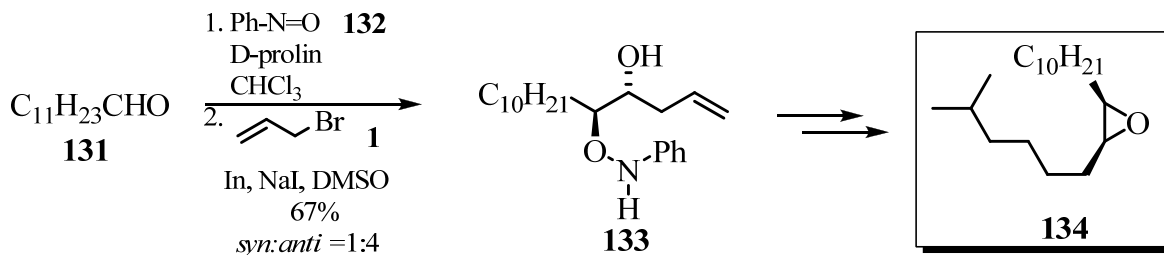
Alil-bromid **1** je najviše korišćen reagens za uvođenje alil-grupe u organski molekul. Iako strukturno jednostavan, primjenu je našao u totalnim sintezama nekih značajnih i kompleksnih prirodnih proizvoda. (+)-Muskarin **130**, prirodni agonist acetilholina, je jedan od njih. On je efikasno sintetisan polazeći od (*S*)-(-)-etil-laktata **126** u pet koraka. Alil-bromid **1** je dodat u jednoj od ključnih faza u totalnoj sintezi ovog prirodnog proizvoda (*Shema 39*).⁷⁷ Zaštitom hidroksilne grupe etil-laktata **126** pomoću 2,6-dihlorbenzil-bromida (DCBBr) dobijen je estar **127** u odličnom prinosu. Redukcijom estarske grupe do aldehidne pomoću diizobutilaluminijum-hidrida (DIBAL), a zatim alilovanjem nastalog proizvoda pomoću alil-bromida **1** u prisustvu cinka u vodenoj sredini,

dobijen je *anti*-homoalilni alkohol **128** kao glavni proizvod. Dejstvom joda na dobijeni alkohol dolazi do ciklizacije i građenja tetrahidrofuranskog jodalkohola **129**, koji se kvaternizuje pomoću trimetil-amina. Na taj način, dobijen je fiziološki aktivan muskarin u vidu trimetilamonijum-jodidne soli **130**.



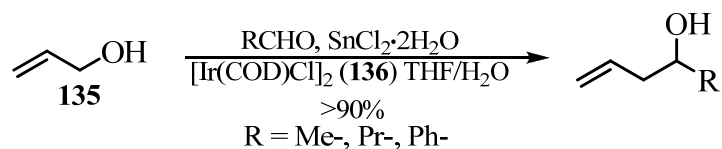
Shema 39

U kombinaciji sa organokatalizom, Barbier-ova reakcija pruža mogućnost sinteze veoma složenih i (često) teško dostupnih prirodnih proizvoda. Zanimljivu sintezu dispartlura **134**, feromona insekata, opisao je Kim.⁷⁸ α -Aminoksilovanjem dodekanala **131** pomoću nitrozo-benzena **132**, katalizovanim D-prolinom, za čime slijedi alilovanje pomoću alil-bromida **1** u prisustvu indijuma, dobijen je homoalilni proizvod **133** sa dobrom diastereoselektivnošću (Shema 40). Oba izomera (*syn*- i *anti*-) su dobijena sa preko 98% optičke čistoće. Nizom reakcija, iz *anti*-alkohola **133** sintetisan je (+)-dispartlur **134**.



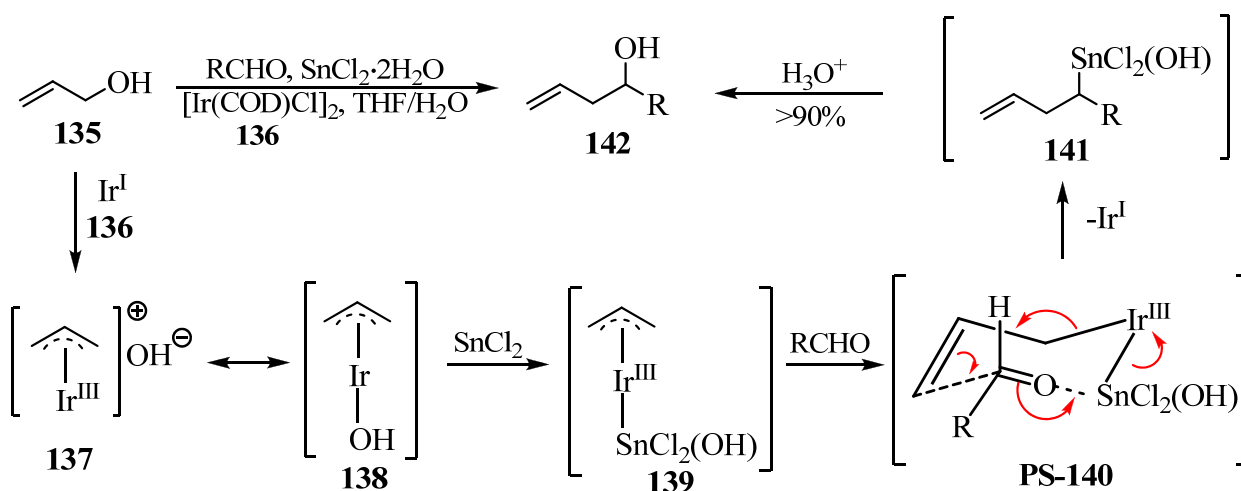
Shema 40

Jedan veoma specifičan reagens za alilovanje je alil-alkohol **135**. Uzimajući u obzir njegovu nižu reaktivnost u odnosu na alil-halogenide, postaje jasno da nije čest izbor za reakcije alilovanja, prvenstveno zbog toga što je inverziju polarnosti („*umpolung*“) C-OH veze znatno teže ostvariti nego što je to slučaj kod C-X veze. Ipak, u literaturi je dostupan određen broj primjera u kojima je opisano i njegovo korišćenje, ali najčešće pod nešto drugačijim uslovima u poređenju sa alil-halogenidima. Tako je izvršeno alilovanje karbonilnih jedinjenja, katalizovano kompleksima paladijuma, pomoću različito supstituisanih alilnih alkohola, u prisustvu kalaj(II)-hlorida.⁷⁹ Osim paladijumovih, i ciklooktadienski kompleks iridijuma **136** se pokazao kao veoma efikasan prilikom alilovanja aldehida pomoću alil-alkohola (*Shema 41*).⁸⁰



Shema 41

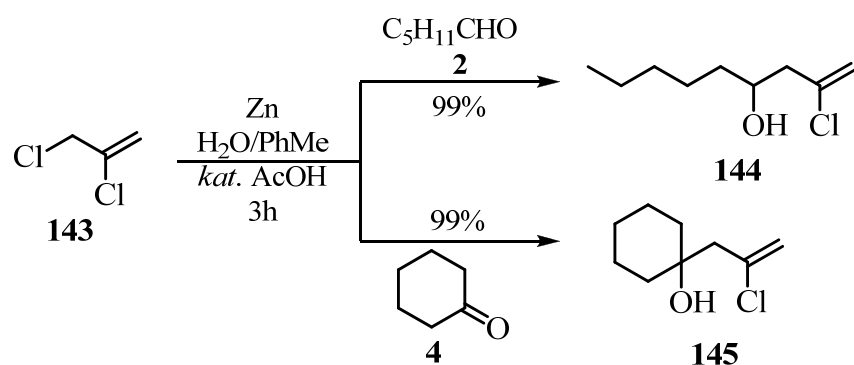
Mehanizam ovog procesa prikazan je na *Shemi 42*. Dejstvom iridijumovog kompleksa **136** na alil-alkohol **135** nastaje π -aliliridijumov intermedijer **137**, koji je u ravnoteži sa svojim neutralnim oblikom **138**. Dejstvom kalaj(II)-hlorida na nastalu vrstu dobijen je π -aliliridijum-kalajev kompleks **139**. Autori su prepostavili da se vrši direktan transfer alil-grupe sa π -aliliridijumovog kompleksa **139** na aldehyd, što je prikazano intermedijernim sedmočlanim prelaznim stanjem **PS-140**. Intermedijerno organokalajno jedinjenje tipa **141** u kiseloj sredini prelazi u odgovarajući homoalilni alkohol tipa **142**.



Shema 42

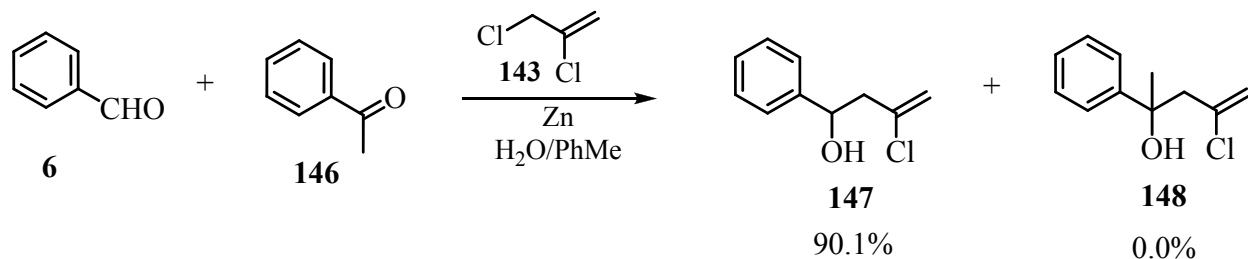
2.1.6.2. Halogenovani alilujući reagensi

Dalji razvoj ovih reagenasa obuhvatao je uvođenje još jednog atoma halogena u alil-halogenid. Veliku grupu takvih reagenasa čine oni kod kojih je novi atom halogena uveden u položaj 2. Jedan od njih je 2,3-dihlorpropen **143**, koji je iskorišćen za dobijanje 3-hlor-homoalilnih alkohola (3-hlorhidrina). Ovi alkoholi su prekursori za sintezu α -metilen- γ -laktona i homopropargilnih alkohola. Zanimljivo, reakcija alilovanja karbonila u prisustvu kalaja moguća je samo sa odgovarajućim dibromidom **149**, dok dihlorid **143** ne reaguje.⁸¹ Sa druge strane, hlorid je jeftiniji, a i lako se dobija iz komercijalno dostupnog 1,2,3-trihlorpropana.⁸² Objavljena je primjena ovog reagensa za alilovanje aldehida i ketona u prisustvu cinka u dvofaznom sistemu toluen – voda i u prisustvu katalitičke količine sirćetne kiseline.⁸³ Kada je reakcija izvedena u čistom toluenu, nije dolazilo do nastajanja proizvoda alilovanja. Alilovanjem heksanala **2** dobijen je homoalilni hlorhidrin **144** u kvantitativnom prinosu, dok su odlični rezultati postignuti i alilovanjem cikloheksanona **4** pomoću istog reagensa (Shema 43).



Shema 43

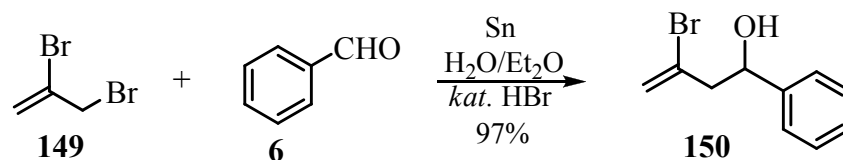
Reakcije sa reagensom **143** su hemoselektivne. Alilovanjem smješe benzaldehida **6** i acetofenona **146** ispoljena je visoka selektivnost ovog reagensa prema aldehydima: u reakciji je dobijen hlorhidrin benzaldehida **147**, dok hlorhidrin **148** nije ni u tragovima bio prisutan u smješi proizvoda (Shema 44).



Shema 44

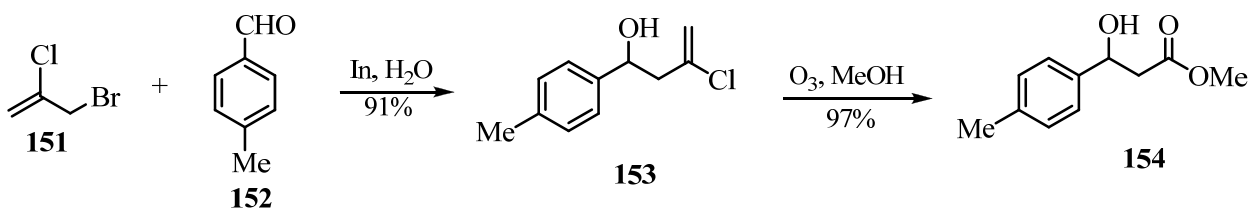
Reakcije alilovanja aldehida i ketona pomoću 2,3-dihlor-1-propena **143** efikasno su se vršile bez prethodne aktivacije metala, a sve poznate metode ubrzavanja reakcije dovodile su do razgradnje reagensa do alena.⁸⁴

2,3-Dibrom-1-propen **149** se vrlo brzo pokazao kao veoma efikasan reagens za alilovanje karbonilnih jedinjenja. Prinosi dobijenih bromhidrina **150** su bili visoki, a reakcije su izvođene u prisustvu kalaja u vodenoj sredini (Shema 45). Kao supstrate je moguće koristiti acetale ili ketale bez opasnosti od dekompozicije. 2,3-Dibrom-1-propen je komercijalno dostupan, ali mu visoka cijena može biti limitirajući faktor prilikom upotrebe u sintezi, posebno u industrijskim razmjerama.⁸⁵



Shema 45

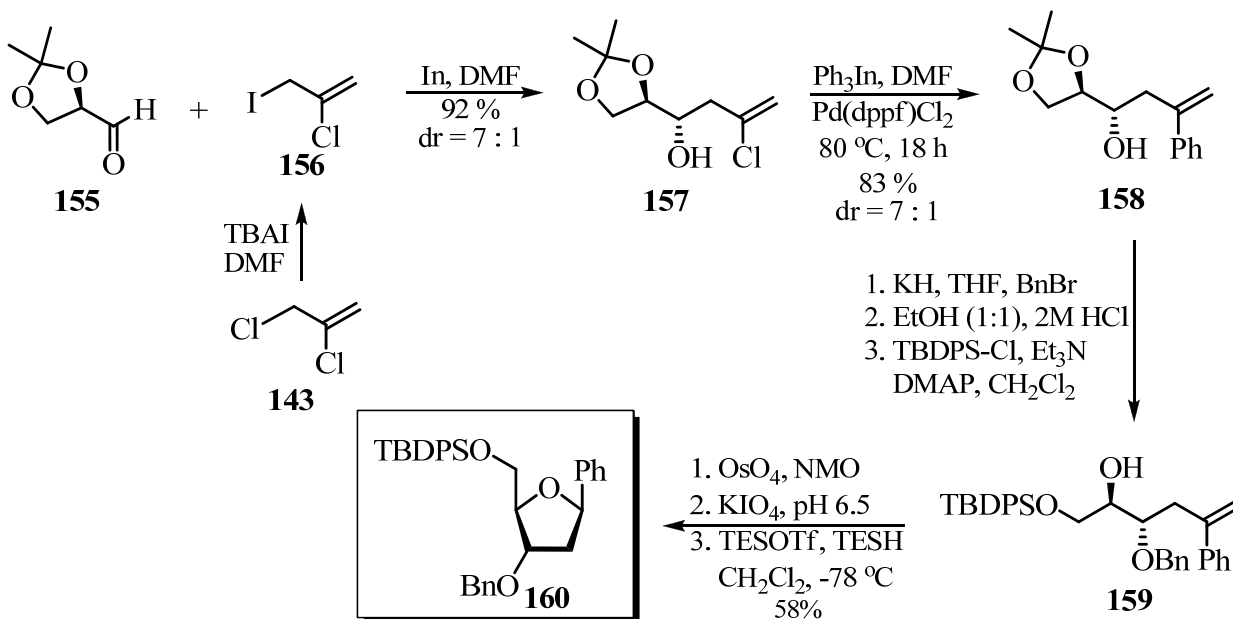
3-Brom-2-hlorpropen **151** efikasno stupa u reakcije alilovanja aldehida u prisustvu indijuma u vodenoj sredini. U reakciji sa *p*-metilbenzalhidom **152** dobijen je 3-hlor-homoalilni alkohol **153** u dobrom prinosu (*Shema 46*). Alkohol **153** je efikasno preveden u β-hidroksiestar **154** reakcijom ozonolize u metanolu kao rastvaraču. Ova metoda je važan dodatak postojećim reakcijama za sintezu β-hidroksiestara, kao važnih sintetičkih prekursora.⁸⁶



Shema 46

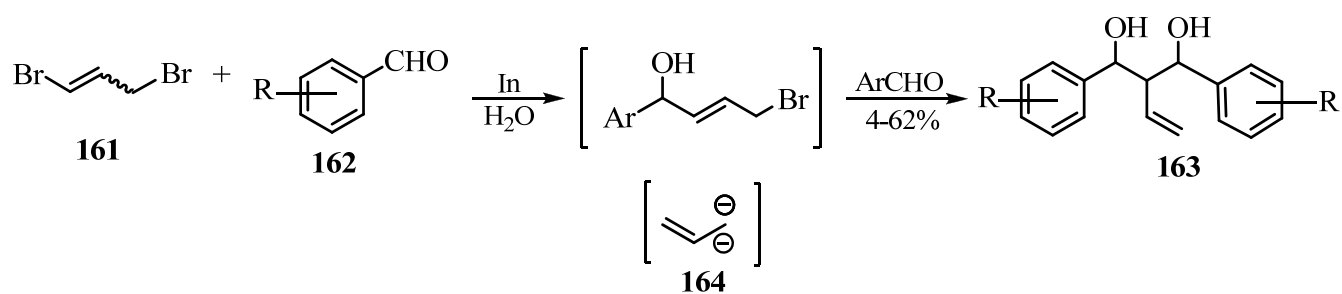
Iz grupe dihalogenovanih alilujućih reagenasa važno je pomenuti 2-hlor-3-jodpropen **156**, koji je efikasno iskorišćen u sintezi *C*-aril-glikozida. S obzirom da posjeduju ugljenik-ugljenik vezu između aromatičnog jezgra i šećerne komponente, ova jedinjenja pokazuju veliku stabilnost prema dejstvu kiselina i enzima.⁸⁷ Ta osobina ih svrstava u dobre kandidate za ispitivanje antibakterijske, antitumorske i antifugalne aktivnosti. 2-Hlor-3-jodpropen se priprema *in situ*, dejstvom tetrabutilamonijum-jodida na 2,3-dihlorpropen **143**.⁸⁸ Alilovanjem D-gliceraldehid-acetonida **155** dobijen je proizvod **157** u visokom prinosu i sa dobrom diastereoselektivnošću. Proizvod je podvrgnut reakciji ukrštenog kuplovanja sa trifenil-indijumom, katalizovanog kompleksima paladijuma, i na taj način je fenil-grupa uvedena u organski molekul. Dobijeno je jedinjenje **158**, koje se zatim benziluje, deprotektuje u kiseloj sredini i regioselektivno sililuje pomoću

tert-butildifenilsilil-hlorida (TBDPS-Cl). Nakon opisane sekvence reakcija, dobijen je proizvod **159**. Alkenska jedinica je uklonjena osmilovanjem, a zatim je nastala intermedijerna smješa *C*-1 anomera stereoselektivno redukovana do krajnjeg 2-dezoksi-*C*-arilfuranozoida **160**, pomoću smješe trietilsilil-triflata (TESOTf) i trietil-silana (TESH, Shema 47).



Shema 47

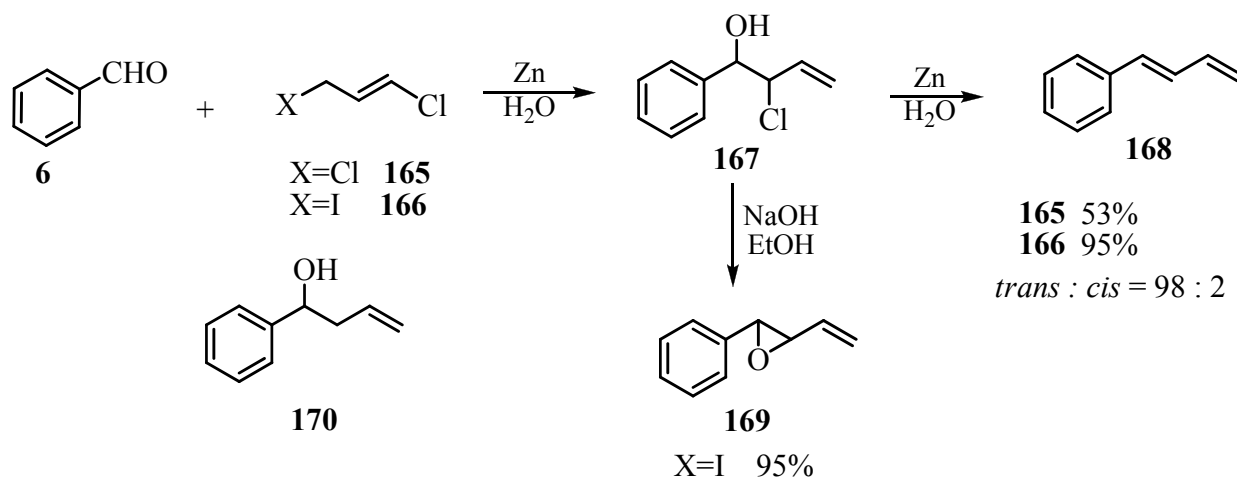
1,3-Dibrompropen **161** spada u grupu reagenasa za alilovanje karbonilnih jedinjenja, kod kojih je dodatni atom halogena uveden u položaj 1 alil-halogenida. U reakciji sa aldehydima tipa **162** u prisustvu indijuma u vodi kao rastvaraču, dobijeni su 1,1-*bis*-homoalilni dioli tipa **163** (Shema 48).⁸⁹ Ovakav rezultat je objašnjen osobinom 1,3-dibrompropena da se ponaša kao sintetički ekvivalent geminalnog alil-dianjona **164**, koji nukleofilno napada dva molekula aldehida (koji je dodat u višku), pri čemu se grade proizvodi dvostruke adicije.



R = H-, *p*-Me-, *p*-NC-, *p*-Cl-, *m*-Br-, *p*-CO₂H-, *p*-MeO

Shema 48

Strukturno sličan prethodnom reagensu je i 1,3-dihlor-1-propen **165**. On je iskorišćen za dobijanje derivata 1,3-butadiena **168** (*Shema 49*).⁹⁰ Reagens je manje reaktivan u odnosu na 1,3-dibrom-1-propen **161**. Reakcije sa njim su sporije, a pri tome je dolazilo isključivo do monoadiacije. Za reakcije su uspješno korišćeni i aldehidi i ketoni.

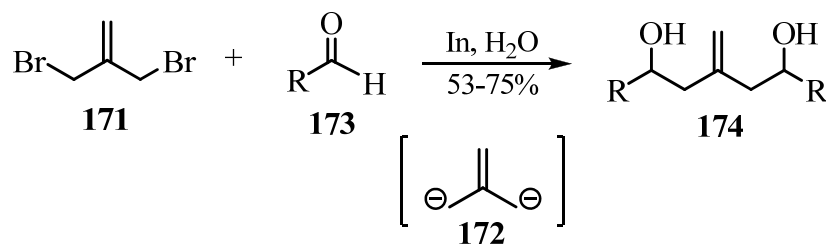


Shema 49

Inicijalni 2-hlorhidrin **167** (koji se može izolovati) preveden je direktno u konjugovani dien **168**. Ukoliko je u reakcionu smjesu dodat alkoholni rastvor natrijum-hidroksida, dolazilo je do nastajanja vinil-epoksida **169** u gotovo kvantitativnom prinosu. Vinil-epoksidi (vinil-oksirani) su važna strukturna jedinica prirodnih proizvoda (npr.

intermedijeri su u sintezi arahidonske kiseline). Prilikom korišćenja aldehida, u ovoj reakciji su isključivo dobijeni termodinamički stabilniji *E*-izomerni butadieni. Korišćenjem 1-hlor-3-jodpropena **166** butadieni su dobijeni u još višim prinosima. Nastajanje malih količina homoalilnog alkohola **170** posledica je redukcije intermedijernog hlorhidrina metalnim cinkom.

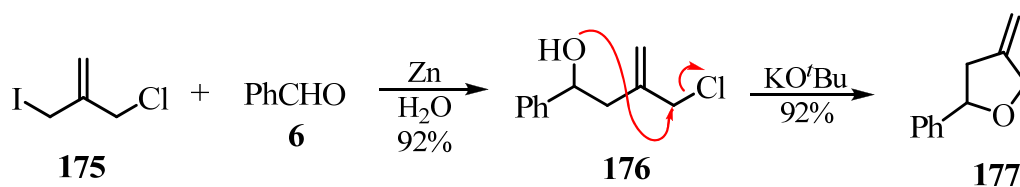
2-Brommetil-3-brom-1-propen **171** predstavlja sintetički ekvivalent trimilen-metanskog dianjona **172** (*Shema 50*). Spada u grupu reagenasa kod kojih se u položaju 2 alil-halogenida nalazi metilen-halogenidna grupa. Alilovanjem serije aldehida tipa **173** pomoću reagensa **171** u prisustvu indijuma dobijeni su *bis*-alilovani dioli tipa **174** u umjerenim do dobrim prinosima⁹¹



R = Et-, Ph-, *m*-Cl-Ph-, *p*-Tol-

Shema 50

Alil-jodidi su najreaktivniji alil-halogenidi. Ukoliko u istom molekulu postoje i alil-jodidni i neki drugi alil-halogenidni fragment (bromid ili jodid), moguće je ostvariti hemoselektivnu reakciju, a zatim iskoristiti preostalu halogenidnu funkciju za neke druge reakcije. 2-(Hlormetil)-3-jodpropen **175** se lako priprema u reakciji svog dihlornog analoga (2-(hlormetil)-3-hlor-1-propena) sa natrijum-jodidom. Reakcije alilovanja su izvođene u vodi kao rastvaraču, mada je često, zbog inicijacije reakcije, u reakcionu smještu dodavana i mala količina zasićenog rastvora amonijum-hlorida ili koncentrovane bromovodonične kiseline. Reakcija je izvedena i sa aldehydima i sa ketonima, s tim što su se aldehydi pokazali kao bolji supstrati za ovaj tip transformacije. U reakciji reagensa **175** sa benzaldehidom **6**, u prisustvu metalnog cinka, dobijen je homoalilni alkohol **176**, koji je u baznoj sredini lako preveden u metilen-tetrahidrofuran **177** (*Shema 51*).⁹²

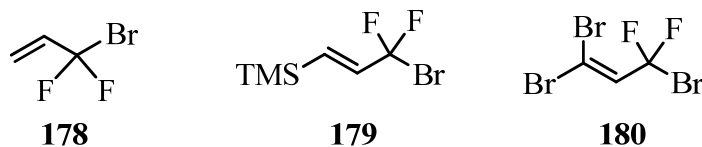


Shema 51

2.1.6.3. Alilni halogenidi sa fluorom

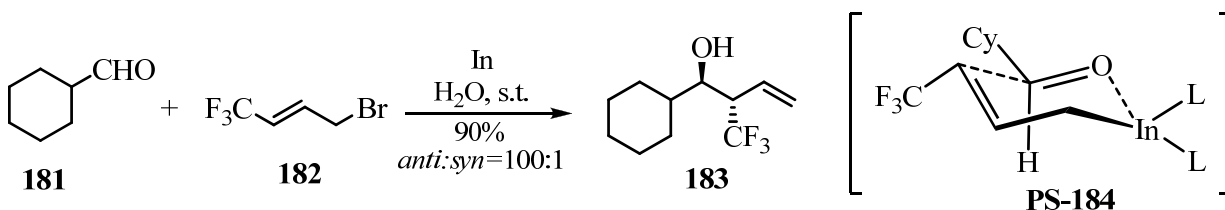
Organska jedinjenja fluora su vrlo malo rasprostranjena u prirodi - od preko 3000 prirodnih proizvoda koji poseduju makar jedan halogen, fluor je zastupljen u svega 6 jedinjenja.⁹³ Mnoga sintetička jedinjenja sa fluorom posjeduju izraženu biološku aktivnost i značajna su sa stanovišta medicinske hemije. Organska hemija fluora je doživjela ekspanziju u poslednjih nekoliko decenija i razvijene su brojne metode za uvođenje fluora u organske molekule.⁹⁴

Upotrebom 1-brom-1,1-difluorpropena **178** kao reagensa za alilovanje aldehida otvorila se mogućnost uvođenja difluorometilenske (-CF₂) jedinice u organski molekul i to pod blagim uslovima i uz dobijanje proizvoda u visokim prinosima. Reakcija se može vršiti u vodi podjednako dobro kao i u DMF-u. Međutim, ovaj reagens nije dao željene proizvode sa ketonima.⁹⁵ Osim reagensa **178**, za alilovanje aldehida se koriste još dva fluorovana alil-bromida: (*E*)-(3-brom-3,3-difluoro-1-propenil)trimetilsilan **179** i 1,1,3-tribrom-3,3-difluoropropen **180** (*Slika 3*).⁹⁶



Slika 3

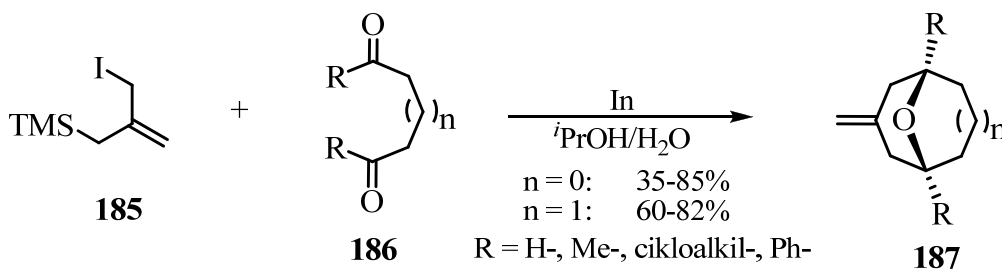
Alilovanjem cikloheksan-karbaldehida **181** pomoću 1,1,1-trifluor-4-brom-2-butena **182** i indijuma, postignut je visok stepen *anti*-diastereoselektivnosti kod dobijenog trifluor-metil-homoalilnog alkohola **183**. Pomoću prelaznog stanja **PS-184** je objašnjena postignuta stereoselektivnost (*Shema 52*).⁹⁷



Shema 52

2.1.6.4. Alilni halogenidi sa silicijumom

Uvođenjem silil-grupe u alil-halogenid dobijaju se reagensi koji otvaraju nove i još korisnije sintetičke varijante. Minehan je opisao zanimljivu kaskadnu reakciju u kojoj je kao alilujućii reagens koristio 3-jod-2-((trimetilsilil)metil)propen **185**, a kao elektrofile 1,4- i 1,5-dikarbonilna jedinjenja tipa **186**. Reakcije su izvođene u prisustvu indijuma i u smješi vode i *i*-propanola, kao rastvarača (*Shema 53*). Kao dikarbonilna jedinjenja su korišćeni dialdehidi, diketoni (simetrični i nesimetrični) i keto-aldehidi. Dobijeni proizvodi su sedmočlani i osmočlani kiseonikom-premošćeni prstenovi tipa **187**, a nastali su u dobrim prinosima.⁹⁸



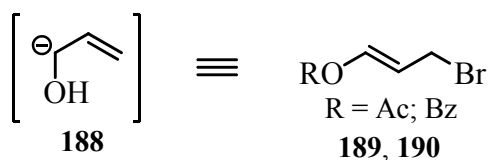
Shema 53

Uobičajen način dobijanja ovakvih jedinjenja je podrazumijevao primjenu Diels-Alder-ove reakcije. Prema tome, 3-jod-2-((trimetilsilil)-metil)propen **185** je sintetički ekvivalent dianjona trimetilen-metana, slično kao i reagens **171**. Autori su primijetili nešto niže prinose proizvoda **187** kada se ova reakcija odvija u DMF-u, što je pripisano koordinaciji indijumovih vrsta i elektronima bogatog formamidnog kiseonika iz rastvarača.

2.1.6.5. Oksigenovani aliljući reagensi

Iako postoji mogućnost β -eliminacije oksid-supstituenata, oksigenovani alilni reagensi pokazuju ogroman potencijal i veoma su značajni za sintezu. Alilovanja karbonilnih jedinjenja sa oksigenovanim alilnim fragmentima u prisustvu indijuma ili cinka već duže vremena su poznata u organskoj hemiji.⁹⁹ Razvoju i primjeni 1-oksi-supstituisanih alil-halogenida najviše su doprinijeli Lombardo i saradnici.

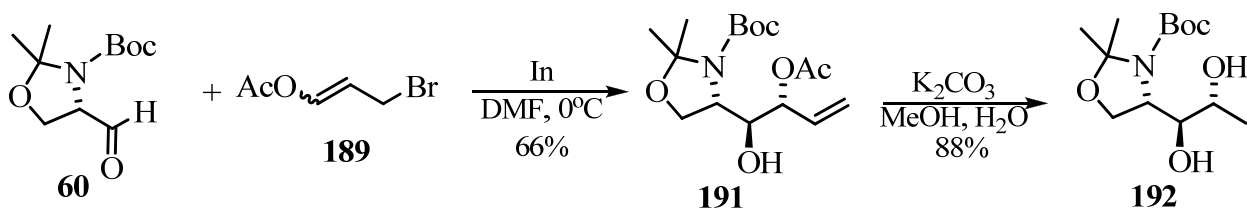
Jedan od reagenasa koje je opisala Lombardo-va grupa bio je 3-brompropenil-acetat **189** (kao i odgovarajući benzoat **190**). Ova dva estra služe kao sintoni d^l -hidroksialil-jedinice (koja predstavlja sintetički ekvivalent 1-hidroksialil-anjona **188**, *Shema 54*).¹⁰⁰ Dobijeni 3,4-dihidroksi-1-alkeni su korisni za dalje sintetičke transformacije.



Shema 54

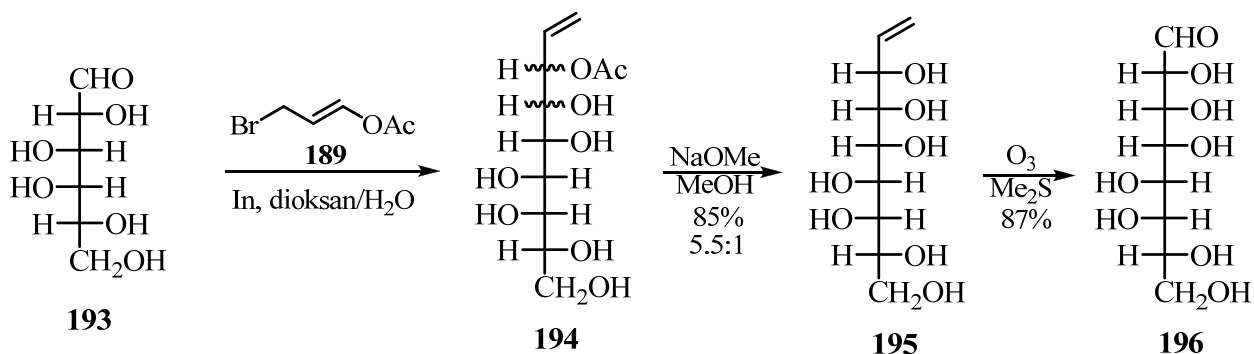
Acetat **189**, odnosno benzoat **190**, su dobijeni u reakciji akroleina sa acetyl-bromidom ili benzoil-bromidom, respektivno.¹⁰¹ Acetat je dobijen u vidu smješe geometrijskih izomera $E:Z = 3:1$ i tečan je, dok je benzoat izolovan kao čist E -izomer u obliku bijelih kristala. Na primjeru Garner-ovog aldehida **60** (kao hiralnog supstrata) pokazano je da je moguće izvršiti diastereokontrolisanu reakciju alilovanja pomoću

3-brompropenil-acetata **189** (*Shema 55*). Dobijen je proizvod **191**, koji je dalje hidrolizovan u baznoj sredini i kao glavni proizvod je izolovan *anti,anti*-izomer **192**.¹⁰²



Shema 55

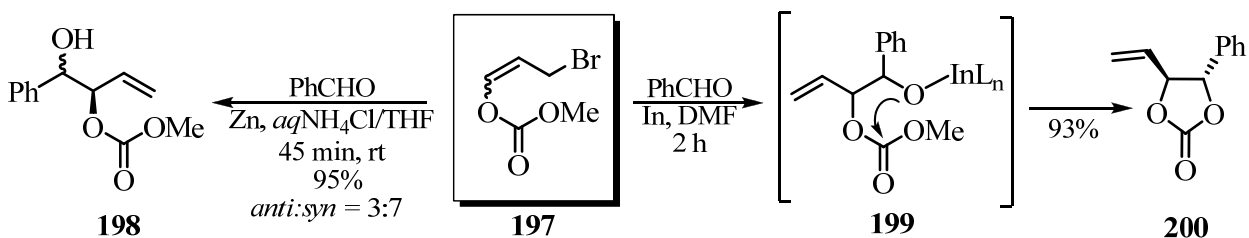
Jedna od možda najboljih ilustracija primjene acetata **189** jeste produžavanje niza kod aldoza, što je bio veliki izazov u hemiji šećera više od jednog vijeka. Alilovanje aldoza u prisustvu indijuma omogućava vršenje reakcije pod blagim eksperimentalnim uslovima i ne zahtijeva derivatizaciju ili uvođenje zaštitnih grupa u molekul šećera. Kako je većina aldoza rastvorna u vodi, omogućeno je izvođenje ovih reakcija u vodenim rastvaračima.¹⁰³ Alilovanjem D-galaktoze **193** pomoću 3-brompropenil-acetata **189**, u prisustvu indijuma, moguće je nastajanje četiri izomerna homoalilna acetata tipa **194** (*Shema 56*). Međutim, nakon bazne hidrolize estarske grupe, jedan od diastereomera je preovladavao (na *Shemi 56* prikazan je glavni izomer **195**, kod koga su novoformirane hidroksilne grupe *syn*-orijentacije). Nakon ozonolize, dobijena je nova aldoza **196** sa dva ugljenikova atoma više u odnosu na polaznu **193**. U svim opisanim slučajevima, stereochemija glavnog diastereoisomera je određena nakon ozonolize.



Shema 56

Nakon ispitivanja serije aldoza, zaključeno je da se postiže veća diastereoselektivnost kada se na drugom ugljenikovom atomu polaznog šećera nalazi hidroksilna grupa. Međutim, ukoliko je u tom položaju vezana *N*-acetil-grupa, do reakcije nije dolazilo. Zbog predvidljivosti stereochemijskog ishoda, jednostavnosti eksperimentalnog postupka i relativno blagih reakcionih uslova, ova metoda je postala važan dodatak sintetičkom arsenalu reakcija za produžavanje niza šećera.

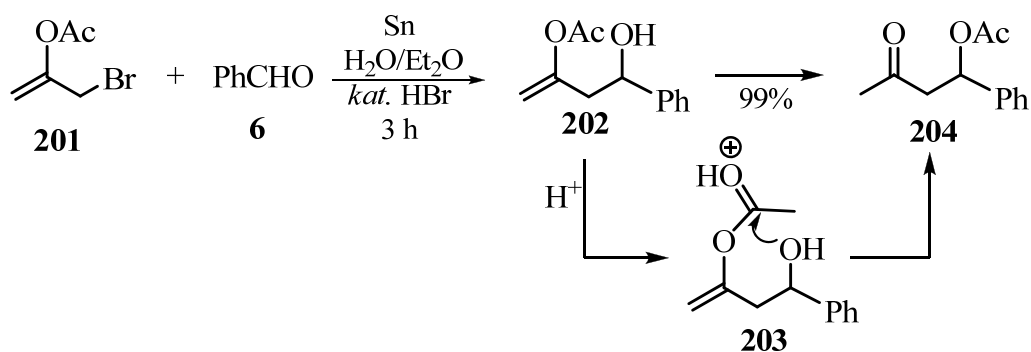
3-Brompropenilmetil-karbonat **197** je još jedan *d*¹-hidroksialil sinton. Ovo jedinjenje je prekursor monozaštićenih diola. U reakciji sa benzaldehidom, u prisustvu cinka u vodenoj sredini, dobijen je hidroksi-karbonat **198** u visokom prinosu (*Shema 57*).¹⁰⁴ Zanimljivo, kada je ista reakcija izvedena u prisustvu indijuma i u DMF-u kao rastvaraču, dobijen je ciklični 5-vinil-1,3-dioksolan-2-on **200** u gotovo kvantitativnom prinosu. Ovakav ishod se objašnjava intramolekulskim nukleofilnim napadom kiseonika na karbonilnu grupu karbonata (intermedijer **199**).¹⁰⁵ Kada je reakcija izvedena u vodi, željeni proizvodi nijesu nastali, jer je u toku građenja organoindijumovog intermedijera sredina postala kisela, što je dovelo do dekompozicije polaznog reagensa.



Shema 57

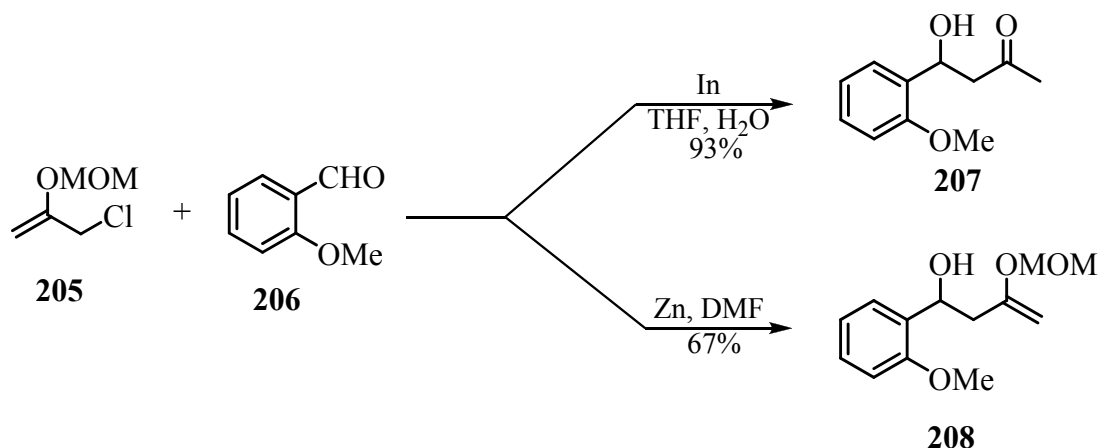
Korišćenje 2-oksi-supstisuanih alilmetalnih reagenasa je daleko manje ispitivano, vjerovatno zbog mogućnosti eliminacije oksisupstituenta, koji se nalazi u β -položaju u odnosu na metal. Jedan od uopšte prvih ispitanih kiseoničnih alil-halogenida bio je 2-acetoksi-3-brom-1-propen **201**. Reagens se lako priprema acetoksimerkurovanjem propargil-bromida.¹⁰⁶ Reakcije su izvođene u prisustvu kalaja u vodenoj sredini i sa aldehidima i sa ketonima (u reakcionu smještu se dodaje par kapi koncentrovane

bromovodonične kiseline u cilju aktivacije kalaja). Prema analogiji sa dihalogenovanim alilnim reagensima i ovdje se kao rezultat očekivao homoalilni alkohol, zaštićen u formi enol-acetata. Međutim, kao glavni proizvod (a u većini ispitanih slučajeva i jedini) je izolovan β -keto-acetat **204** (*Shema 58*). Autori su pretpostavili da se enol-acetat **202** lako prevodi kiselo-katalizovanom izomerizacijom u keto-acetat **204**, preko intermedijernog protonovanog enol-acetata **203**.⁸⁵



Shema 58

2-Metoksimetoksi-3-hlorpropen **205** se pokazao kao koristan reagens za alilovanje aldehida, pri čemu je poslužio kao acetonski donorski sinton (ekvivalent acetonskog enolata).¹⁰⁷ Dobijanje enolata acetona pod uslovima aldolne reakcije je vrlo problematično. Alilovanja su izvođena pod Barbier-ovim uslovima u prisustvu dva metala: indijuma i cinka. U reakcijama su korišćeni kako alifatični tako i aromatični aldehidi, pri čemu su sa ovim drugim ostvareni bolji rezultati (*Shema 59*). Zanimljiv je rezultat ove reakcije: kada je alilovanje rađeno u prisustvu indijuma, u smješi vode i THF-a, dobijeni su aldoli u slobodnoj formi (**207**). Sa druge strane, kada je umjesto indijuma korišćen cink u DMF-u, dobijen je proizvod u obliku enol-etra, sa MOM-grupom (**208**).

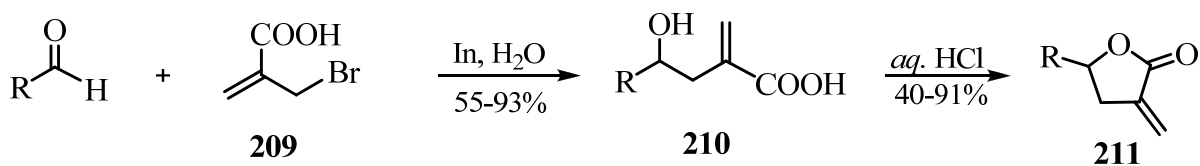


Shema 59

Ovakav ishod eksperimenata ukazuje na to da se u prisustvu indijuma faza deprotekcije vrši uz nastajanje hidroksilne grupe, jer organometalni reagens ne hidrolizuje pod navedenim uslovima. Prinosi aromatičnih hidoksi-ketona (ili aromatičnih homoalilnih alkohola u slučaju cinka) bili su visoki. Međutim, to nije bio slučaj u reakcijama alilovanja alifatičnih i konjugovanih aldehida. Generalno, u ovim reakcijama se indijum pokazao superioran u odnosu na cink. Reakcije sa aldehidima koji sadrže stereocentar nijesu bile stereoselektivne, već je dobijena ekvimolarna smješa diastereoizomera.

2.1.6.6. Alilujući reagensi sa karboksilnom i estarskom grupom

2-(Brommetil)-propenska kiselina **209** je koristan reagens za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma i vode, čak i bez prethodne zaštite karboksilne grupe. Pri tome se dobijaju γ -hidroksi- α -metilen karboksilne kiseline tipa **210**, jedinjenja koja drugim metodama nije jednostavno dobiti.¹⁰⁸ Imaju veliki sintetički značaj – kiselo-katalizovanom laktonizacijom iz kiselina su dobijeni α -metilen- γ -butirolaktoni tipa **211** u dobrim prinosima (Shema 60).

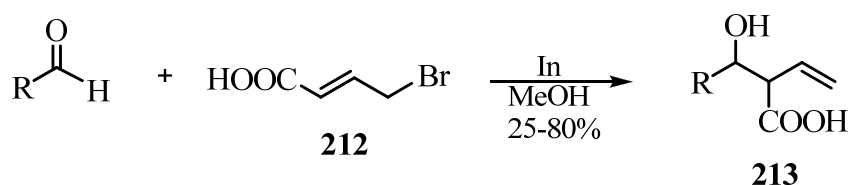


R = Ph-, *p*-Me-Ph-, *p*-OH-Ph-, cinamil-

Shema 60

Sama γ -butirolaktonska jedinica je prisutna u oko 10% poznatih prirodnih proizvoda i pokazuje značajnu biološku aktivnost, dok je u mnogim slučajevima upravo α -metilenska grupa na laktonskom prstenu odgovorna za pomenutu aktivnost.¹⁰⁹ Stoga ne iznenađuje činjenica što svaki metod za njeno dobijanje ima veliki značaj u sintetičkoj hemiji. Sa druge strane, prisustvo egzociklične metilenske veze čini ova jedinjenja reaktivnim i korisnim supstratima za dalje manipulacije.

Desetak godina kasnije, opisana je upotreba 4-brom-2-butenske kiseline **212** kao reagensa za alilovanje. Ova kiselina je strukturno slična prethodnoj, sa tom razlikom što je kod nje karboksilna grupa uvedena u položaj 1, a kod reagensa **209** u položaj 2 alilnog halogenida. Reakcija je izvođena u različitim rastvaračima (voda, THF, MeOH), kao i u jonskim tečnostima, pri čemu su željeni proizvodi tipa **213** dobijeni u dobrim prinosima (*Shema 61*).¹¹⁰

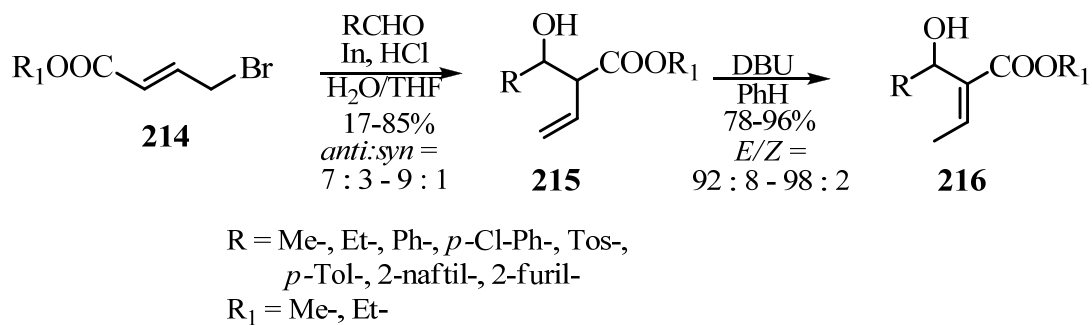


R = C₄H₉-, Ph-, *p*-Cl-Ph-, *p*-OH-Ph-

Shema 61

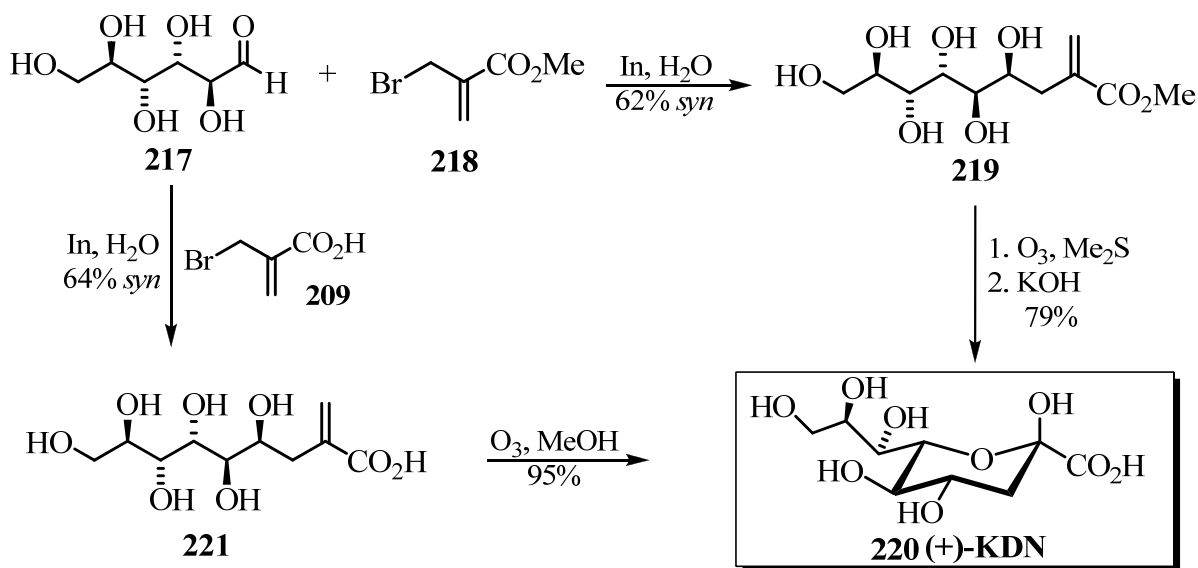
Esterifikacijom 4-brom-2-butenske kiseline **212** dobijen je estar **214**. Pomoću njega su alilovani strukturno različiti aldehidi, a kiselost sredine se pokazala kao ključan parametar za ubrzavanje reakcije (*Shema 62*). Inicijalni proizvodi tipa **215** se izomerizuju u

prisustvu katalitičke količine baze, pri čemu se sa visokom selektivnošću grade formalni proizvodi Baylis-Hillman-ove reakcije, tipa **216**.¹¹¹



Shema 62

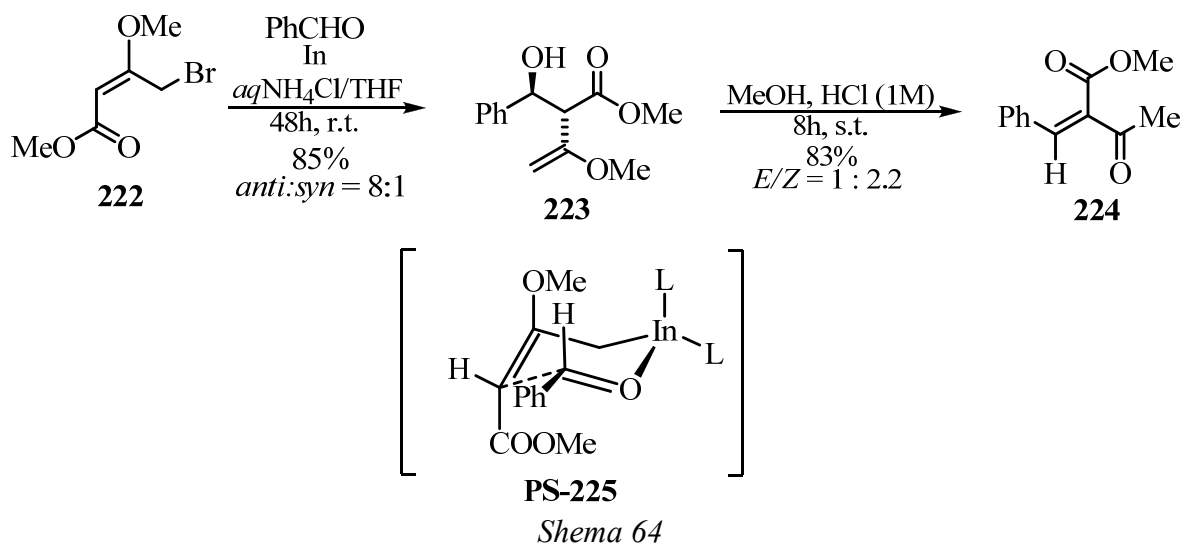
Jedna od najranijih i najelegantnijih primjena ovih reagenasa bila je sinteza (+)-3-deoksi-D-glicero-D-galakto-nonulosonske kiseline (KDN, Shema 63).¹¹²



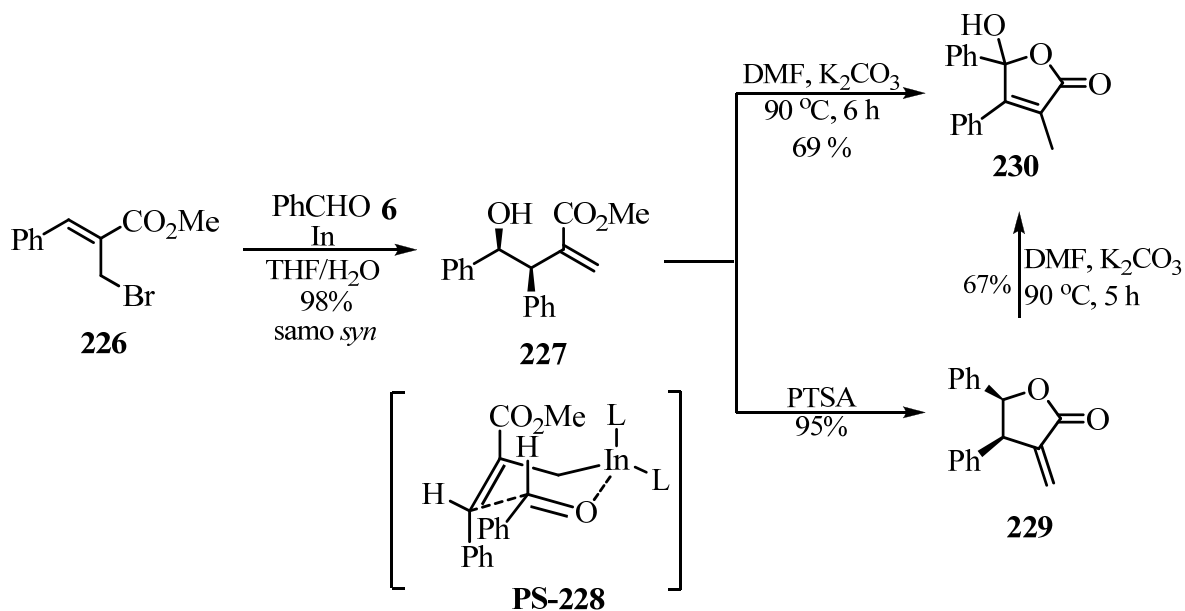
Shema 63

Alilovanjem D-manoze **217** pomoću 2-brommetilen-akrilata **218**, u prisustvu indijuma u vodenoj sredini, dobijen je proizvod **219** u vidu smješe diastereoizomera (odnos 6:1 u korist željenog *syn*-izomera). Ozonolizom, za kojom slijedi bazna hidroliza, dobijen je (+)-KDN **220** u dobrom prinosu. Tri godine kasnije objavljena je još kraća sinteza KDN, pri čemu se pošlo od manoze **217** (ili *N*-acetil-D-(+)-manozamina), a kao alilujuć reagens je korišćena 2-brommetil-akrilna kiselina **209**.¹¹³

Korišćenjem (*E*)-4-brom-3-metoksibut-2-enoata **222** kao reagensa za alilovanje aldehida, dobijeni su formalni proizvodi Knoevenagel-ove kondenzacije. Sam reagens **222** se može dobiti polazeći od komercijalno dostupnog metil-acetoacetata.¹¹⁴ Glavni nedostatak Knoevenagel-ove kondenzacije predstavljaju loši rezultati u reakcijama alifatičnih aldehida sa cikličnim 1,3-diketonima¹¹⁵ i β-ketoestrima¹¹⁶ (jer se inicijalni proizvodi ponašaju kao veoma reaktivni Michael-ovi akceptori i kao takvi radije daju *bis*-adukte sa polaznim aldehydima nego proizvode same kondenzacije). Upotrebom (*E*)-4-brom-3-metoksibut-2-enoata **222** ovaj problem je prevazđen. Kada se pomoću njega izvrši alilovanje benzaldehida, dobijen je enol-etarski β-hidroksi-estar **223**, koji je kiselom hidrolizom jednostavno preveden u proizvod Knoevenagel-ove kondenzacije **224** sa dobrom *Z*-selektivnošću. Alilovanje se izvršeno u prisustvu indijuma, u vodenoj sredini, pri čemu su stereoselektivno dobijeni *anti*-proizvodi. Ciklično prelazno stanje **PS-225** objašnjava stereoselektivnost reakcije (*Shema 64*).¹¹⁷



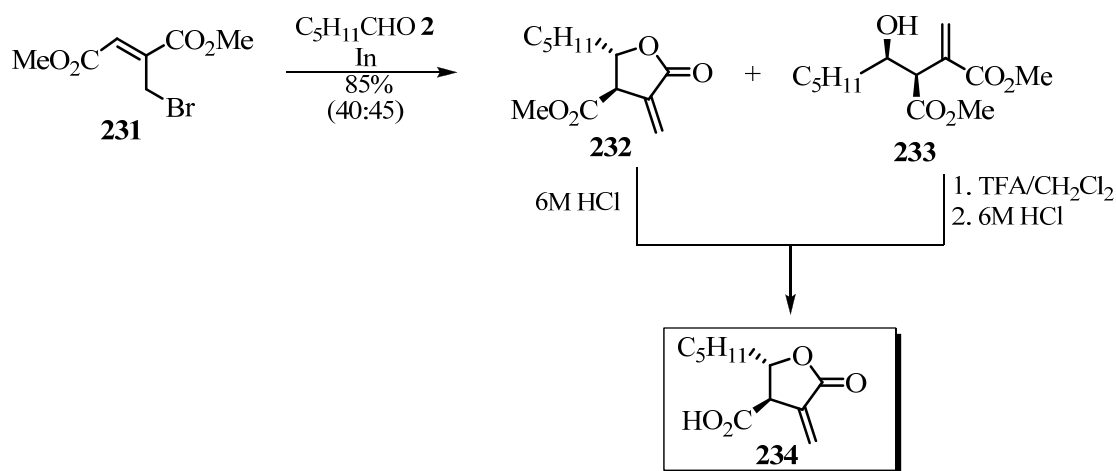
Sa druge strane, kada se u položaj 1 molekula 2-(brometil)-propenske kiseline **209** stereoselektivno uvede supstituent (alkil-, aril- i sl.) i kiselina prevede u metil-estar, dobijaju se 3-supstituisani (*Z*)-metil-2-(brometil)akrilati tipa **226**. Oni, kao stereochemijski dobro definisani alilujućii reagensi, omogućavaju visoku diastereokontrolu reakcije alilovanja aldehida – selektivno se gradi *syn*- α -metilen- γ -hidroksiestar **227** (Shema 65).¹¹⁸ Objašnjenje ovakve selektivnosti leži u formiranju cikličnog prelaznog stanja **PS-228**. Laktonizacijom jedinjenja **227** u prisustvu katalitičke količine *p*-toluensulfonske kiseline dobijen je α -metilen- γ -butirolakton **229**. Lakton je preveden u 5-hidroksifuran-2(5*H*)-on **230** (γ -hidroksibutenolid) aerobnom oksidacijom pod baznim uslovima. Alternativno, γ -hidroksibutenolidi tipa **230** se mogu dobiti direktno iz α -metilen- γ -hidroksiestra **227** pod istim reakcionim uslovima kao i iz laktone **229** (u reakciji sa kalijum-karbonatom u DMF-u).



Shema 65

Inače, γ -hidroksibutenolidna jedinica je zastupljena u pojedinim biološki aktivnim molekulima i smatra se da je odgovorna za njihova antitumorska i antibakterijska dejstva. Djeluje i kao inhibitor fosfolipaze A2 i mnogih alergena.

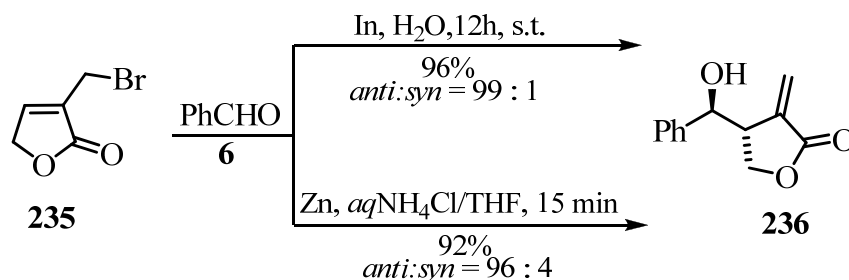
Brza i efikasna sinteza (\pm)-metilenlaktocina **234** (antibiotika i antitumorskog reagensa) ostvarena je alilovanjem heksanala **2** pomoću (*Z*)-2-brommetil-fumarata **231** u prisustvu indijuma i bez rastvarača (*Shema 66*).¹¹⁹



Shema 66

Dobijena je smjesa koja se sastojala od *anti*-laktona **232** i *syn*-hidroksi-estra **233** u približno istim količinama. Na sreću, oba diastereoizomera je bilo moguće efikasno prevesti u željeni proizvod **234** pod kiselim uslovima.

3-Brommetil-5-*H*-furan-2-on **235** je reagens koji je svoju primjenu našao u sintezi prirodnih proizvoda – (\pm)-cedarmicina B i 8-epigroseimina.¹²⁰ Obje sinteze su se temeljile na upotrebi ovog reagensa kao prekursora α -metilen- γ -butirolaktona tipa **236**, što je jedan od prvih koraka u totalnoj sintezi navedenih jedinjenja (*Shema 67*).¹²¹



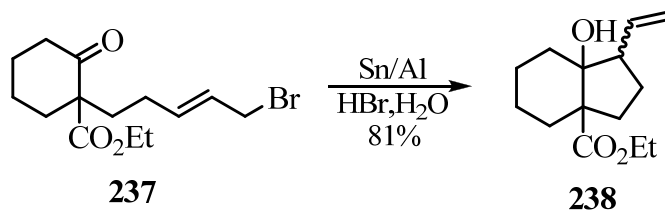
Shema 67

Visoka *anti*-diastereoselektivnost, blagi reakcioni uslovi i jednostavnost eksperimentalnog postupka čine ovu metodu pogodnom za jednostavno dobijanje α -metilen- γ -butirolaktona. *Syn*-diastereoizomeri se, sa druge strane, mogu selektivno dobiti alilovanjem aldehida pomoću reagensa **235** u prisustvu paladijumovih kompleksa.¹²²

2.1.7. Intramolekulsko alilovanje karbonilnih jedinjenja

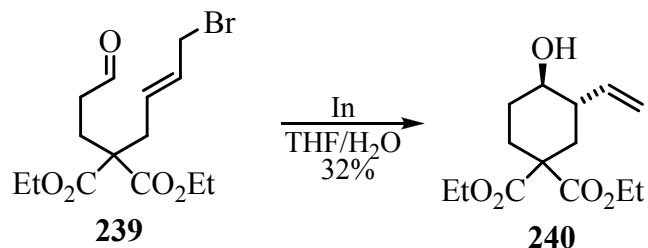
Za razliku od intenzivnog proučavanja intermolekulske Barbier-ove reakcije i velikog broja literaturno dostupnih primjera koji o tome govore, intramolekulska varijanta (kojom bi se stvorila mogućnost dobijanja cikličnih homoalilnih alkohola), manje je ispitivana.

Jedan od prvih primjera intramolekulske Barbier-ove reakcije opisao je Nokami, polazeći od keto-estra **237** (*Shema 68*). Homoalilni alkohol **238** je dobijen u dobrom prinosu.¹²³ Reakcije su izvođene sa kalajem u jako kiseljoj sredini, što predstavlja izvjestan hendikep ove reakcije kada je riječ o supstratima koji ne tolerišu takve uslove.



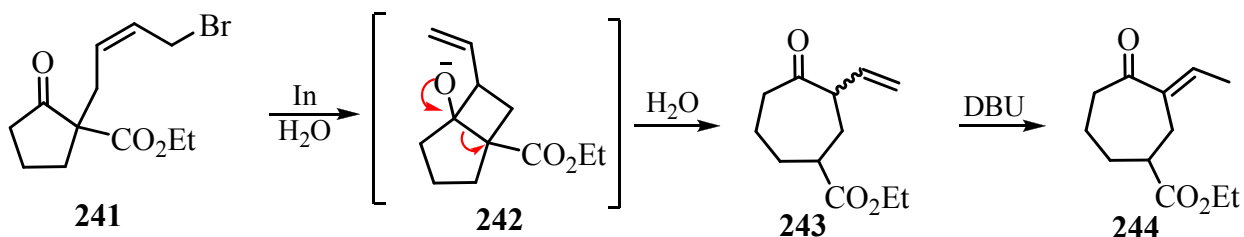
Shema 68

Nedostaci prethodnog postupka nadomješteni su upotrebom cinka ili indijuma u vodenoj sredini. Zatvaranje petočlanih i šetočlanih prstenova uspješno je izvršeno pod takvim uslovima.¹²⁴ Kada je reakcija izvedena sa indijumom u smješi vode i THF-a, očekivani 2-vinil-cikloheksanol **240** je dobijen u skromnom prinosu, ali, daleko značajnije, kao jedan stereoizomer sa *trans*-konfiguracijom grupa na cikloheksanovom prstenu (*Shema 69*).



Shema 69

Intramolekulska Barbier-ova reakcija može se iskoristiti i za proširivanje prstenova.¹²⁵ Tretiranjem cikličnog nezasićenog bromketoestra **241** indijumom u vodi dolazi do intramolekulskog alilovanja i nastajanja intermedijera **242**, koji sadrži ciklobutanski prsten (*Shema 70*). Intermedijer **242** podliježe otvaranju prstena reakcijom retro-aldolnog tipa, pri čemu je dobijeno karbociklično jedinjenje **243**. Vučna sila za ovaj proces je oslobađanje malog prstena od napona. Bazno-katalizovanom izomerizacijom dvostruke veze dobijen je konjugovani enon **244** sa proširenim prstenom.

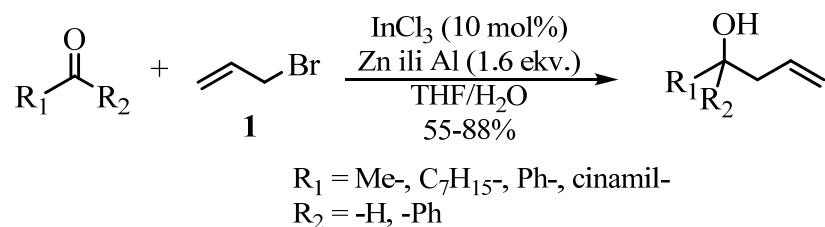


Shema 70

2.1.8. Reakcije alilovanja sa katalitičkim količinama indijuma

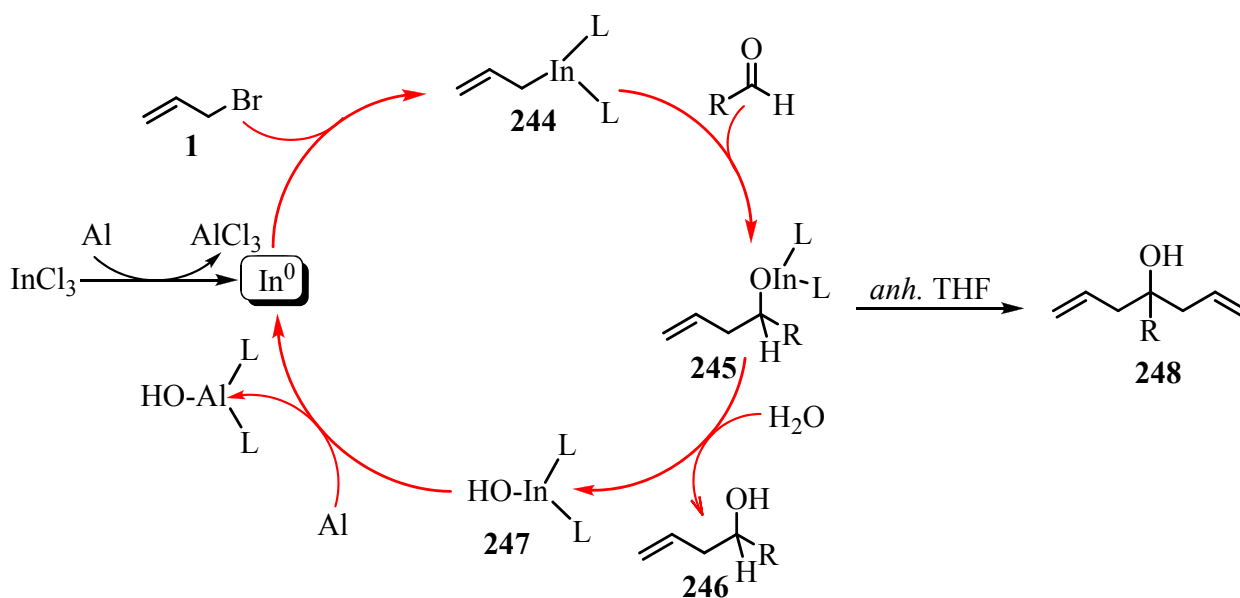
Jedno od bitnih ograničenja upotrebe stehiometrijskih količina indijuma jeste njegova relativno visoka cijena u odnosu na cink ili kalaj, metale koji se često koriste u Barbier-ovoj reakciji. Stoga bi razvoj metoda u kojima bi se indijum mogao koristiti u katalitičkim (a ne stehiometrijskim) količinama u velikom stepenu doprinio široj upotrebi reakcija sa organoindijumovim jedinjenjima.

Prvi ekonomičan metod za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu svega 10 mol% indijum(III)-hlorida predstavio je Araki (*Shema 71*). Reakcija je izvedena u prisustvu stehiometrijske količine cinka (ili aluminijuma), pri čemu su prinosi homoalilnih alkohola bili dobri.¹²⁶



Shema 71

Autori smatraju da cink (aluminijum) ima ulogu redukcionog sredstva, koje prevodi indijum(III)-hlorid u elementalni indijum (*Shema 72*). Indijum dalje ulazi u ciklus kao i kod stehiometrijske reakcije: najprije nastaje alilindijumov intermedijer **244**, koji se adira na karbonilno jedinjenje i gradi se alkoksidni intermedijer tipa **245**. Hidrolizom alkoksida **245** nastaje proizvod reakcije – homoalilni alkohol tipa **246**, a oslobađa se indijum-dihalogenhidroksid **247**. Nakon redukcije aluminijumom (cinkom), generiše se ponovo elementalni indijum, koji započinje novi katalitički ciklus. Prisustvo vode je neophodno za uspješan tok ovih reakcija, jer se na taj način sprječava građenje neželjenih *bis*-alilovanih proizvoda tipa **248**, koji su u značajnoj mjeri zastupljeni u smješi kada se reakcija izvodi u čistom THF-u.



Shema 72

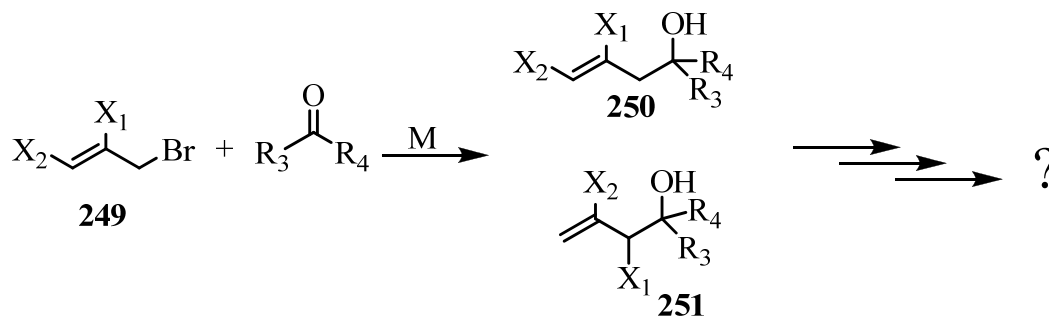
Opisano je i alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu katalitičke količine soli indijuma, uz dodatak cinka, u vodenom rastvoru amonijum-hlorida. Na ovaj način autori su uspjeli da kao reagens za alilovanje iskoriste jeftiniji i manje reaktivni alil-hlorid.¹²⁷

Poznato je i elektrohemijsko alilovanje aldehida i ketona u prisustvu katalitičke količine InCl_3 , pri čemu je kao katoda korišćena platina, a kao anoda aluminijum.¹²⁸

I elementalni indijum se može efikasno iskoristiti za katalitičku varijantu Barbier-ove reakcije. Kao reducens se ovdje koristi mangan u prisustvu TMSCl , u anhidrovanom THF-u.¹²⁹

3. Naši radovi

Cilj ove doktorske disertacije je razvoj višestruko funkcionalizovanog alilnog halogenida tipa **249** kao novog reagensa za alilovanje karbonilnih jedinjenja, kao i optimizacija reakcionih uslova u cilju dobijanja očekivanih homoalilnih alkohola u što boljem prinosu. Posebnu pažnju bismo posvetili sintezi oksigenovanih alilujućih reagenasa tipa **249** (X_1 , X_2 – kiseonične grupe), posebno uzimajući u obzir mogućnosti koje pružaju reagensi toga tipa (o čemu je već bilo riječi u odjeljku 2.1.6.5.). U reakciji takvih reagenasa sa karbonilnim jedinjenjima možemo očekivati dobijanje dva tipa proizvoda (*Shema 73*): proizvode tipa **250**, kod kojih ne dolazi do alilne transpozicije, i proizvode tipa **251**, kod kojih je došlo do premještanja dvostruke veze. Takođe, kao jedan od zadataka je postavljeno ispitivanje daljih sintetičkih transformacija dobijenih proizvoda, čime bi se detaljno opisale i istražile mogućnosti i ograničenja nove reakcije.



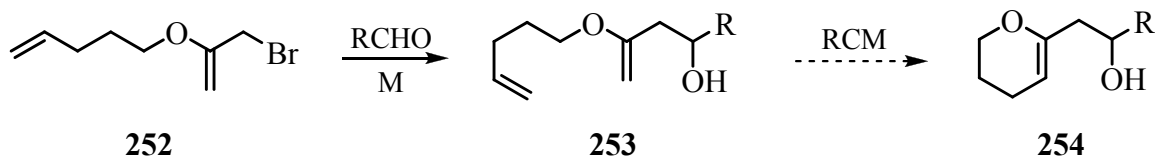
Shema 73

U prvom dijelu teksta koji slijedi najprije će biti iznijeti rezultati do kojih smo došli prilikom pokušaja sinteze nekih funkcionalizovanih alilnih i propargilnih reagenasa kao i njihova upotreba u reakcijama alilovanja aldehida, a u drugom dijelu će biti prikazane reakcije alilovanja pomoću reagensa tipa **249** i dalje transformacije dobijenih proizvoda.

3.1. Alilovanje i propargilovanje aldehida pomoću funkcionalizovanih reagenasa

Na osnovu prethodnih radova iz naše grupe na temu ispitivanja upotrebe funkcionalizovanih alilnih reagenasa za alilovanje aldehida i ketona pokazano je da od stepena funkcionalizacije alil-halogenida i uslova pod kojima se reakcija izvodi direktno zavisi sam ishod reakcije.¹⁰⁷ Takođe, upotreba oksigenovanih alilnih halogenida omogućava dobijanje funkcionalizovanih homoalilnih alkohola koji su podesni za dalje sintetičke manipulacije.

Uzimajući sve to u obzir, pretpostavili smo da bi 5-(3-bromprop-1-en-2-iloksi)-1-penten **252** u tom smislu bio veoma koristan kao reagens za Barbier-ovu reakciju sa aldehydima. Jedna od daljih transformacija inicijalnih proizvoda alilovanja aldehida tipa **253** obuhvatala bi ciklizacionu metatezu, s obzirom na to da bi krajnji homoalilni alkohol **253** sadržavao dvije terminalne dvostruke veze (*Shema 74*). Proizvod opisane sekvence reakcija bi bio derivat pirana **254**.



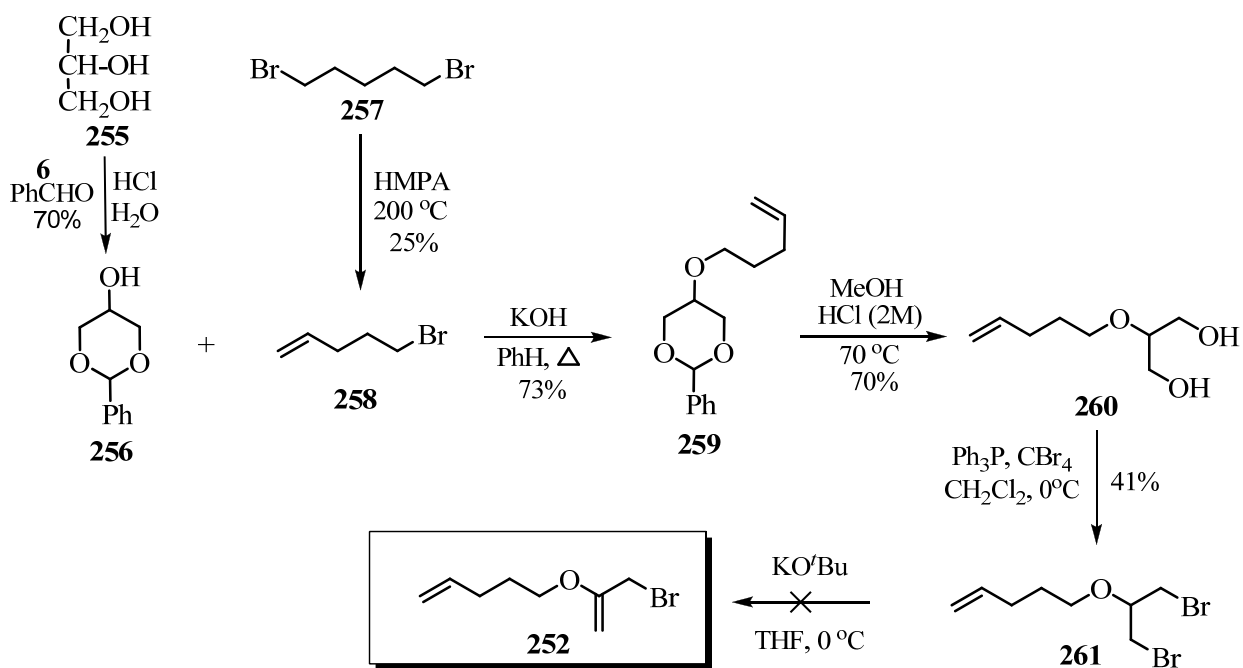
Shema 74

Sam reagens **252** smo pokušali da sintetišemo polazeći od glicerola, prema literaturno dostupnim procedurama. U reakciji glicerola **255** sa benzaldehidom **6** u kiselj sredini dobijen je acetal 2-fenil-1,3-dioksan-5-ol **256**,¹³⁰ dok je dehidrobromovanjem 1,5-dibrompentana **257** pomoću HMPA na povišenoj temperaturi dobijen 5-brom-1-penten **258** u skromnom prinosu.¹³¹ Proizvod **258** smo najprije pokušali da dobijemo pod nešto blažim reakcionim uslovima (dejstvom kalijum-*tert*-butoksida na rastvor 1,5-dibrompentana u THF-u), ali bez uspjeha. U reakciji acetala **256** i nezasićenog bromida **258** u baznoj sredini,

dobijen je 5-(pent-4-eniloksi)-2-fenil-1,3-dioksan **259**. Hidroliza proizvoda **259** izvršena je pod kiselim uslovima, pri čemu je izolovan 2-(pent-4-eniloksi)propan-1,3-diol **260** u dobrom prinosu. Diol **260** je preveden u odgovarajući dibromid pomoću smješe trifenilfosfina i ugljen-tetrabromida, pri čemu je dobijen 5-(1,3-dibrompropan-2-iloksi)pent-1-en) **261**. Reakciju prevođenja diola **260** u dibromid **261** izvršili smo i pomoću rastvora fosfor(III)-bromida u etru, ali je tom prilikom dobijen niži prinos željenog dibromida u odnosu na prethodni (15% proizvoda **261**).

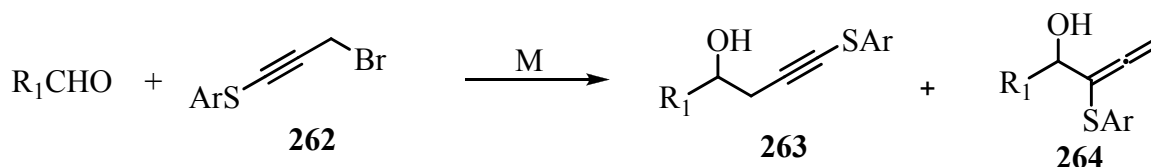
U poslednjoj fazi sinteze prekursora, pretpostavili smo da će se eliminacija bromovodonika iz dibromida **261** vršiti bez većih problema pomoću kalijum-*tert*-butoksida. Međutim, čak ni nakon 24 časa nije dolazilo do nastajanja alil-bromidnog reagensa **252**, već je u reakcionoj smješi bio prisutan samo polazni dibromid **261**. U cilju optimizacije ove reakcije primijenili smo energičnije uslove – zagrijavanje 5-(1,3-dibrompropan-2-iloksi)pent-1-ena **261** sa HMPA na 200 °C. Pod ovakvim eksperimentalnim uslovima kao rezultat reakcije dobijena je kompleksna smješa proizvoda.

Sve opisane sintetičke sekvence prikazane su na *Shemi 75*.



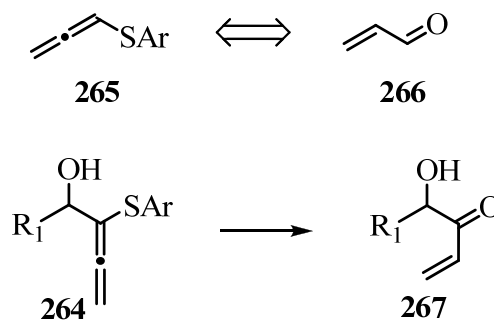
Shema 75

Dalji pristup je podrazumijevao promjenu strategije u primjeni funkcionalizovanih reagenasa za Barbier-ovu reakciju: umjesto alilnih bromida, odlučili smo se da isprobamo reakcije sa supstituisanim propargilnim tiobromidima tipa **262**. Stoga bi umjesto homoalilnih alkohola očekivali nastajanje homopropargilnih (**263**). Propargilni bromidi su nam se učinili kao obećavajući prekursori, jer su u literaturi opisani brojni uspješni primjeri Barbier-ove reakcije sa njima (odjeljak 2.1.4.). Ovakav pristup smo odabrali iz još jednog razloga: u reakcijama propargilovanja karbonilnih jedinjenja očekujemo nastajanje smješe propargilnog (**263**) i alenskog proizvoda (**264**, *Shema 76*).



Shema 76

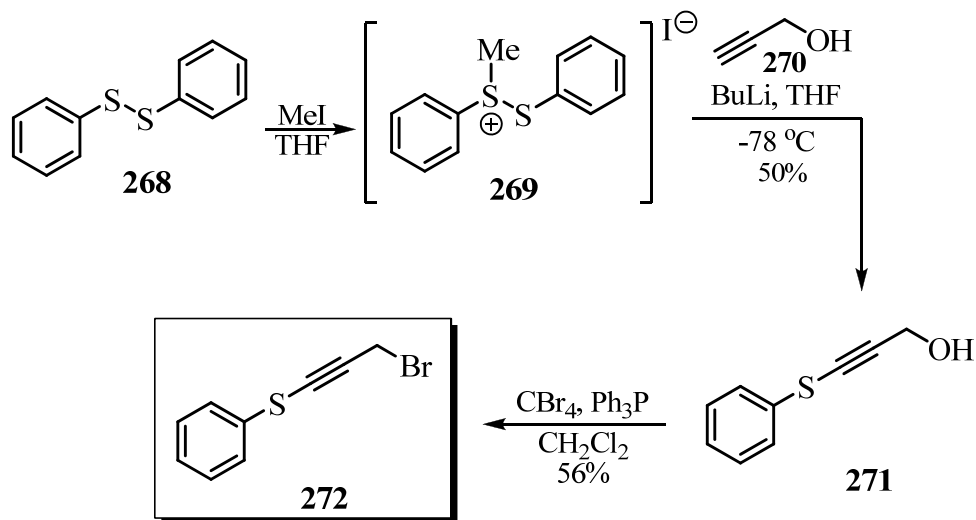
Alenski proizvod je posebno koristan jer bi nam pružio mogućnost daljih značajnih sintetičkih transformacija. Naime, alenski sulfid tipa **265** je veoma specifičan jer se može lako prevesti u 1,3-konjugovane ketone tipa **266**, koji su sintoni univerzalne sintetičke vrijednosti. Na taj način, same alenske alkohole tipa **264**, kao proizvode propargilovanja karbonilnih jedinjenja bilo bi moguće prevesti u odgovarajuće konjugovane ketone tipa **267**, što bi, uzimajući u obzir značaj ovakvih transformacija i samu sintetičku vrijednosti dobijenog proizvoda, bila veoma značajna reakcija (*Shema 77*).



Shema 77

Stoga smo namjeravali da optimizujemo reakcione uslove u cilju selektivnog dobijanja alenskog derivata.

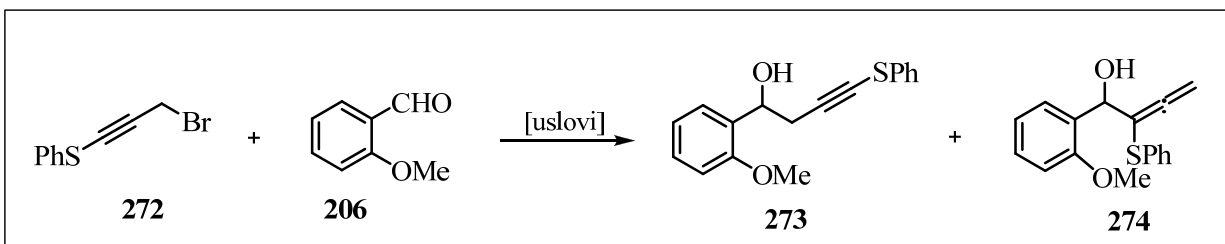
U tom smislu smo planirali da sintetišemo 3-brom-1-feniltio-1-propin **272**, pomoću koga bi izvršili Barbier-ovu reakciju. U cilju sinteze feniltiobromida **272** pošli smo od komercijalno dostupnih difenil-disulfida **268** i metil-jodida, pri čemu je dobijen odgovarajući sulfonijum-jodid **269**.¹³² Dejstvom nukleofilnog i baznog butil-litijuma na propargil-alkohol **270** dobijen je acetilid, koji je reagovao sa sulfonijum-jodidom **269** i nagradio se 3-(feniltio)-2-propin-1-ol **271**. U reakciji tiopropargilnog alkohola **271** sa smješom ugljen-tetrabromida i trifenil-fosfina, dobili smo 3-brom-1-feniltio-1-propin **272** u dobrom prinosu (*Shema 78*).



Shema 78

Barbier-ovom reakcijom tiopropargilnog bromida **272** i *o*-metoksi-benzaldehida **206** u prisustvu indijuma, dobijena je smješa propargilnog **273** i alenskog derivata **274**, u ukupnom prinosu od 84% (*Tabela 1*).

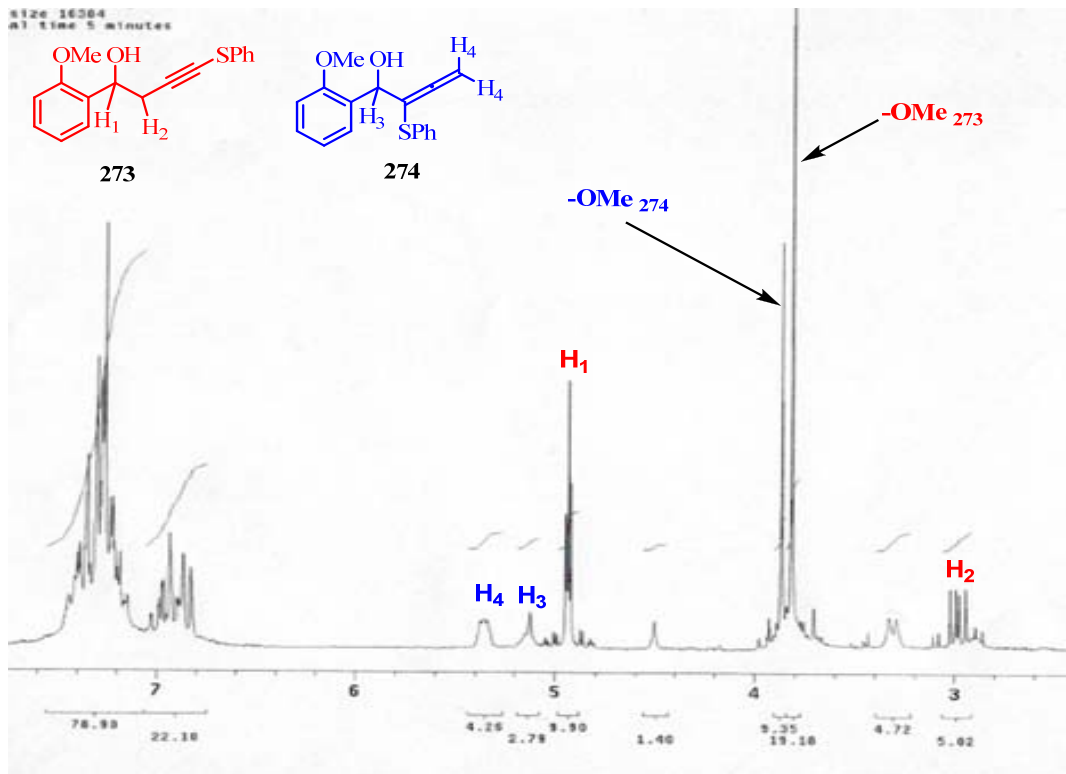
Tabela 1: Barbier-ova reakcija tiopropargilnog bromida **272** i aldehida **206** pod različitim eksperimentalnim uslovima



Metal	Rastvarač	Aditiv	Vrijeme	Odnos izomera 273/274		Ukupan prinos
				¹ H NMR	GC	
In	THF/H ₂ O	BrCH ₂ CH ₂ Br	2 h	60/40	/	84%
Zn	DMF	HgCl ₂ /I ₂	3 h	80/20	85/15	94%
Zn	NH ₄ Cl (zasićen)	/	2 h	85/15	92/8	83%
Zn	K ₂ HPO ₄ (zasićen)	/	2 h	83/17	/	54%
Sn	THF, 65 °C	/	24 h	47/53	/	16%
Sn	HCl (0.25M)	/	1 h	28/72	/	16%
Sn	HCl (0.25M)/THF	/	3 h	95/5	/	14%
Sn	AcOH	/	3 h	/	/	/
Sn	HCOOH	/	3 h	/	/	/

Proizvodi **273** i **274** imaju istu *R_f*-vrijednost u različitim sistemima rastvarača (petroletar/acetone, hloroform/metanol, petroletar/etil-acetat, benzen/acetone, toluen/acetone), pa nijesmo bili u mogućnosti da ih razdvojimo hromatografijom na koloni. Odnos izomera je određen na dva načina: integracijom odgovarajućih signala u ¹H NMR spektru, a u par slučajeva i gasnom hromatografijom, pri čemu su rezultati ove dvije eksperimentalne metode prilično usaglašeni.

^1H NMR spektar, na kome su prikazani signali koji potiču od propargilnog, odnosno alenskog alkohola, prikazan je na *Slici 4*.



Slika 4

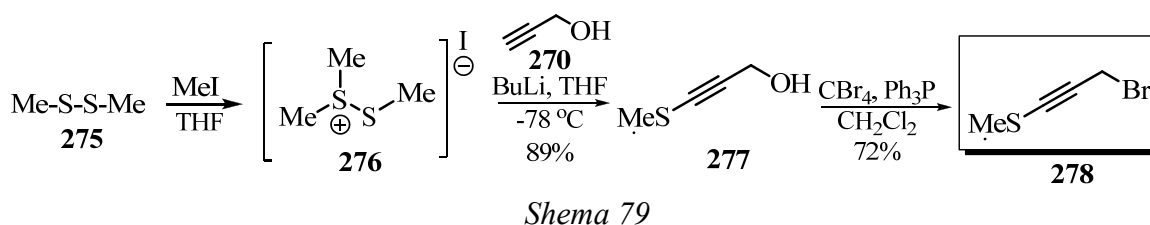
Reakcija je najprije izvedena u prisustvu indijuma u smješi vode i THF-a i uz dodatak 1,2-dibrometana kao aktivatora. Nakon dva časa, reakcija je bila završena. Proizvod reakcije je izolovan i prečišćen hromatografijom. Na osnovu ^1H NMR spektra zaključili smo da nastaje smješa propargilnog i alenskog alkohola, u odnosu 6/4 i u ukupnom prinosu od 84%. Kada smo kao metal koristili cink, najbolji prinos (94%) je dobijen prilikom izvođenja reakcije u DMF-u u toku 3 časa. Međutim, odnos propargilnog i alenskog proizvoda nije zavisio od prirode rastvarača - i u vodenim i u organskim rastvaračima dominirao je propargilni proizvod. U reakciji u kojoj je korišćen kalaj u THF-u konverzija se odvijala veoma sporo, pa je reakciona smješa zagrijana na $65\text{ }^\circ\text{C}$. Uočeno je da pri takvim uslovima proizvodi nastaju znatno brže, ali se javio problem dekompozicije

propargilnog bromida. To je inače bio evidentan problem u svim reakcijama ovog tipa koje su trajale po nekoliko sati. Primjeri reakcije propargilovanja u prisustvu kalaja su zanimljivi i zbog samog regiohemijskog ishoda – kada je reakcija izvođena u čistom THF-u uz zagrijavanje, dobijena je ekvimolarna smješa propargilnog i alenskog proizvoda u skromnom prinosu (16%). Zamjenom THF-a rastvorom hlorovodonične kiseline, dobijena je smješa u kojoj je bio dominantan alenski proizvod. Sa druge strane, kada je korišćena smješa hlorovodonične kiseline i THF-a, glavni proizvod je bio propargilni alkohol. Evidentno je da su prinosi proizvoda ove reakcije skromni, a dodatni ograničavajući faktor je i nemogućnost njihovog razdvajanja standardnim laboratorijskim tehnikama. Takođe, u reakcijama sa kalajem, u prisustvu sirćetne kiseline (0.25 M) u jednom, odnosno metanske kiseline (0.25 M) u drugom slučaju, nije dolazilo do nastajanja očekivanih proizvoda. Ni nakon 3 časa od početka reakcije nije dolazilo do konverzije polaznog aldehida u proizvode, dok se za to vrijeme bromid u najvećoj mjeri razgradio.

Manje uspjeha imali smo sa ostalim metalima ili metalnim solima koje smo isprobali: sa bizmutom u DMF-u nije uočeno nastajanje bilo kakvog proizvoda reakcije.¹³³ Kada je reakcija izvođena sa samarijumom u THF-u i uz dodatak joda, do željene reakcije nije dolazilo.¹³⁴ Pod tim uslovima je primijećeno razlaganje propargilnog tiobromida **272**, što je zaključeno na osnovu tankoslojne hromatografije (u reakcionoj smješi nije bio prisutan bromid, već samo polazni aldehyd). Interesantno je napomenuti i da se izdvajao karakterističan miris tiofenola, kao jednog od proizvoda raspadanja tiobromida. Upotrebom anhidrovanog kalaj(II)-hlorida u DMF-u nije dolazilo do nastajanja proizvoda reakcije. Kada smo reakciju isprobali sa mangan(II)-hloridom u THF-u,¹³⁵ (pri čemu je kao jedan od reagenasa korišćen i butil-litijum), došlo je do redukcije aldehydne grupe polaznog *o*-metoksi-benzaldehida **206** u primarnu hidroksilnu.

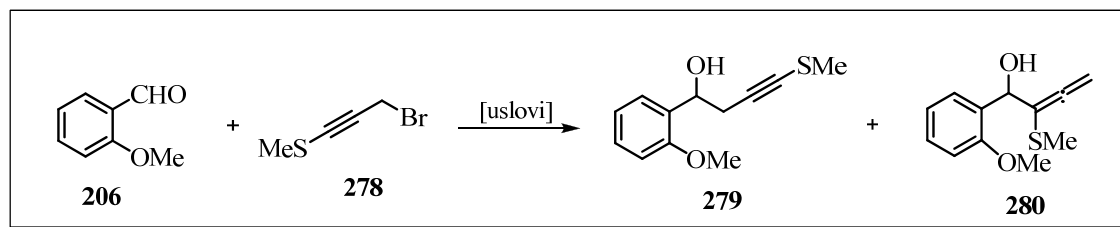
Nakon ovakvih rezultata zaključili smo da izvjesnih pomaka u samim reakcijama propargilovanja odnosno alenilovanja aldehida ima, ali da sam reagens **272** nije dovoljno stabilan da bi podnio duža reakciona vremena. Stoga smo odlučili da sintetišemo reagens **278**, koji je strukturno sličan prethodnom, sa tom razlikom što je umjesto voluminozne fenil-grupe on posjedovao sterno manje zahtjevnu metil-grupu. Pretpostavili smo da bi to doprinijelo poboljšanju reaktivnosti i stabilnosti reagensa **278** u odnosu na reagens **272**.

Na način analogan sintezi bromida **272**, sintetisali smo 3-brom-1-metiltio-1-propin **278** (Shema 79). Polazeći od dimetil-disulfida **275** i metil-jodida, dobili smo dimetilsulfonijum-jodid **276**. U reakciji butil-litijuma i propargil-alkohola **270** dobijen je acetilid, koji je nukleofilno napadao prethodno nagrađenu sulfonijum-so **276**, pri čemu je dobijen 3-(metiltio)-2-propin-1-ol **277**. Alkohol **277** je preveden u 3-brom-1-metiltio-1-propin **278** dejstvom smješe ugljen-tetrabromida i trifenilfosfina.



Sa reagensom **278** smo ispitali reakciju sa *o*-metoksi-benzaldehidom **206** (Tabela 2).

Tabela 2: Barbier-ova reakcija tiopropargilnog bromida **278** i aldehida **206** pod različitim eksperimentalnim uslovima

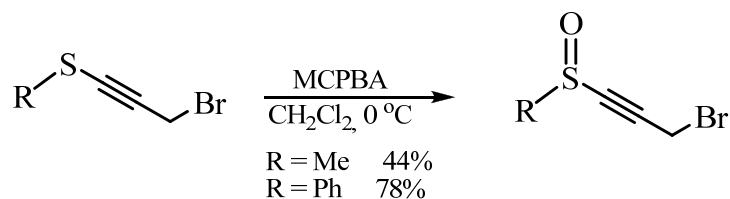


Metal	Rastvarač	Aditiv	Vrijeme	Prinos
In	THF/H ₂ O	BrCH ₂ CH ₂ Br	3 h	/
In	DMF	HgCl ₂ , I ₂	3 h	/
Zn	DMF	HgCl ₂ , I ₂	1 h	43% (279)
Sn	HCl (0.25M)	/	1 h	/
Sn	CF ₃ CO ₂ H (0.25M)	/	1 h	/
Sn	AcOH (0.25M)	/	1 h	/

U prvoj reakciji smo kao metal koristili indijum, a kao rastvarač smještu THF-a i vode. Reakcija je izvođena na sobnoj temperaturi, a tok reakcije je praćen tankoslojnom hromatografijom. Pod opisanim uslovima do reakcije nije dolazilo ni nakon par sati. Reakcija nije bila uspješna ni kada smo umjesto smjese vode i THF-a koristili DMF kao rastvarač. Rezultat je bio znatno bolji kada je reakcija izvedena sa cinkom u DMF-u: nakon 1 časa reakcija je bila završena i dobijeno je 43% propargilnog alkohola **279**, a sam reagens **278** se pokazao kao stabilan u ovakvoj sredini (miješanjem smjese, koja se sastojala samo od 3-brom-1-metiltio-1-propina **278** i DMF-a, nije dolazilo do dekompozicije polaznog bromida). Nažalost, dominantan proizvod u ovoj reakciji je bio homopropargilni alkohol, a ne alenski, što je nama manje korisno sa sintetičkog stanovišta.

Reakcije sa kalajem su izvođene u nekoliko kiselih medijuma, u cilju ispitivanja stabilnosti reagensa **278** na uticaj vrste kiseline i mogućnosti reakcije ukoliko bismo pronašli optimalnu pH-vrijednost na kojoj ne bi dolazilo do dekompozicije istog. Tankoslojnom hromatografijom u svim slučajevima je ustanovljena nepotpuna konverzija polaznog aldehida **206**. Međutim, metiltio-propargilni bromid **278** je pokazao znatno veću osjetljivost prema kiselinama nego feniltio-derivat **272**. Čak je i vodeni rastvor amonijum-hlorida bio dovoljno kiseo da prouzrokuje razgradnju ovog jedinjenja.

Odlučili smo da dodatno modifikujemo bromide **272** i **278** i da oksidacijom sulfida do odgovarajućih sulfoksida izmijenimo njihove nukleofilne osobine. Oksidacijom jedinjenja **272** i **278** pomoću *m*-hlorperbenzoeve kiseline (*m*-CPBA) u metilen-hloridu na 0 °C, dobili smo sulfokside: (3-brom-1-propinil)fenil-sulfoksid **281** i (3-brom-1-propinil)metil-sulfoksid **282** (*Shema 80*).¹³⁶



Shema 80

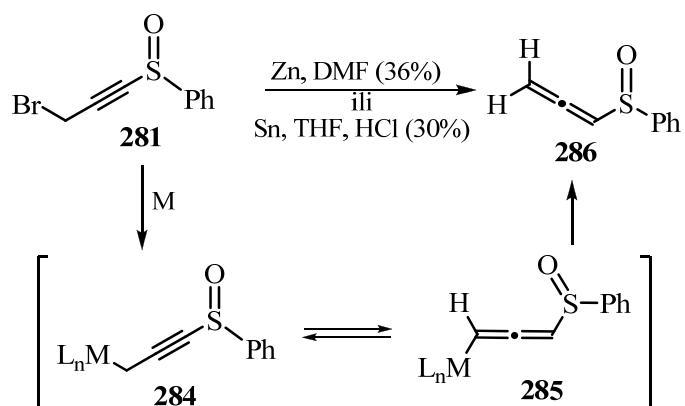
Najprije smo ispitali Barbier-ovu reakciju između *o*-metoksi-benzaldehida **206** i (3-brom-1-propinil)fenil-sulfoksida **281** (Tabela 3). Reakcije sa sulfoksidom **281** su izvođene u prisustvu indijuma, u vodenom THF-u (pri čemu do reakcije nije dolazilo ni nakon 48 časova), cinka u DMF-u i kalaja u smješi HCl/THF. Za ova dva poslednja slučaja je karakteristično da je dolazilo do građenja proizvoda reakcije. Analizom spektroskopskih podataka zaključili smo da je dobijen proizvod redukcije polaznog sulfoksida - fenil-(1,2-propadienil)-sulfoksid **286**, koji je izolovan i okarakterisan (u reakciji sa cinkom izolovano je 36% sulfoksida **286**, dok je u reakciji sa kalajem dobijeno 30 % istog proizvoda).

Tabela 3: Barbier-ova reakcija tiopropargilnog bromida **281** i aldehida **206** pod različitim eksperimentalnim uslovima

Metal	Rastvarač	Aditiv	Vrijeme	Prinos
In	THF/H ₂ O	/	48 h	/
Zn	DMF	/	24 h	/
Sn	THF	HCl	1 h	/

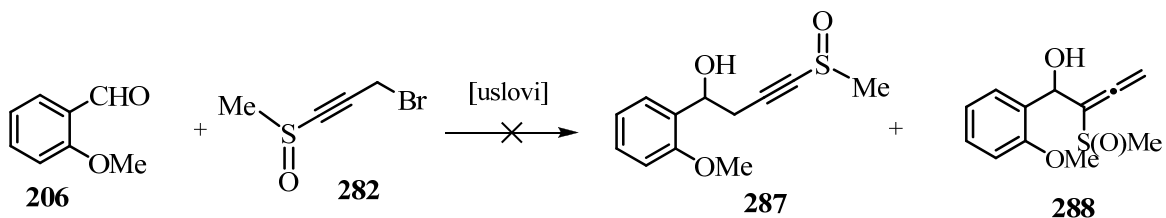
Metalovanjem (3-brom-1-propinil)fenil-sulfoksida **281** pomoću cinka ili kalaja nastaje propargilni organometalni intermedijer **284**, koji se nalazi u ravnoteži sa alenskim intermedijerom **285**. Proizvod **286** nastaje iz alenskog intermedijera **285**.

Mehanizam opisane transformacije prikazan je na *Shemi 81*.



Shema 81

Na identičan način smo ispitali Barbier-ovu reakciju između *o*-metoksi-benzaldehida **206** i (3-brom-1-propinil)metil-sulfoksida **282** (*Shema 82*).

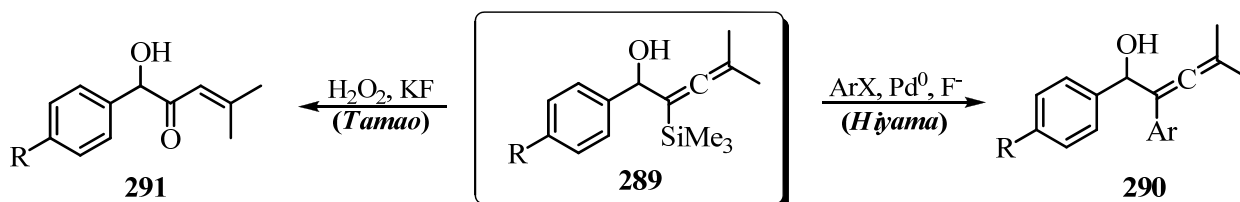


Shema 82

Reakcije sa sulfoksidom **282** su izvođene u prisustvu cinka u DMF-u, kao i u prisustvu indijuma u smješi THF-a i vode. Vrijeme reakcije u kojoj smo koristili cink je iznosilo 24 časa, dok je reakcija u prisustvu indijuma praćena u toku 48 časova. Nakon isteka tih vremenskih perioda, u reakcionim smješama više nije bilo evidentno prisustvo sulfoksida **282**, a u oba slučaja su nastale složene smješe proizvoda, uz evidentno prisustvo polaznog aldehida **206** u njima. To je bila indikacija da do reakcije ili nije došlo, ili je došlo u zanemarljivo malom procentu.

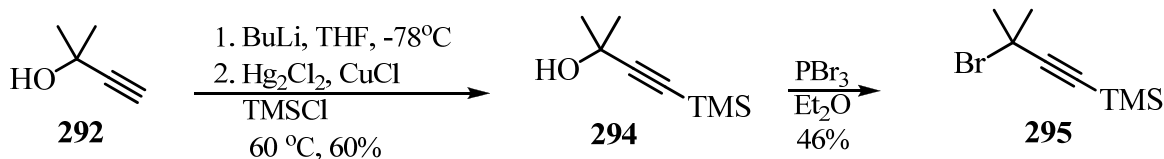
Dalja istraživanja su bila usmjerena na dobijanje propargilnog TMS-derivata **295**. Na taj način bi u reakciji propargilovanja kao jedan od proizvoda dobili alenski silan tipa **289**. Zahvaljujući prisustvu TMS-grupe, bilo bi moguće izvršiti korisne sintetičke transformacije na dobijenom proizvodu (Hiyama-ino kuplovanje ili Tamao-oksidaciju,

Shema 83). To bi dodatno doprinijelo značaju i ozbiljnosti sintetičke operacije, jer bi se na taj način omogućilo stvaranje nove C-C veze na alenskom fragmentu (proizvodi tipa **290**) ili bi se otvorila mogućnost transformacije prekursora **289** u konjugovane ketoalkohole tipa **291**.



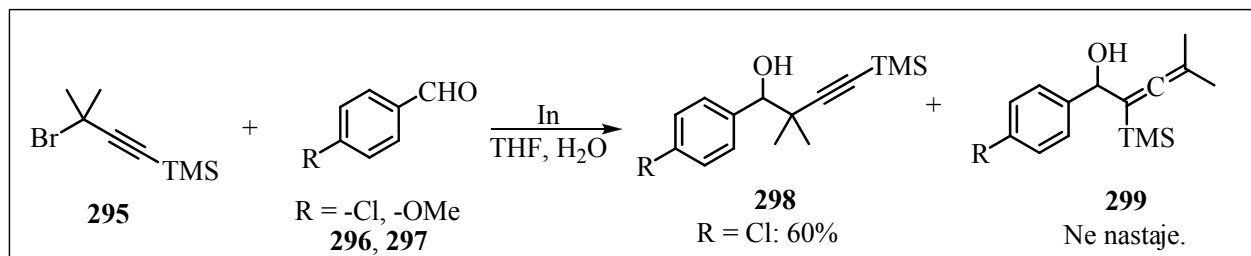
Shema 83

Propargilni bromid, (3-brom-3-metilbut-1-inil)trimetilsilan **295**, dobili smo polazeći od 2-metil-3-butin-2-ola **292** (Shema 84). U reakciji propargilnog alkohola sa butil-litijumom na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nastaje acetilidni anjon koji reaguje sa trimetilsilil-hloridom **293**. Zagrijavanjem reakcione smješe u toku 6 časova, dobili smo 2-metil-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol **294**.¹³⁷ Alkohol je izolovan i prečišćen destilacijom, a zatim smo isprobali njegovo prevođenje u bromid pomoću smješe ugljen-tetrabromida i trifenil-fosfina, ali do reakcije nije došlo. Uspješno prevođenje alkohola **294** u bromid **295** ostvarili smo pomoću fosfortribromida, pri čemu je nakon 16 časova dobijen (3-brom-3-metilbut-1-inil)trimetilsilan **295**.¹³⁸



Shema 84

Sa (3-brom-3-metilbut-1-inil)trimetilsilanom **295** smo isprobali Barbier-ovu reakciju sa dva aldehida: *p*-hlorbenzaldehydom **296** i *p*-metoksibenzaldehydom **297**, *Shema 85*).



Shema 85

U reakciji reagensa **295** sa *p*-hlorbenzaldehydom **296** nakon 2 časa nastajala je veoma mala količina proizvoda, ali je bilo evidentno prisustvo značajne količine polaznog aldehida u reakcionoj smješi, što je utvrđeno na osnovu tankoslojne hromatografije. Tok reakcije je praćen i NMR spektroskopijom i gasnom hromatografijom. I nakon produženog vremena, u reakciji je bio prisutan aldehyd **296**, dok prisustvo bromida **295** nije bilo primijećeno. NMR spektroskopijom smo utvrdili da je odnos aldehyd - proizvod **298** iznosio 2.5:1. Kada je vrijeme reakcije produženo na 12 časova (i više), uočili smo da nastaju i drugi proizvodi (pri čemu je polazni aldehyd u smješi i dalje bio dominantan). Proizvod reakcije je ipak izolovan u prinosu od 60% i okarakterisan. Na osnovu spektroskopskih podataka, utvrdili smo da se u ovoj reakciji uopšte ne dobija alenski silan **299** već samo propargilni **298**.

U reakciji bromida **295** sa *p*-metoksibenzaldehydom **297** nijesmo uspjeli da izolujemo proizvod, jer je reakciona smješa bila prilično složena.

3.2. 4-(Brommetil)-1,3-dioksol-2-on kao reagens za alilovanje

Naš dalji rad na dizajniranju reagensa za alilovanje visoko-funkcionalizovanim alil-halogenidima usmjerili smo na polioksigenovane alil-halogenide. S obzirom na to da je iz prethodnih radova naše grupe proistekao 2-(metoksimetil)alil-hlorid **205** (koji je sintetički ekvivalent enolata acetona), mi smo odlučili da napravimo 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** (Slika 5).



Slika 5

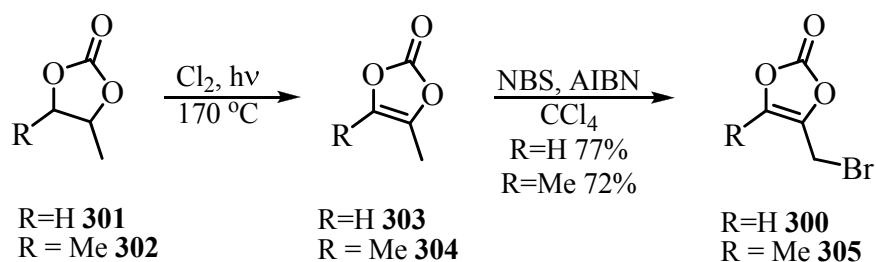
Najznačajnija veza između ova dva reagensa je što oba imaju atom kiseonika, direktno vezan u položaju 2 alil-halogenida. 4-(Brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** je, prema tome, reagens koji posjeduje okso-supstituente i u položajima 1 i 2. Alilni halogenidi, kod kojih je kiseonikov atom vezan u položaju 1, mogu poslužiti kao sintetički ekvivalenti 1-hidroksialil-jedinice, dok reagensi kod kojih je kiseonikov atom vezan u položaju 2 mogu poslužiti kao ekvivalenti acetonskog enolata. Reagens **300** stoga može poslužiti kao sintetički ekvivalent hidroksiacetonskog enolata. Po vrsti funkcionalnosti koju posjeduje, reagens **205** spada u grupu enol-etara, dok reagens **300** pripada grupi enol-karbonata.

Mi smo odabrali alilni bromid **300** kao reagens sa kojim smo željeli da proučavamo Barbier-ovu reakciju alilovanja karbonilnih jedinjenja iz nekoliko razloga:

- Prisustvo dva kiseonikova atoma u odgovarajućem položaju čini ovo jedinjenje visoko-funkcionalizovanim sintonom, koji može poslužiti kao sintetički ekvivalent enolata hidroksiacetona;
- Ciklična struktura reagensa može doprinijeti visokom stepenu diastereoselektivnosti reakcije alilovanja;
- Proizvodi alilovanja bi se dobijali u zaštićenom obliku (kao enol-karbonati), što ih čini podesnim za dalje sintetičke transformacije

3.2.1. Sinteza 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona

Kako 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** nije komercijalno dostupno jedinjenje, prvi zadatak koji smo postavili na početku ovog dijela istraživanja je bila njegova efikasna sinteza. Pregledom literature, naišli smo na podatak da je Wender sintetisao ovo jedinjenje polazeći od propilen-karbonata **301** u tri koraka, najprije slobodnoradikaliskim hlorovanjem, za kojim je slijedilo termičko dehidrohlorovanje.¹³⁹ Dobijen je prekursor **303**, koji je dalje bromovan pomoću NBS-a u prisustvu AIBN-a na 77 °C, pri čemu je dobijen bromkarbonat **300** (*Shema 86*, R = H). Međutim, autori su u samom radu naveli da optimizacija reakcionih uslova nije rađena.

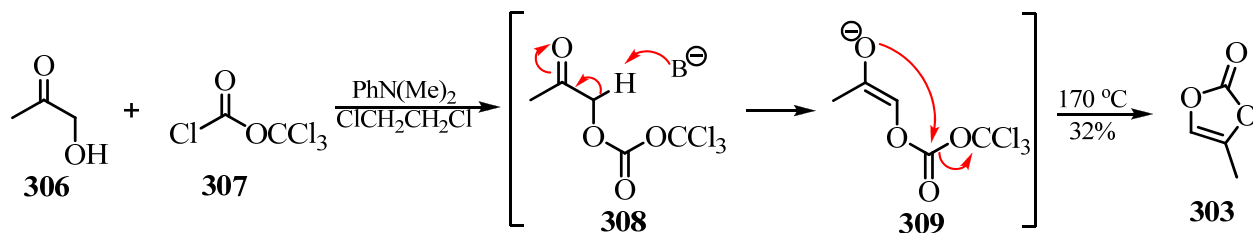


Shema 86

U želji da optimizujemo reakcione uslove, izvršili smo slobodnoradikalisko hlorovanje komercijalno dostupnog propilen-karbonata **301**. Međutim, dobili smo prilično složenu smjesu proizvoda, u kojoj su bili prisutni i mono- i dihlorovani derivati. Reakcija nije bila ni regioselektivna. Sastojci smješe su se vrlo teško razdvajali hromatografijom na koloni, a ni destilacija se nije pokazala kao dobro rješenje.

Daljim proučavanjem literature, naišli smo na postupak dobijanja 4-(brommetil)-5-metil-1,3-dioksol-2-ona **305**, molekula koji je strukturno blizak reagensu **300**.¹⁴⁰ Slobodnoradikaliskim hlorovanjem 4,5-dimetil-1,3-dioksolan-2-ona **302**, a zatim termičkim dehidrohlorovanjem, dobijen je vinilen-karbonat **304**. Karbonat je bromovan pomoću NBS-a u prisustvu radikalskog inicijatora AIBN-a u ključalom ugljen-tetrahloridu, pri čemu je proizvod **305** izolovan u prinosu od 72% (*Shema 86*, R = Me).

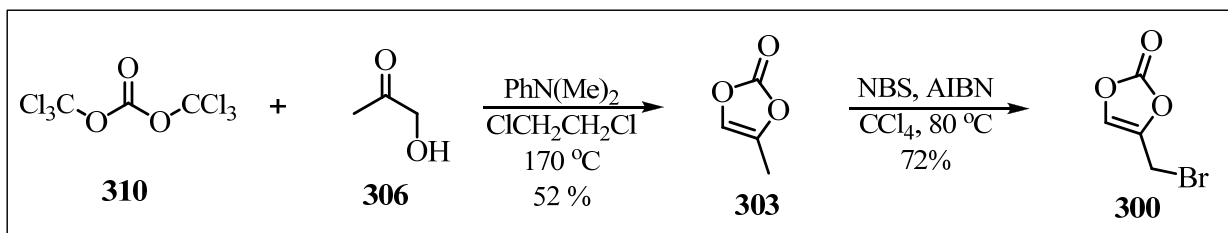
Pošto Wender-ovom metodom nijesmo uspjeli da dobijemo bromkarbonat **300**, pokušali smo sintezu reakcijom između hidroksiacetona **306** i trihlormetil-hlorformijata (difozgena, **307**).¹⁴¹ Difozgen je komercijalno dostupno jedinjenje, bezbjedniji je i praktičniji za rad od samog fozgena (difozgen je tečan, za razliku od fozgena, koji je gasovit, ili je dostupan kao 30% rastvor u toluenu). U rastvor reagenasa **306** i **307** u 1,2-dihloreтанu ukapali smo bazu (dimetil-anilin) na 0 °C. Najprije je došlo do nastajanja intermedijera **308**, koji se u prisustvu baze deprotonuje i gradi enoladni anjon **309**. Nukleofilnim napadom kiseonika na karbonilni ugljenik dolazi do eliminacije HOCCl₃, pri čemu nastaje proizvod **303**. Sirov proizvod je predestilovan na sniženom pritisku (130-140 °C/30 mmHg). Nakon prečišćavanja, dobili smo 4-metil-1,3-dioksol-2-on **303** u skromnom prinosu (32%). Strukturu proizvoda smo potvrdili NMR spektroskopijom. Opisana sekvenca reakcija prikazana je na *Shemi 87*.



Shema 87

U cilju poboljšanja prinosa, umjesto difozgena **306**, upotrijebili smo *bis*-(trihlormetil)-karbonat (trifozgen, **310**). Pod identičnim eksperimentalnim uslovima kao i u prethodnom slučaju, dobijen je 4-metil-1,3-dioksol-2-on **303**, u prinosu od 52%.

Bromovanje prekursora **303** izvršili smo na sledeći način: smješu, koja se sastojala od dobijenog 4-metil-1,3-dioksol-2-ona **303**, *N*-bromsukcinimida, azo-*bis*-izobutironitrila (AIBN) i ugljen-tetrahlorida, zagrijavali smo da ključa u toku 1,5 h. Sirov proizvod smo predestilovali na sniženom pritisku i dobili smo 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** u obliku svijetlo-žutog ulja, koje ključa na 100-110 °C/1 mmHg u prinosu od 72% (*Shema 88*). Za jedinjenje u literaturi ne postoje ¹³C NMR spektroskopski podaci, dok su dostupni samo ¹H NMR spektri.¹⁴⁰



Shema 88

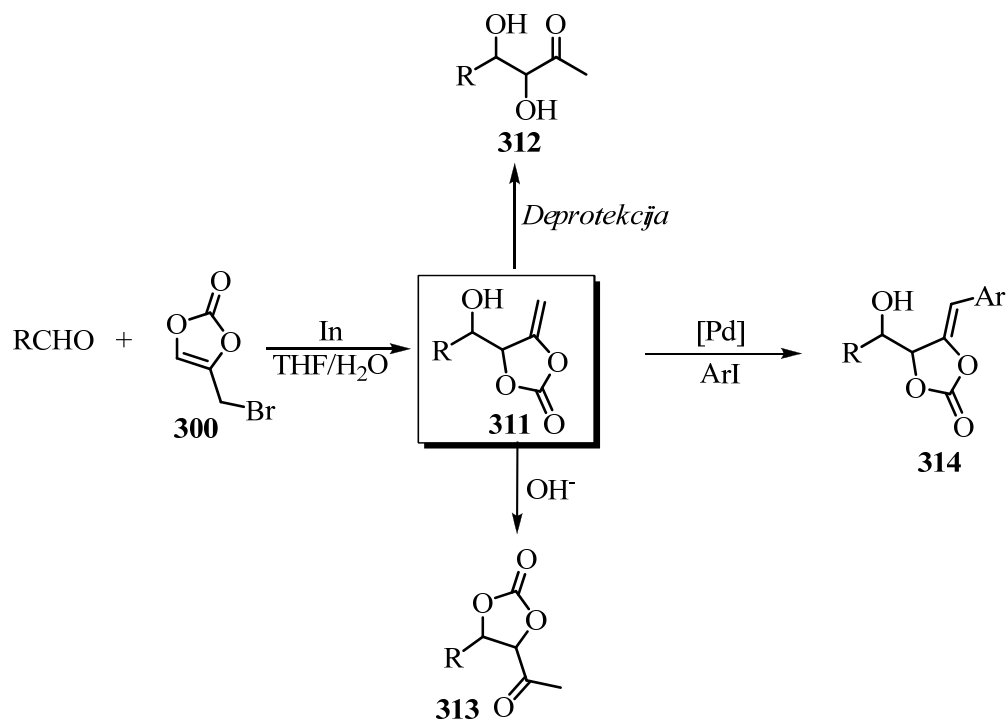
4-(Brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** je stabilan u toku dužeg vremenskog perioda ukoliko ne sadrži nečistoće i ukoliko se čuva na niskoj temperaturi (0 - 4 °C) u inertnoj atmosferi. Takođe, nije primijećena njegova dekompozicija na silika-gelu, pa se stoga i hromatografija na koloni može koristiti kao alternativni metod prečišćavanja 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona.

Optimizaciju reakcionih uslova u cilju povećanja prinosa bromkarbonata **300** izvršili smo primjenom različitih baza. Upotreba trietil-amina ili piridina, kao baznih komponenti umjesto dimetil-anilina u ovoj reakciji, dovela je do nastajanja proizvoda **300** u vrlo niskom prinosu (28% u slučaju trietil-amina, odnosno 20% u slučaju piridina). Kao što smo i pretpostavili, izvođenje reakcije bez prisustva baze nije bilo moguće.

S obzirom na činjenicu da je upotreba ugljen-tetrahlorida zabranjena, ispitivane su mogućnosti korišćenja drugih organskih rastvarača za navedenu slobodnoradikalnu reakciju. Benzen se nije pokazao kao dobar izbor, jer do reakcije bromovanja nije dolazilo ni nakon 90 minuta. Našli smo, međutim, da se reakcija na opisani način može izvršiti u 1,2-dihloretanu, kao ekološki prihvatljivijem rastvaraču u odnosu na ugljen-tetrahlorid, pri čemu je 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** dobijen u prinosu od 49%.

3.2.2. Barbier-ova reakcija sa 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-onom

U reakciji 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** sa aldehydima, kao jedan od proizvoda bismo očekivali homoalilni alkohol tipa **311**, koji nastaje alilnom transpozicijom i koji predstavlja zaštićenu formu α,β -dihidroksiketona tj. aldola hidroksiacetona (**312**) (*Shema 89*). α,β -Dihidroksiketonska jedinica je čest strukturni motiv u prirodnim proizvodima i biološki aktivnim jedinjenjima, pa bi razvoj i optimizacija uslova reakcija za dobijanje tih proizvoda imali veliki značaj za sintezu kompleksnijih molekula. Osim toga, enol-karbonatni oblik dobijenog homoalilnog alkohola **311** nam pruža mogućnost da izvršimo izomerizaciju nezasićenog karbonata u zasićene keto-karbonate tipa **313**, što je izvodljivo u baznoj sredini. Prisustvo egzociklične dvostruke veze nam omogućava izvođenje Heck-ove reakcije kao relativno jednostavnog, a veoma moćnog načina za stvaranje nove C-C veze, pri čemu bi nastali proizvodi arilovanja enol-karbonata tipa **314**.

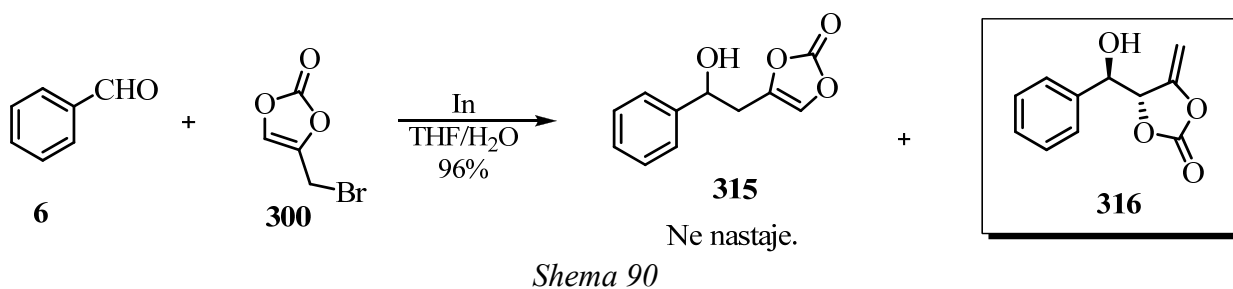


Shema 89

Posljednjih desetak godina posebna pažnja je posvećena organokatalizovanim stereoselektivnim aldolnim adicijama hidroksiacetona **306** na karbonilna jedinjenja. Intenzivna proučavanja ovih reakcija dovela su do saznanja da su u reakcijama hidroksiacetona sa karbonilima dominantno nastajali *syn*-aldoli. U tu svrhu su se kao organokatalizatori koristile prirodne primarne aminokiseline i njihovi derivati,¹⁴² bifunkcionalni amidni katalizatori,¹⁴³ hiralni primarno-tercijarni diaminski katalizatori¹⁴⁴ ili DBU.¹⁴⁵ Osim navedenih, tipično hemijskih metoda, Barbas i List su aldolnu adiciju hidroksiacetona i aldehida izvršili pomoću enzima aldolaze.¹⁴⁶ *Syn*-keto-dioli su dobijeni sa visokim stepenom optičke čistoće (> 99% *ee*). Međutim, dok je enantioselektivnost ove reakcije bila odlična, diastereoselektivnost je bila prilično skromna.

3.2.2.1. Alilovanje u prisustvu indijuma

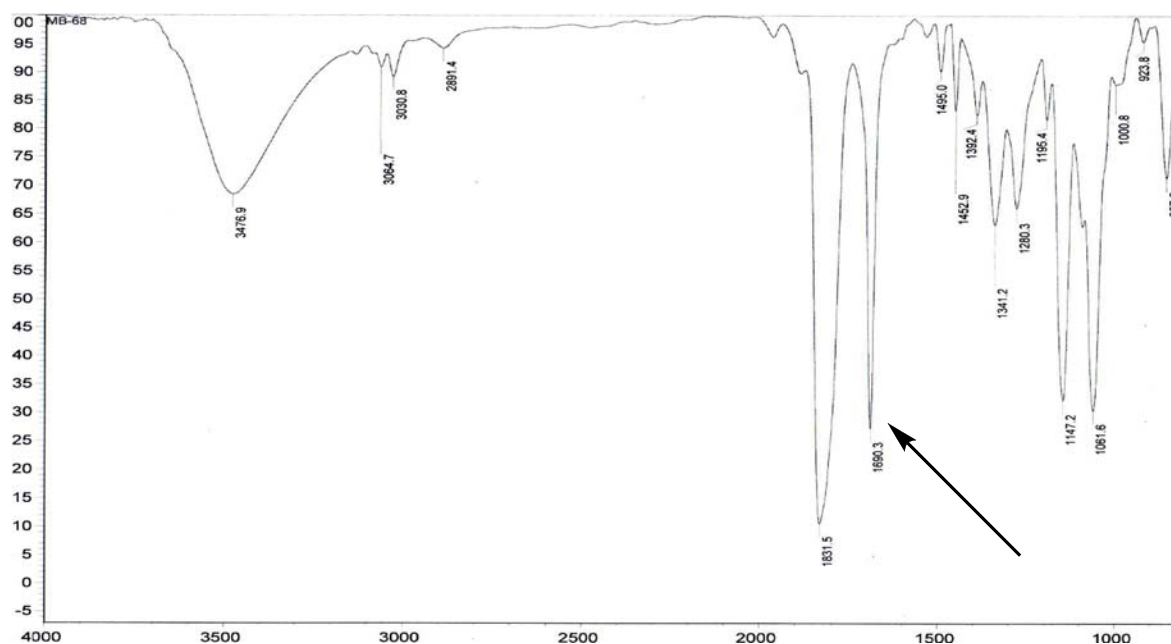
U našem prvom eksperimentu ispitali smo reakciju 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** sa benzaldehidom **6**, u prisustvu indijuma, u smješi vode i THF. Nakon dodatka aldehida u smješu bromida, indijuma i rastvarača dolazilo je do pojave suspenzije bijele boje. Već nakon 15 minuta od početka reakcije, tankoslojnom hromatografijom je utvrđeno da je polazni materijal u potpunosti proreagovao i nagradio se jedan proizvod, koji je izolovan u prinosu od 96%.¹⁴⁷ Teorijski, u ovoj reakciji mogu nastati dva proizvoda: proizvod **315**, nastao bez premještanja dvostruke veze i proizvod **316**, kod koga je došlo do premještanja dvostruke veze (*Shema 90*).



Međutim, spektroskopske metode (¹H, ¹³C i 2D NMR) su nam potvrdile da je kao jedini proizvod u ovoj reakciji dobijen 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-

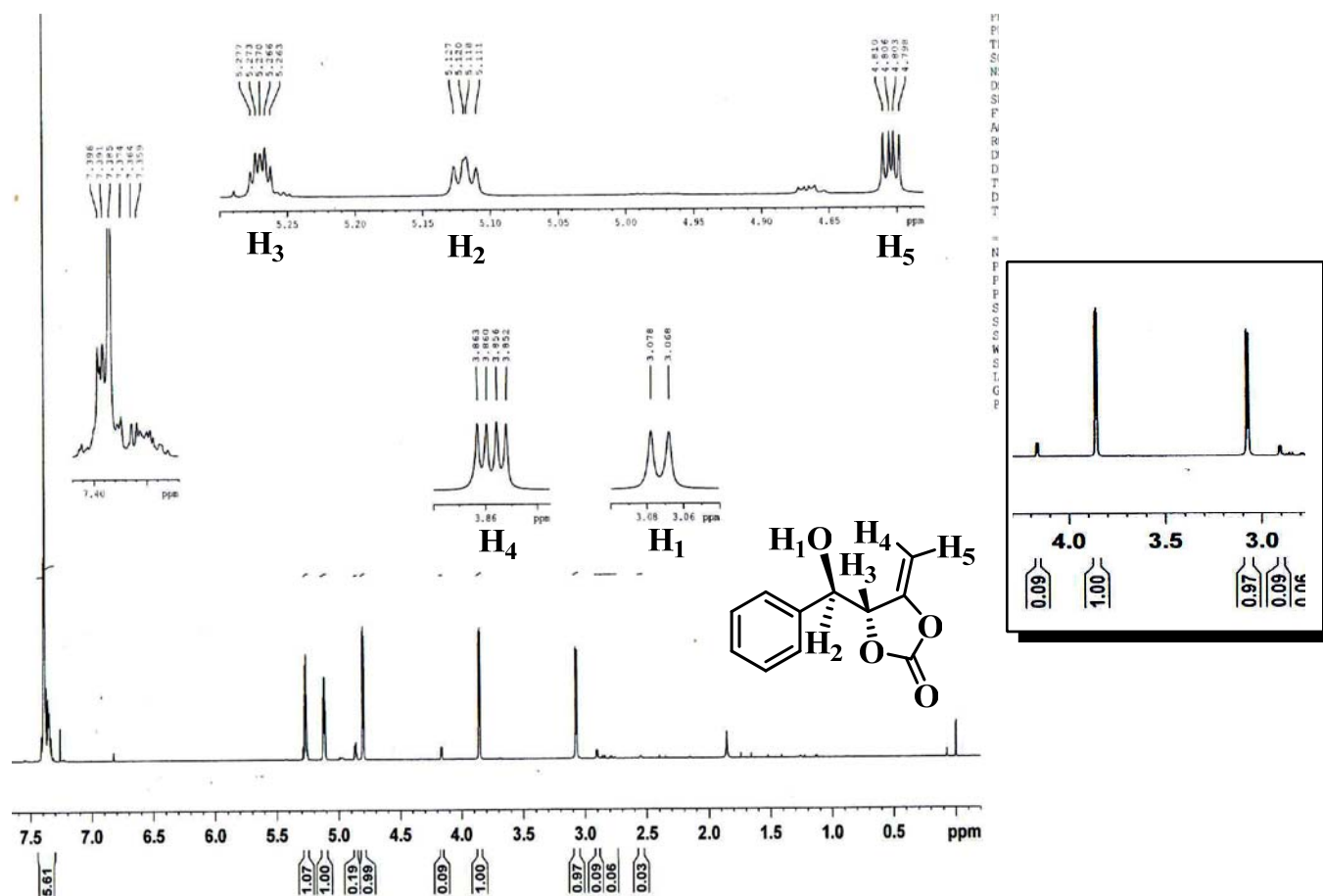
on **316**. U pitanju je enol-karbonat sa alilnom transpozicijom i hidroksilnom grupom u homoalilnom položaju. Dobijeni molekul sadrži dioksolanonski prsten sa egzocikličnom dvostrukom vezom.

Kao dodatni dokaz prisustva egzociklične dvostruke veze poslužila nam je i karakteristična jaka traka u infracrvenom spektru, koja se kod ovakvog tipa jedinjenja pojavljuje na frekvenciji od oko 1690 cm^{-1} (Slika 6).



Slika 6

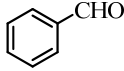
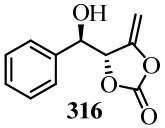
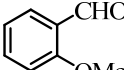
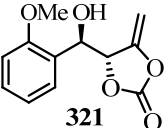
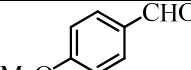
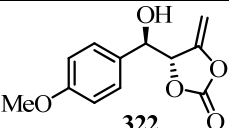
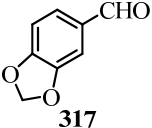
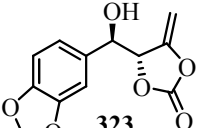
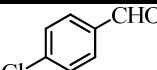
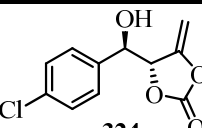
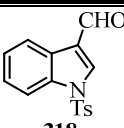
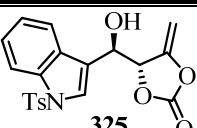
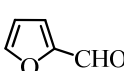
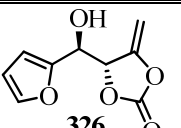
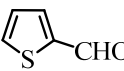
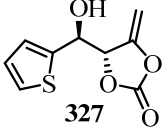
Proizvod **316** je dobijen u obliku smješe diastereoizomera u odnosu 11:1. Na Slici 7 je prikazan protonski NMR spektar navedenog jedinjenja. Na spektru je izvršena asignacija protona iz enol-karbonatne jedinice, koja je zajednička za sve molekule ovog tipa, koje smo sintetisali. Diastereoizomerni odnos smo utvrdili na osnovu vrijednosti integrala protona sa egzociklične dvostruke veze (na slici 7 označenog sa H_4), a taj dio spektra je uvećan i prikazan u desnom dijelu Slike 7.



Slika 7

U narednim eksperimentima smo ispitali Barbier-ovu reakciju bromkarbonata **300** sa aromatičnim aldehidima. Prinosi očekivanih proizvoda u svim reakcijama su bili odlični i kretali su se od 78 do 96%, a rezultati tih eksperimenata su prikazani u *Tabeli 4*.

Tabela 4: Alilovanje aromatičnih aldehida bromkarbonatom **300** u prisustvu indijuma

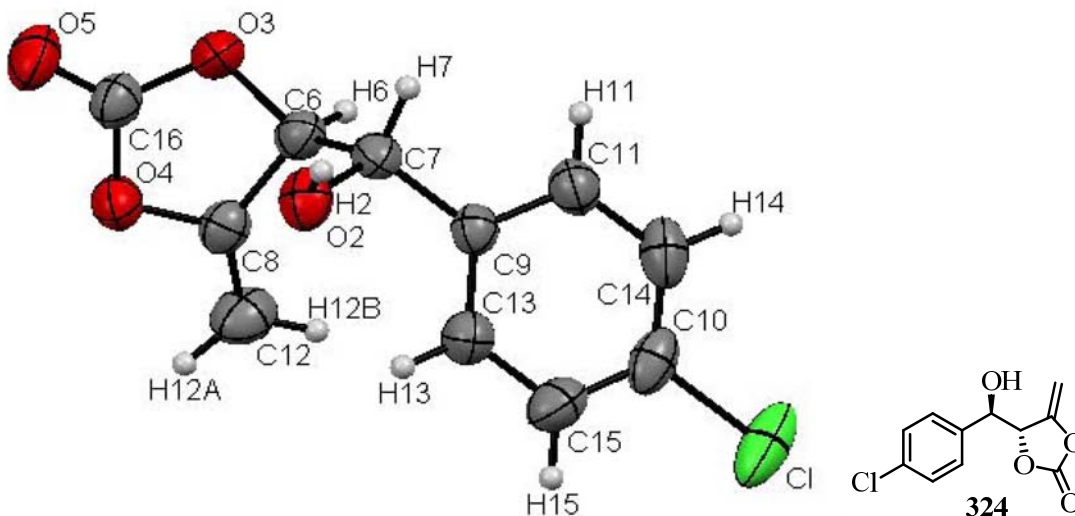
Pr.	Aldehid	Proizvod	Prinos (%)	Odnos diastereoizomera (<i>anti:syn</i>)
1.	 6	 316	96	11:1
2.	 206	 321	96	2:1
3.	 297	 322	82	8:1
4.	 317	 323	95	6:1
5.	 296	 324	96	7:1
6.	 318	 325	78	Samo <i>anti</i>
7.	 319	 326	83	2:1
8.	 320	 327	91	6.4:1

Relativna konfiguracija svih dobijenih diastereoizomera je *anti*-, što je u nekoliko primjera potvrđeno rendgenskom strukturnom analizom. Kao što se vidi iz *Tabele 4*, osim u slučaju karbonata **325**, svi ostali enol-karbonati su dobijeni u vidu smješe diastereoizomera, pri čemu *anti*-izomer preovladava. U reakciji indol-3-karbaldehida sa karbonatom **300** dobijen je proizvod alilovanja u prinosu od 76%. Međutim, taj proizvod se pokazao kao veoma nestabilan i sklon dekompoziciji neposredno nakon izolovanja i prečišćavanja. Ni rad sa hladnim rastvaračima (-10 °C) prilikom obrade smješe i prečišćavanja proizvoda nije se pokazao kao dobro rešenje, pa se zbog toga pristupilo zaštiti (tozilovanju) polaznog aldehida. Dobijeni *N*-tozilovani indan-aldehid **318** uspješno je iskorišćen za sintezu karbonata **325**, pri čemu je u ovoj reakciji ostvaren i najbolji diastereoizomerni odnos u poređenju sa svim ostalim primjerima (nastaje samo *anti*-enol karbonat).

Standardnim laboratorijskim tehnikama prečišćavanja i razdvajanja nijesmo bili u mogućnosti da razdvojimo diastereoizomere (kao što je ranije napomenuto, odnos diastereoizomera smo određivali poređenjem vrijednosti odgovarajućih integrala iz ¹H NMR spektra, *Slika 7*). Izuzetak od ovog pravila su bili enol-karbonati **321** i **326**. Naime, na osnovu TLC-analize bila su evidentna dva proizvoda na različitim *R_f*-vrijednostima, koji su zapravo predstavljali dva diastereoizomera. U oba primjera diastereoizomerni odnos je iznosio 2:1.

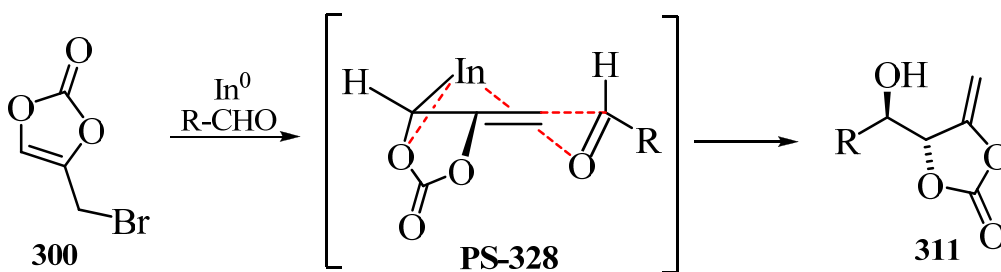
Enol-karbonati, dobijeni reakcijom aromatičnih aldehida sa bromkarbonatom **300** su stabilna jedinjenja, koja su uspješno izolovana nakon prečišćavanja na koloni silika gela. Mogu se čuvati nekoliko mjeseci na sobnoj temperaturi, a držanjem u frižideru (4 °C) njihova stabilnost je gotovo neograničena. Međutim, naišli smo i na jedan izuzetak od ovog pravila: karbonat **326** se nije pokazao kao posebno stabilan – duži kontakt sa silika-gelom je uzrokovao njegovu dekompoziciju. Zbog toga je karbonat **326** efikasno prečišćen hromatografijom na koloni pod pritiskom.

Kristalizacijom (4-((4-hlorfenil)hidroksimetil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** je iz smješe etil-acetata i heksana dobijen je reprezentativan monokristal, čije su struktura i relativna stereohemija utvrđene rendgenskom strukturnom analizom. Rezultat tog eksperimenta je predstavljen na *Slici 8*.



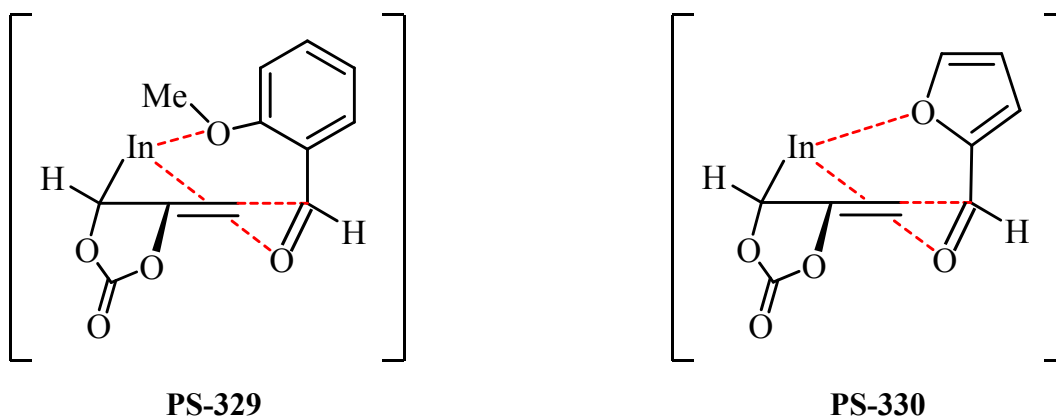
Slika 8: ORTEP-dijagram enol-karbonata **324**

Anti-diastereoselektivnost u našim eksperimentima se može objasniti preko cikličnog cikloheksanoidnog prelaznog stanja **PS-328**, koje je predstavljeno na *Shemi 91*. U prelaznom stanju dolazi do dodatne koordinacije kiseonikovog atoma sa karbonata metalnim indijumom. Ta koordinacija doprinosi jačoj stereodiferencijaciji samog prelaznog stanja, iz kojeg diastereoselektivno nastaje *anti*-izomer **311**.



Shema 91

Loša diastereoselektivnost uočena je kod karbonata **321** i **326**. Objašnjava se prisustvom dodatnog kiseonikovog atoma u molekulu aldehida, koji je sam sposoban da koordinuje indijum u prelaznom stanju (prelazna stanja **PS-329** i **PS-330**, *Slika 9*), na račun čega je narušena struktura prelaznog stanja i to prouzrokuje pad selektivnosti.



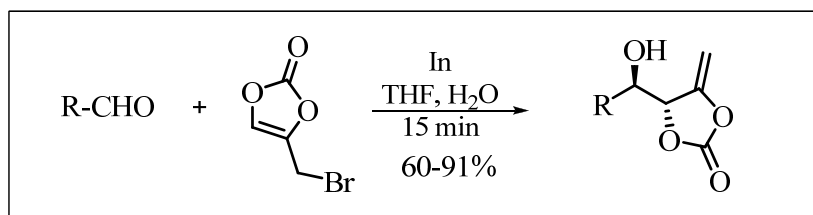
Slika 9

Sa druge strane, kod proizvoda **323**, diastereoselektivnost je dobra, jer su kiseonikovi atomi iz dioksolonskog prstena udaljeni od aldehidne grupe, pa nijesu u mogućnosti da koordinuju metal. Isto važi i za enol-karbonat **322** - metoksi-supstituent se nalazi u *p*-polozaju aromatičnog prstena, tako da je udaljen od metala i ne može ga koordinovati u prelaznom stanju.

Dalja ispitivanja ove reakcije obuhvatala su ispitivanje reaktivnosti alifatičnih aldehida prema 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-onu **300**. Osim alifatičnih aldehida, koji su kao alkil-ostatak sadržavali alkanski niz (heptanal **2** i butanal **331**), ispitali smo i Barbier-ovu reakciju sa konjugovanim aldehidima: 2-butenalom **332** i cinamaldehydom **333**, kao i sa 2-benziloksi-acetaldehydom **334**, koji u β -položaju sadrži oksid-supstituent.

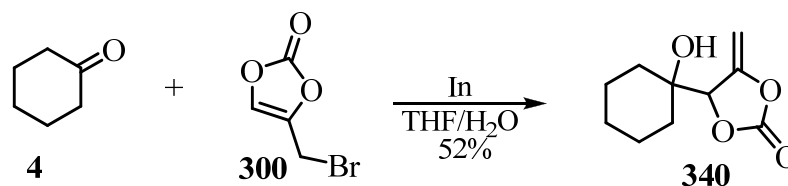
Kada su reakcije izvođene u prisustvu indijuma, u svim slučajevima su očekivani proizvodi dobijeni u dobrim ili odličnim prinosima. Ipak, u svim primjerima je uočena niža diastereoselektivnost nego što je to bio slučaj kod aromatičnih aldehida, a u nekim su dobijene ekvimolarne smješe oba diastereoizomera. Pad diastereoselektivnosti je uočen kod konjugovanih enala (primjeri **3** i **4**), kao i u slučaju aldehida **334**, koji posjeduje kiseoničnu grupu, direktno vezanu za α -ugljenikov atom (razlog za to je koordinacija sa indijumom u prelaznom stanju, kao što je to bio slučaj i kod aromatičnih aldehida, predstavljen na *slici 9*). Rezultati eksperimenata sa alifatičnim aldehidima su prikazani u *Tabeli 5*.

Tabela 5: Alilovanje alifatičnih aldehida bromkarbonatom **300** u prisustvu indijuma



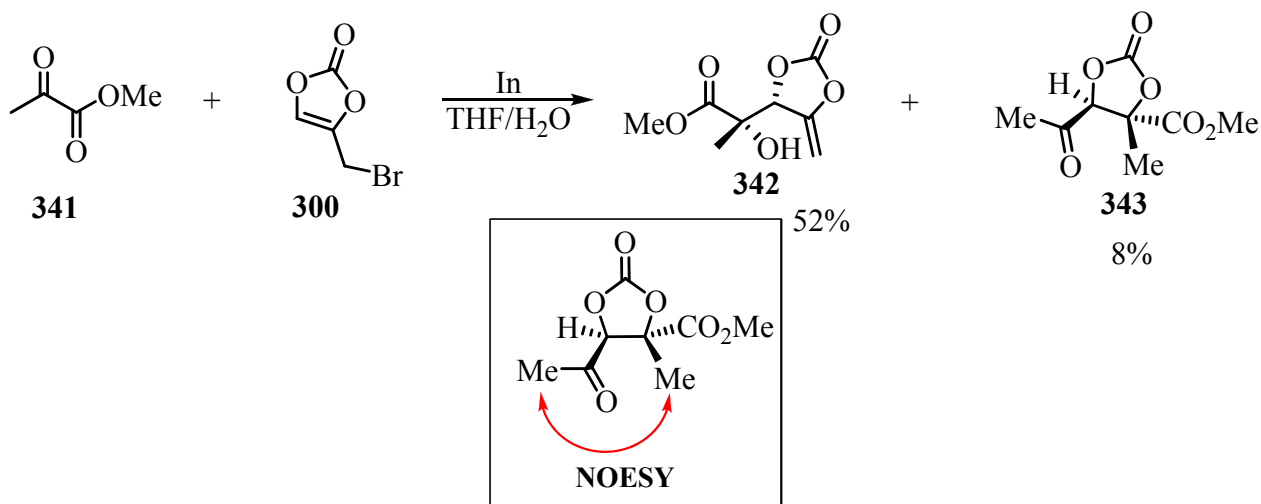
Pr.	Aldehyd	Proizvod	Prinos (%)	Odnos diastereoizomera (<i>anti:syn</i>)
1.	 331	 335	89	7.4:1
2.	 2	 336	88	6:1
3.	 332	 337	82	1:1
4.	 333	 338	91	1:1
5.	 334	 339	76	3:1

Osim sa aldehydima, željeli smo da ispitamo Barbier-ovu reakciju između ketona i 4-(brometil)-1,3-dioxol-2-ona **300**. Alilovanjem cikloheksanona **4**, dobili smo enol-karbonat **340** u umjerenom prinosu (*Shema 92*).



Shema 92

Kada je reakcija izvedena sa metil-piruvatom **341**, diastereoselektivno je nastao proizvod **342**, koji je sadržavao 8% premještenog karbonata **343**. Relativna stereochemija premještenog karbonata **343** je određena NOESY eksperimentom, na osnovu korelacije signala koji potiču iz metil-grupa, označenih na *Shemi 93*. Na osnovu toga rezultata, lako je bilo odrediti i stereochemiju enol-karbonata **342**.



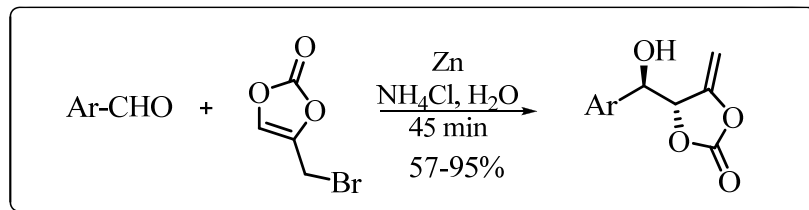
Shema 93

3.2.2.2. Alilovanje u prisustvu cinka

U cilju sistematičnog ispitivanja Barbier-ove reakcije, proučavali smo alilovanje aldehida sa 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-onom **300** u prisustvu cinka. Reakcije su izvođene u zasićenom rastvoru amonijum-hlorida. Upotreba cinka je opravdana sa ekonomskog stanovišta, a upotreba vodenog rastvora amonijum-hlorida sa ekološkog. Reakcije alilovanja u prisustvu cinka su trajale oko 45 minuta - dakle nešto duže u odnosu na reakcije u kojima je korišćen indijum. Pod ovakvim uslovima, dobijeni su odgovarajući enol-karbonati u prinosima koji su bili niži u odnosu na reakcije u kojima je korišćen indijum. Rezultati eksperimenata koje smo izveli u prisustvu cinka prikazani su u *Tabeli 6*.

Kao što se vidi iz *Tabele 6*, u primjerima **1**, **4** i **5** prikazani su proizvodi reakcija koje karakteriše odsustvo diastereoselektivnosti, dok je u primjerima **2** i **3** diastereoselektivnost lošija u odnosu na reakcije alilovanja sa indijumom. Ni upotreba DMF-a umjesto vodenog NH_4Cl nije dala bolje rezultate, već je i tu dobijena smješa proizvoda. Dalje, korišćenje vodenog rastvora amonijum-hlorida podrazumijeva upotrebu jedinjenja koja nijesu pretjerano osjetljiva na kisele uslove, imajući u vidu osobinu ove soli da hidrolizuje kiselo. Navedena ograničenja nijesu evidentna prilikom upotrebe indijuma, sa kojim su reakcioni uslovi znatno blaži.

Tabela 6: Alilovanje aromatičnih i alifatičnih aldehida brom-karbonatom **300** u prisustvu cinka



Pr.	Aldehyd	Proizvod	Prinos (%)	Odnos diastereoizomera (<i>anti:syn</i>)
1.	 206	 321	93	1:1
2.	 317	 323	59	4.5:1
3.	 296	 324	57	4:1
4.	 2	 336	40	1:1
5.	 332	 337	38	1:1

3.2.2.3. Pokušaji alilovanja pomoću drugih metala

Osim sa indijumom i cinkom, reakciju alilovanja aldehida pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** smo pokušali da izvedemo i sa bizmutom (kao rastvarači su korišćeni zasićeni vodeni rastvor amonijum-hlorida, DMF, kao i THF uz dodatak HMPA).¹⁴⁸ U svim ispitanim reakcijama dobijali smo složene smješe, uz evidentno prisustvo polaznog aldehida. Kada smo alilovanje pokušali da izvedemo sa antimonom u metanolu (uz dodatak kalijum-fluorida),¹⁴⁹ do reakcije uopšte nije ni došlo.

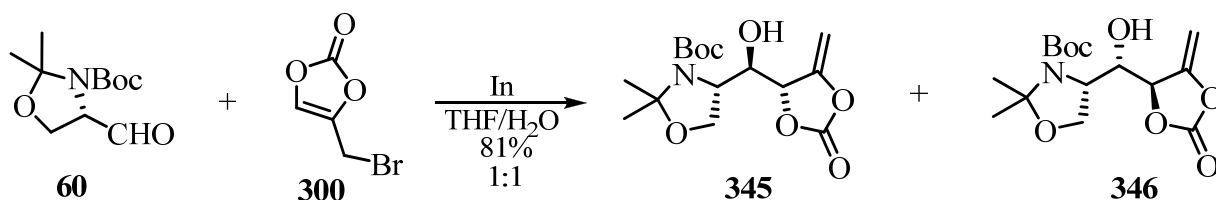
3.2.2.4. Enantioselektivno alilovanje

S obzirom na ostvarenu dobru diastereoselektivnost u reakcijama alilovanja aldehida pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300**, željeli smo da odemo jedan korak dalje - da izvršimo enantioselektivnu Barbier-ovu reakciju. Dodatni motiv za to imali smo i u činjenici da je broj uspješno izvedenih enantioselektivnih reakcija alilovanja u literaturi prilično skroman, posebno sa visoko-funkcionalizovanim alilnim reagensima.^{72,73} U tom smislu, planirali smo da primijenimo dva pristupa: jedan je podrazumijevao upotrebu optički čistih aldehida (hiralnih supstrata), kao nosilaca hiralne informacije, a drugi korišćenje optički aktivnih jedinjenja (liganada), koja bi omogućila efikasnu asimetričnu katalizu.

3.2.2.4.1. Reakcija alilovanja hiralnih supstrata

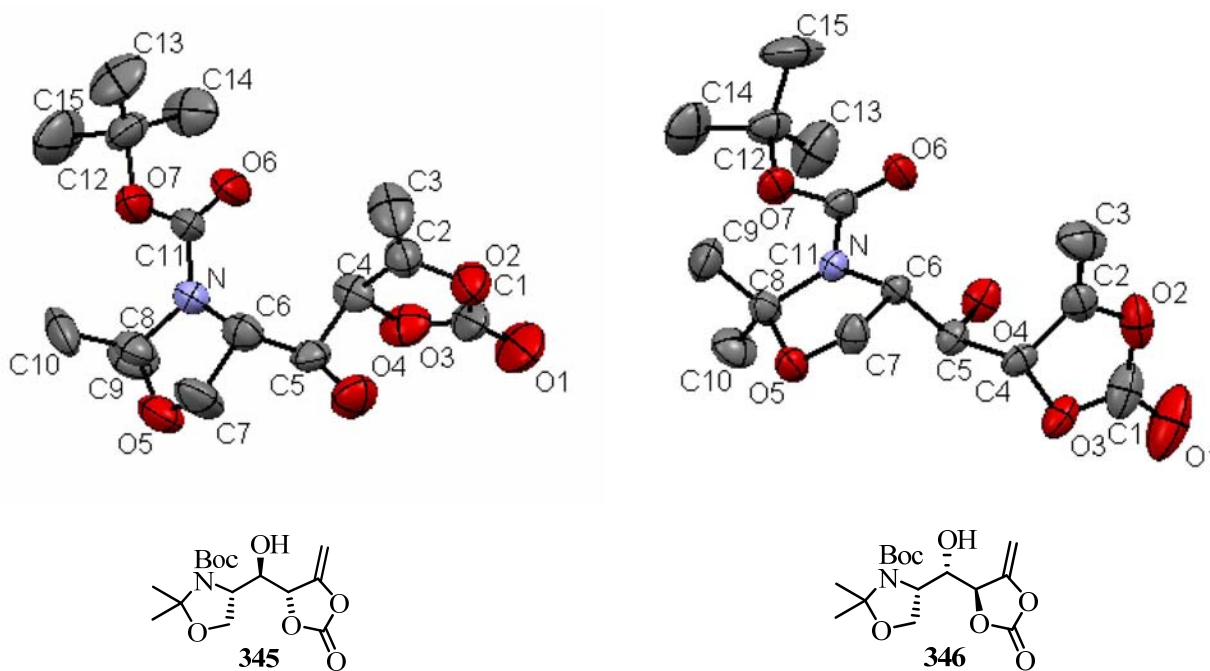
S obzirom na to da aldehidi koje smo do sada koristili za Barbier-ovu reakciju ne posjeduju hiralne ugljenikove atome, a ni sam 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on **359** nije optički aktivan, u želji da ispitamo mogućnost reagensom kontrolisane asimetrične indukcije, izvršili smo alilovanje dva aldehida koji posjeduju stereocentar definisane

apsolutne konfiguracije u α -položaju: Garner-ovog aldehida **60** i 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-D-arabinoze **344**, pomoću reagensa **300**. Na naše iznenađenje, u reakciji sa Garner-ovim aldehidom nije došlo do asimetrične indukcije, već je dobijena ekvimolarna smješa dva (od ukupno četiri moguća) *anti*-izomera **345** i **346** (*Shema 94*).



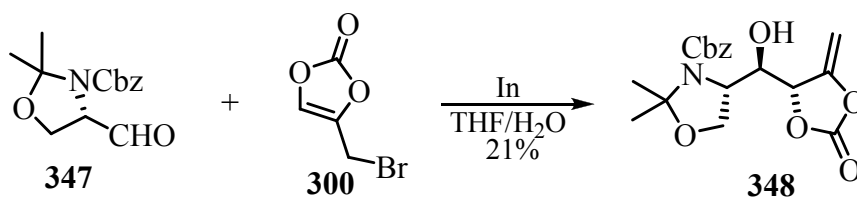
Shema 94

Strukture izomera **345** i **346** su utvrđene NMR spektroskopijom, a apsolutna konfiguracija je potvrđena difrakcionom analizom monokristala, koji su dobijeni kristalizacijom iz smješe acetona i heksana. Strukture dva *anti*-diastereoizomera su prikazane na *Slici 10* (kod obje strukture su uklonjeni atomi vodonika, zbog bolje preglednosti).



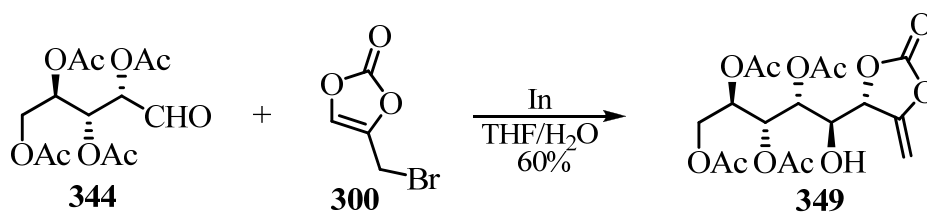
Slika 10: ORTEP dijagram za enol-karbonate **345** i **346**

U toku prečišćavanja i razdvajanja proizvoda alilovanja Garner-ovog aldehida, uočili smo da dolazi do njihove dekompozicije na silika-gelu. U namjeri da poboljšamo, ispitili smo Barbier-ovu reakciju sa benziloksikarbonil-zaštićenim prekursorom **347**, pretpostavljajući da će stabilnija zaštitna grupa doprinijeti boljoj stabilnosti dobijenih proizvoda na silika-gelu. Alilovanjem aldehida **347** pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** dobili smo smještu proizvoda od kojih smo uspjeli da dobijemo u čistom stanju samo jedan (**348**) u skromnom prinosu od 21% (i ovi proizvodi se raspadaju na silika-gelu, *Shema 95*).



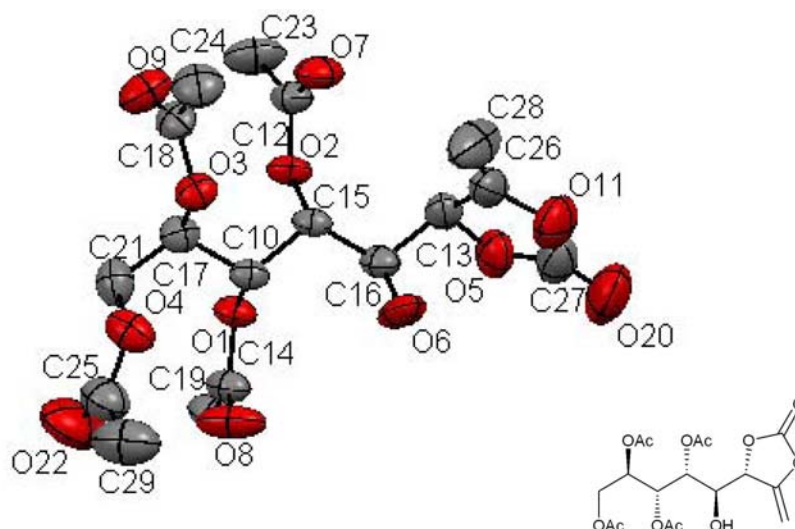
Shema 95

Sa druge strane, alilovanje 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-D-arabinoze **344** proteklo je uz punu asimetričnu indukciju, uz nastajanje samo *anti,anti*-izomera **349** u dobrom prinosu (*Shema 96*).



Shema 96

Apsolutna konfiguracija proizvoda **349** je dokazana rendgenskom strukturnom analizom monokristala, koji je dobijen kristalizacijom iz smješe etil-acetata i heksana (*Slika 11*, zbog bolje preglednosti atomi vodonika su uklonjeni).



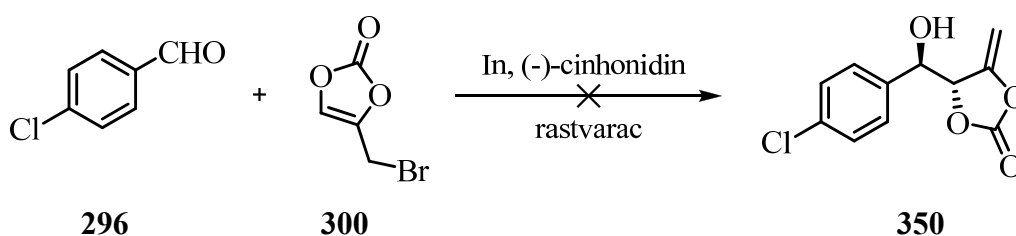
Slika 11: ORTEP-dijagram za enol-karbonat **349**

Kao što se vidi iz navedenih primjera, alilovanjem hiralnih supstrata pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** nije uvijek moguće postići zadovoljavajući stepen enantioselektivnosti, što navodi na zaključak da osim samog aldehida, koji je nosilac hiralne informacije, postoje i drugi faktori koji značajno utiču na sam ishod reakcije.

3.2.2.4.2. Reakcija alilovanja u prisustvu hiralnih induktora

Korišćenjem hiralnih induktora moguće je postići značajan stepen kontrole enantioselektivnosti reakcija, pri čemu se kao prekursori koriste ahiralne supstance. Kao hiralni induktor za naše reakcije planirali smo da koristimo (-)-cinchonidin **112**, koji se dodaje u stehiometrijskoj količini. Ono što je karakteristično za reakcije enantioselektivnog alilovanja koje su opisane u literaturi jeste da se uspješno vrše isključivo u nevodenoj sredini i u rastvaračima poput metilen-hlorida, heksana, THF-a.^{72,73} To bi moglo predstavljati izvjestan problem, jer se sve naše reakcije uspješno vrše u smješi vode i THF-a. Stoga smo najprije planirali da izvedemo Barbier-ovu reakciju između *p*-hlorbenzaldehyda **296** i 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** u čistom THF-u. Kao što smo i

očekivali, do reakcije nastajanja enol-karbonata nije dolazilo ni nakon miješanja reakcione smješe u toku 24 časa. Zatim smo umjesto THF kao rastvarač koristili smještu metilenhlorida i heksana, ali ni tada nije došlo do reakcije. Ono što je bilo evidentno u ispitanim reakcijama jeste da se veliki dio indijuma nije rastvorio niti je došlo do nastajanja bijele suspenzije (koja je karakteristična za sve uspješne reakcije alilovanja koje smo uradili), a što je indicacija da nije dolazilo do građenja organoindijumovog intermedijera u nekoj značajnijoj mjeri (*Shema 97*).



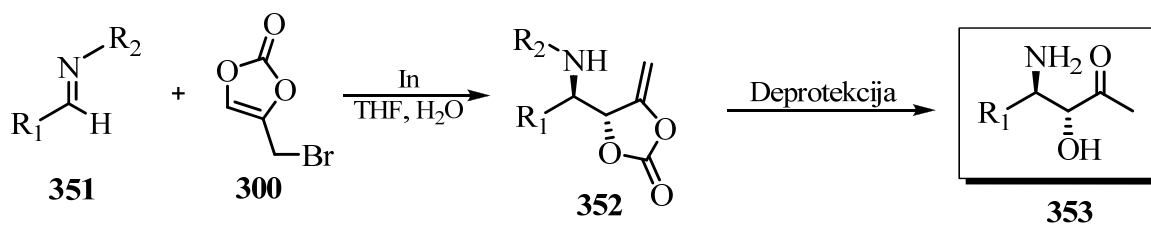
Shema 97

Kada smo reakciju pokušali da izvedemo u smješi vode i THF-a, uz dodatak stehiometrijske količine (-)-cinchonidina, do reakcije nije došlo, čak ni nakon produženog vremena reakcije. Ni upotreba DMF-a kao rastvarača nije dala željeni rezultat.

S obzirom na to da su ovo prilično velika ograničenja, od daljih ispitivanja enantioselektivnosti reakcija alilovanja pomoću reagensa **300** smo odustali.

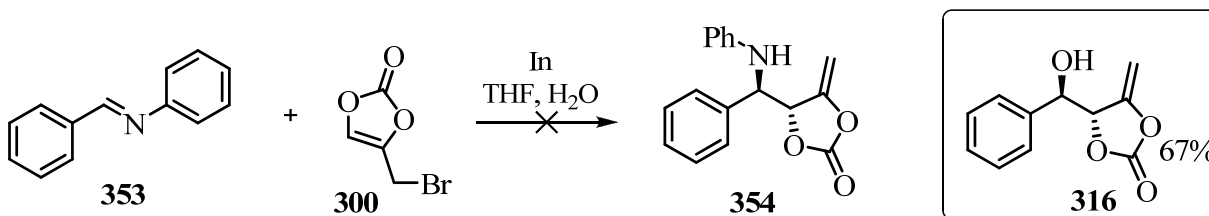
3.2.2.5. Pokušaji adicije na C=N veze

Nakon uspješnih rezultata koje smo postigli u reakcijama alilovanja aldehida pomoću 4-(brometil)-1,3-dioksol-2-ona **300**, naša dalja nastojanja su obuhvatala pokušaje alilovanja azotnih derivata aldehida tipa **351** (imina, oksima, hidrazona). U literaturi je opisan veliki broj uspješno izvedenih primjera ovakvih reakcija,¹⁵⁰ a proizvodi koji bi nastali (**352**) predstavljali bi zaštićenu formu keto-aminoalkohola tipa **353**. Aminoalkoholi su inače česti strukturni motivi u prirodnim proizvodima i nove metode njihovog stereoselektivnog dobijanja bi bile od velikog značaja (*Shema 98*).



Shema 98

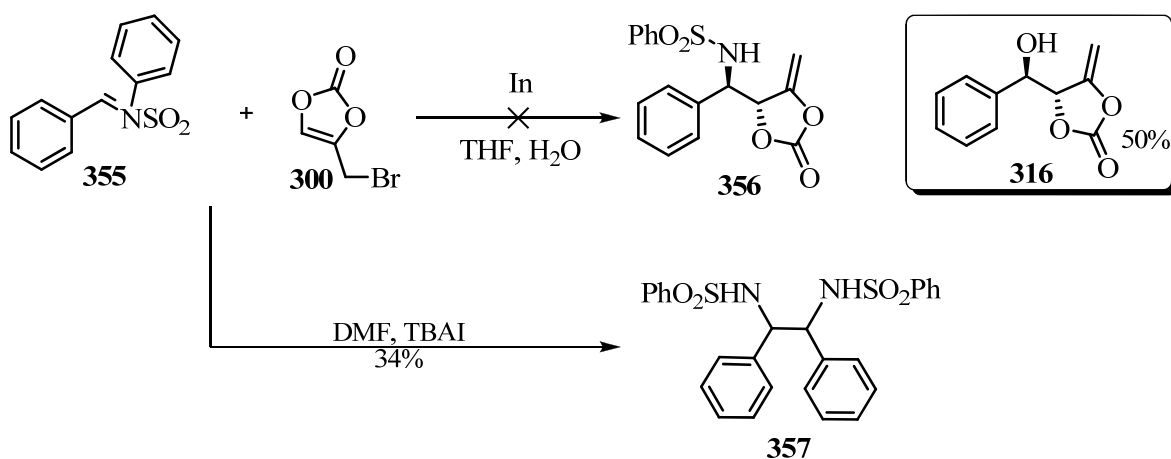
Barbier-ovu reakciju smo najprije isprobali sa iminom benzaldehida, *N*-benziliden-anilinom **353**, koji je dobijen prema literaturnom propisu.¹⁵¹ Međutim, umjesto očekivanog proizvoda **354**, kao jedini proizvod smo izolovali enol-karbonat **316** u prinosu od 67% (Shema 99).



Shema 99

Ovakav ishod reakcije je upućivao na zaključak da imin **353** najprije hidrolizuje u vodenoj sredini do benzaldehida **6**, a da on zatim stupa u Barbier-ovu reakciju sa bromidom **300** i gradi proizvod alilovanja **316**. Imini su inače nestabilni u vodenoj sredini, a moguća je i dimerizacija imina u prisustvu metala, što takođe nije rijetko.¹⁵² Međutim, izvođenje reakcije bez prisustva vode (anhidrovani uslovi) nije dalo rezultate - štaviše, do reakcije uopšte nije ni dolazilo.

Dalje modifikovanje reakcionih uslova podrazumijevalo je korišćenje azotnih derivata aldehida koji su stabilniji prema hidrolizi u odnosu na imine. U tom cilju je napravljen *N*-benzilidensulfonimid **355**, prema propisu koji je dostupan u literaturi.¹⁵³ Sa dobijenim imidom je isprobana reakcija (Shema 100).

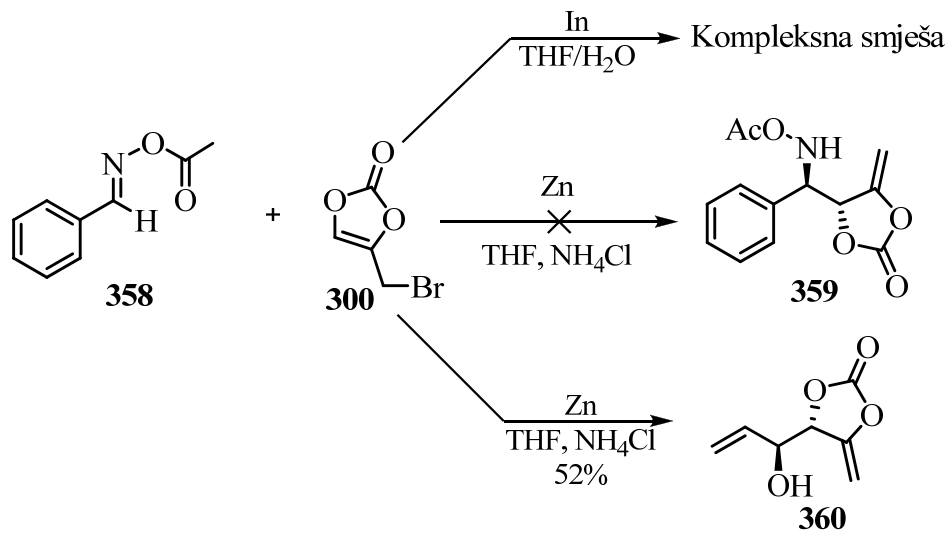


Shema 100

Do reakcije između imida **355** i karbonata **300** nije došlo ni nakon šest časova, a kada je vrijeme produženo na 24 časa dolazilo je do hidrolize sulfonamida i kao jedini proizvod je ponovo izolovan 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on **316**. Reakcija nije išla ni u čistom THF-u. Sledeće što smo uradili je promjena rastvarača: umjesto THF-a je korišćen DMF, a u reakcionu smještu je dodat i tetrabutilamonijum-jodid (TBAI). Međutim, polazni sulfonamid **355** nije u potpunosti izreagovao, a jedini proizvod koji je izolovan bio je proizvod njegove dimerizacije **357**. Reakcija je isprobana i u prisustvu cinka u zasićenom rastvoru NH₄Cl, ali pod takvim uslovima nije ni dolazilo do reakcije.

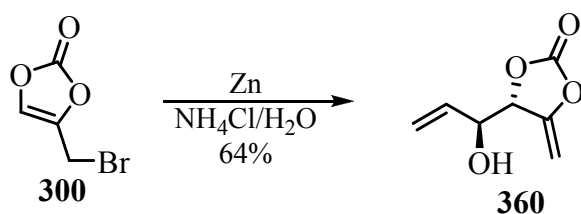
Sledeći derivat sa kojim smo namjeravali da isprobamo reakciju je benzaldehid-*O*-acetil-oksime **358**, koji je sintetisan neposredno pred upotrebu.¹⁵⁴ Kada je reakcija rađena u prisustvu indijuma u vodenom THF-u, dobijena je kompleksna smješa proizvoda. U smješi je bio prisutan i polazni oksime **358**. Zato smo u sledećoj reakciji umjesto indijuma koristili cink (Shema 101). Zanimljivo, umjesto očekivanog 4-(acetoksiamino)(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **359** dobili smo 4-(1-hidroksialil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on **360**, što je potvrđeno analizom spektroskopskih podataka dobijenog proizvoda. Karbonat **360** je zapravo proizvod alilovanja akroleina **361** pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksolan-2-ona **300**. Drugim riječima, pod ovakvim reakcionim uslovima ne dolazi do

alilovanja acetil-oksima **358**, već se bromid **300** u prisustvu cinka razlaže na akrolein **361**, koji dalje reaguje sa organometalnim intermedijerom i gradi proizvod **360**.



Shema 101

Ovi navodi su potvrđeni izvođenjem reakcije samog bromida **300** sa cinkom u vodenom amonijum-hloridu, pri čemu je dobijen proizvod **360** u prinosu od 64% (Shema 102).

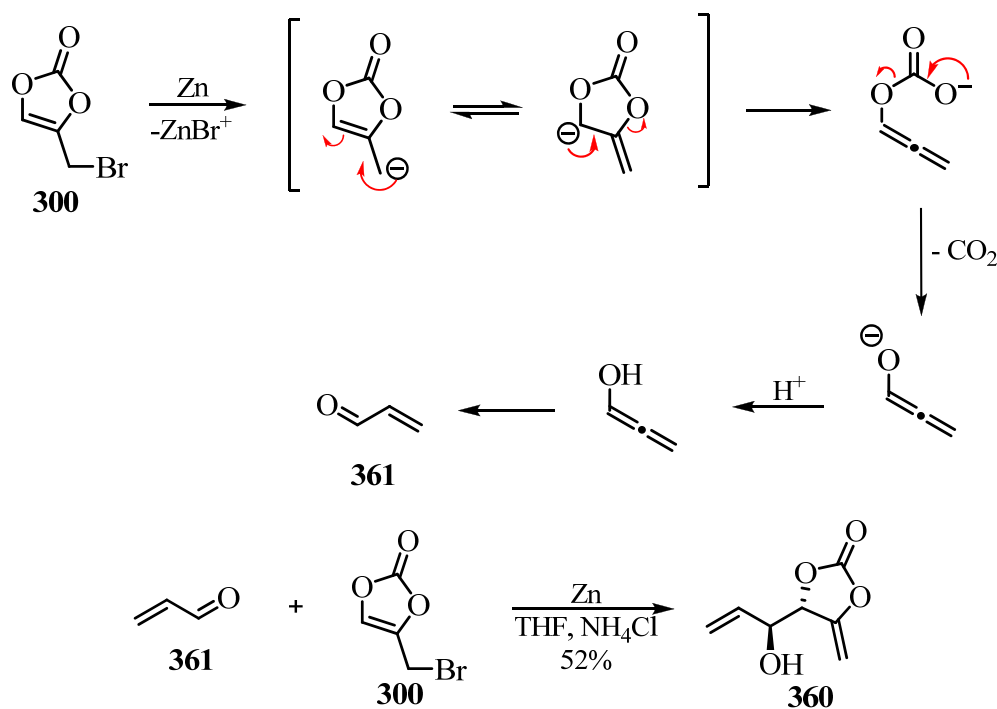


Shema 102

Do reakcije adicije na C=N vezu nije dolazilo ni kada su se kao rastvarači koristili DMF ili smješa THF/H₂O. To nas je upućivalo na zaključak da je za ovu reakciju neophodna kisela sredina. U reakcijama koje smo ranije izvodili sa aldehydima i 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-onom **300** nijesmo primijetili nastajanje bilo kog drugog

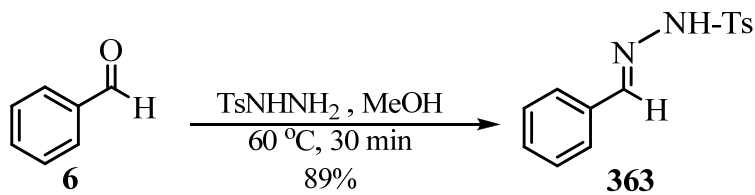
proizvoda osim enol-karbonata, najvjerojatnije zbog toga što su reakcije alilovanja pomoću ovog reagensa brže nego sama razgradnja reagensa do akroleina.

Pretpostavljeni mehanizam za ovu transformaciju je prikazan na *Shemi 103*.



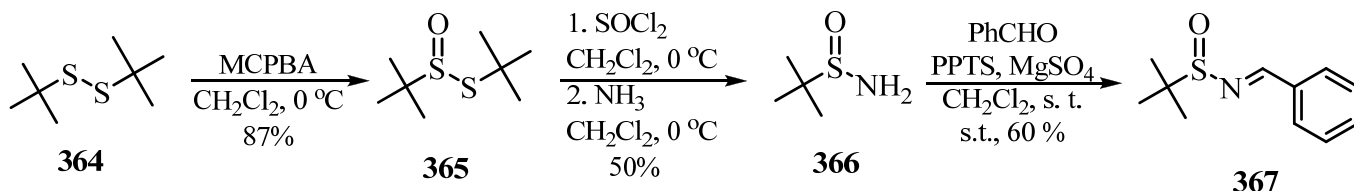
Shema 103

S obzirom na negativne rezultate prethodnih eksperimenata, odlučili smo da isprobamo alilovanje sa derivatima aldehida kao što su sulfonhidrazidi i sulfonamidi, koji su poznati po svojoj visokoj stabilnosti prema hidrolizi. U tom smislu smo razmotrili dva derivata aldehida: *N*-benziliden-4-metilbensulfonhidrazid **363** i *N*-benziliden-2-metilpropan-2-sulfonamid **367**. Reagens **428** smo sintetisali polazeći od tozil-hidrazina **362** i benzaldehida **6** (*Shema 104*).¹⁵⁵



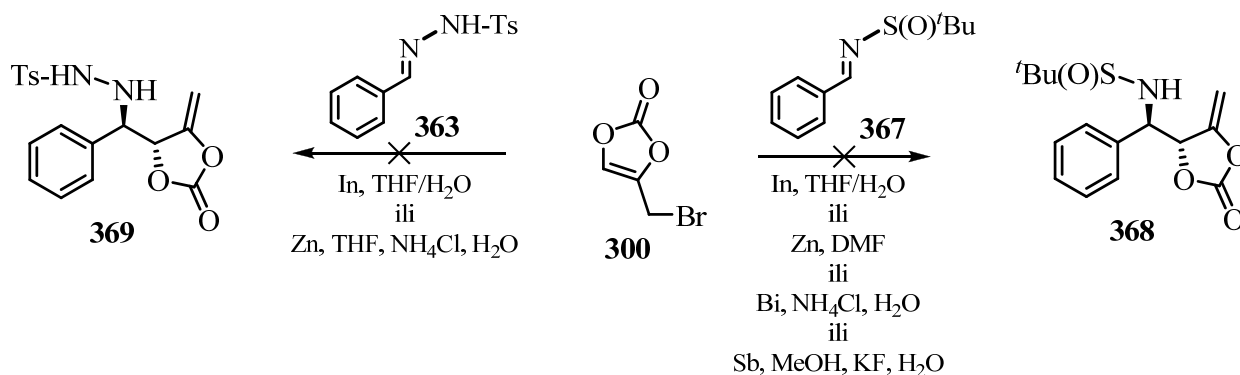
Shema 104

Reagens **367** je dobijen nizom reakcija, prikazanih na *Shemi 105*, polazeći od di-*tert*-butil-disulfida **364**.¹⁵⁶



Shema 105

Sa dobijenim reagensima smo ispitali reakcije alilovanja pomoću bromkarbonata **300** (*Shema 106*).



Shema 106

Alilovanje sulfonhidrazida **363** smo isprobali najprije u prisustvu indijuma u smješi vode i THF-a. Do reakcije nije došlo ni nakon 24 časa. Zatim smo indijum zamijenili cinkom, a kao rastvarač je korišćena smješa THF-a i zasićenog vodenog rastvora amonijum-hlorida. Ni u ovom slučaju nije dolazilo do nastajanja proizvoda alilovanja **369** (ali ni proizvoda dekompozicije), već se polazni derivat pokazao kao veoma stabilan na primijenjene reakcione uslove.

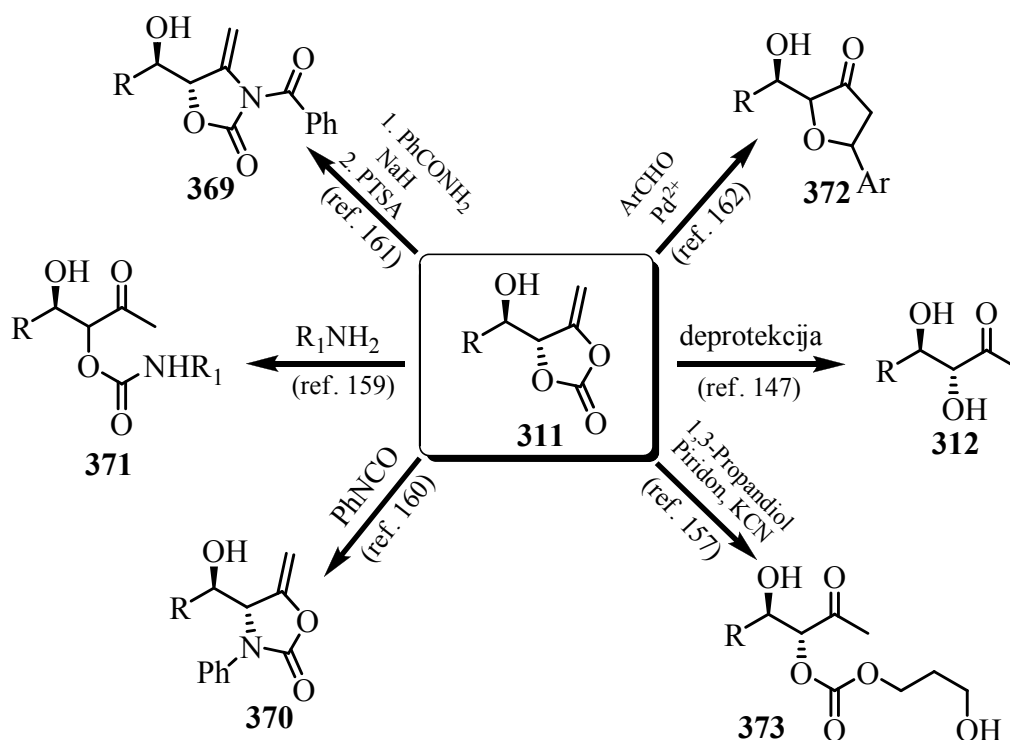
I drugi prekursor, sulfinamid **367**, najprije smo pokušali da alilujemo u prisustvu indijuma u vodenom THF-u. U ovom slučaju je došlo do reakcije, ali je pri tome nastala kompleksna smješa proizvoda koju nijesmo prečišćavali. Upotrebom cinka u DMF-u,

bizmuta u smješi vode i amonijum-hlorida, kao i antimona u smješi metanola i zasićenog vodenog rastvora kalijum-florida, nijesmo uspjeli da dobijemo proizvod reakcije **368**, već se i sulfinamid pokazao kao veoma stabilan reagens pri ovim uslovima reakcije.

Ovo su ujedno bili i poslednji eksperimenti na temu adicije 4-(brometil)-1,3-dioksol-2-ona **300** na azotne derivate aldehida. Zaključili smo da naš reagens nije dovoljno reaktivan prema ovim derivatima, pa se od razmatranja daljih ispitivanja reakcija sa sličnim jedinjenjima odustalo.

3.3. Deprotekcija i derivatizacija enol-karbonata

Enol-karbonati tipa **311** su visoko-funkcionalizovani fragmenti, koji se, kao što je pokazano, mogu dobiti diastereoselektivno, u zaštićenom formi keto-diola. Naša dalja istraživanja su bila usmjerena na razvoj jednostavnog eksperimentalnog postupka pomoću koga bi se dobili keto-dioli tipa **312** u slobodnoj formi. Sa druge strane, željeli smo da iskoristimo i potencijal koji enol-karbonatna forma ima u cilju dobijanja drugih derivata – cikličnih karbamata (oksazolidinona tipa **369** i **370**), acikličnih karbamata tipa **371**, dihidrofuranona tipa **372** ili acikličnih karbonata tipa **373**. Svi navedeni derivati su korisni sintetički prekursori, a u literaturi je naveden veći broj metoda njihovog dobijanja upravo iz cikličnih enol-karbonata, koji su strukturno jako bliski našim (*Shema 107*).



Shema 107

Imajući to u vidu, namjeravali smo da uradimo dvije serije eksperimenata:

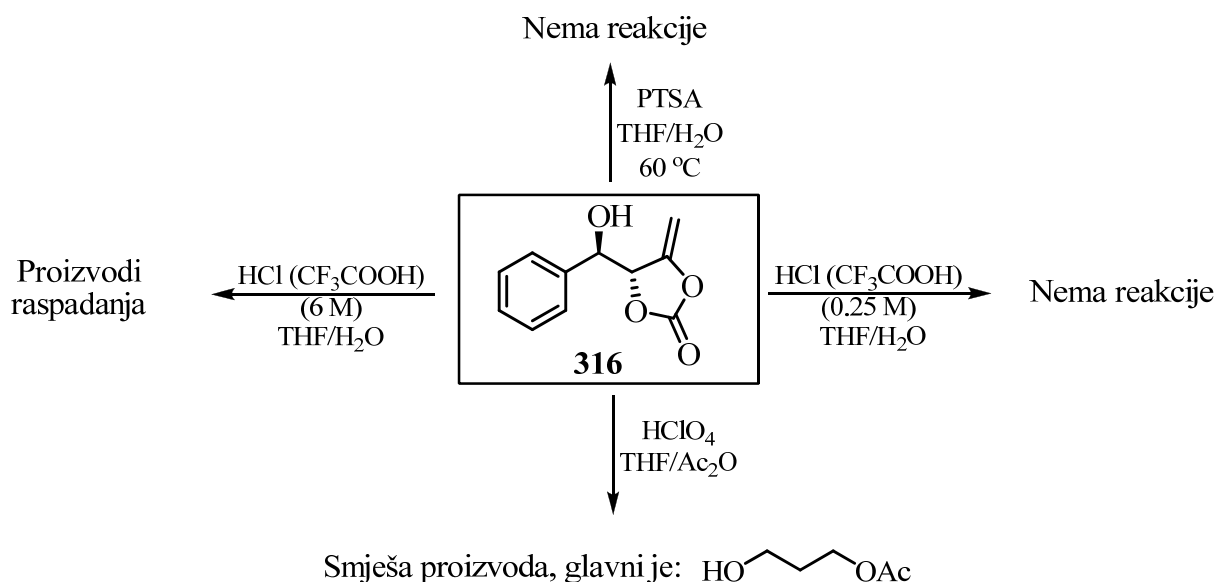
- deprotekciju enol-karbonata do keto-diola;
- prevođenje enol-karbonata u druge korisne sintetičke prekursore.

3.3.1. Deprotekcija enol-karbonata

3.3.1.1. Pokušaji deprotekcije u kiseloj i baznoj sredini

U cilju deprotekcije enol-karbonata do keto-diola urađeno je više eksperimenata u kojima su korišćeni kako kiseli, tako i bazni reakcioni uslovi. U svim primjerima kao model-jedinjenje smo koristili 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on **316**.

Deprotekcija je najprije isprobana pod kiselim uslovima (*Shema 108*).



Shema 108

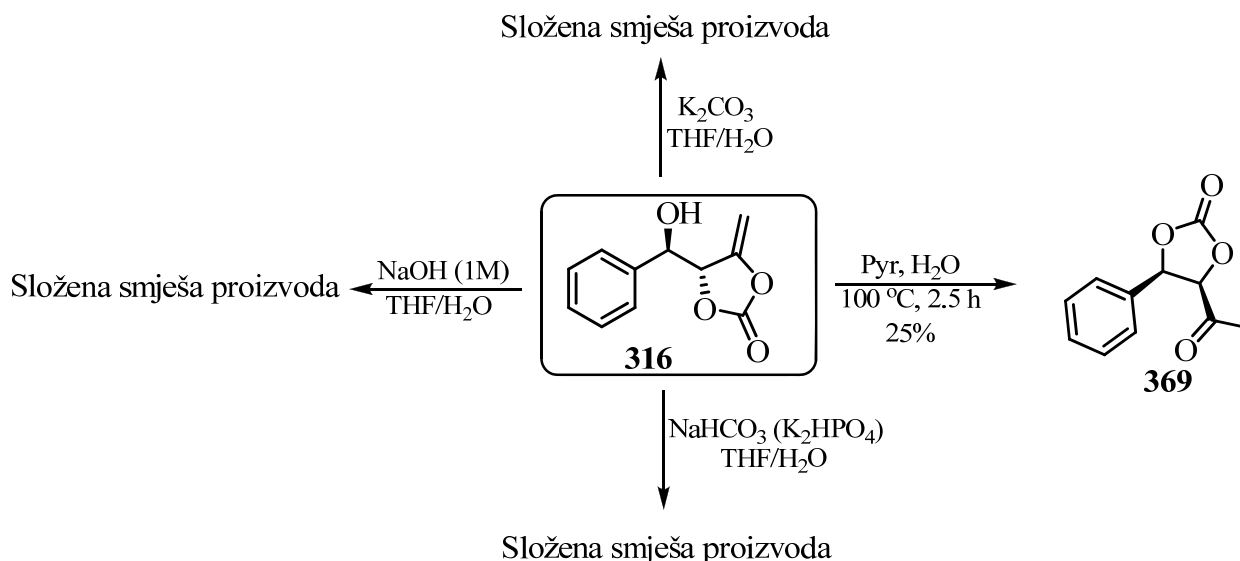
U prvoj reakciji smo ispitali dejstvo rastvora hlorovodonične kiseline (0.25 M) na enol-karbonat **316**, u THF-u kao rastvaraču. Tok reakcije je praćen tankoslojnom hromatografijom i u toku 24 časa nije dolazilo do reakcije – u reakcionoj smješi je bio prisutan samo polazni karbonat. Nakon toga smo sukcesivno povišavali koncentraciju kiseline, tako što smo u reakcionu smješu na svakih 15 minuta dodavali po 100 μ L koncentrovane HCl. TLC-analizom nijesmo uočili nastajanje proizvoda sve do momenta dok nije postignuta tolika koncentracija kiseline da se karbonat **316** raspao (~ 6 M HCl). Na isti način smo proučavali reakciju 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona

316 sa 0.25 M rastvorom trifluorsirćetne kiseline, pri čemu je ishod bio identičan kao i u slučaju HCl – pri nižim koncentracijama trifluorsirćetne kiseline nije dolazilo do reakcije, dok su prilikom povećanja koncentracije kiseline na vrijednost od oko 6 mol/dm³ uočeni proizvodi dekompozicije karbonata.

Sledeći korak je bio upotreba perhloratne kiseline, koju smo dodali u rastvor karbonata **316** u smješi THF-a i acetanhidrida. Pod ovakvim uslovima došlo je do brzog nestajanja enol-karbonata **316** i nastanka većeg broja proizvoda, od kojih je jedan dominirao. On je odvojen, prečišćen i okarakterisan, pri čemu je na osnovu ¹H NMR spektra zaključeno da je riječ o proizvodu otvaranja tetrahidrofuranskog prstena, a ne karbonata (*Shema 108*).

Pošto su se ovakvi uslovi pokazali kao neodgovarajući, odlučili smo se za varijantu upotrebe *p*-toluensulfonske kiseline u smješi vode i THF-a, na sobnoj temperaturi. Kako ni nakon 6 časova nije dolazilo do reakcije, smještu smo zagrijali na 60 °C, ali ni tada nije došlo do građenja deprotektovanog proizvoda.

Nakon neuspjeha sa kiselinama, odlučili smo da ispitamo mogućnost deprotekcije enol-karbonata pod baznim uslovima (*Shema 109*).



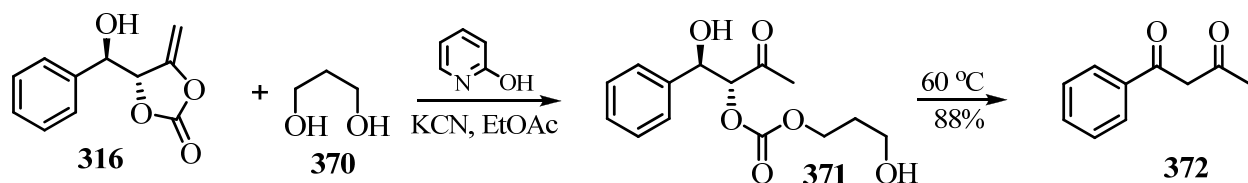
Shema 109

U prvom eksperimentu, enol-karbonat **316**, rastvoren u THF-u, tretiran je 1M vodenim rastvorom natrijum-hidroksida. Vrlo brzo je došlo do iščezavanja enol-karbonata, ali i do nastajanja složene smješe proizvoda, koju dalje nijesmo prečišćavali. Identičnu situaciju imali smo prilikom korišćenja slabije baze, kalijum-karbonata u smješi vode i THF-a. Ni upotreba metanola umjesto vode kao rastvarača nije dala očekivani rezultat. Korišćenje još slabijih baza (poput NaHCO₃ i K₂HPO₄ u smješi THF/voda) imalo je isti efekat – nastajanje kompleksne smješe proizvoda.

U reakciji karbonata **316** sa organskim bazama dobijen je proizvod **369**. Naime, zagrijavanjem smješe, koja se sastojala od enol-karbonata **316**, piridina i vode u toku 2.5 časa, dolazilo je do nastajanja proizvoda **369**, koji je rezultat bazno-katalizovanog premještanja cikličnog nezasićenog enol-karbonata u ciklični zasićeni karbonat (koji predstavlja još jednu zaštićenu formu keto-diola, o čemu će više riječi biti u odjeljku 3.4.). Proizvod je dobijen u niskom prinosu.

Iz dosadašnjih eksperimenata zaključili smo da je evidentna prilična stabilnost enol-karbonata prema kiselinama, dok u baznim uslovima dolazi do njihovog razlaganja. Što je baza jača, u smješi je nastajalo više proizvoda dekompozicije polaznog karbonata, koje je praktično vrlo teško razdvojiti. Međutim, korišćenjem organskih baza, dolazilo je do građenja jednog proizvoda, ali ne keto-diola, već zasićenog karbonata.

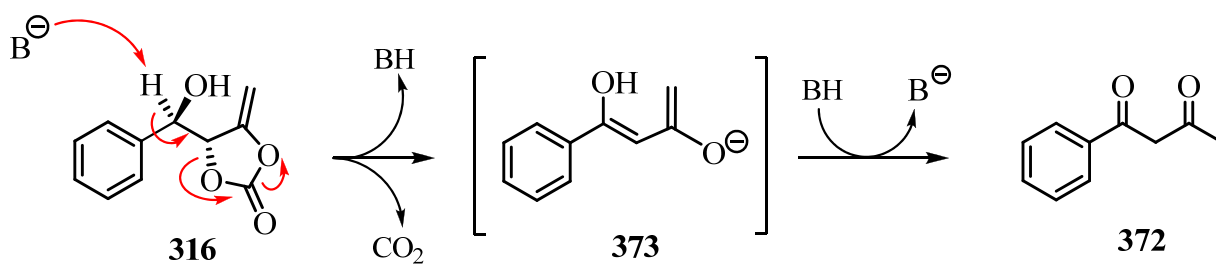
Dalja ispitivanja su se temeljila na pokušaju derivatizacije enol-karbonata **316** u aciklični karbonat **371** pomoću 1,3-propandiola **370**, iz koga bi termičkom eliminacijom očekivali dobijanje keto-diola. Međutim, pod primijenjenim uslovima kao jedini proizvod je izolovan 1,3-diketon **372** u prinosu od 88%. Prepostavili smo da diketon **372** nastaje dekarboksilacijom prekursora **371** pod primijenjenim eksperimentalnim uslovima (*Shema 110*).¹⁵⁷



Shema 110

Ni upotreba metanola umjesto 1,3-propandiola nije doprinijela formiranju željenog proizvoda, već je i u tom slučaju izolovan samo diketon, dok izvođenje reakcije na sobnoj temperaturi nije rezultovalo dobijanjem proizvoda.

Međutim, kako proizvod **371** nije bilo moguće izolovati, pretpostavili smo još jedan mogući mehanizam, gdje najprije dolazi do bazno-katalizovane dekarboksilacije polaznog enol-karbonata **316**, na račun čega se, preko enolatnog intermedijera **373**, gradi diketon **372** (*Shema 111*).



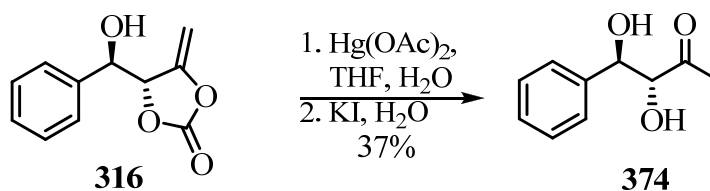
Shema 111

Kako ni za jedan od predloženih mehanizama nemamo eksperimentalne dokaze, precizno mehanističko objašnjenje nastajanja proizvoda **372** u ovoj reakciji ostaje u domenu spekulativnih pretpostavki.

3.3.1.2. Deprotekcija enol-karbonata u prisustvu živinih soli

Posle neuspjeha u pokušajima kiselno- i bazno-katalizovane deprotekcije enol-karbonata, odlučili smo da promijenimo pristup i da reakciju deprotekcije enol-karbonata izvršimo pomoću živinih soli. U literaturi su opisane i odavno su poznate reakcije deprotekcije enol-etara u prisustvu živinih soli, pri čemu se dobijaju odgovarajući ketoni.¹⁵⁸ Vođeni tom logikom, pokušali smo da izvedemo reakciju između 4-(hidroksi(fenilmetil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **316** i živa(II)-acetata u vodenom THF-u. U početku nije dolazilo do reakcije, pa je smješa ostavljena da se miješa u toku 12 časova na sobnoj

temperaturi. Po isteku tog perioda, na osnovu tankoslojne hromatografije smo zaključili da polazni karbonat više nije bio prisutan u reakcionoj smješi. Nakon tretmana hladnim vodenim rastvorom kalijum-jodida i obrade etrom, sirova supstanca je prečišćena hromatografijom i dobili smo proizvod, za koji je spektroskopskim analizama utvrđeno da jeste očekivani *anti*-3,4-dihidroksi-4-fenilbutan-2-on **374** (Shema 112).



Shema 112

Ovaj rezultat je bio ohrabrujući. S obzirom na relativno nizak prinos proizvoda **374** u ovoj reakciji, pokušali smo da optimizujemo reakcione uslove upotrebom živa(II)-nitrata umjesto acetata. Na taj način smo uspjeli da dobijemo α,β -dihidroksiketone **374** u prinosu od 65%, pri čemu je sama konverzija polaznog karbonata **316** bila gotova za svega 5 minuta. Dodatnu optimizaciju reakcionih uslova pokušali smo da postignemo promjenom jedinog parametra koji nam je preostao: organskog rastvarača, dok smo vodu zadržali u svim primjerima (u eksperimentima je odnos voda : organski rastvarač iznosio 1:3 v/v). Rezultati su prikazani u *Tabeli 7*.

Tabela 7: Deprotekcija enol-karbonata **316** pomoću živa(II)-nitrata u različitim rastvaračima

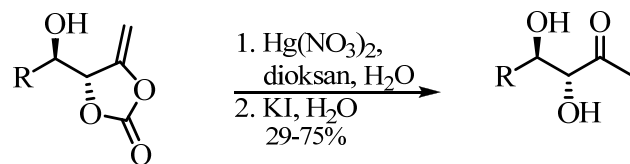
Rastvarač	Prinos
CH ₃ CN	60%
MeO-CH ₂ CH ₂ -OMe	65%
THF	65%
1,4-dioksan	67%

Analizom dobijenih eksperimentalnih rezultata postaje očigledno da sam rastvarač ne utiče značajnije na prinos proizvoda deprotekcije, posebno ne u onoj mjeri u kojoj utiče odabrana so. Kao što se vidi iz *Tabele 7*, smješa dioksana i vode se pokazala kao najbolja kombinacija za ove reakcije.

Pod ovim, optimizovanim uslovima, uradili smo seriju eksperimenata sa različitim enol-karbonatima (kako aromatičnim tako i alifatičnim), a rezultati su prikazani u *Tabeli 8*.

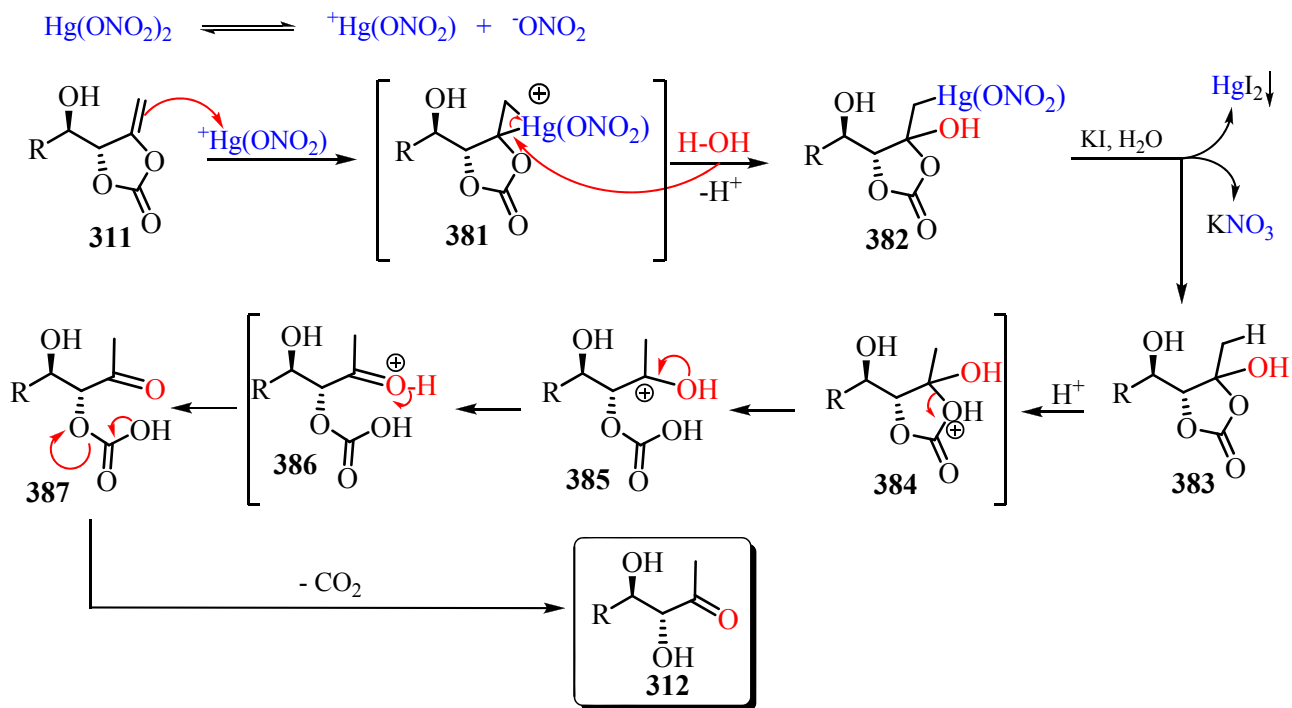
Uvidom u *Tabelu 8* zapaža se da se kao glavni diastereoizmer dobija *anti*- (osim u slučaju keto-diola **380**, gdje nastaje ekvimolarna smješa *syn*- i *anti*-izomera). Takav rezultat je i očekivan, s obzirom na to da smo reakciju deprotekcije izvodili sa smješom diastereoizomera, koju smo dobili Barbier-ovom reakcijom odgovarajućeg aldehida i reagensa **300**. Odnos *anti/syn*-keto-diola je gotovo identičan u skoro svim urađenim primjerima kao i odnos *anti/syn*-enol-karbonata (*Tabele 4* i *5*), sa kojima je rađena deprotekcija, što pokazuje da ne dolazi do epimerizacije pod primijenjenim eksperimentalnim uslovima.

Tabela 8: Deprotekcija enol-karbonata pomoću živa(II)-nitrata u smješi dioksana i vode



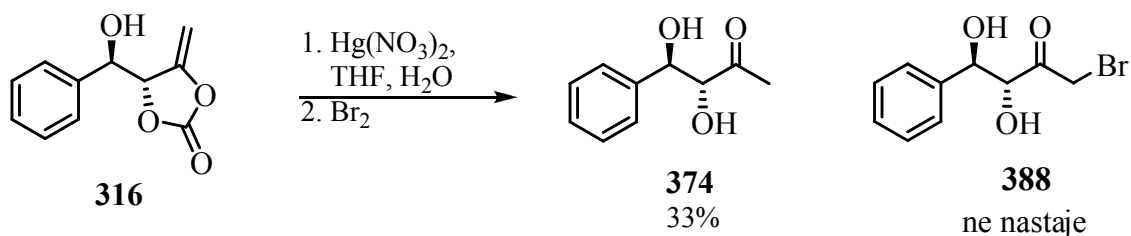
	Proizvod	Prinos	Anti:syn
1.	 374	67%	12:1
2.	 375	64%	10:1
3.	 376	49%	6.4:1
4.	 377	75%	7.7:1
5.	 378	52%	Samo <i>anti</i>
6.	 379	67%	Samo <i>anti</i>
7.	 380	29%	1:1

Pretpostavljeni mehanizam deprotekcije enol-karbonata pomoću živa(II)-nitrata obuhvata reakciju oksimerkurovanja enol-karbonata **311**, praćenu kiselo-katalizovanom hidrolizom hemiacetala **383**, za kojom slijedi dekarboksilacija, kako je prikazano na *Shemi 113*. Naime, dejstvom $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ na enol-karbonat **311** dolazi do oksimerkurovanja, pri čemu se formira ciklični merkurijum-jon **381**. Kao katjonska vrsta, on podliježe adiciji molekula vode, pri čemu se dobija dihidroksi-organoživino jedinjenje **382**. Dejstvom vodenog rastvora kalijum-jodida na organoživin intermedijer **382** dolazi do ireverzibilnog taloženja teško rastvornog živa(II)-jodida, a kao rezultat se dobija hemiacetal **383**. Pošto je sredina postala kisela, dolazi do hidrolize hemiacetala **383**, iz koga se preko nekoliko intermedijera (predstavljenih strukturama **384**, **385** i **386**) gradi keto-hidrogenkarbonat **387**, čijom dekarboksilacijom nastaje krajnji proizvod ovog procesa – α,β -dihidroksi-keton **312**.



Pored reduktivnog razlaganja organoživino jedinjenja (**382**) pomoću vodenog rastvora kalijum-jodida, namjeravali smo da ispitamo dejstvo broma na tu so. Naime, u

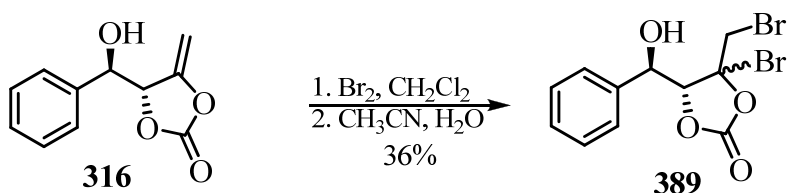
cilju dobijanja α -bromketo-diola **388**, koji sadrže definisane stereocentre i posjeduju izraženu reaktivnost, izvršili smo najprije reakciju supstrata **316** sa živa(II)-nitratom. Nakon nastajanja organoživinog jedinjenja **382**, u reakcionu smjesu smo dodali brom. Međutim, umjesto *anti*-2,3-dihidroksi-3-fenilpropanoil-bromida **388** izolovali smo samo *anti*-3,4-dihidroksi-4-fenilbutan-2-on **374** u skromnom prinosu (*Shema 114*).



Shema 114

Ovakav ishod reakcije upućuje na zaključak da nije došlo do adicije broma (čak i kada su dodata 3 ekvivalenta ovog reagens), pa je reakcija izvedena na isti način kao prethodno opisana, samo uz dodatak još 3 ekvivalenta KBr i upotrebom dioksana kao rastvarača umjesto THF-a. Rezultat je bio identičan kao u prethodnom slučaju, sa uporedivim prinosom proizvoda **374** (30%).

Na osnovu ovih eksperimenata smo zaključili da nije moguće dobiti brom-keton **388** dejstvom broma na intermedijernu živinu so. Zato smo reakciju bromovanja izveli direktno sa enol-karbonatom **316**, upotrebom rastvora broma (1 M u metilen-hloridu), u acetonitrilu. Međutim, u reakciji je jednostavno došlo do bromovanja dvostruke veze, pri čemu je dobijen dibromid **389**, u vidu ekvimolarne smješe diastereoizomera (*Shema 115*).



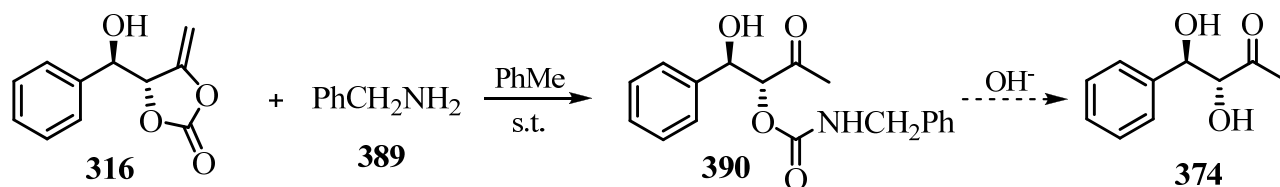
Shema 115

Pokušali smo da izvršimo reakciju hidrolize dibromida **389** do α -bromketo-diola **388** pomoću živa(II)-nitrata, ali je tom prilikom dobijena složena reakciona smješa.

Kada smo pokušali bromovanje enol-karbonata pomoću *N*-bromsukcinimida, do reakcije nije došlo, pa smo od ovakvog pristupa odustali.

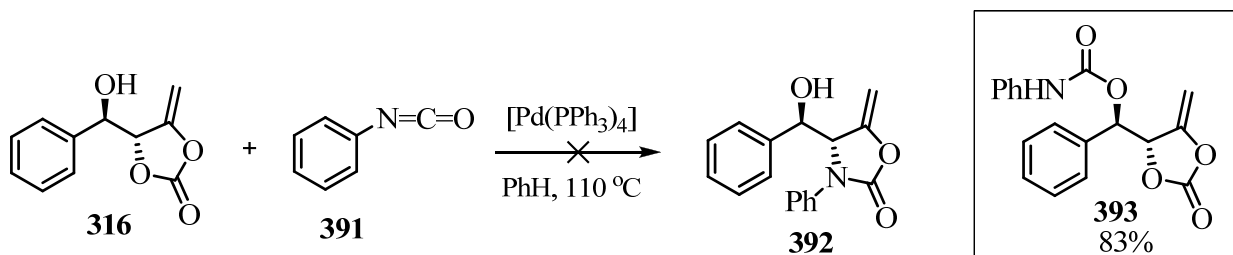
3.3.2. Pokušaji derivatizacije enol-karbonata

Karbamati se koriste kao zaštitne grupe kod amina i uklanjaju se relativno lako (zagrijavanjem sa alkoksidom, u alkoholu kao rastvaraču, npr.), pri čemu su prinosi deprotektovanog alkohola visoki. Ovdje bi, dakle, u dva koraka sinteze dobili željeni keto-diol **374**, polazeći od enol-karbonata **316** i benzil-amina **389**. U prvom koraku očekujemo dobijanje karbamata **390**, koji bi u baznoj sredini lako podlegao dekarbonilovanju i nagradio bi se proizvod **374** (*Shema 116*). Slična transformacija je opisana u literaturi.¹⁵⁹ Međutim, u reakciji karbonata **316** sa benzil-aminom nastaje dobijen je broj proizvoda.



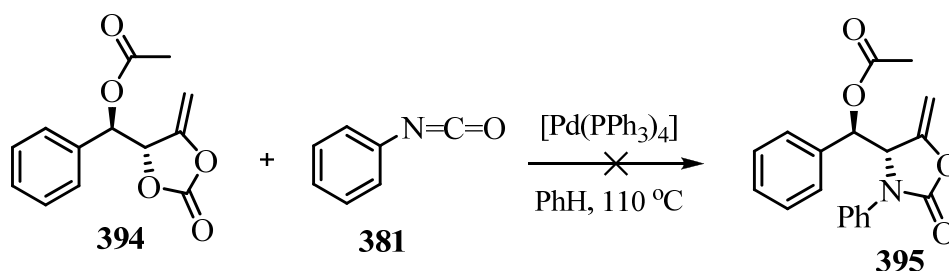
Shema 116

Pošto nijesmo imali uspjeha sa dobijanjem acikličnog karbamata, odlučili smo da isprobamo reakciju za dobijanje cikličnog (*Shema 117*).



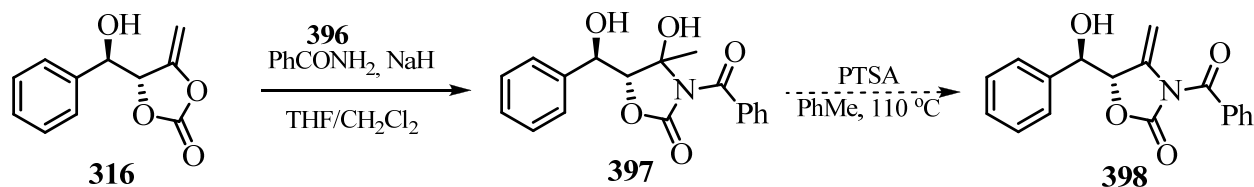
Shema 117

Ciklični karbonat **392** smo planirali da dobijemo koristeći dostupne literaturne podatke sa jedinjenjima koja su strukturno bliska našem enol-karbonatu.¹⁶⁰ Reakcija je obuhvatala tretiranje karbonata **316** fenil-izocijanatom **391** u prisustvu katalizatora na bazi paladijuma. Međutim, u reakciji nije došlo do nastajanja fenil-oksazolidinskog prstena, već se slobodna hidroksilna grupa enol-karbonata **316** adirala na fenil-izocijanat **391**, pri čemu je dobijen aciklični fenil-karbamat **393**. Zbog toga smo reakciju isprobali sa prekursorom **394**, kod koga je OH-grupa zaštićena u vidu acetata (*Shema 118*). Međutim, i nakon 24 časa u reakcionoj smješi je bio prisutan samo polazni enol-karbonat **394**, a do reakcije i nastajanja proizvoda **395** uopšte nije ni došlo.



Shema 118

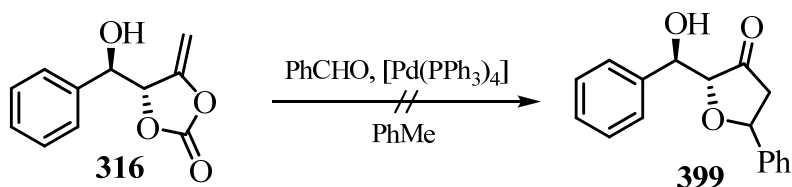
N-Aciloksazolidinoni su posebno zanimljivi sintetički prekursori, a u literaturi je dostupan metod njihovog jednostavnog dobijanja iz odgovarajućih enol-karbonata.¹⁶¹ Naime, u reakciji enol-karbonata **316** sa deprotonovanim benzamidom (dobijenim *in situ* dejstvom natrijum-hidrida na benzamid **396**) očekivali smo nastajanje hidroksilovanog oksazolidinona **397**, koji bi zagrijavanjem sa katalitičkom količinom *p*-toluensulfonske kiseline u toluenu trebalo da nagradi *N*-aciloksazolidinon **398** sa egzocikličnom dvostrukom vezom. (*Shema 119*).



Shema 119

Međutim, već prilikom prvog pokušaja nijesmo imali uspjeha, jer je odmah po dodatku natrijum-hidrida u rastvor enol-karbonata **319** dobijena kompleksna smješa proizvoda.

Enol-karbonati su, sa druge strane, korisni kao prekursori derivata dihidrofuranona. Naime, zagrijavanjem smješe enol-karbonata **316** i benzaldehida **6** u prisustvu Pd-kompleksa očekuje se eliminacija ugljen-dioksida i formiranje derivata furana **399**.¹⁶² Međutim, ni nakon zagrijavanja reakcione smješe u toku 24 časa nije došlo do nastajanja proizvoda – u smješi su bili prisutni samo polazni enol-karbonat **316** i benzaldehid **6** (*Shema 120*).



Shema 120

Ovim eksperimentom smo zaključili sva dalja ispitivanja mogućnosti derivatizacije enol-karbonata, uz činjenicu da prema većini primijenjenih reakcionih uslova i korišćenih reagenasa oni pokazuju priličnu stabilnost.

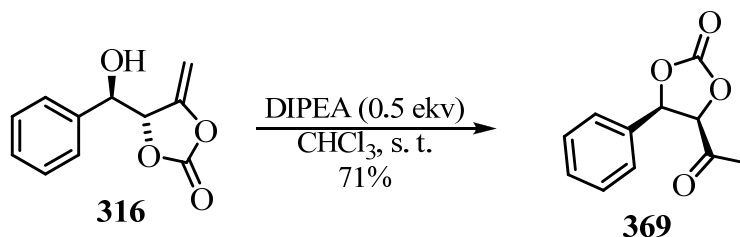
3.4. Izomerizacija enol-karbonata pomoću DIPEA

3.4.1. Dobijanje *cis*- i *trans*-zasićenih cikličnih karbonata

Prilikom pokušaja deprotekcije enol-karbonata **316** pomoću piridina dobijen je proizvod **369** u prinosu od 25% (*Shema 109*). Inače, ovi karbonati su još jedna zaštićena forma α,β -dihidroksiketona, pa su samim tim korisni sintetički prekursori. Stoga smo postavili sebi zadatak da optimizujemo uslove kako bi se ova transformacija ostvarila na sintetički koristan način i u visokom prinosu.

Optimizaciju reakcionih uslova smo najprije vodili u smjeru zamjene baze. Umjesto piridina (koji je slaba organska baza, $pK_b = 8.75$), upotrijebili smo *N,N*-diizopropiletilamin (DIPEA, Hünig-ova baza, $pK_b = 2.6$), koji spada u dobre nenukleofilne organske baze.

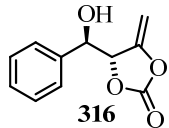
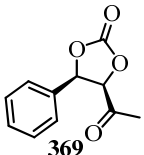
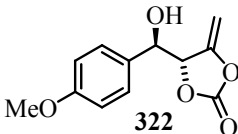
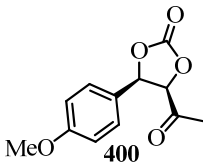
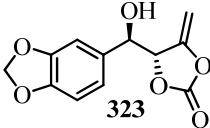
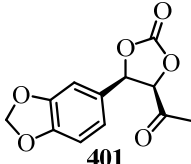
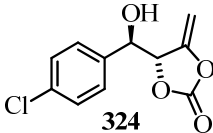
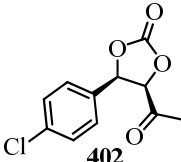
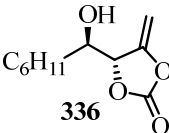
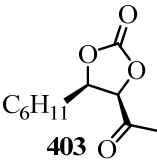
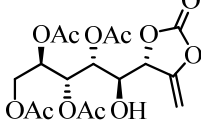
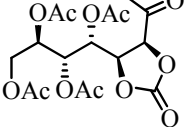
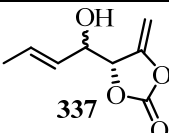
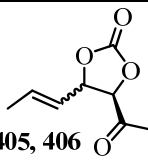
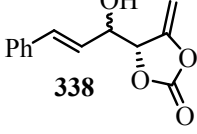
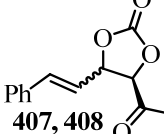
I zaista, već u prvoj ispitanoj reakciji, nakon dodatka svega 0.5 ekvivalenta DIPEA u rastvor 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **316** i hloroforma, pod blagim reakcionim uslovima, dobili smo premješteni karbonat u prinosu od 71% (*Shema 121*).



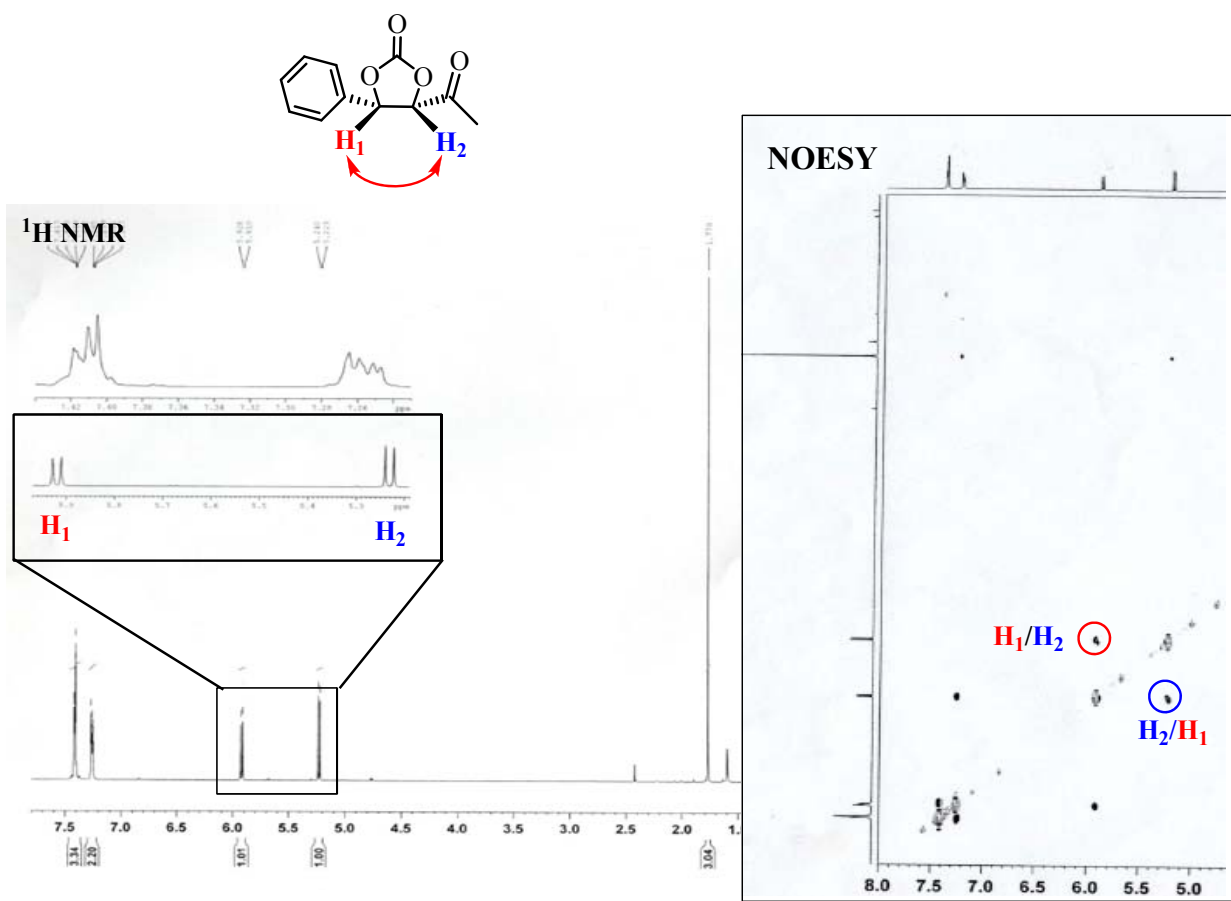
Shema 121

Reakcija je izvedena sa još nekoliko enol-karbonata. Vrijeme ovih reakcija je iznosilo od 45 min do 3 časa. Rezultati eksperimenata su prikazani u *Tabeli 9*. Kao što se iz *Tabele 9* vidi, većina ispitanih enol-karbonata u reakciji sa bazom stereoselektivno gradi *cis*-zasićene karbonate u prinosu od 53 do 75%. Izuzetak predstavljaju nezasićeni prekursori **337** i **338**, koji pod ovakvim eksperimentalnim uslovima daju ekvimolarnu smještu *cis/trans*-izomera (**405** i **406**, odnosno **407** i **408**).

Tabela 9: Izomerizacija enol-karbonata nakon dodatka 0.5 ekvivalenata baze

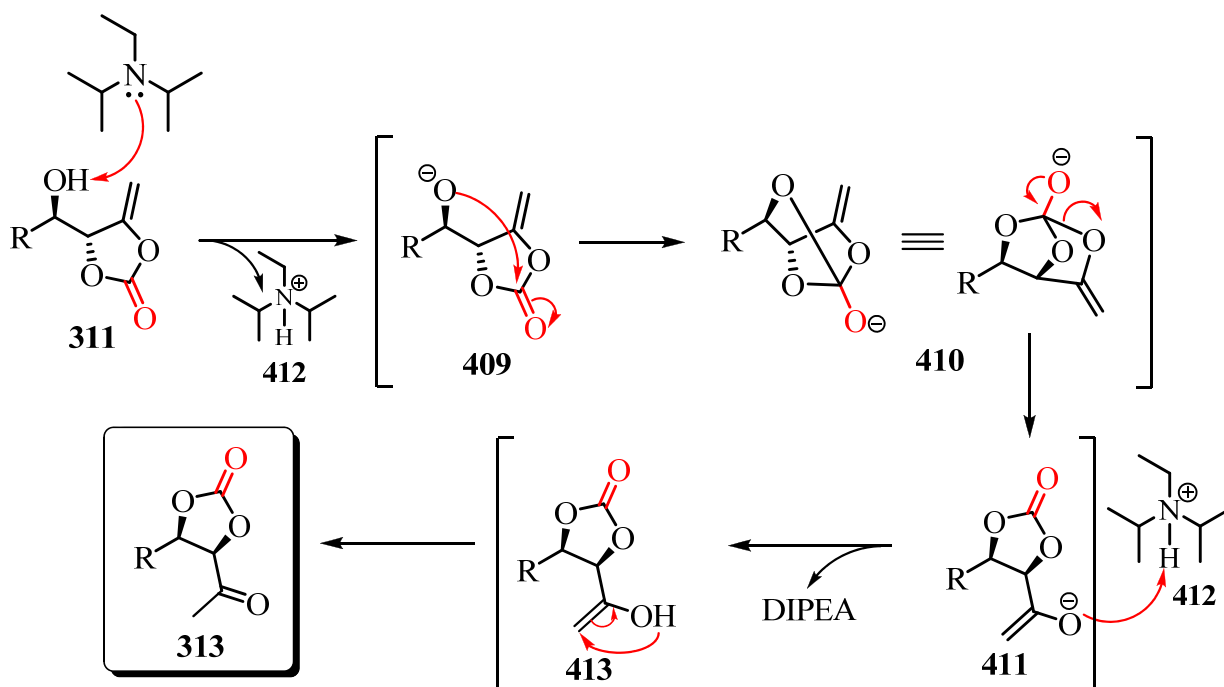
Enol-karbonat	Proizvod	Prinos (vrijeme)
 <p>316</p>	 <p>369</p>	<p>71% (45 min)</p>
 <p>322</p>	 <p>400</p>	<p>56% (3 h)</p>
 <p>323</p>	 <p>401</p>	<p>53% (3 h)</p>
 <p>324</p>	 <p>402</p>	<p>63% (2 h)</p>
 <p>336</p>	 <p>403</p>	<p>59% (45 min)</p>
 <p>349</p>	 <p>404</p>	<p>75% (3 h)</p>
 <p>337</p>	 <p>405, 406</p>	<p>90% (<i>cis/trans</i>=1.3:1) (2.5 h)</p>
 <p>338</p>	 <p>407, 408</p>	<p>79% (<i>cis/trans</i>=1:1) (45 min)</p>

Relativna stereochemija dobijenih karbonata utvrđena je odgovarajućom korelacijom između dioksolanonskih protona, koja se uočava u NOESY spektru (Slika 12).



Slika 12

Pretpostavljeni mehanizam ove transformacije prikazan je *Shemom 122*. Najprije dolazi do deprotonovanja hidroksilne grupe iz enol-karbonata (**370**) pomoću baze, pri čemu nastaje alkoksid tipa **409**. On je dovoljno nukleofilan da može intramolekularno da napadne karbonilni ugljenikov atom, pri čemu se gradi intermedijer tipa **410**. U narednom koraku dolazi do istovremenog raskidanja veze karbonilnog ugljenika sa susjednim kiseonikom (koja je postojala u polaznom jedinjenju), pri čemu nastaje premješteni enolatni anjon tipa **411**. Protonovanjem enolatnog anjona konjugovanom kiselinom **412**, vrši se regeneracija baze i nastaje enol (**413**), koji tautomerizuje do krajnjeg zasićenog cikličnog karbonata tipa **313** (*Shema 122*).

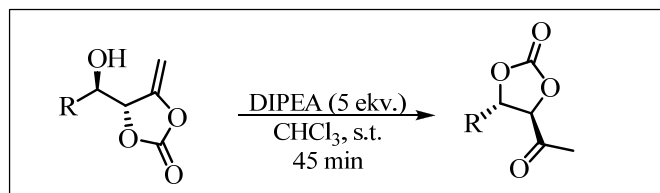


Shema 122

U toku reakcije izomerizacije 4-((4-hlorfenil)(hidroksimetil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **296** uočena je jedna zanimljivost – kada smo dodali više od 0.5 mol-ekvivalenta baze, dobili smo smještu *cis*-(**402**) i *trans*-izomera **416**, dok prilikom dodavanja 5 ekvivalenata DIPEA nastaju isključivo *trans*-karbonati. Prepostavili smo da se inicijalno nastali *cis*-karbonat u prisustvu viška baze izomerizuje u termodinamički stabilniji *trans*-oblik. Ovo nam je pružilo nadu u mogućnost diastereodivergentne sinteze, gdje bismo mogli kontrolisati stereoselektivnost reakcije premještanja količinom dodate baze i na taj način mogli da selektivno dobijemo *syn*- ili *anti*-aldol hidroksiacetona, zaštićen u obliku cikličnog karbonata. Međutim, produženo vrijeme reakcije usled prisustva veće količine baze vodilo je nastajanju više proizvoda (nekad i smješe *cis*- i *trans*-izomera).

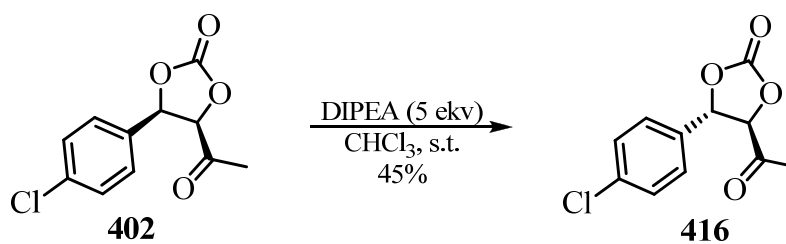
Pod ovim eksperimentalnim uslovima, reakcija izomerizacije je mogla biti izvedena na sintetički uspješan način samo na malom broju supstrata, koji su prikazani u *Tabeli 10*. U ostalim ispitanim slučajevima dolazilo je do nastajanja složenih reakcionih smješa.

Tabela 10: Izomerizacija enol-karbonata dodatkom 5 ekvivalenata baze



Enol-karbonat	Proizvod	Prinos
<p>323</p>	<p>414</p>	50%
<p>322</p>	<p>415</p>	28%
<p>324</p>	<p>416</p>	60%

U reakciji *cis*-premještenih karbonata sa 5 ekvivalenata DIPEA dolazilo je do građenja odgovarajućih *trans*-izomera u toku 30 minuta (Shema 123).

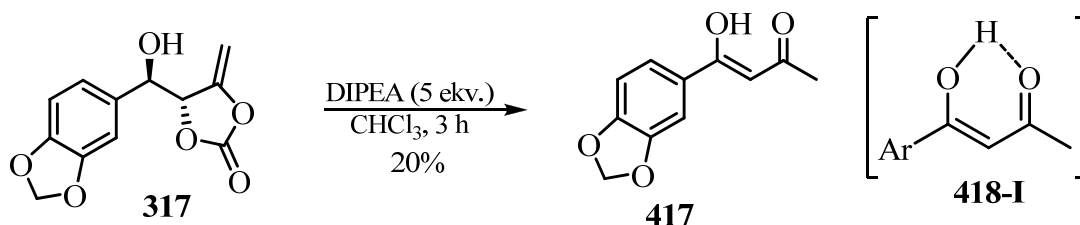


Shema 123

Struktura jedinjenja **416** potvrđena je pomoću NOESY eksperimenata: u NOESY spektru ovakvih jedinjenja nije uočeno postojanje odgovarajuće korelacije između protona na prstenu (kao što je to bio slučaj kod *cis*-izomera, *slika 12*), na osnovu čega je zaključeno da je riječ o *trans*-izomerima.

3.4.2. Dobijanje proizvoda eliminacije pod baznim uslovima

Kao što je rečeno u prethodnom odjeljku, diastereodivergentnu sintezu *cis*- odnosno *trans*-zasićenog karbonata prostom promjenom koncentracije baze nijesmo uspjeli da ostvarimo. Štaviše, u toku tih eksperimenata smo uočili da je, ukoliko se vrijeme reakcije produži na nekoliko sati (više od 3 časa), dolazilo do formiranja jedinjenja **417**, koje ima veliku *R_f*-vrijednost (*R_f* = 0.9) i veoma je nepolarano (eluent: 20% EtOAc u petroletru). Proizvod je dobijen u prinosu od 20% (*Shema 124*).

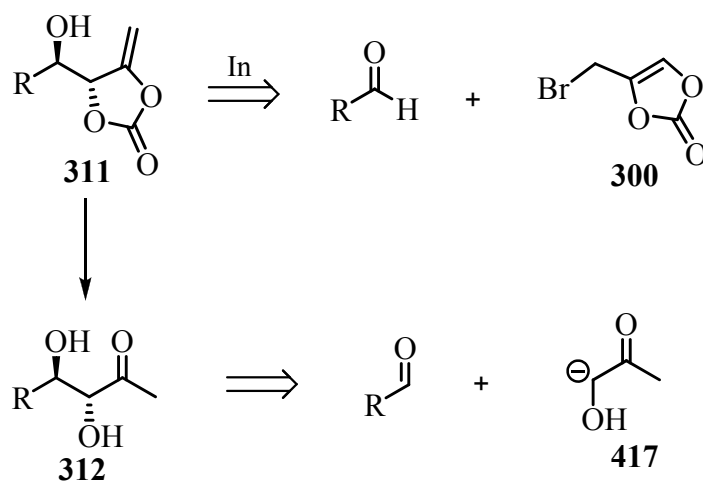


Shema 124

Proizvod **417** nastaje i kada se rastvor *trans*-4-acetil-5-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-1,3-dioksolan-2-ona **317** tretira sa više od 5 ekvivalenata DIPEA. Zastupljen je u obliku enola koji je stabilizovan intramolekulskom vodoničnom vezom (**418-I**, *Shema 124*). Struktura mu je utvrđena spektroskopski i upoređena sa literturnim podacima.¹⁶³ U ¹H NMR spektru nije uočeno prisustvo drugog tautomera (diketona). Prisustvo ovakvog tipa jedinjenja je potvrđeno i u drugim slučajevima gdje je korišćena veća količina baze, ali je ovo jedini preparativno urađeni primjer, u cilju određivanja strukture proizvoda eliminacije.

3.5. 4-(Brometil)-1,3-dioksol-2-on kao sintetički ekvivalent hidroksiacetonskog enolata

Kako se prilikom Barbier-ove reakcije aldehida i bromkarbonata **300** dobijaju ciklični enol-karbonati, da se zaključiti da je 4-(brometil)-1,3-dioksol-2-on sintetički ekvivalent hidroksiacetonskog enolata **417** (*Shema 125*).



Shema 125

Enolat hidroksiacetona se teško dobija pri klasičnim uslovima aldolne reakcije (pošto je veoma bazan i nukleofilan radije će stupiti u reakcije samokondenzacije nego u reakciju sa molekulom akceptora). Organokataliza je donekle rešenje za ovaj problem: List je prvi put opisao korišćenje prirodnog *L*-prolina za katalizu asimetrične sinteze *anti*-diola,¹⁶⁴ što je postupak komplementaran Sharpless-ovom AD-procesu. Prvi put je upotrijebljen nezaštićeni hidroksiaceton **306** kao donor u jednoj neenzimskoj reakciji. Primjenom organokatalitičkih reakcija, *anti*-diastereoizomeri su dobijeni u visokim prinosima i sa visokim stepenom optičke čistoće, ali je u velikom broju slučajeva diastereoselektivnost reakcija bila nezadovoljavajuća.

Na taj način, reagens **300** i procedura koju smo opisali dobijaju na značaju, kako zbog visoke kontrole diastereoselektivnosti u većini slučajeva tako i zbog jednostavnosti eksperimentalnog postupka prilikom izvođenja same reakcije. Prema navedenim rezultatima, može se zaključiti da je reakcija koju smo ispitali opšteg tipa, pri čemu se kao akseptori mogu koristiti i aromatični i alifatični aldehidi. Blagi reakcioni uslovi omogućavaju da se reakcija uspješno izvrši i sa osjetljivim aldehydima, kakvi su enali (**332** i **333**) ili aldehydima sklonim polimerizaciji i osjetljivim na kiseline (**334**).

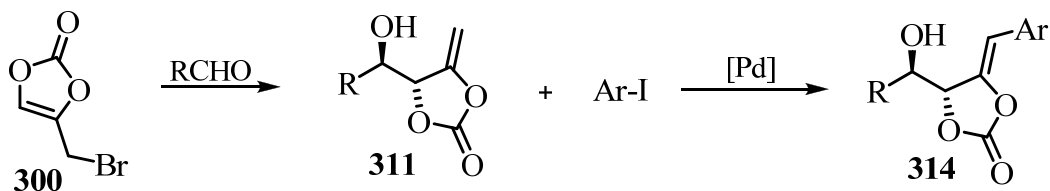
Pored aldehida, reakcija alilovanja je izvršena i sa cikloheksanonom **4** i metil-piruvatom **341** (metil-piruvat je koji je vrlo specifičan supstrat koji, kao elektron-deficitaran, ima osobine veoma bliske aldehydima). Željeni proizvodi su dobijeni u dobrom prinosu.

Osim indijuma, ove reakcije se sa nešto manje uspjeha mogu izvršiti uz korišćenje jeftinijeg i dostupnijeg cinka.

3.6. Heck-ova reakcija sa enol-karbonatima

Osim deprotekcije i izomerizacije Barbier-ovih proizvoda, željeli smo da ispitamo i neke druge potencijalne transformacije dobijenih enol-karbonata.

Proizvodi Barbier-ove reakcije 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** sa karbonilnim jedinjenjima posjeduju egzo-metilensku dvostruku vezu, što predstavlja motiv za primjenu u reakcijama stvaranja veze ugljenik-ugljenik. Uvođenje supstituenata u ovaj položaj umnogome bi proširilo sintetičku primjenljivost reakcije alilovanja, jer bi na taj način bilo moguće dobiti seriju proizvoda, a ne samo proizvode aldolne reakcije sa hidroksiacetonom. U tom cilju, najprije smo razmotrili Heck-ovu reakciju. Razlog više za ovakav izbor su i blagi reakcioni uslovi, koji su karakteristični za tu transformaciju. Ukoliko bi željeni proizvodi tipa **314** nastali, značaj naše reakcije, kao i samog reagensa, značajno bi porasli. Naime, na taj način bismo dobili jedinjenja koja su formalni proizvodi alilovanja supstituisanih hidroksiacetona i aldehida. Drugim riječima, sam 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** bi ujedno postao sintetički ekvivalent svih dobijenih proizvoda. Umjesto da za svaku hidroksi-ketonsku jedinicu sintetišemo posebne derivate bromkarbonata, jednostavno bismo Heck-ovom reakcijom mogli derivatizovati alilovane proizvode (*Shema 126*).



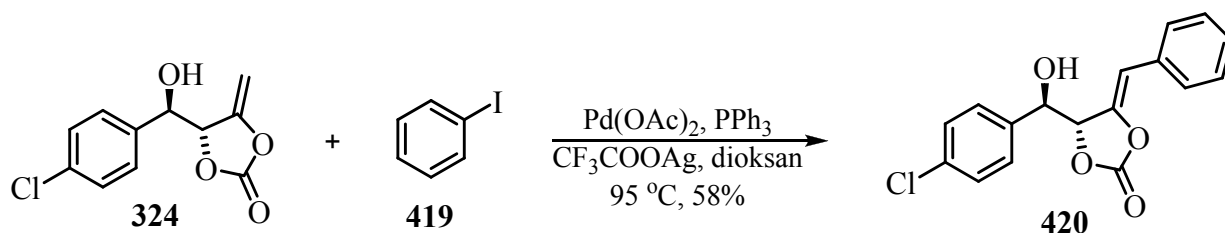
Shema 126

3.6.1. Heck-ova reakcija enol-karbonata sa aril-jodidima i optimizacija reakcionih uslova

Heck-ova reakcija najbolje se vrši sa monosupstituisanim i 1,1-disupstituisanim alkenima, dok su 1,2-disupstituisani alkeni zbog male relativne brzine reakcije znatno rjeđe korišćeni.¹⁶⁶ Prilikom razmatranja uslova pod kojima bismo izvodili Heck-ovu reakciju, uočili smo jedan praktičan problem. Poznato je, naime, da se Heck-ova reakcija najčešće vrši u prisustvu baza. Pokazali smo da pod baznim uslovima dolazi do izomerizacije enol-karbonata u zasićeni ciklični karbonat (odjeljak 3.4.), a sama reakcija izomerizacije je brža u odnosu na reakciju građenja nove C-C veze. To znači da se egzociklična dvostruka veza u baznoj sredini transformiše, pa se na taj način gubi strukturna jedinica koja je neophodna za Heck-ovu reakciju. Kada smo izveli reakciju kuplovanja enol-karbonata **316** sa *p*-jodanizolom **418** u prisustvu paladijum-acetata i trifenil-fosfina, u dioksanu kao rastvaraču i bez dodatka baze, do nastajanja željenog proizvoda nije dolazilo ni nakon 24 časa.

Uvidom u literaturu, naišli smo na podatak da je 2000. godine Dixneuf sa saradnicima opisao mogućnost izvođenja Heck-ove reakcije uz dodatak srebro-trifluoracetata.¹⁶⁷ Arilovani proizvodi su pod ovakvim uslovima dobijeni u dobrim prinosima. Ova reakcija je izvođena bez baze, pri čemu to nije uticalo na njen ishod. Upotreba srebrnih soli u Heck-ovoj reakciji je već odavno poznata i zasniva se na ireverzibilnoj izmjeni anjona, na račun građenja teško rastvornih halogenida srebra. To nam se učinilo kao moguće rješenje našeg problema, pa smo odlučili da primijenimo taj pristup.

U prvoj reakciji koristili smo 4-((4-hlorfenil(hidroksimetil)-5-metilen-1,3-dioksol-2-on **324**, a kao elektrofil jodbenzen **419**, u prisustvu paladijum-acetata, trifenil-fosfina i srebro-trifluoracetata, koji je sintetisan neposredno prije izvođenja reakcije prema literaturno dostupnoj proceduri.¹⁶⁸ Reakcija je bila uspješna i u prvom pokušaju smo dobili 58% arilovanog proizvoda **420** (*Shema 127*).



Shema 127

Rezultat reakcije je bio ohrabrujući, ali je proizvod dobijen u umjerenom prinosu. Zato smo izvršili optimizaciju reakcionih uslova primjenom različitih rastvarača i katalizatora. Rezultati tog dijela istraživanja su prikazani u *Tabeli 11*, a sve reakcije su izvedene sa 4-((4-hlorfenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-onom **324** i *p*-jod-anizolom **418**, kao reakcionim partnerima.

Tabela 11: Optimizacija uslova Heck-ove reakcije promjenom katalizatora, aditiva i rastvarača

Katalizator	Aditiv	Uslovi	Vrijeme reakcije	Prinos	Komentar
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3	CF_3COOAg	Dioksan, $95\text{ }^\circ\text{C}$	2.5 h	58%	/
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3	CF_3COOAg	DMF, $100\text{ }^\circ\text{C}$	2.5 h	22%	/
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3	CF_3COOAg	THF, $50\text{ }^\circ\text{C}$	4.0 h	/	Smješa proizvoda.
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3	CF_3COOAg	NMP, $95\text{ }^\circ\text{C}$	/	/	Nema reakcije.
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3	/	Dioksan, $95\text{ }^\circ\text{C}$	/	/	Nema reakcije
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3	/	MW, dioksan	30 min	/	Nema reakcije.
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3	CH_3COONa	MW, dioksan	30 min	/	Nema reakcije.
$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$	CF_3COOAg	Dioksan, $95\text{ }^\circ\text{C}$	4.0 h	/	Smješa proizvoda.
$[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, PPh_3	CF_3COOAg	Dioksan, $95\text{ }^\circ\text{C}$	5.0 h	/	Smješa proizvoda.

Korišćenjem dimetil-formamida kao rastvarača, dobijen je Heck-ov proizvod u skromnom prinosu (22%). Zamjenom DMF-a tetrahidrofuranom dobijena je smješa proizvoda, u kojoj je bio evidentan polazni enol-karbonat **324**. Kada je reakcija izvođena u zagrijanom NMP-u, do reakcije kuplovanja nije dolazilo.

Ispitali smo i različite paladijumove katalizatore. *Tetrakis*-trifenilfosfino-paladijum(0) jeste aktivna katalitička vrsta u našoj reakciji, ali smo pokazali da je najbolje kada se on generiše *in situ*, reakcijom paladijum-acetata i trifenil-fosfina. Dibenzilidenacetonski kompleksi paladijuma se nijesu pokazali kao dobar izbor za ovu transformaciju. Sa druge strane, prisustvo srebro-trifluoracetata se pokazalo kao esencijalno za uspjeh Heck-ove reakcije. Bez ove soli, do kuplovanja nije dolazilo ni pod termičkim ni pod uslovima mikrotalasnog zračenja.

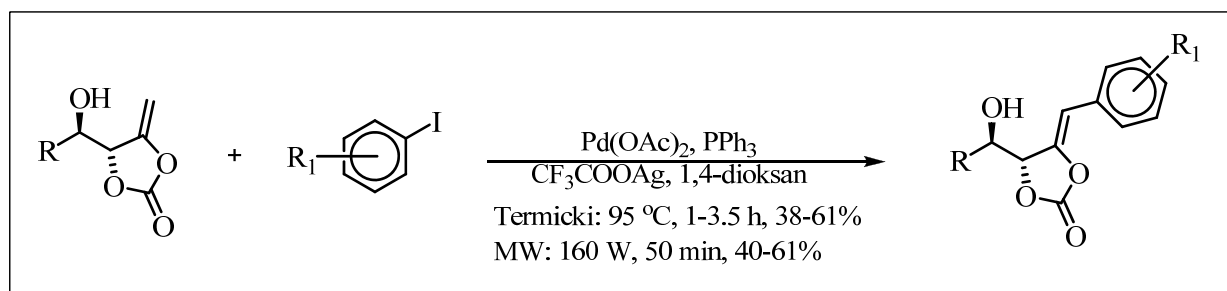
Na osnovu dobijenih rezultata smo zaključili da je najbolji rastvarač za termičke Heck-ove reakcije enol-karbonata i aril-jodida 1,4-dioksan zagrijan na 95 °C, u prisustvu srebro-trifluoracetata, dok se kao najbolji katalizator pokazao [Pd(PPh₃)₄], dobijen *in situ* u reakciji paladijum(II)-acetata i trifenil-fosfina. Vrijeme reakcije ne smije biti isuviše dugo (preko 4 časa), jer je nakon dužeg vremenskog perioda primijećeno nastajanje kompleksne smješa proizvoda, koju je praktično nemoguće prečistiti. U toku rada na ovim reakcijama, zapazili smo da i najmanje prisustvo vlage ili vazduha uništava katalizator i na taj način dovodi do prekida reakcije. Reakcije su izvođene pod strogo anhidrovanim uslovima, u atmosferi inertnog gasa, sa svježje destilovanim rastvaračem, a dodavanje reaktanata i katalizatora se uvijek izvodilo u jakoj struji inertnog gasa. Na osnovu izvedenih reakcija mogli smo zaključiti da je sama transformacija eksperimentalno zahtjevna, pri čemu prinosi dobijenih proizvoda nijesu bili visoki.

Poznato je da se Heck-ova reakcija može vršiti pod modifikovanim eksperimentalnim uslovima, a u te modifikacije spadaju i mikrotalasi. U literaturi je dostupan veći broj publikacija koje svjedoče o značajnom ubrzanju Heck-ove reakcije primjenom mikrotalasnog zračenja, pri čemu su proizvodi dobijeni u prinosima koji su slični ili čak bolji u odnosu na reakcije koje su izvođene konvencionalnim zagrijavanjem.¹⁶⁹ Izvođenje Heck-ove reakcije sa našim supstratima u mikrotalasnom reaktoru imalo je za posledicu skraćenje reakcionog vremena, ali i nešto viši prinos u odnosu na termičke

uslove. Reakcije su najprije izvođene u toku 5 minuta, ali smo primijetili da skoro polovina polaznog karbonata nije izreagovala. Nakon 10 minuta, oko 30% karbonata je bilo prisutno u smješi sa očekivanim proizvodom. Kada je vrijeme reakcije produženo na 20 minuta, bila je evidentna veoma mala količina polaznog karbonata u smješi, dok je proizvod Heck-ove reakcije bio dominantan. Međutim, identična situacija je bila evidentna i nakon 30 minuta ozračivanja mikrotalasima. Pretpostavili smo da je to posledica degradacije *in situ* generisanog $[Pd(PPh_3)_4]$ u uslovima mikrotalsnog zračenja. Problem smo pokušali da riješimo na sledeći način: na početku reakcije smo u reakcionu smještu dodali polovinu od ukupne količine paladijum-acetata i trifenil-fofsina, koja je potrebna za reakciju (oko 0.1 mol-ekvivalent). Nakon ozračivanja mikrotalasima u toku 30 minuta, u reakcionu smještu smo dodali preostalu količinu katalizatora i liganda i nastavili ozračivanje još 20 minuta. Ovakav postupak se pokazao kao dobar način rješavanja uočenog problema.

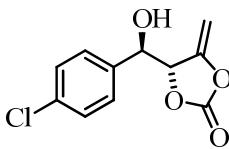
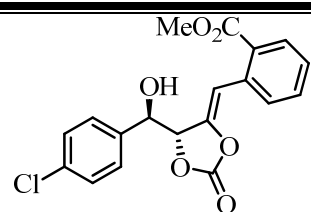
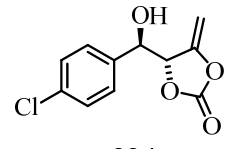
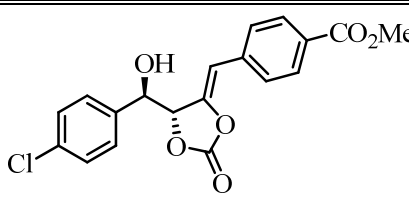
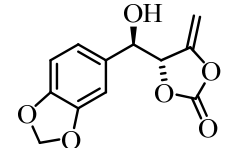
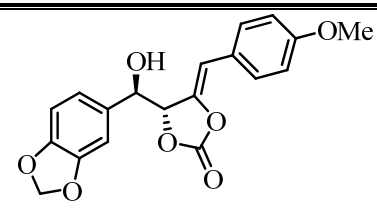
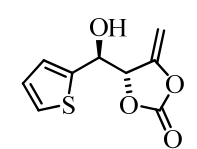
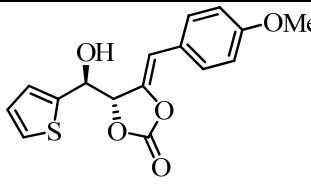
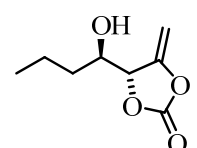
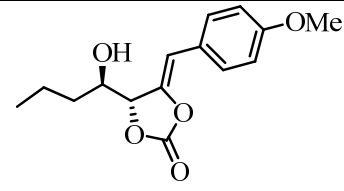
Reakciju smo izveli sa sedam različitih enol-karbonata, pod termičkim uslovima i u mikrotalasnom reaktoru, pri čemu smo koristili kako elektron-bogate (*p*-MeO-supstituisane) tako i elektron-deficitarne (*o*-CO₂Me, *p*-CO₂Me supstituisane) aril-jodide kao elektrofile za Heck-ovu reakciju. Od enol-karbonata su korišćeni oni koji sadrže aromatični ili heterociklični prsten ili alifatični niz.¹⁷⁰ U svim slučajevima su očekivani proizvodi dobijeni u umjerenim prinosima (*Tabela 12*). U eksperimentima sa mikrotalasima nijesmo uspjeli da poboljšamo prinose Heck-ovih proizvoda u nekoj većoj mjeri u odnosu na one koji su dobijeni termičkim putem.

Tabela 12: Heck-ova reakcija enol-karbonata sa različitim elektrofilima

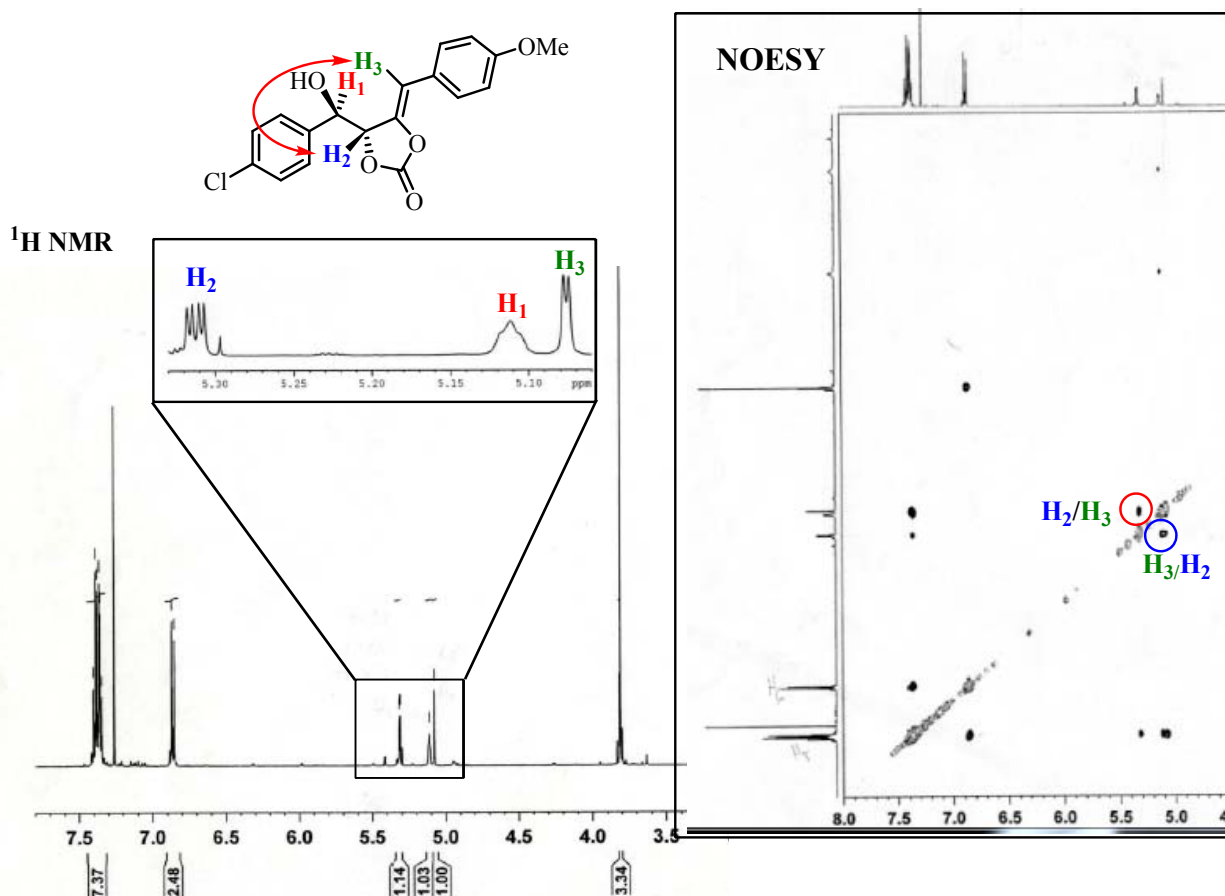


Enol-karbonat	R ₁	Proizvod	Prinosi	
			Termički (vrijeme)	Mikrotalasi
 324	H-	 420	58 % (2.5 h)	61 %
 316	<i>p</i> -MeO-	 423	51 % (3.0 h)	49 %
 324	<i>p</i> -MeO-	 424	55 % (3.0 h)	50 %

Tabela 12 (nastavak):

Enol-karbonat	R ₁	Proizvod	Prinosi	
			Termički (vrijeme)	Mikrotalasi
 <p>324</p>	<p><i>o</i>-MeO₂C-</p> <p>421</p>	 <p>425</p>	<p>50 % (3.0 h)</p>	<p>40 %</p>
 <p>324</p>	<p><i>p</i>-MeO₂C-</p> <p>422</p>	 <p>426</p>	<p>61 % (3.0 h)</p>	<p>46 %</p>
 <p>323</p>	<p><i>p</i>-MeO-</p> <p>418</p>	 <p>427</p>	<p>53 % (1.0 h)</p>	<p>40 %</p>
 <p>327</p>	<p><i>p</i>-MeO-</p> <p>418</p>	 <p>428</p>	<p>53 % (2.5 h)</p>	<p>47 %</p>
 <p>335</p>	<p><i>p</i>-MeO-</p> <p>418</p>	 <p>429</p>	<p>38 % (3.5 h)</p>	<p>40 %</p>

Reakcija je stereoselektivna, pri čemu se isključivo dobijaju Z-izomeri, što se može zaključiti na osnovu odgovarajućih korelacija između dioksolanskog protona (H_2) i protona sa dvostruke veze (H_3) u NOESY spektru (Slika 13).

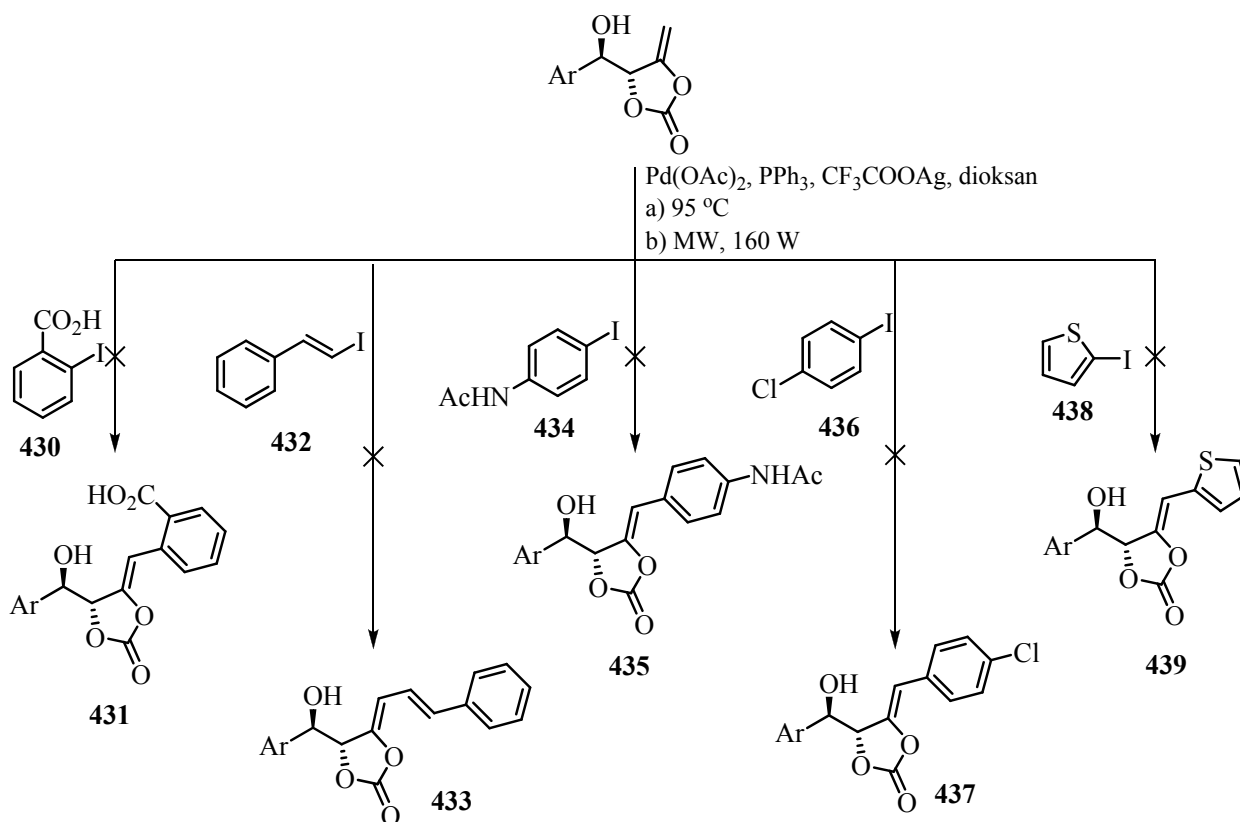


Slika 13

Proizvodi Heck-ove reakcije su stabilni u prisustvu 2 M rastvora hloridne kiseline. Tek kada se koncentracija kiseline poveća na 5 M, uočavaju se proizvodi dekompozicije. Proizvodi se bez poteškoća mogu prečišćavati hromatografijom na koloni silika-gela (izuzetak od ovog pravila čine proizvodi koji u aromatičnom dijelu molekula sadrže estarsku grupu: **425** i **426**). Pored aril-jodida, željeli smo da ispitamo da li su odgovarajući bromidi pogodni partneri za Heck-ovu reakciju sa enol karbonatom. U tom cilju smo

pokušali da izvedemo reakciju sa *p*-bromanizolom, odnosno sa *p*-brom-nitrobenzenom (uz dodatak natrijum-jodida, koji *in situ* prevodi bromid u odgovarajući jodid) kako pod termičkim uslovima, tako i primjenom mikrotalasnog zračenja. Međutim, u ovim reakcijama nije dolazilo do nastajanja očekivanog proizvoda.

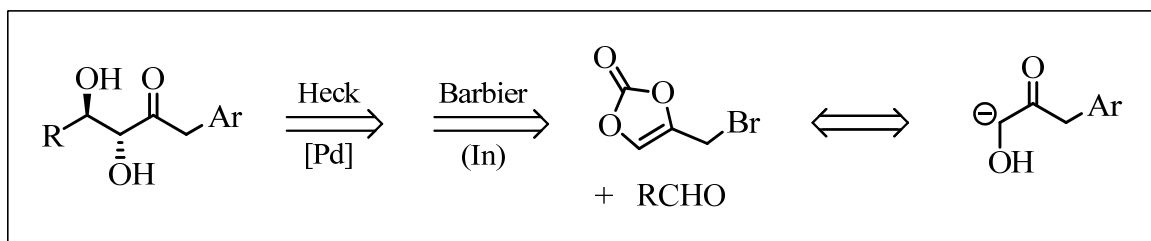
Takođe, kao elektrofile smo ispitali: *o*-jodbenzoevu kiselinu **430** (jer bi bilo interesantno izvesti Heck-ovu reakciju sa kiselinom, a da prethodno nije bila zaštićena u obliku estra), jod-stiren **432** (u ovom slučaju kao proizvod kuplovanja bi se dobio konjugovani dienski sistem tipa **433**, koji je koristan sintetički prekursor), *p*-jod-acetanilid **434**, *p*-jod-hlorbenzen **436** (jodidi su bolji elektrofile u Heck-ovoj reakciji u odnosu na hloride, pa smo željeli da ispitamo hemoselektivnost; na taj način bismo u enol-karbonat uveli aromatično jezgro sa hlorom, koje bi bilo podesno za dalje transformacije), kao i 2-jod-tiofen **438** (umjesto aril-grupe, Heck-ovi proizvodi tipa **439** bi sadržali heterociklični sistem, *Shema 128*).



Shema 128

Nažalost, sa ovakvim supstratima nijesmo imali uspjeha – ni u jednom slučaju nije dolazilo do nastajanja proizvoda Heck-ove reakcije, već su u reakcionoj smješi bili prisutni polazni enol-karbonat i elektrofil čak i kada su reakciona vremena produžena na više od 4 časa.

Na osnovu eksperimentalnih rezultata, možemo zaključiti da ciklični enol-karbonati stupaju u Heck-ovu reakciju i na taj način se transformišu u arilovane derivate tipa **314**. Na ovaj način, reakcija alilovanja predstavlja sintetički ekvivalent aldolne reakcije 3-arilhidroksiacetona (*Shema 129*).



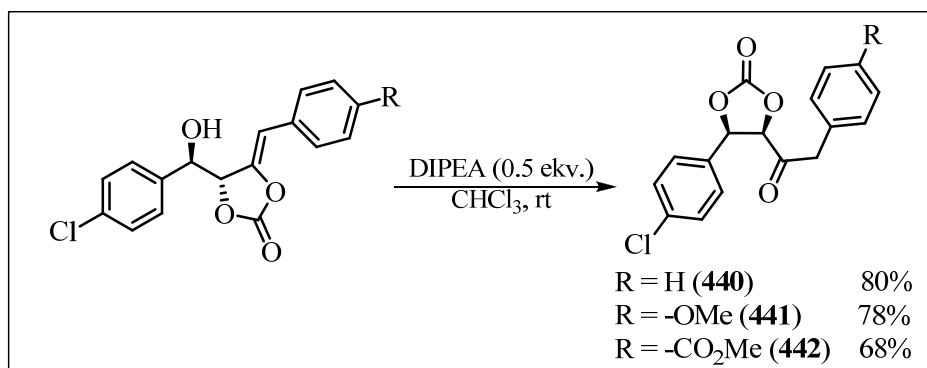
Shema 129

Pa ipak, potrebno je naglasiti da je profil elektrofila za Heck-ovu reakciju ograničen, što znatno sužava mogućnost primjene ove taktičke kombinacije reakcija.

3.6.2. Izomerizacija i deprotekcija Heck-ovih proizvoda

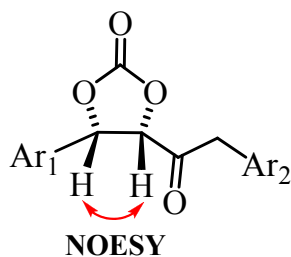
U namjeri da dodatno proširimo sintetičku upotrebu naše reakcije, željeli smo da ispitamo mogućnosti daljih transformacija dobijenih Heck-ovih proizvoda. S obzirom da i oni posjeduju slobodnu hidroksilnu grupu u blizini enol-karbonatne jedinice, pretpostavili smo da bi u reakciji sa bazom mogli dobiti ciklične zasićene karbonate, analogno Barbier-ovim proizvodima (odjeljak 3.4.).

I zaista, dejstvom hloroformskog rastvora DIPEA dolazilo je do izomerizacije Heck-ovih proizvoda u ciklične karbonate odgovarajućih α,β -dihidroksiketona, sa retencijom konfiguracije na oba stereocentra (*Shema 130*).



Shema 130

Stereohemija premještenih proizvoda je potvrđena odgovarajućim korelacijama između prikazanih protona u NOESY spektru (*Slika 14*).

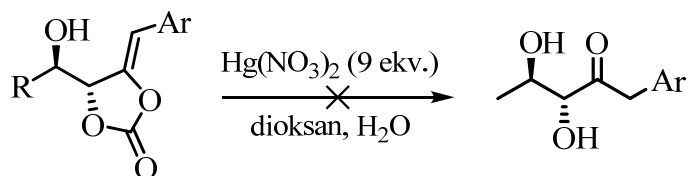


Slika 14

Osim sa DIPEA, ove reakcije su izvođene i sa *N,N,N*-trietil-aminom kao bazom. Međutim, u tom slučaju je premješteno karbonat dobijen u vrlo niskom prinosu (oko 20%). Uočili smo da povećanje količine baze iznad 0.5 ekvivalenata ne dovodi do nastajanja *trans*-premještenih karbonata ili nekih drugih proizvoda, kao što je to bio slučaj sa enol-karbonatima (odjeljci 3.4.1. i 3.4.2.). To ukazuje na višu stabilnost ovih molekula prema bazama u odnosu na inicijalne proizvode Barbier-ove reakcije.

Neočekivano, proizvodi Heck-ove reakcije nijesu se mogli deprotektovati pomoću živa(II)-nitrata u dioksanu, čak ni nakon dodatka 9.0 mol-ekvivalenata ove soli i miješanja reakcione smjese u toku 17 časova (*Shema 131*; poređenja radi, u slučaju deprotekcije enol-

karbonata dodavali smo svega 3.0 ekvivalenta $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ i reakcije su bili gotove za 5 minuta, odjeljak 3.3.1.2.).



Shema 131

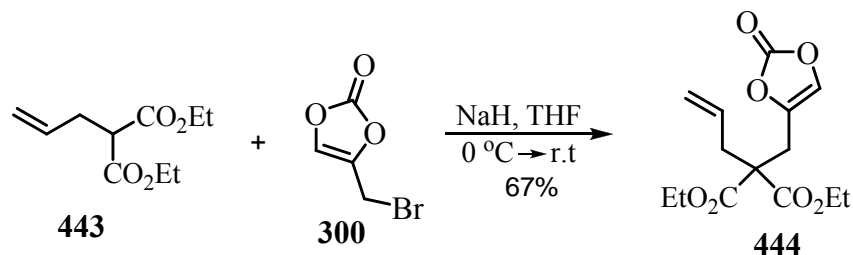
Kada je deprotekcija isprobana sa rastvorom K_2CO_3 u metanolu, dobijena je kompleksna smješa proizvoda.

Ovakav eksperimentalni ishod nas je naveo na zaključak da trisupstituisana dvostruka veza kod Heck-ovih proizvoda uopšte ne podliježe oksimerkurovanju, za razliku od disupstituisane dvostruke veze kod Barbier-ovih proizvoda, sa kojima su reakcije deprotekcije gotovo trenutne.

3.7. Elektrofилne osobine 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona

4-(Brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** je alilni halogenid, koji može učestvovati u reakcijama alilovanja. S obzirom na visok stepen funkcionalizacije ovog reagensa, alilovani proizvodi mogli bi biti korisni sintetički intermedijeri. Stoga smo ispitali reakciju alilovanja enolata, dobijenog iz dietil-2-alil-malonata **443** sa dioksolonom **300**.

Nakon što baza (mi smo koristili natrijum-hidrid) deprotonuje malonat, dobijeni karbanjon reaguje sa 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-onom **300** i nastaje očekivani dietil-2-alil-2-((2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil)malonat **444** u prinosu od 67%, nakon 45 minuta (*Shema 132*).



Shema 132

Rezultat ovog eksperimenta pokazuje da 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** omogućava efikasno uvođenje dodatnih funkcionalnosti u molekul, koje se zatim mogu transformisati u korisne sintetičke derivate. Na ovaj način naš reagens dodatno dobija na značaju koji ima u sintetičkoj organskoj hemiji i ispitivanje reakcija sa drugim molekulima može samo doprinijeti lakšem, jednostavnijem i efikasnijem rješavanju sintetičkih problema.

4. Eksperimentalni dio

U eksperimentalnom radu korišćeni su reagensi i rastvarači koji su prethodno prečišćeni standardnim tehnikama.¹⁷¹

Tok reakcija praćen je tankoslojnom hromatografijom (TLC), na pločicama 0,25 mm E. Merck (60F-254) i 18-34, 60 Å, ICN Silica TLC). Za vizuelizaciju mrlja su korišćeni UV-svijetlo, cerijum-amonijum-molibdatni reagens (CAM), *p*-anisaldehidni reagens (PAA) kao i 50% rastvor sulfatne kiseline uz naknadno zagrijavanje pločice.

Hromatografska prečišćavanja su urađena primjenom gravitacione hromatografije (silika-gel 0,062-0,2 mm, ICN) i vakuum-hromatografije (silika-gel 10-18, 60Å, ICN Biomedicals).

NMR spektri su snimljeni na aparatima Varian Gemini 200 (¹H NMR na 200 MHz, ¹³C NMR na 50 MHz) i Bruker Avance III 500 (¹H NMR na 500 MHz, ¹³C na 125 MHz). Hemijska pomeranja su izražena u ppm (δ), koristeći tetrametilsilan (TMS) kao interni standard, dok su konstante sprezanja (*J*) izražene u hercima (Hz).

IR spektri su snimljeni na aparatu Nicolet 6700 F. Frekvencije su izražene u cm⁻¹.

Maseni spektri visokog razlaganja (HRMS) su dobijeni na aparatu Agilent technologies 6210 TOF LC/MS instrument (LC: series 1200).

Mikroanalize su rađene na instrumentu Vario EL III instrument CHNOS Elementar Analyser, Elementar Analysensysteme GmbH, Hanau-Germany.

Reakcije u kojima je korišćeno mikrotalasno zračenje izvođene su u uređaju Biotage Initiator 2.5. Microwave reactor.

Gasno-hromatografske analize rađene su na instrumentu Agilent Technologies 7890A GC System; kolona J&W Scientific HP-5MSI, 30 m, 0,25 mm i. d., 0,25 μ m film; noseći gas vodonik, 1 mL/min, mjereno na 210 °C.

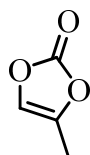
Optičke rotacije određivane su na aparatu Rudolph Research Analytical *AUTOPOL IV* Automatic Polarimeter.

Difrakciona analiza je rađena na aparatu Oxford Diffraction KM4 four-circle goniometer, koji je opremljen Sapphire CCD detektorom.

Tačke topljenja čvrstih supstanci određene su na aparatima Electrothermal i Kofler hotstage i nijesu korigovane.

4.1. Sinteze prekursora

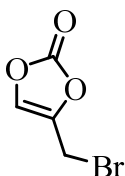
4-Metil-1,3-dioksol-2-on (303)



U dvogrli balon od 100 mL, opremljen povratnim kondenzatorom, kapalicom po Grignard-u i magnetnom miješalicom, u kome se nalazio rastvor hidroxiacetona **306** (2.1 g; 28 mmol) i dihloretana (20 mL), ohlađen na 0 °C, u porcijama je dodavan trifozgen **310** (3.0 g; 11 mmol). Zatim je pomoću kapalice u dobijenu smještu ukapavan *N,N*-dimetilanilin (3.7 g; 4.0 mL; 30 mmol), pri čemu temperatura reakcione smješe nije prelazila 8 °C. U toku dodavanja baze, reakciona smješa je poprimila tamno-plavu boju, koja je na kraju prešla u žutu. Reakciona smješa je miješana 15 min na 0 °C, a zatim još 2 časa na sobnoj temperaturi. Po isteku tog perioda, smješa je ohlađena na 5 °C, prenijeta u lijevak za odvajanje i isprana hladnim 3 M vodenim rastvorom hlorovodonične kiseline (40 mL), hladnom vodom (30 mL) i hladnim zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata. Sušilo je odvojeno cijedenjem, a filtrate je prenijet u balon od 50 mL i koncentrovan na rotacionom vakuum-uparivaču do polovine početne zapremine. Ostatak je zagrijavan da ključa u toku 3 časa uz miješanje. Nakon toga je rastvarač potpuno uparen na vakuum-uparivaču, a preostala uljasta supstanca je zagrijavana u atmosferi argona na 170 °C, u toku 2.5 časa. Tom prilikom je nastalo ulje crne boje, koje je prečišćeno destilacijom na kratkom putu pod sniženim pritiskom. Dobijeno je 1.4 g (52%) 4-metil-1,3-dioksol-2-ona **303**, u obliku svijetlo-žute uljaste tečnosti, koja ključa na 130-140 °C/30 mmHg.

FT-IR (film, cm^{-1}): 3169, 2934, 1828, 1801, 1124, 1071. **^1H NMR** (CDCl_3): 6.84 (q, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.13 (d, $J=1.6$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (CDCl_3): 153.4 (C), 141.1 (C), 126.0 (CH), 9.7 (CH_3). **Mikroanaliza**: izračunato za $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3$: C 48.00, H 4.00; nađeno: C 47.93, H 4.16.

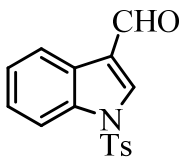
4-(Brommetil)-1,3-dioksol-2-on (300)



U balonu od 100 mL, opremljenom povratnim kondenzatorom i magnetnom miješalicom, rastvoren je 4-metil-1,3-dioksol-2-on **303** (1.0 g; 10 mmol) u ugljen-tetrahloridu (40 mL). U dobijeni rastvor, koji je intenzivno miješan u atmosferi argona, u porcijama je dodavan *N*-bromsukcinimid (NBS; 2.3 g; 13 mmol), a odmah zatim i azo-*bis*-izobutironitril (AIBN; 10 mg). Dobijena smješa je zagrijavana da ključa u toku 1,5 h u atmosferi argona i uz intenzivno miješanje. Po isteku tog perioda, sadržaj u balonu je ohlađen i koncentrovan na polovinu početne zapremine pomoću rotacionog vakuum-uparivača. Nerastvorni sukcinimid je odvojen cijedenjem, a zatim je talog ispran hladnim ugljen-tetrahloridom (tri puta sa po 5 mL). Filtrat je uparen na rotacionom vakuum-uparivaču, a sirovi proizvod je predestilovan pod sniženim pritiskom. Dobijeno je 1.3 g (72%) 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** u obliku viskoznog svijetlo-žutog ulja, koje ključa na 100-110 °C/1 mmHg.

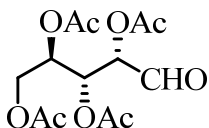
FT-IR (film, cm^{-1}): 3164, 3039, 1850, 1814, 1126, 1066. **^1H NMR** (CDCl_3): 7.12 (t, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=1.2$ Hz, 2H). **^{13}C NMR** (CDCl_3): 152.0 (C), 140.2 (C), 128.0 (CH), 17.5 (CH_2). **Mikroanaliza**: izračunato za $\text{C}_4\text{H}_3\text{BrO}_3$: C 26.82, H 1.68; nađeno: C 26.74, H 1.81.

***N*-tozil-1*H*-indol-3-karbalhid (318)**¹⁷²



U balon od 100 mL, opremljen staklenim zapašaćem i magnetnom miješalicom, odmjerjen je rastvor indol-3-karbaldehida (700.0 mg; 4.8 mmol) u etru (50 mL). Rastvor je intenzivno miješan na sobnoj temperaturi, a zatim su u balon dodati *p*-toluensulfonil-hlorid (*p*-TsCl; 1.24 g; 6.5 mmol) i 20% vodeni rastvor natrijum-hidroksida (5 mL). Reakciona smješa je miješana u toku 20 časova, pri čemu je temperatura održavana u intervalu 5-10 °C. Tok reakcije je praćen tankoslojnom hromatografijom (eluent: 50% EtOAc u petroletru). Nakon isteka tog vremenskog perioda, u balon je dodata voda (20 mL). Proizvod je ekstrahovan etrom, a vodeni ekstrakt je ispran još dva puta sa po 10 mL etra. Spojeni etarski ekstrakti su isprani zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hlorida (30 mL) i osušeni iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata. Nakon odvajanja sušila cijedenjem, rastvarač je uparen na rotacionom vakuum-uparivaču, a sirovi proizvod je prekrystalisan iz etil-acetata. Dobijeno je 950.0 mg (68%) *N*-tozil-1*H*-indol-3-karbaldehida **318** u obliku svijetložutih kristala, čija je tačka topljenja 148-150 °C.

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetil-*D*-arabinoza (344)¹⁷³

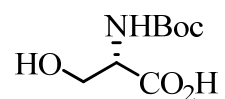


Suspenzija od *D*-arabinoze (2.0 g; 13.0 mmol), spraćenog anhidrovanog natrijum-acetata (0.25 g; 2.6 mmol) i anhidrida sirćetne kiseline (10.0 g; 9.2 mL; 98.8 mmol) miješana je intenzivno u balonu od 100 mL, u toku 12 časova, na sobnoj temperaturi. Nakon toga je u reakcionu smješu dodat etanol (4.0 mL) i miješanje je nastavljeno još 30 min. Po isteku tog perioda, u balon su dodati redom hladna voda (40 mL), metilen-hlorid (100 mL) i petroletar (50 mL). Organski sloj je odvojen i ispran ledenom vodom (40 mL),

zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata (4 puta sa po 40 mL) i hladnim zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (40 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog natrijum-sulfata. Sušilo je odvojeno cijedenjem, a filtrat je uparen na rotacionom vakuum-uparivaču. Sirov proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru). Dobijeno je 3.3 g (80%) 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-D-arabinoze **344** u obliku bijele praškaste supstance. Dodatno prečišćavanje proizvoda **344** izvršeno je prekrizacijom iz apsolutnog etanola, pri čemu su dobijeni bijeli igličasti kristali, čija je tačka topljenja 114-116 °C.

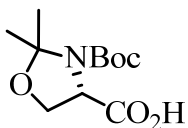
(Garner-ov aldehid, 60)¹⁷⁴

(S)-2-(*tert*-Butoksikarbonilamino)-3-hidroksipropionska kiselina:



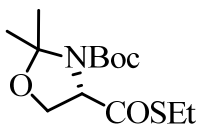
U balon od 100 mL, opremljen kapalicom i magnetnom miješalicom, odmjereno je 30 mL 1 M rastvora natrijum-hidroksida i 1.5 g (14.3 mmol) L-serina. Reakciona smješa je ohlađena na 0 °C i u nju je ukapan rastvor 3.15 g (14.4 mmol) di-*tert*-butil-dikarbonata u 5 mL 1,4-dioksana. Reakciona smješa je intenzivno miješana na 0 °C tokom pola sata, a zatim je ostavljena da se zagrije do sobne temperature i miješana je preko noći. Voda i dioksan su upareni pomoću rotacionog vakuum-uparivača, nakon čega je u balonu zaostala pasta. U balon je zatim dodat rastvor 4 g kalijum-hidrogensulfata u 30 mL vode (pH smješe je iznosila između 2 i 3). Smješa je ekstrahovana etil-acetatom (tri puta sa po 40 mL), a zatim su organski ekstrakti isprani zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata, a rastvarači su uklonjeni pod sniženim pritiskom. Dobijeno je 2.8 g kiseline u obliku bezbojnog ulja, koja je bez dodatnog prečišćavanja direktno korišćena u narednoj fazi.

(S)-3-(*tert*-Butoksikarbonil)-2,2-dimetiloksazolidin-4-karboksilna kiselina:



U balonu od 50 mL, opremljenom magnetnom miješalicom i staklenim zapašaćem, rastvoreno je (*S*)-2-(*tert*-butoksikarbonilamino)-3-hidroksipropionske kiseline (2.8 g; 13.6 mmol) u metilen-hloridu (10 mL). Dobijenom rastvoru su dodati 2,2-dimetoksiopropan (8.5 g; 10.0 mL; 81.5 mmol) i *p*-toluensulfonska kiselina (230.0 mg; 1.2 mmol). Smješa je koncentrovana pod sniženim pritiskom pomoću rotacionog vakuum-uparivača, pri čemu se obojila tamno-crveno. U smješu je ponovo dodat metilen-hlorid (10 mL) i ista zapremina 2,2-dimetoksiopropana, nakon čega je smješa miješana na magnetnoj miješalici u toku 10 minuta. Smješa je još jednom koncentrovana pod sniženim pritiskom, a zatim su u balon dodati etil-acetat (30 mL) i voda (30 mL). Organski sloj je odvojen i osušen iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata. Sušilo je odvojeno cijedenjem, a rastvarač je uparen na rotacionom vakuum-uparivaču. Sirovi proizvod, koji je dobijen u obliku svijetlo-žutog ulja, korišćen je bez dodatnog prečišćavanja u narednoj fazi sinteze.

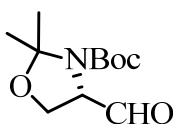
(S)-*tert*-Butil-4-(etiltiokarbonil)-2,2-dimetil-3-oksazolidin karboksilat:



U balon od 100 mL, opremljen povratnim kondenzatorom sa septumom i magnetnom miješalicom, odmjerjen je rastvor (*S*)-3-(*tert*-butoksikarbonil)-2,2-dimetiloksazolidin-4-karboksilne kiseline (3.35 g; 14.3 mmol) u suvom metilen-hloridu (50 mL). Rastvor je ohlađen na 0 °C i atmosfera u balonu je izmijenjena argonom. U reakcionu smješu je u jednoj porciji dodat izobutil-hlorformijat (2.5 g; 2.4 mL; 18.4 mmol), a odmah zatim i trietil-amin (2.3 g; 3.1 mL; 22.2 mmol). Reakciona smješa je intenzivno miješana na 0 °C u toku 15 min, a zatim su u nju dodati etantioil (2.01 g; 2.4 mL; 32.4 mmol) i trietil-amin (2.3 g; 3.1 mL; 22.2 mmol). Smješa je miješana na 0 °C u toku 15 minuta, a zatim je

zagrijana na sobnu temperaturu i miješana dodatnih 30 min. Nakon toga, u balon je dodat metilen-hlorid (50 mL); organski sloj je ispran vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hlorida (30 mL), osušen iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata, procijeđen i uparen na rotacionom vakuum-uparivaču. Sirov proizvod je prečišćen destilacijom pod sniženim pritiskom. Dobijeno je 2.2 g (53%) tioestra u vidu bezbojnog ulja, koje destiluje na 110 °C/0.3 mmHg, a koje stajanjem kristališe.

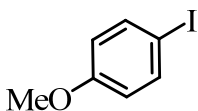
(S)-terc-Butil-4-formil-2,2-dimetil-3-oksazolidin karboksilat (Garner-ov aldehid):



U balon od 100 mL, opremljen povratnim kondenzatorom sa septumom i magnetnom miješalicom, odmjerjen je rastvor (*S*)-terc-butyl-4-(etiltiokarbonil)-2,2-dimetil-3-oksazolidin-karboksilata (1.8 g; 6.05 mmol) u suvom acetonu (50 mL). Ovom rastvoru je zatim dodat 10% paladijum na uglju (208.0 mg; 0.2 mmol) i atmosfera u balonu je izmijenjena argonom. U dobijenu suspenziju pomoću šprica je ukapavan trietil-silan (1.5 g; 2.0 mL; 12.5 mmol) u toku 20 min. Nakon toga, reakciona smješa je miješana na sobnoj temperaturi još 30 min. Tok reakcije je praćen tankoslojnom hromatografijom (eluent: 20% EtOAc u petroletru). Katalizator je odvojen cijedenjem kroz nabranu filter-hartiju, a filtrat je koncentrovan u vakuumu. Sirov proizvod je prečišćen destilacijom pod sniženim pritiskom, pri čemu je dobijeno 1.2 g (85%) Garner-ovog aldehida **60**, u obliku bezbojnog ulja, koje destiluje na 85 °C/1 mmHg. Alternativno, proizvod **60** se može prečistiti hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: 15% EtOAc u petroletru).

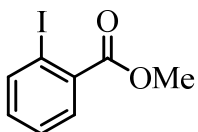
¹H NMR (500 MHz, C₆D₆): 9.35 (s, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.67 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.55 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 1.59 (bs, 3H), 1.44 (bs, 3H), 1.35 (s, 9H).

***p*-Jodanizol (418)**¹⁷⁵



U balon od 25 mL, opremljen povratnim kondenzatorom i magnetnom miješalicom, u kome se nalazio rastvor 3.8 mL (3.8 g; 35 mmol) anizola i 95% etanola (15 mL), dodato je 1.4 g (6.14 mmol; 0.18 ekv) perjodne kiseline i 3.8 g (15.0 mmol; 0.43 ekv) fino sprášenog joda. Dobijena suspenzija je miješana i zagrijavana na 60 °C u toku pola sata. Po isteku tog vremena, sadržaj iz balona je izliven u čašu, u kojoj se nalazilo 100 g 5% rastvora natrijum-sulfita, ohlađenog na 0 °C. Dobijeni talog je procijeđen u vakuumu, ispran tri puta sa po 30 mL hladne vode i ostavljen da se osuši na vazduhu na tamnom mjestu. Dobijeno je 7.0 g (86%) *p*-jodanizola **418** u obliku blijedo-žutih kristala, čija je tačka topljenja 50-51 °C.

Metil-2-jodbenzoat (421)¹⁷⁶



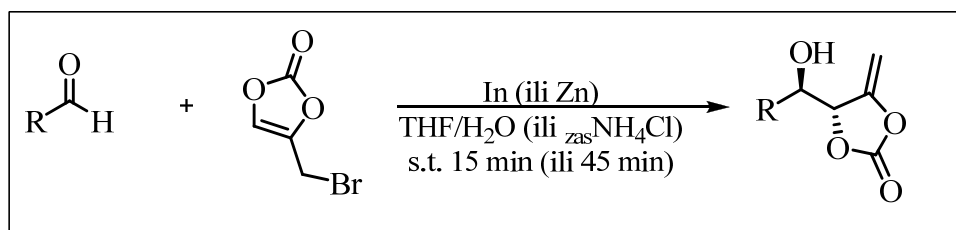
U balon od 100 mL, opremljen staklenim zapušačem i magnetnom miješalicom, odmjerjen je rastvor 2-jodbenzoeve kiseline (200.0 mg, 0.81 mmol) u etru (20.0 mL). Rastvor je ohlađen na 0 °C, a zatim je u njega dodat svježe pripremljen hladan etarski rastvor diazometana, pri čemu je uočeno oslobađanje gasovitog azota. Nakon što je reakciona smješa dostigla sobnu temperaturu, rastvor je miješan još 10 min, u toku kojih je esterifikacija završena (TLC-hromatografija; eluent: 30% EtOAc u petroletru, kome je dodata kap metanske kiseline). Nakon toga, u reakcionu smještu je dodata voda (20 mL); vodeni ekstrakt je ispran još dva puta sa po 10 mL etra. Spojeni etarski ekstrakti su osušeni iznad anhidrovanog natrijum-sulfata, procijeđeni i upareni na rotacionom vakuum-uparivaču. Sirov proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom na koloni (eluent: 20%

EtOAc u petroletru). Dobijeno je 178.7 mg (84%) metil-2-jodbenzoata **421** u obliku bezbojne uljaste tečnosti.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.95 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*₁=7.2 Hz, *J*₂=1.7 Hz, 1H), 7.36 (td, *J*₁=7.2 Hz, *J*₂=1.2 Hz, 1H), 7.11 (td, *J*₁=9.0 Hz, *J*₂=1.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

Priprema rastvora diazometana:¹⁷⁷ U erlenmajer od 100 mL, u kome se nalazila smješa 50% vodenog rastvora kalijum-hidroksida (10 mL) i etra (20 mL) i koja je ohlađena na 0 °C, dodavan je u malim porcijama u toku 5 min *N*-nitrozo-*N*-metilkarbamid (3.0 g), pri čemu je dolazilo do blagog pjenušanja, a etarski rastvor je poprimio žutu boju. Reakciona smješa je miješana pomoću magnetne miješalice. Nakon dodatka cjelokupne količine *N*-nitrozo-*N*-metilkarbamida, miješanje je nastavljeno još 5 min, a zatim je etarski sloj odekantovan i osušen iznad anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvor je odvojen od sušila dekantovanjem i odmah je korišćen za esterifikaciju kiseline, bez dodatnog prečišćavanja ili koncentrovanja.

4.2. Alilovanje karbonilnih jedinjenja pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona (Barbier-ova reakcija)



4.2.1. Opšti postupak za alilovanje karbonilnih jedinjenja pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona u prisustvu indijuma

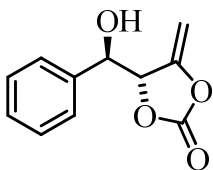
U balon od 10 mL, opremljenom staklenim zapašaćem i magnetnom miješalicom, odmjereni su 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** (50.0 mg; 0.28 mmol), THF (0.5 mL) i voda (1.0 mL), a zatim i indijum u prahu (32.1 mg; 0.28 mmol). Dobijena suspenzija je intenzivno miješana na sobnoj temperaturi, pri čemu je dolazilo do pojave bijelog zamućenja. U suspenziju je zatim dodato karbonilno jedinjenje (0.19 mmol). Reakciona smješa je miješana u toku 15 minuta na sobnoj temperaturi, a tok reakcije je praćen tankoslojnom hromatografijom (eluent: 20% aceton u petroletru). Reakciona smješa je raspodijeljena između dihlormetana (5 mL) i vode (5 mL); vodeni ekstrakti su isprani dva puta sa po 5 mL dihlormetana. Spojeni organski ekstrakti su osušeni iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata, procijeđeni i upareni na rotacionom vakuum-uparivaču. Sirov proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom na koloni, a gdje god je to bilo moguće i naknadnom prekrizacijom.

4.2.2. Opšti postupak za alilovanje aldehida pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona u prisustvu cinka

U balon od 10 mL, opremljen staklenim zapašaćem i magnetnom miješalicom, odmjereno je 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i dodat je zasićeni vodeni rastvor amonijum-hlorida (0.8 mL), a odmah zatim i aktivirani cink u prahu (50.0 mg; 0.28 mmol). Dobijena suspenzija je intenzivno miješana na sobnoj temperaturi, pri čemu je dolazilo do pojave bijelog zamućenja. U suspenziju je zatim dodat aldehyd (0.19 mmol). Reakciona smješa je miješana u toku 45 minuta na sobnoj temperaturi, a tok reakcije je praćen tankoslojnom hromatografijom (eluent: 20% aceton u petroletru). Reakciona smješa je zatim raspodijeljena između dihlormetana (5 mL) i vode (5 mL). Vodeni ekstrakti su isprani dva puta sa po 5 mL dihlormetana. Spojeni organski ekstrakti su osušeni iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata, procijeđeni i upareni na rotacionom vakuum-uparivaču. Sirov proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom na koloni, a ukoliko je moguće i naknadnom prekrizalizacijom.

Aktivacija cinka:²⁴ U erlenmajer, opremljenom staklenim zapašaćem i magnetnom miješalicom, odmjereno je 25.0 g komercijalnog cinka u prahu i dodato je 50 mL 5% rastvora hlorovodonične kiseline. Smješa je intenzivno miješana u toku 3 časa na sobnoj temperaturi. Po isteku tog perioda, metal je odvojen od kiseline dekantovanjem, a zatim je izvršeno njegovo ispiranje destilovanom vodom (tri puta po 50 mL), acetonom (dva puta po 30 mL) i na kraju etrom (dva puta po 30 mL; svi rastvarači su od metala odvajani dekantovanjem). Metal je zatim sušen u vakuum-eksikatoru u toku 30 min. Aktivirani cink je čuvan u eksikatoru, u atmosferi argona.

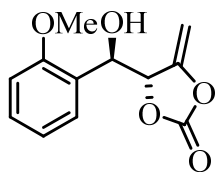
4-(Hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (316)



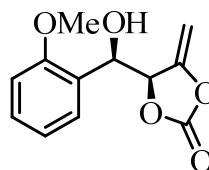
Polazeći od benzaldehida **6** (19.7 mg; 19 μ L; 0.19 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 37.7 mg (96 %) 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **316**, u vidu smješe diastereoizomera, u odnosu *anti:syn* = 12:1. Dodatnim prečišćavanjem smješe diastereoizomera prekrizacijom (5% EtOAc u heksanu), dobijen je čist *anti*-izomer, koji je izdvojen u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 70-71 °C. *Syn*-izomer nije bilo moguće izdvojiti kao čist ni nakon nekoliko prečišćavanja na koloni silika-gela.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3477, 3064, 2891, 1832, 1690, 1341, 1280, 1147, 1062, 766, 708.
¹H NMR (CDCl₃): 7.43-7.31 (m, 5H), 5.28 (ddd, $J_1=4.1$ Hz, $J_2=2.3$ Hz, $J_3=1.7$ Hz, 1H), 5.14 (bt, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=4.1$ Hz, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 152.3 (C), 148.6 (C), 136.1 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 126.4 (CH), 89.7 (CH₂), 82.3 (CH), 73.4 (CH). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₁H₁₀O₄ + NH₄⁺]: 224.0923; nađeno za [M+NH₄]⁺: 224.0911.
Mikroanaliza: izračunato za C₁₁H₁₀O₄: C 64.08, H 4.85; nađeno: C 63.81, H 4.73.

4-(Hidroksi(2-metoksifenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (321)



321-I



321-II

Polazeći od 2-metoksibenzaldehida **206** (38 mg; 0.28 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (76.0 mg; 0.42 mmol) i indijuma (48.0 mg; 0.42 mmol), prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 37.7 mg (57 %) *anti*-(**321-I**) i 25.7 mg (39%) *syn*-4-((hidroksi(2-metoksifenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona (**321-II**) (ukupan prinos je 63.4 mg; 96%). *Anti*- i *syn*- izomeri su razdvojeni i izolovani kao čiste kristalne supstance.

Polazeći od 2-metoksibenzaldehida **206** (7 mg; 0.05 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (28 mg; 0.15 mmol) i cinka (13.0 mg, 0.21 mmol), prema opštem postupku za alilovanje aldehida u prisustvu cinka, nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 11.4 mg (93 %) smješe diastereoizomera 4-(hidroksi(2-metoksifenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **321**, u odnosu *anti:syn* = 1:1. U ovom eksperimentu, *anti* i *syn*-diastereoizomeri nijesu razdvojeni, već je njihov odnos određen integracijom odgovarajućih signala u ¹H NMR spektru.

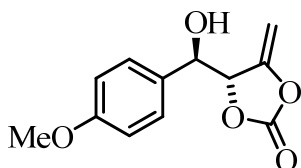
***anti*-4-(Hidroksi(2-metoksifenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (321-I):** Nakon kristalizacije iz 5% EtOAc u heksanu, dobijen u obliku bijelih kristala, T_f = 106-108 °C. **FT-IR (KBr, cm⁻¹):** 3487, 3011, 2969, 1809, 1690, 1492, 1346, 1248, 1158, 1054, 756. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.48-7.46 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.01 (td, J₁=7.9 Hz, J₂=0.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J₁=7.9 Hz, J₂=1.3 Hz, 1H), 5.42 (ddd, J₁=3.3 Hz, J₂=2.2 Hz, J₃=1.5 Hz, 1H), 5.38 (dd, J₁=5.7 Hz, J₂=3.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J₁=3.7 Hz, J₂=2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (dd, J₁=3.7 Hz, J₂=1.5 Hz, 1H), 3.02 (d, J=5.7 Hz, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 155.7 (C), 152.7 (C), 149.0 (C), 129.6 (CH), 128.0 (CH), 124.1 (C), 120.7 (CH), 110.1 (CH), 89.3 (CH₂), 80.5 (CH), 69.5 (CH), 55.4 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₂H₁₂O₅ + NH₄⁺]: 254.1028; nađeno za [M+NH₄]⁺: 254.1026. **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₂H₁₂O₅: C 61.02, H 45.08; nađeno: C 60.68; H 5.14.

***syn*-4-(Hidroksi(2-metoksifenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on(321-II):**

Prekristalisan iz 5% EtOAc u heksanu i dobijen u obliku bijele kristalne supstance, T_f = 80 °C. **FT-IR (KBr, cm⁻¹):** 3462, 3072, 2970, 1807, 1684, 1603, 1493, 1463, 1359, 1236,

1164, 1084, 1050, 848, 763. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.44 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.02 (td, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.36 (ddd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, $J_3=1.7$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=3.7$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.82 (d, $J=6.0$ Hz, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 156.1 (C), 152.1 (C), 151.0 (C), 129.8 (CH), 128.0 (CH), 125.3 (C), 121.0 (CH), 110.5 (CH), 87.7 (CH₂), 81.5 (CH), 71.1 (CH), 55.5 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₂H₁₂O₅]⁺: 236.0685; nađeno za [M]⁺: 236.0677. **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₂H₁₂O₅: C 61.02, H 5.08; nađeno: C 60.77, H 5.26.

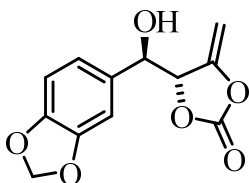
4-(Hidroksi-(4-metoksifenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (322)



Polazeći od 4-metoksibenzaldehida **297** (25.8 mg; 23.0 μ l; 0.19 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 36.6 mg (82 %) 4-(hidroksi-(4-metoksifenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **322**, u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 8:1. Diastereoizomere nije bilo moguće razdvojiti ni nakon nekoliko prečišćavanja na koloni silika-gela, a njihov odnos je ostao isti i nakon prekrystalizacije iz 5% EtOAc u heksanu. Dobijeni su u obliku bijelih kristala, $T_f=60-62$ °C.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3478, 3013, 2960, 1828, 1690, 1514, 1250, 1145, 1055, 849, 764. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.29 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.25 (ddd, $J_1=4.0$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, $J_3=1.8$ Hz, 1H), 5.03 (bt, $J_1=4.0$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (d, $J=4.0$ Hz, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 159.8 (C), 148.8 (C), 128.5 (C), 128.2 (C), 127.8 (CH), 113.9 (CH), 89.5 (CH₂), 82.3 (CH), 73.2 (CH), 55.2 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₂H₁₂O₅ + Na⁺]: 259.0582; nađeno za [M+Na]⁺: 259.0577.

4-(Benzo[*d*][1,3]-dioksol-5-il-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (323)

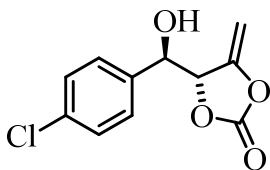


Polazeći od piperonala **317** (28.0 mg; 0.19 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 45.2 mg (95 %) 4-(benzo[*d*][1,3]-dioksol-5-il-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **323**, u obliku smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 6:1. Prekristalizacijom iz 10% EtOAc u heksanu dobijeni su bijeli kristali, čija je tačka topljenja iznosila 103-104 °C.

Polazeći od piperonala **317** (14.0 mg; 0.09 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i cinka (23.0 mg; 0.36 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje aldehida u prisustvu cinka, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 13.2 mg (59 %) 4-(benzo[*d*][1,3]-dioksol-5-il-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **323**, kao smješa diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 4.5:1. Diastereoizomere nije bilo moguće razdvojiti.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3455, 3020, 2909, 1825, 1695, 1499, 1338, 1246, 1160, 1062, 1036, 931, 865, 742. **¹H NMR (CDCl₃):** 6.89-6.82 (m, 3H), 5.99 (bs, 2H), 5.21 (ddd, *J*₁=4.2 Hz, *J*₂=2.3 Hz, *J*₃=1.9 Hz, 1H), 5.00 (bt, *J*=4.2 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J*₁=3.8 Hz, *J*₂=2.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J*₁=3.8 Hz, *J*₂=1.9 Hz, 1H), 2.51 (bd, *J*=4.2 Hz, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 152.0 (C), 148.8 (C), 148.0 (C), 148.0 (C), 130.1 (C), 120.1 (CH), 108.4 (CH), 106.9 (CH), 101.4 (CH₂), 89.8 (CH₂), 82.0 (CH), 73.6 (CH). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₂H₁₀O₆ + Na⁺]: 273.0375; nađeno za [M+Na]⁺: 273.0356. **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₂H₁₀O₆: C 57.60, H 4.00; nađeno: C 57.29, H 4.25.

4-((4-Hlorofenil)-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (324)

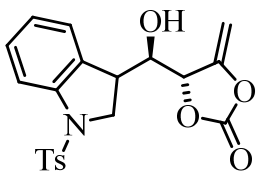


Polazeći od 4-hlorbenzaldehyda **296** (33.0 mg; 0.23 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 30% aceton u petroletru), dobijen je 4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on **324** (52.8 mg, 96 %), kao smješa izomera u odnosu *anti:syn* = 7:1. Prekristalizacijom iz 5% EtOAc u heksanu, dobijen je reprezentativan monokristal čistog *anti*-diastereoizomera, koji je pogodan za rendgensku analizu. Čist *anti*-izomer je bijela kristalna supstanca, tačke topljenja 88-90 °C.

Polazeći od 4-hlorbenzaldehyda **296** (13.0 mg; 0.09 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i cinka (24.0 mg; 0.36 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje aldehida u prisustvu cinka, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 12.4 mg (57 %) 4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 4:1, koji nijesu naknadno razdvajani.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3847, 3075, 2983, 1816, 1691, 1342, 1154, 1062, 871, 744. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.24 (ddd, *J*₁=4.4 Hz, *J*₂=2.0 Hz, *J*₃=1.8 Hz, 1H), 5.11 (bt, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H), 2.96 (d, *J*=4.4 Hz, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 152.2 (C), 148.4 (C), 134.7 (C), 134.6 (C), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 89.9 (CH₂), 82.0 (CH), 72.9 (CH). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₁H₉O₄Cl + Na⁺]: 263.0087; nađeno za [M+Na]⁺: 263.0083. **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₁H₉O₄Cl: C 54.88, H 3.74; nađeno: C 54.67, H 3.79.

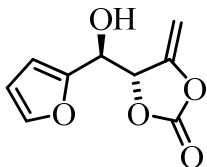
4-(Hidroksi(1-tozil-1*H*-indol-3-il)-metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (325)



Polazeći od *N*-tozil-1*H*-indol-3-karbaldehida **318** (23.0 mg; 0.08 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (28.0 mg; 0.15 mmol) i indijuma (17.8 mg; 0.15 mmol), prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 23.0 mg (78 %) diastereoizomerno čistog *anti*-4-(hidroksi(1-tozil-1*H*-indol-3-il)-metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **325**, u obliku blijedožutog ulja.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3483, 3058, 2927, 1833, 1690, 1447, 1370, 1274, 1173, 1126, 1065, 744, 674, 574. **¹H NMR (CDCl₃):** 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 7.78 (d, *J*=7.8 Hz, 2H); 7.86 (s, 1H); 7.53 (d, *J*=7.8 Hz, 1H); 7.41-7.22 (m, 4H); 5.35 (bs, 2H); 4.78-4.76 (m, 1H); 3.79-3.76 (m, 1H); 2.77 (bs, 1H); 2.35 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 152.2 (C), 148.3 (C), 145.4 (C), 135.2 (C), 134.7 (C), 130.0 (C), 127.7 (C), 126.9 (CH), 125.4 (CH), 125.2 (CH), 123.7 (CH), 119.4 (CH), 118.3 (CH), 114.0 (CH), 89.8 (CH₂), 80.6 (CH), 68.4 (CH), 21.5 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₂₀H₁₇NO₆S + Na⁺]: 422.0674; nađeno za [M+Na⁺]: 422.0683.

4-(Furan-2-il-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (326)



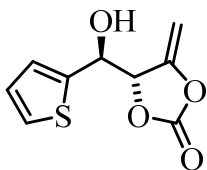
Polazeći od furan-2-karbaldehida **319** (18.2 mg; 16.0 μL; 0.19 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijen je proizvod kao

smješa diastereoizomera **326-I** i **326-II**, koji su razdvojeni dodatnim prečišćavanjem na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru). Tom prilikom smo dobili 21.0 mg (56 %) *anti*-(**326-I**) i 10.0 mg (27%) *syn*-4-(furan-2-il-hidroksimetil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona (**326-II**) (ukupan prinos proizvoda je 83%). *Anti*- i *syn*-diastereoizomeri su dobijeni u vidu bezbojnih uljastih supstanci. Oba izomera su nepostojana na silika-gelu u toku dužeg kontakta sa istim, pa je njihovo prečišćavanje i razdvajanje bilo neophodno izvršiti na koloni silika-gela pod pritiskom argona (*flash*-hromatografija).

anti-4-(Furan-2-il-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (326-I): FT-IR (film, cm⁻¹): 3460, 2925, 1827, 1692, 1345, 1271, 1144, 1061, 859, 749. ¹H NMR (CDCl₃): 7.45 (dd, *J*₁=1.9 Hz, *J*₂=1.2 Hz, 1H), 6.46-6.45 (m, 1H), 6.42 (dd, *J*₁=3.3 Hz, *J*₂=1.9 Hz, 1H), 5.45 (ddd, *J*₁=3.7 Hz, *J*₂=2.2 Hz, *J*₃=2.0 Hz, 1H), 5.08 (ddd, *J*₁=6.8 Hz, *J*₂=3.7 Hz, *J*₃=0.7 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J*₁=3.9 Hz, *J*₂=2.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J*₁=3.9 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H), 2.57 (d, *J*=6.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): 151.8 (C), 149.8 (C), 148.5 (C), 143.0 (CH), 110.8 (CH), 109.1 (CH), 89.5 (CH₂), 80.2 (CH), 68.9 (CH). HRMS (ESI): izračunato za [C₉H₈O₅ + CH₃COO]⁻: 255.0505; nađeno za [M+CH₃COO]⁻: 255.0518.

syn-4-(Furan-2-il-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (326-II): FT-IR (film, cm⁻¹): 3461, 2926, 1823, 1692, 1352, 1278, 1148, 1072, 860, 747. ¹H NMR (CDCl₃): 7.45 (dd, *J*₁=1.8 Hz, *J*₂=1.0 Hz, 1H), 6.48 (dt, *J*₁=2.6 Hz, *J*₂=1.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J*₁=2.6 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H), 5.42 (ddd, *J*₁=4.9 Hz, *J*₂=2.3 Hz, *J*₃=2.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J*₁=4.2 Hz, *J*₂=2.3 Hz, 1H), 4.91 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J*₁=4.2 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H), 2.56 (d, *J*=4.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): 151.6 (C), 149.9 (C), 149.6 (C), 143.2 (CH), 110.8 (CH), 109.6 (CH), 88.8 (CH₂), 80.1 (CH), 69.1 (CH). HRMS (ESI): izračunato za [C₉H₈O₅ + HCOO]⁻: 241.0348; nađeno za [M+HCOO]⁻: 241.0358.

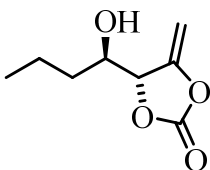
4-(Hidroksi(tiofen-2-il)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (327)



Polazeći od tiofen-2-karbaldhida **320** (21.0 mg; 17.0 μ L; 0.19 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 20% aceton u petroletru) dobijeno je 36.5 mg (91 %) 4-(hidroksi(tiofen-2-il) metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **327**, u obliku blijedožutog ulja u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 6.4:1.

FT-IR (film, cm^{-1}): 3462, 3111, 3023, 1828, 1691, 1346, 1273, 1145, 1057, 856, 709. **^1H NMR (CDCl_3):** 7.38-7.33 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 5.36-5.27 (m, 2H), 4.88 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 152.1 (C), 148.5 (C), 139.6 (C), 127.3 (CH), 126.1 (CH), 125.4 (CH), 89.9 (CH_2), 81.9 (CH), 70.8 (CH). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+]$: 235.0041; nađeno za $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 235.0027.

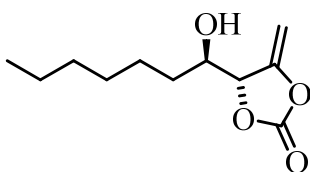
4-(1-Hidroksibutil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (335)



Polazeći od butanala **331** (14.0 mg; 17.0 μ L; 0.19 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 25.5 mg (89 %) 4-(1-hidroksibutil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **335**, u obliku viskoznog ulja u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 7.4:1.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3475, 2963, 2938, 2875, 1830, 1690, 1152, 1059. **¹H NMR (CDCl₃):** 5.07-5.02 (m, 1H), 4.97 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H), 3.92-3.79 (m, 1H), 2.62 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 1.59-1.34 (m, 4H), 0.97 (t, $J=7.0$ Hz, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 152.4 (C), 149.8 (C), 89.0 (CH), 82.1 (CH), 71.6 (CH₂), 32.9 (CH₂), 18.6 (CH₂), 13.7 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₈H₁₂O₄ + NH₄⁺]: 190.1074; nađeno za [M+NH₄]⁺: 190.1073.

4-(1-Hidroksiheptil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (336)



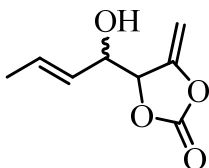
Polazeći od heptanala **2** (16.0 mg; 20.0 μL; 0.14 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksolan-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru) dobijen je 4-(1-hidroksiheptil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on **336** (26.4 mg, 88 %) kao smješa diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 6:1, u obliku bezbojnog ulja. *Anti* i *syn*-izomere nije bilo moguće razdvojiti ni nakon nekoliko pokušaja prečišćavanja na koloni silika-gela.

Polazeći od heptanala **2** (10.3 mg; 13.0 μL; 0.09 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksolan-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i cinka (23.0 mg; 0.36 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje aldehida u prisustvu cinka, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 8.0 mg (40 %) 4-(1-hidroksiheptil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **336**, u vidu smješe diastereoizomera sa odnosom *anti:syn* = 6:1. Smješa je izolovana u obliku bezbojnog ulja.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3479, 2930, 2856, 1831, 1690, 1463, 1348, 1157, 1069. **¹H NMR (CDCl₃):** 5.04 (ddd, $J_1=3.8$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, $J_3=1.9$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J_1=3.8$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J_1=3.8$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 8H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 152.3 (C), 149.9 (C),

89.0 (CH₂), 82.0 (CH), 72.0 (CH), 31.6 (CH₂), 31.0 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS (ESI)**: izračunato za [C₁₁H₁₈O₄ + NH₄⁺]: 232.1549; nađeno za [M+NH₄]⁺: 232.1531.

(E)-4-(1-Hidroksibut-2-en-1-il)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (337)



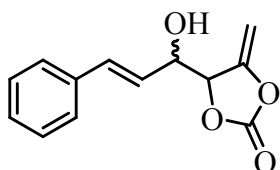
Polazeći od 2-butenala **332** (krotonaldehida; 13.0 mg; 25.0 μL; 0.19 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 26.4 mg (82 %) (*E*)-4-(1-hidroksibut-2-en-1-il)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **337**, u vidu ekvimolarne smješe diastereoizomera u obliku bezbojnog ulja, koje nije bilo moguće razdvojiti.

Polazeći od krotonaldehida **332** (6.3 mg; 7.0 μL; 0.09 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i cinka (23.0 mg; 0.36 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje aldehida u prisustvu cinka, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 6.0 mg (38 %) (*E*)-4-(1-hidroksibut-2-en-1-il)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **337** u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 1:1, u obliku bezbojne uljaste supstance.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3464, 3025, 2920, 1825, 1690, 1448, 1348, 1276, 1146, 1067, 971. **¹H NMR (CDCl₃)**: 5.96-5.88 (m, 2H; *anti, syn*), 5.55 (ddq, *J*₁=15.0 Hz, *J*₂=3.0 Hz, *J*₃=1.5 Hz, 1H; *anti*), 5.49 (ddq, *J*₁=15.5 Hz, *J*₂=3.5 Hz, *J*₃=1.8 Hz, 1H; *syn*), 5.09 (ddd, *J*₁=5.5 Hz, *J*₂=3.0 Hz, *J*₃=1.5 Hz, 1H; *syn*), 5.07 (ddd, *J*₁=4.3 Hz, *J*₂=2.5 Hz, *J*₃=1.3 Hz, 1H; *anti*), 4.95 (dd, *J*₁=2.3 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H; *anti*), 4.94 (dd, *J*₁=2.3 Hz, *J*₂=1.3 Hz, 1H; *syn*), 4.52 (dd, *J*₁=3.0 Hz, *J*₂=2.3 Hz, 1H; *anti*), 4.47 (dd, *J*₁=2.5 Hz, *J*₂=2.3 Hz, 1H; *syn*), 4.39 (bs, 1H; *syn*), 4.28 (bdd, *J*₁=3.0 Hz, *J*₂=4.3 Hz, 1H; *anti*), 2.45 (bs, 1H; *syn*), 2.30 (bs, 1H; *anti*), 1.78-1.76 (m, 6H; *anti, syn*). **¹³C NMR (CDCl₃)**: *Anti*: 152.1 (C), 150.2 (C), 132.9

(CH), 126.3 (CH), 88.4 (CH₂), 81.2 (CH), 73.4 (CH), 17.8 (CH₃). **Syn**: 152.2 (C), 149.4 (C), 131.9 (CH), 125.4 (CH), 89.0 (CH₂), 81.7 (CH), 72.8 (CH), 17.8 (CH₃). **HRMS (ESI)**: izračunato za [C₈H₁₀O₄ + NH₄⁺]: 188.0923; nađeno za [M+NH₄]⁺: 188.0914.

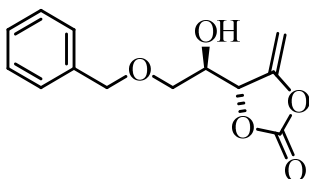
(E)-4-(1-Hidroksi-3-fenilalil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (338)



Polazeći od 3-fenilpropenala **333** (cinamaldehyda; 25.0 mg; 24.0 μL, 0.19 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (68.0 mg; 0.38 mmol) i indijuma (43.6 mg; 0.38 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 30% aceton u petroletru), dobijeno je 40.0 mg (91 %) (*E*)-4-(1-hidroksi-3-fenilalil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **338**, u obliku žutog ulja, u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 1.4:1. Diastereoizomere nije bilo moguće razdvojiti.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3466, 3027, 1828, 1690, 1344, 1274, 1147, 1066, 973, 859, 754. **¹H NMR (CDCl₃)**: 7.40-7.28 (m, 10H), 6.79 (dd, *J*₁=16.0 Hz, *J*₂=1.3 Hz, 1H; *anti*), 6.77 (d, *J*=16.0 Hz, 1H; *syn*), 6.24 (dd, *J*₁=16.0 Hz, *J*₂=7.5 Hz, 1H; *syn*), 6.15 (dd, *J*₁=16.0 Hz, *J*₂=5.5 Hz, 1H; *anti*), 5.18-5.15 (m, 2H; *anti, syn*), 4.98 (dd, *J*₁=3.8 Hz, *J*₂=2.3 Hz, 1H; *syn*), 4.95 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H; *anti*), 4.66-4.64 (m, 1H; *anti*), 4.55 (dd, *J*₁=3.8 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H; *syn*), 4.50 (ddd, *J*₁=7.5 Hz, *J*₂=3.8 Hz, *J*₃=1.3 Hz, 1H; *syn*), 4.48 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H; *anti*), 2.63 (bs, 1H), 2.45 (bs, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃)**: *Anti*: 152.1 (C), 149.1 (C), 135.5 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (C), 126.7 (CH), 123.2 (CH), 89.3 (CH₂), 81.5 (CH), 72.7 (CH). **Syn**: 152.0 (C), 150.0 (C), 128.7 (CH), 128.6 (C), 128.5 (CH), 126.8 (CH), 134.5 (CH), 123.9 (CH), 88.7 (CH₂), 81.3 (CH), 73.6 (CH). **HRMS (ESI)**: izračunato za [C₁₃H₁₂O₄ + NH₄⁺]: 250.1079; nađeno za [M+NH₄]⁺: 250.1070.

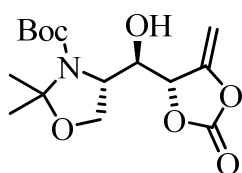
4-(2-(Benziloksi)-1-hidroksietil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (339)



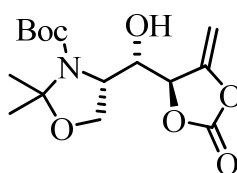
Polazeći od benziloksi-acetaldehida **334** (10 mg; 0.07 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (18.0 mg; 0.09 mmol) i indijuma (12.0 mg; 0.09 mmol), prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% aceton u petroletru), dobijeno je 12.2 mg (76 %) 4-(2-(benziloksi)-1-hidroksietil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **339** u obliku blijedožutog ulja. Diastereoizomerni odnos je određen na osnovu HPLC-hromatografske analize i on je iznosio *anti:syn* = 3:1.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3457, 3064, 3030, 2922, 2870, 1832, 1690, 1454, 1328, 1272, 1147, 1061, 858, 747, 700. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.46-7.32 (m, 5H); 5.22 (dd, *J*₁=2.6 Hz, *J*₂=4.8 Hz, 1H; *syn*); 5.17 (ddd, *J*₁=1.7 Hz, *J*₂=3.9 Hz, *J*₃=5.6 Hz, 1H; *anti*); 4.94-4.92 (m, 2H; *anti, syn*); 4.57-4.50 (m, 3H); 4.43 (dd, *J*₁=1.7 Hz, *J*₂=3.9 Hz, 1H; *anti*); 3.99-3.97 (m, 2H; *anti, syn*); 3.68-3.62 (m, 2H); 2.67 (bs, 1H; *anti*); 2.47 (bs, 1H; *syn*). **¹³C NMR (CDCl₃):** 152.0 (C), 150.7 (C), 150.0 (C), 137.0 (C), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 89.4 (CH₂, *anti*), 87.7 (CH₂, *syn*), 79.0 (CH, *syn*), 78.6 (CH, *anti*), 73.7 (CH₂), 71.2 (CH, *syn*), 70.4 (CH, *anti*), 69.2 (CH₂, *syn*), 68.8 (CH₂, *anti*). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₃H₁₄O₅ + Na⁺]: 273.0739; nađeno za [M+Na]⁺: 273.0738.

(S)-*tert*-Butil-4-(*R*)-hidroksi(*R*)-5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat, (345) i *(S)*-*tert*-Butil-4-(*S*)-hidroksi(*S*)-5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat, (346)



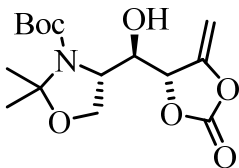
345



346

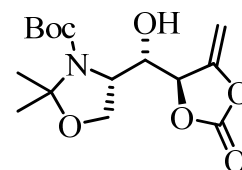
Polazeći od (4*S*)-*tert*-butil-4-formil-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilata **60** (Garner-ov aldehid; 42.0 mg; 0.18 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 30% aceton u petroletru) dobijeno je 49.0 mg (81%) (4*S*)-*tert*-butil-4-(hidroksi(5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetoksiazolidin-3-karboksilata **345** i **346**, u vidu ekvimolarne smješe *anti*-diastereoizomera. Naknadnom prekrizalizacijom iz 20% acetona u heksanu dobijeni su kristali koji su i dalje predstavljali smještu diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 1:1. Diastereoizomeri **345** i **346** kristališu u dvije različite morfologije (jedna grupa kristala ima štapičast izgled, a druga romboedarski), pa su razdvojeni mehaničkim putem. Razdvajanjem kristala, uspjeli smo da izdvojimo diastereoizomer **345** i okarakterišemo ga. Međutim, dobijena količina izomera je bila reda veličine nekoliko miligrama, što nije bilo prihvatljivo sa preparativne tačke gledišta. Međutim, našli smo da je izomere bilo moguće razdvojiti hromatografijom pod pritiskom (*flash*-hromatografija) na koloni silika-gela (gradijentnim eluiranjem smješom CHCl₃/MeOH od 99/1 do 97/3); u tom sistemu, izomer **345** je manje polaran. Za oba izomera je urađena difrakciona analiza.

(S)-terc-Butil-4-(R)-hidroksi((R)-5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat, (345)



Tačka topljenja: 180-182 °C, kristali romboedarskog oblika (u sistemu CH₂Cl₂/MeOH = 95/5 nepolarnij proizvod). **Specifična rotacija:** $[\alpha]_{20}^D = -37$ (c = 1.0, CHCl₃). **FT-IR (KBr, cm⁻¹):** 2924, 2853, 1827, 1689, 1653, 1392, 1372, 1147, 1058, 863, 767. **¹H NMR (d₆-DMSO, 340 K):** 5.61 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 5.32 (ddd, *J*₁=2.4 Hz, *J*₂=2.2 Hz, *J*₃=1.5 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J*₁=3.5 Hz, *J*₂=2.2 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J*₁=3.5 Hz, *J*₂=2.4 Hz, 1H), 4.06 (bt, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J*₁=9.5 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 9 H). **¹³C NMR (d₆-DMSO, 340 K):** 151.8 (C), 150.1 (C), 93.8 (C), 89.0 (CH₂), 79.8 (CH), 70.3 (CH), 63.5 (CH₂), 57.9 (CH), 28.0 (CH₃), 26.3 (CH₃), 23.4 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₅H₂₃NO₇ + Na⁺]: 352.1372; nađeno za [M+Na]⁺: 352.1351.

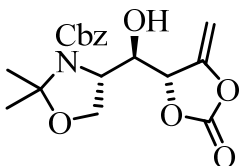
(S)-terc-Butil-4-(S)-hidroksi((S)-5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat, (346)



Tačka topljenja: 114-116 °C, kristali štapicaste forme (u sistemu CH₂Cl₂/MeOH = 95/5 polarniji proizvod). **FT-IR (KBr, cm⁻¹):** 3467, 2980, 2936, 1835, 1690, 1392, 1373, 1149, 1059, 862, 768. **¹H NMR (d₆-DMSO, 343 K):** 5.95 (s, 1H), 5.21 (ddd, *J*₁=5.5 Hz, *J*₂=3.5 Hz, *J*₃=2.0 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 2H), 4.09 (dd, *J*₁=8.9 Hz, *J*₂=1.4 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J*₁=6.5 Hz, *J*₂=1.4 Hz, *J*₃=1.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*₁=8.9 Hz, *J*₂=6.5 Hz, 1H), 3.76 (bs, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). **¹³C NMR (d₆-DMSO, 343 K):** 152.0 (C),

151.5 (C), 150.0 (C), 93.2 (C), 88.7 (CH₂), 80.1 (C), 79.8 (CH), 70.6 (CH), 62.9 (CH₂), 56.6 (CH), 27.7 (CH₃), 26.8 (CH₃), 23.8 (CH₃). **HRMS (ESI)**: izračunato za [C₁₅H₂₃NO₇ + Na⁺]: 352.1372; nađeno za [M+Na]⁺: 352.1357. **Mikroanaliza**: izračunato za C₁₅H₂₃NO₇: C 54.71, H 6.99, N 4.25; nađeno: C 54.39, H 6.73, N 4.04.

(S)-Benzil-4-((R)-hidroksi-(R)-5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat (348)

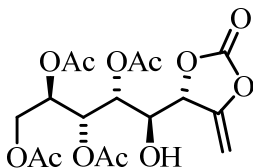


Polazeći od (*S*)-benzil-4-formil-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilata **347** (100.0 mg; 0.38 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (102.0 mg; 0.57 mmol) i indijuma (65.0 mg; 0.57 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 30% aceton u petroletru), dobijena je smješa proizvoda od kojih smo hromatografskim putem uspjeli u čistom stanju da izdvojimo svega 29.0 mg (21 %) (*S*)-benzil-4-((*R*)-hidroksi-(*R*)-5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilata **348**.

Naknadnom prekrizacijom iz 20% etil-acetata u heksanu dobijen je bijeli prah, koji se topi na 270-272 °C.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3343, 2928, 1820, 1680, 1417, 1356, 1147, 1058, 863, 767. **¹H NMR (d₆-DMSO, 343 K)**: 7.42-7.32 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.14-5.13 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.14 (dd, *J*₁=9.0 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H), 4.03 (td, *J*₁=5.0 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H), 3.93 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). **¹³C NMR (d₆-DMSO, 343 K)**: 151.6 (C), 149.5 (C), 136.0 (C), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 93.6 (C), 88.6 (C), 80.0 (C), 70.3 (CH₂), 66.3 (CH), 63.2 (CH₂), 56.8 (CH), 26.5 (CH₃), 23.5 (CH₃). **HRMS (ESI)**: izračunato za [C₁₈H₂₁NO₇ + NH₄⁺]: 381.1656; nađeno za [M+NH₄]⁺: 381.1657.

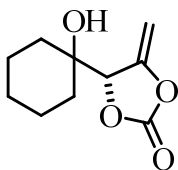
(2R,3R,4R,5S)-5-Hidroksi-5-((S)-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)-pentan-1,1,3,4-tetraacetat (349)



Polazeći od 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-*D*-arabinoze **344** (peracetil-arabinoze; 63.7 mg; 0.2 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 30% aceton u petroletru), dobijeno je 50.0 mg (60%) (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-hidroksi-5-((*S*)-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)-pentan-1,1,3,4-tetraacetata **349**, u obliku bezbojnih kristala, tačke topljenja 102-105 °C. Dobijen je samo *anti*-diastereoizomer, čija je apsolutna konfiguracija određena rendgenskom strukturnom analizom.

Specifična rotacija: $[\alpha]_{20}^D = +11$ ($c = 0.2$, CHCl₃). **FT-IR (KBr, cm⁻¹):** 3469, 2975, 1834, 1745, 1690, 1372, 1216, 1148, 1055. **¹H NMR (CDCl₃):** 5.42 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=10.0$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=10.0$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.26 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 172.3 (C), 170.5 (C), 170.2 (C), 169.8 (C), 152.1 (C), 148.6 (C), 90.1 (CH₂), 78.8 (CH), 68.7 (CH), 68.6 (CH), 67.9 (CH), 67.3 (CH), 61.4 (CH₂), 20.7 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃). **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₇H₂₂O₁₂: C 48.81, H 5.30; nađeno: C 48.58, H 5.27.

4-(1-Hidroksicikloheksil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (340)

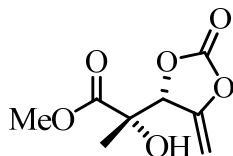


Polazeći od cikloheksanona **4** (19.6 mg; 0.2 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 30% etil-acetat u petroletru) dobijeno je 21.0 mg (52%) 4-(1-hidroksicikloheksil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **340**, u vidu bijelog praha. Prekristalizacijom iz 10% EtOAc u heksanu, dobijeni su bezbojni kristali, čija je tačka topljenja iznosila 107-109 °C.

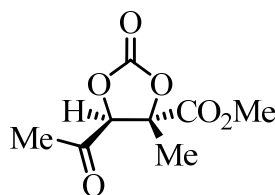
FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3483, 2985, 2936, 2863, 1798, 1686, 1345, 1159, 1049. **¹H NMR (CDCl₃):** 5.00 (dd, *J*₁=1.8 Hz, *J*₂=4.0 Hz, 1H), 4.84 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J*₁=1.6 Hz, *J*₂=4.0 Hz, 1H), 1.72-1.42 (m, 10H), 1.28-1.21 (m, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 149.9 (C), 90.0 (C), 84.8 (CH₂), 72.4 (CH), 32.1 (CH₂), 31.3 (CH₂), 25.2 (CH₂), 20.8 (CH₂). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₀H₁₄O₄ + Na⁺]: 221.0892; nađeno za [M+Na]⁺: 221.0890. **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₀H₁₄O₄: C 60.59, H 7.12; nađeno: C 60.50, H 7.11.

anti-Metil-2-hidroksi-2-(5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)-propanoat (342) i

trans-metil-5-acetil-4-metil-2-okso-1,3-dioksolan-4-karboksilat (343)



342

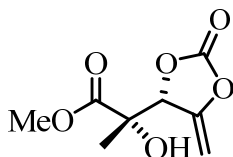


343

Polazeći od metil-piruvata **341** (18.2 mg; 0.18 mmol), 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **359** (50.0 mg; 0.28 mmol) i indijuma (32.1 mg; 0.28 mmol), a prema opštem postupku za alilovanje karbonilnih jedinjenja u prisustvu indijuma, nakon prečišćavanja na koloni

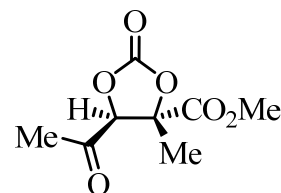
(SiO₂; gradijentno eluiranje; eluenti: od 20% do 30% aceton u petroletru), dobijeno je 19.0 mg (52%) *anti*-metil-2-hidroksi-2-(5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)-propanoata **342** u obliku bezbojnih kristala, kao i 3.0 mg (8%) *trans*-metil-5-acetil-4-metil-2-okso-1,3-dioksolan-4-karboksilata **343**, u vidu bezbojnog ulja.

***anti*-Metil-2-hidroksi-2-(5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)-propanoat (342)**



Tačka topljenja: 93-95 °C (prekristalizacija izvršena iz smješe heksan/EtOAc). **FT-IR (KBr, cm⁻¹):** 3481, 2959, 1832, 1740, 1689, 1336, 1267, 1141, 1059. **¹H NMR (CDCl₃):** 5.17 (m, 1H), 5.00 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=3.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 1.53 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 173.5 (C), 151.6 (C), 148.9 (C), 90.2 (CH₂), 81.4 (CH), 75.1 (C), 53.8 (CH₃), 21.3 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₈H₁₀O₆ + Na⁺]: 225.0369; nađeno za [M+Na]⁺: 225.0368.

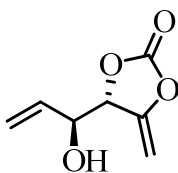
***trans*-Metil-5-acetil-4-metil-2-okso-1,3-dioksolan-4-karboksilat (343)**



FT-IR (film, cm⁻¹): 2962, 1827, 1741, 1692, 1445, 1273, 1225, 1113, 1078. **¹H NMR (CDCl₃):** 5.10 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 1.58 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 201.6 (C), 168.9 (C), 151.9 (C), 148.9 (C), 85.6 (C), 82.5 (CH), 54.0 (CH₃), 28.0 (CH₃), 18.5 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₈H₁₁O₆ + H⁺]: 203.0550; nađeno za [M+H]⁺: 203.0549.

4.2.3. Razlaganje 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** u prisustvu cinka

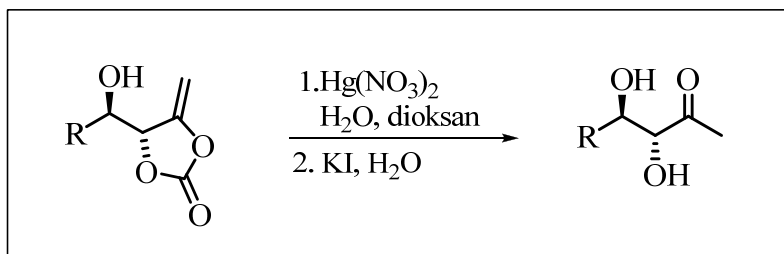
4-(1-Hidroksialil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-on (**360**)



U balon od 10 mL, opremljen staklenim zapašaćem i magnetnom miješalicom, u kome se nalazio rastvor 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (50.0 mg; 0.28 mmol), THF-a (0.5 mL) i zasićenog vodenog rastvora amonijum-hlorida (1.5 mL), dodat je cink u prahu (37.0 mg; 0.56 mmol). Reakciona smješa je miješana na sobnoj temperaturi u toku 30 minuta, nakon čega je u balon dodat etil-acetat (10 mL) i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj je ispran dva puta etil-acetatom (10 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata. Rastvarač je uparen na rotacionom vakuum-uparivaču, a sirov proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: 20% EtOAc u petroletru). Dobijeno je 13.5 mg (64 %) 4-(1-hidroksialil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **360** u obliku žutog ulja, u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 1.3:1.

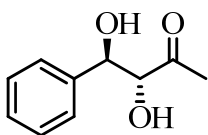
FT-IR (film, cm⁻¹): 3480, 3025, 1825, 1691, 1345, 1274, 1143, 1061, 765.
¹H NMR (CDCl₃): 6.01-5.79 (m, 2H, *anti, syn*), 5.54 (dt, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H, *anti*), 5.47-5.44 (m, 2H, *anti, syn*), 5.41-5.38 (m, 1H, *syn*), 5.16-5.11 (m, 2H, *anti, syn*), 4.99-4.94 (m, 2H, *anti, syn*), 4.56 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H, *anti*), 4.49 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H, *syn*), 4.35 (bs, 1H, *anti*), 4.19 (m, 1H, *syn*), 2.66 (d, *J*=4.0 Hz, 1H, *syn*), 2.52 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, *anti*). **¹³C NMR (CDCl₃):** *Anti*: 149.7 (C), 148.8 (C), 133.4 (CH), 120.5 (CH₂), 88.6 (CH₂), 80.9 (CH), 73.6 (CH). *Syn*: 149.6 (C), 148.7 (C), 132.5 (CH), 119.6 (CH₂), 89.2 (CH₂), 81.3 (CH), 72.4 (CH). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₇H₈O₄ + H⁺]: 157.0495, nađeno za [M+H]⁺: 157.0522.

4.3. Opšti postupak za deprotekciju enol-karbonata u α,β -dihidroksiketone



U balon od 25 mL, opremljen staklenim zapašaćem i magnetnom miješalicom, odmjeren je enol-karbonat (0.12 mmol) i dodata smješa dioksana (2.0 mL) i vode (0.6 mL). Rastvor je ohlađen na 0 °C i uz miješanje je dodat živa(II)-nitrat (118.0 mg; 0.36 mmol). Reakciona smješa je miješa na 0 °C u toku 5 min, a tok reakcije je praćen TLC-analizom (50% EtOAc u petroletru). U balon je zatim dodat ohlađen zasićen rastvor kalijum-jodida (10 mL). Ostavi se da reakciona smješa dostigne sobnu temperaturu, a zatim je miješanje nastavljeno još 5 minuta. Smješa je prenijeta u lijevak za odvajanje i dodat joj je etar (10 mL). Vodeni ekstrakt je odvojen i ispran etrom još dva puta (po 10 mL). Spojeni organski ekstrakti su osušeni iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata i procijeđeni. Rastvarači su upareni, a sirov proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom na koloni.

anti-3,4-Dihidroksi-4-fenilbutan-2-on (374)

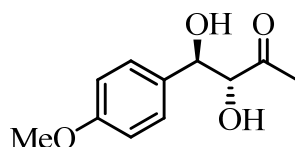


Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **316** (25.0 mg; 0.12 mmol) i živa (II)-nitrata (118.0 mg; 0.36 mmol), prema opštem postupku za deprotekciju enol-karbonata pomoću živa(II)-nitrata, nakon prečišćavanja na koloni silika-gela (eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 14.6 mg (67 %) *anti*-3,4-dihidroksi-4-fenilbutan-2-ona **374**, u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 12:1 u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 106-107 °C.

Naknadnom prekrizacijom (5 % EtOAc u heksanu), dobijena je smješa sa nepromijenjenim diastereoizomernim odnosom.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3417, 3032, 2916, 1712, 1357, 1231, 1101, 1055, 759, 704. **^1H NMR (CDCl_3):** 7.42-7.31 (m, 5H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.46 (bt, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 208.2 (C), 138.9 (C), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 126.2 (CH), 81.1 (CH), 74.9 (CH), 27.6 (CH_3). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3 + \text{NH}_4^+]$: 198.1130; nađeno za $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 198.1124.

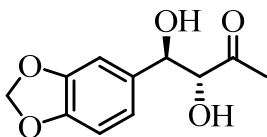
anti-3,4-Dihidroksi-4-(4-metoksifenil)butan-2-on (375)



Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(hidroksi-(4-metoksifenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **322** (43.5 mg; 0.18 mmol) i živa (II)-nitrata (179.2 mg; 0.55 mmol), prema opštem postupku za deprotekciju enol-karbonata pomoću živa(II)-nitrata, nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 25.0 mg (64 %) *anti*-3,4-dihidroksi-4-(4-metoksifenil)-butan-2-ona **375** u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 10:1, u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 50-53 °C. Diastereoizomere nije bilo moguće razdvojiti ni naknadnom prekrizacijom (5 % EtOAc u heksanu).

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3429, 3004, 2913, 1712, 1514, 1357, 1249, 1178, 1031, 836. **^1H NMR (CDCl_3):** 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.93 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (bd, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.05 (bs, 1H), 2.00 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 208.4 (C), 159.4 (C), 131.0 (C), 127.5 (CH), 113.9 (CH), 80.9 (CH), 74.5 (CH), 55.2 (CH_3), 27.6 (CH_3). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4 + \text{NH}_4^+]$: 228.1236; nađeno za $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 228.1225.

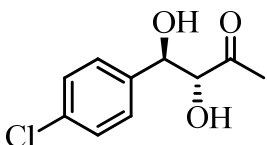
anti-4-(Benzo[d][1,3]-dioksol-5-il)-3,4-dihidroksibutan-2-on (376)



Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(benzo[d][1,3]-dioksol-5-il-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **323** (72.0 mg; 0.29 mmol) i živa (II)-nitrata (280.0 mg; 0.86 mmol), a prema opštem postupku za deprotekciju enol-karbonata pomoću živa(II)-nitrata, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 31.6 mg (49 %) *anti*-4-(benzo[d][1,3]-dioksol-5-il)-3,4-dihidroksibutan-2-ona **376** u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 6.4:1, u obliku bezbojnog ulja koje brzo kristališe. Prekristalizacijom iz 5% EtOAc u heksanu dobijeni su bijeli kristali, tačke topljenja 112-115°C.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3426, 2902, 1713, 1490, 1444, 1358, 1247, 1037, 930. **¹H NMR (CDCl₃):** 6.92-6.77 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 4.88 (bt, *J*=3.9 Hz, 1H), 4.40 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.93 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 208.3 (C), 147.9 (C), 147.5 (C), 133.0 (C), 119.8 (CH), 108.2 (CH), 106.8 (CH), 101.2 (CH₂), 80.8 (CH), 74.7 (CH), 27.6 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₁H₁₂O₅ + Na⁺]: 247.0582; nađeno za [M+Na]⁺: 247.0573.

anti-3,4-Dihidroksi-4-(4-hlorofenil)butan-2-on (377)

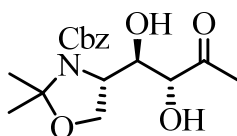


Polazeći od smješe diastereoizomera 4-((4-hlorofenil)-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (30.0 mg; 0.13 mmol) i živa (II)-nitrata (121.0 mg; 0.37 mmol), a prema opštem postupku za deprotekciju enol-karbonata pomoću živa(II)-nitrata, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 20.1 mg (75

%) *anti*-3,4-dihidroksi-4-(4-hlorofenil)butan-2-ona **377**, u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti:syn* = 7.7:1, u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 52-54 °C.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3416, 3032, 2919, 1712, 1358, 1231, 1102, 1056, 759, 705. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.39-7.29 (m, 4H), 4.96 (bs, 1H), 4.42 (bt, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.19 (bs, 1H), 1.98 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 207.9 (C), 137.6 (C), 134.0 (C), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 80.8 (CH), 74.3 (CH), 27.7 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₀H₁₁ClO₃ + Na⁺]: 237.0294; nađeno za [M+Na]⁺: 237.0290. **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₀H₁₁ClO₃: C 55.94, H 5.13; nađeno: C 55.98, H 5.08.

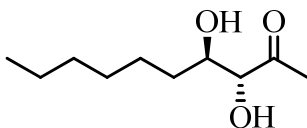
***anti*-(*S*)-Benzil-4-((1*R*, 2*R*)-1,2-dihidroksi-3-oksobutil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat (378)**



Polazeći od *anti*-(*S*)-benzil-4-((*R*)-hidroksi-(*R*)-5-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilata **348** (19.8 mg; 0.06 mmol) i živa (II)-nitrata (54.0 mg; 0.17 mmol), a prema opštem postupku za deprotekciju enol-karbonata pomoću živa(II)-nitrata, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 9.6 mg (52 %) diastereomerno čistog *anti*-(*S*)-benzil-4-((1*R*, 2*R*)-1,2-dihidroksi-3-oksobutil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilata **378**, u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 250-254 °C.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3343, 2928, 1710, 1670, 1417, 1356, 1105, 1064, 739. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.40-7.30 (m, 5H), 5.25 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.90 (bd, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.12 (btd, *J*₁=6.1 Hz, *J*₂=1.3 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 3H), 3.76 (q, *J*₁=13.0 Hz, *J*₂=6.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 209.2 (C), 136.5 (C), 128.0 (C), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 93.4 (C), 77.9 (CH), 72.1 (CH), 65.7 (CH₂), 65.0 (CH₂), 58.9 (CH), 26.4 (CH₃), 25.9 (CH₃), 23.0 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₇H₂₃NO₆ + Na⁺]: 360.1418; nađeno za [M+Na]⁺: 360.1388.

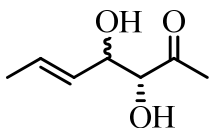
anti-3,4-Dihidroksidekan-2-on (379)



Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(1-hidroksiheptil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **336** (18.0 mg; 0.08 mmol) i živa(II)-nitrata (82.0 mg; 0.25 mmol), a prema opštem postupku za deprotekciju enol-karbonata pomoću živa(II)-nitrata, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 10.0 mg (67 %) *anti*-3,4-dihidroksidekan-2-ona **379**. Izolovan je samo *anti*-izomer u obliku ulja koje brzo kristališe. Proizvod je dodatno prekrystalisan iz smješe heksan/EtOAc = 95/5 i dobijen je u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 50-52 °C.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3303, 3210, 2926, 2852, 1719, 1361, 1080, 1053. **¹H NMR (CDCl₃):** 4.28 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.88 (bs, 1H), 3.51 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.28-1.27 (m, 8H), 0.88 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 208.0 (C), 80.5 (CH), 72.7 (CH), 31.8 (CH₂), 31.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 26.9 (CH₃), 25.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₀H₂₀O₃ + Na⁺]: 211.1310; nađeno za [M+Na]⁺: 211.1307.

3,4-Dihidrohept-5-en-2-on (380)



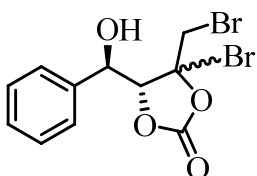
Polazeći od ekvimolarne smješe diastereoizomera (*E*)-4-(1-hidroksibut-2-en-1-il)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **337** (33.5 mg; 0.20 mmol) i živa (II)-nitrata (193.0 mg; 0.59 mmol), a prema opštem postupku za deprotekciju enol-karbonata pomoću živa(II)-nitrata, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 8.0 mg (29 %) 3,4-dihidrohept-5-en-2-ona **380** u vidu smješe diastereoizomera u odnosu *anti*:*syn* = 1:1, u obliku žute uljaste supstance. Naknadnim prečišćavanjem na koloni silika-gela nije

bilo moguće razdvojiti diastereoizomere. Reakcija je trajala 20 minuta duže nego sve prethodno opisane reakcije deprotekcije.

FT-IR (film, cm^{-1}): 3421, 2920, 2858, 1714, 1672, 1359, 1226, 1085, 969. **^1H NMR (CDCl_3):** 5.87-5.77 (m, 2H; *anti*, *syn*), 5.66 (ddq, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=3.3$ Hz, $J_3=1.0$ Hz, 1H; *syn*), 5.48 (ddq, $J_1=16.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, $J_3=1.4$ Hz, 1H; *anti*), 4.43 (bs, 1H; *syn*), 4.38 (bs, 1H; *anti*), 4.31 (bt, $J=4.5$ Hz, 1H; *anti*), 4.14 (bt, $J=3.8$ Hz, 1H; *syn*), 3.69 (d, $J=3.8$ Hz, 1H; *syn*), 3.58 (d, $J=4.5$ Hz, 1H; *anti*), 2.48 (bs, 1H; *syn*), 2.30 (s, 3H; *syn*), 2.23 (s, 3H; *anti*), 2.17 (m, 1H; *anti*); 1.75 (ddd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, $J_3=1.0$ Hz, 1H; *syn*), 1.72 (ddd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, $J_3=1.4$ Hz, 1H; *anti*). **^{13}C NMR (CDCl_3):** *Anti*: 207.3 (C), 129.4 (CH), 127.7 (CH), 80.2 (CH), 73.6 (CH), 27.0 (CH_3), 17.8 (CH_3). *Syn*: 207.7 (C), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 80.0 (CH), 72.9 (CH), 25.9 (CH_3), 17.7 (CH_3). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3 + \text{Na}^+]$: 167.0684, nađeno za $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 167.0677.

4.3.1. Bromovanje 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksol-2-ona

4-Brom-4-(brommetil)-5-(hidroksifenil-metil)-1,3-dioksolan-2-on (389)



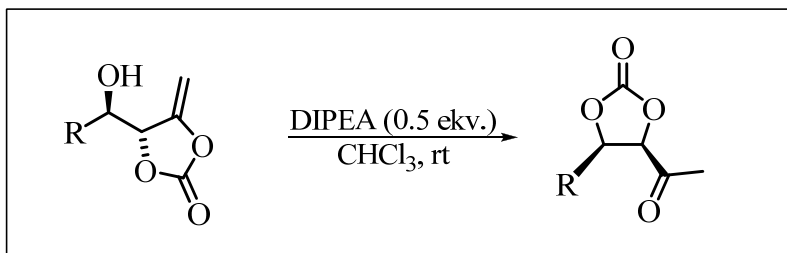
U balon od 5 mL, opremljen septumom i magnetnom miješalicom, u kome se nalazio rastvor smješe diastereoizomera 4-(hidroksi-(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **316** (15.0 mg, 0.07 mmol) i acetonitrila (100.0 μL) i koji je ohlađen na 0 $^\circ\text{C}$, pomoću šprica je ukapan rastvor broma u metilen-hloridu (1 M). Brom je ukapavan sve do momenta dok boja rastvora nije poprimila konstantnu narandžastu boju od njegovog viška. Sadržaj balona je prenijet u lijevak za odvajanje i dodati su voda (10 mL) i pentan (10 mL). Organski ekstrakti su spojeni i osušeni iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata, a zatim su procijedeni. Rastvarači su upareni pomoću rotacionog vakuum-uparivača, a sirova supstanca je zatim

prečišćena na koloni silika-gela u vakuumu (eluent: 20% EtOAc u petroletru). Dobijeno je 9.8 mg (36%) 4-brom-4-(brommetil)-5-(hidroksifenil-metil)-1,3-dioksolan-2-ona **389** u obliku blijedo-žutog ulja, u vidu ekvimolarne smješe diastereoizomera.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3496, 2957, 1832, 1157, 1067, 700. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.47-7.39 (m, 10H, *anti*, *syn*), 5.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H; *anti*), 5.27 (dd, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=3.5 Hz, 1H, *syn*), 5.14 (dd, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=3.7 Hz, 1H, *anti*), 4.72 (d, *J*=8.8 Hz, 1H; *anti*), 4.48 (d, *J*=11.8 Hz, 1H; *syn*), 4.42 (d, *J*=12.0 Hz, 1H; *anti*), 4.29 (d, *J*=12.0 Hz, 1H; *anti*), 4.03 (d, *J*=11.8 Hz, 1H; *syn*), 2.88 (d, *J*=3.5 Hz, 1H; *syn*), 2.59 (d, *J*=3.7 Hz, 1H; *anti*). **¹³C NMR (CDCl₃):** *Anti*: 149.7 (C), 138.6 (C), 129.6 (CH), 129.2 (C), 129.0 (CH), 127.0 (CH), 90.4 (CH), 74.9 (CH), 35.0 (CH₂). *Syn*: 149.9 (C), 138.1 (C), 129.5 (CH), 129.2 (C), 129.0 (CH), 126.5 (CH), 82.9 (CH), 71.9 (CH), 35.4 (CH₂). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₉H₁₀O₄Br₂ + NH₄⁺]: 381.9284, nađeno za [M+NH₄]⁺: 381.9282.

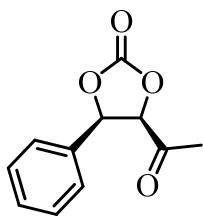
4.4. Izomerizacija enol-karbonata pomoću DIPEA

4.4.1. Dobijanje *cis*-premještenih cikličnih karbonata



U balon od 5 mL, opremljen septumom i magnetnom miješalicom, odmjerjen je enol-karbonat (0.08 mmol) i dodat je hloroform (1.5 mL). Smješa je miješana na sobnoj temperaturi i u nju je pomoću mikrošprica dodat diizopropiletil-amin (DIPEA; 6.0 mg; 8.0 μ L; 46 μ mol). Tok reakcije je praćen tankoslojnom hromatografijom (eluent: 40% EtOAc u petroletru). Kada je reakcija završena, rastvarač je uparen na rotacionom vakuum-uparivaču, a sirov proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom na koloni.

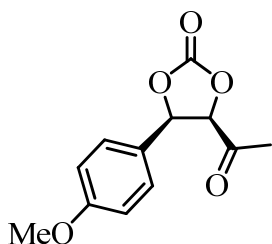
cis-4-Acetil-5-fenil-1,3-dioksolan-2-on (369)



Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **316** (20.0 mg; 0.097 mmol) i diizopropil-etilamina (12.5 mg; 17.0 μ L; 0.097 mmol), a prema opštem postupku za sintezu *cis*-premještenih karbonata, u toku 45 min i nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), izolovano je 14.1 mg (71 %) *cis*-4-acetil-5-fenil-1,3-dioksolan-2-ona **369**, u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 106-107 °C.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3429, 3047, 2980, 1809, 1721, 1339, 1173, 1074, 768.
 ^1H NMR (CDCl_3): 7.42-7.40 (m, 3H); 7.26-7.25 (m, 2H); 5.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 5.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 1.77 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 153.7 (C), 148.5 (C), 131.9 (C), 130.0 (CH), 129.1 (CH), 126.1 (CH), 82.5 (CH), 79.4 (CH), 27.6 (CH_3). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4 + \text{Na}]$: 229.0477; nađeno za $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 229.0477.

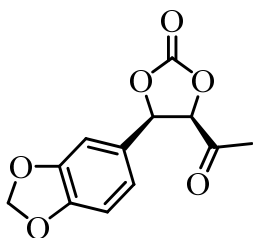
cis-4-Acetil-5-(4-metoksifenil)-1,3-dioksolan-2-on (400)



Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(hidroksi-(4-metoksifenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **322** (25 mg; 0.11 mmol) i diizopropil-etilamina (6.8 mg; 9.2 μL ; 0.053 mmol), a prema opštem postupku za sintezu *cis*-premještenih karbonata, u toku 3 časa i nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 14.0 mg (56 %) *cis*-4-acetil-5-(4-metoksifenil)-1,3-dioksolan-2-ona **400**, u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 130-132 $^\circ\text{C}$.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 2974, 2841, 1790, 1726, 1617, 1519, 1340, 1260, 1175, 1173, 835, 767.
 ^1H NMR (CDCl_3): 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 6.91 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 5.88 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 5.21 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 3.81 (s, 3H), 1.80 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 201.9 (C), 160.8 (C), 127.6 (CH), 123.7 (CH), 114.5 (CH), 82.5 (CH), 79.4 (CH), 55.3 (CH_3), 27.8 (CH_3). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5 + \text{Na}^+]$: 259.0582; nađeno za $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 259.0571. **Mikroanaliza:** izračunato za $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C 61.02, H 5.08; nađeno: C 60.50, H 5.08.

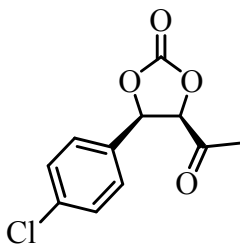
cis-4-Acetil-5-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-1,3-dioksolan-2-on (401)



Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(benzo[d][1,3]-dioksol-5-il-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **323** (43.0 mg; 0.17 mmol) i diizopropil-etilamina (10.4 mg; 14.0 μ L; 0.08 mmol), prema opštem postupku za sintezu *cis*-premještenih karbonata, u toku 3 časa i nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 22.7 mg (53 %) *cis*-4-acetil-5-(benzo-1,3-dioksol-5-il)-1,3-dioksolan-2-ona **401**, u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 136-138 °C.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3437, 2908, 1794, 1725, 1502, 1261, 1180, 1075, 812, 767. **¹H NMR (CDCl₃):** 6.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); 6.74 (dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H); 6.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1H); 6.00 (s, 2H); 5.82 (d, *J*=8.8 Hz, 1H); 5.19 (d, *J*=8.8 Hz, 1H); 1.88 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 201.7 (C), 153.5 (C), 149.0 (C), 148.4 (C), 125.4 (C), 120.2 (CH), 108.7 (CH), 106.4 (CH), 101.7 (CH₂), 82.4 (CH), 79.4 (CH), 27.8 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₂H₁₀O₆ + NH₄⁺]: 268.0821; nađeno za [M+NH₄]⁺: 268.0817. **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₂H₁₀O₆: C 57.60, H 4.00; nađeno: C 57.28, H 4.25.

cis-4-Acetil-5-(4-hlorofenil)-1,3-dioksolan-2-on (402)

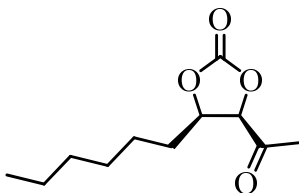


Polazeći od smješe diastereoizomera 4-((4-hlorofenil)-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (20.0 mg; 0.08 mmol) i diizopropil-etilamina (8.6 mg; 11.6 μ L;

0.07 mmol), a prema opštem postupku za sintezu *cis*-premještenih karbonata, u toku 2 časa i nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 12.6 mg (63 %) *cis*-4-acetil-5-(4-hlorofenil)-1,3-dioksolan-2-ona **402**, u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 102-103 °C.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3438, 3004, 2922, 1793, 1341, 1179, 1075, 814. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.40 (d, *J*=8.8 Hz, 2H); 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 2H); 5.89 (d, *J*=9.0 Hz, 1H); 5.21 (d, *J*=9.0 Hz, 1H); 1.85 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 201.8 (C), 153.3 (C), 136.2 (C), 130.5 (C), 129.4 (CH), 127.4 (CH), 82.3 (CH), 78.7 (CH), 27.8 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₁H₉O₄Cl + NH₄⁺]: 258.0533; nađeno za [M+NH₄]⁺: 258.0532. **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₁H₉O₄Cl: C 54.88, H 3.74; nađeno: C 54.44, H 3.48.

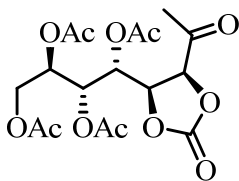
***cis*-4-Acetil-5-heksil-1,3-dioksolan-2-on (403)**



Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(1-hidroksiheptil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **336** (17.0 mg; 0.08 mmol) i diizopropil-etilamina (10.0 mg, 14.0 μL; 0.08 mmol), a prema opštem postupku za sintezu *cis*-premještenih karbonata, u toku 45 minuta i nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 10.0 mg (59 %) *cis*-4-acetil-5-heksil-1,3-dioksolan-2-ona **403**, u obliku bezbojnog ulja.

FT-IR (film, cm⁻¹): 2956, 2930, 2859, 1812, 1727, 1463, 1363, 1166, 1080. **¹H NMR (CDCl₃):** 4.61 (q, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.56-1.29 (m, 8H), 0.89 (t, *J*=6.8 Hz, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 204.0 (C), 153.3 (C), 83.0 (CH), 79.1 (CH), 34.6 (CH₂), 31.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 26.5 (CH₃), 24.1 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₁H₁₈O₄ + Na⁺]: 237.1103; nađeno za [M+Na]⁺: 237.1090.

cis-(1S,2R,3R)-1-((4S,5S)-5-acetil-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)butan-1,2,3,4-tetraacetat (404)

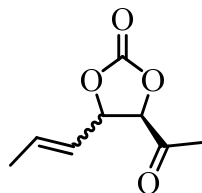


Polazeći od *anti*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-hidroksi-5-((*S*)-metilen-2-okso-1,3-dioksolan-4-il)-pentan-1,1,3,4-tetraacetata **349** (10.0 mg; 0.024 mmol) i diizopropil-etilamina (1.5 mg; 2.0 μ L; 0.012 mmol), prema opštem postupku za sintezu *cis*-premještenih karbonata, u toku 3 časa i nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 7.5 mg (75 %) *cis*-4-acetil-5-(1,2,3,4-tetraacetoksi-butil)-1,3-dioksolan-2-ona **404**, u obliku žutog ulja.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3358, 2924, 2853, 2363, 1821, 1746, 1371, 1209, 1134, 1161, 736, 602.
¹H NMR (CDCl₃): 5.50-5.46 (m, 2H); 5.13-5.10 (m, 1H); 4.93 (d, *J*=4.6 Hz, 1H); 4.78 (t, *J*=4.6 Hz, 1H); 4.27 (dd, *J*₁=13.0 Hz, *J*₂=3.0 Hz, 1H); 4.08 (dd, *J*₁=13.0 Hz, *J*₂=4.8 Hz, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.14 (s, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.08 (s, 3H); 2.08 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 203.2 (C), 170.5 (C), 169.8 (C), 169.7 (C), 169.2 (C), 152.1 (C), 79.5 (CH), 76.4 (CH), 69.2 (CH), 68.2 (CH), 67.8 (CH), 61.3 (CH₂), 26.7 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.4 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₇H₂₂O₁₂ + NH₄⁺]: 436.1455; nađeno za [M+NH₄]⁺: 436.1449.

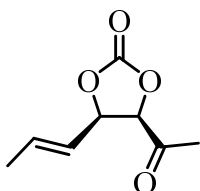
4.4.2. Dobijanje smješe *cis*- i *trans*-premještenih cikličnih karbonata

4-Acetil-5-((*E*)-prop-1-en-1-il)-1,3-dioksolan-2-on (405, 406)



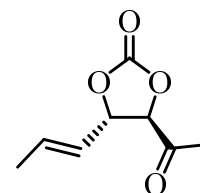
Polazeći od smješe diastereoizomera (*E*)-4-(1-hidroksibut-2-en-1-il)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **337** (20.0 mg; 0.28 mmol) i diizopropil-etilamina (184 mg; 250.0 μ L; 1.42 mmol), u toku 2,5 časova i nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 8.0 mg (40%) *cis*-4-acetil-5-(prop-1-enil)-1,3-dioksolan-2-ona **405** i 10.0 mg (50 %) *trans*-4-acetil-5-(prop-1-enil)-1,3-dioksolan-2-ona **406**. Oba izomera su izolovana kao bezbojne uljaste tečnosti.

cis-4-Acetil-5-(prop-1-enil)-1,3-dioksolan-2-on (405)



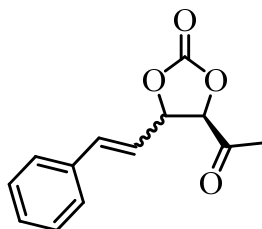
FT-IR (film, cm^{-1}): 2928, 1799, 1723, 1337, 1174, 1076. **^1H NMR (CDCl_3):** 6.06-5.99 (m, 1H); 5.34-5.26 (m, 2H); 4.98 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 2.25 (s, 3H); 1.78-1.77 (m, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 202.4 (C), 153.4 (C), 135.8 (CH), 121.2 (CH), 81.4 (CH), 78.9 (CH), 28.2 (CH_3), 17.8 (CH_3). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4 + \text{NH}_4]$: 188.0923; nađeno za $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: 188.0919.

trans-4-Acetil-5-(prop-1-enil)-1,3-dioksolan-2-on (406)



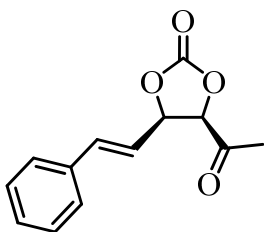
FT-IR (film, cm^{-1}): 2922, 1804, 1726, 1356, 1174, 1078. **^1H NMR (CDCl_3):** 6.06-5.98 (m, 1H), 5.58 (ddq, $J_1=15.0$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, $J_3=1.8$ Hz, 1H), 5.01 (bt, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.80 (ddd, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, $J_3=0.5$ Hz, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 202.7 (C), 153.0 (C), 135.0 (CH), 124.9 (CH), 83.0 (CH), 79.3 (CH), 26.7 (CH_3), 17.8 (CH_3). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4 + \text{NH}_4^+]$: 188.0923; nađeno za $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: 188.0919.

trans- i cis-4-Acetil-5-stiril-1,3-dioksolan-2-on (407, 408)



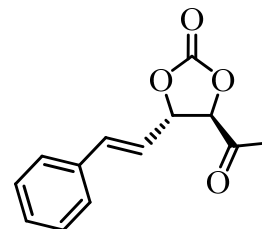
Polazeći od smješe diastereoizomera (*E*)-4-(1-hidroksi-3-fenilalil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **338** (36.0 mg; 0.13 mmol) i diizopropil-etilamina (13.0 mg; 18.0 μL ; 0.8 mmol), prema opštem postupku za sintezu izomernih karbonata, u reakciji su nastala oba geometrijska izomera u toku 45 min. Nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 12.2 mg (34 %) *cis*-4-acetil-5-stiril-1,3-dioksolan-2-ona **407** i 16.3 mg (45 %) *trans*-4-acetil-5-stiril-1,3-dioksolan-2-ona **408**. Oba izomera su prekrystalisana (5% EtOAc u heksanu) i dobijeni su u obliku bijelih kristala.

cis-4-Acetil-5-stiril-1,3-dioksolan-2-on (407)



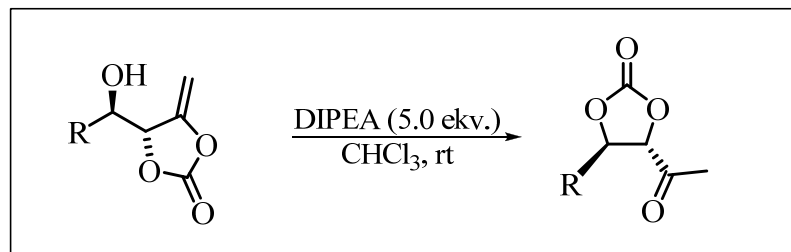
Bijela kristalna supstanca, tačka topljenja 92-94 °C. **FT-IR (KBr, cm⁻¹):** 3060, 3029, 1808, 1730, 1336, 1171, 1082, 1024, 978, 757, 695. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.39-7.32 (m, 5H); 6.83 (dd, *J*₁=15.7 Hz, *J*₂=1.1 Hz, 1H); 5.96 (dd, *J*₁=15.7 Hz, *J*₂=7.3 Hz, 1H); 5.57-5.48 (m, 1H); 5.10 (d, *J*=9.0 Hz, 1H); 2.27 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 202.5 (C), 153.3 (C), 137.0 (CH), 134.5 (C), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 118.3 (CH), 81.4 (CH), 78.6 (CH), 28.3 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₃H₁₂O₄ + K⁺]: 271.0373; nađeno za [M+K]⁺: 271.0367.

trans-4-Acetil-5-stiril-1,3-dioksolan-2-on (408)



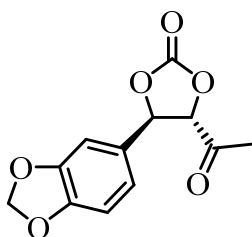
Bijela kristalna supstanca, tačke topljenja 115-116 °C. **FT-IR (KBr, cm⁻¹):** 3028, 2923, 1810, 1729, 1358, 1170, 1090, 972, 758, 695. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.45-7.33 (m, 5H); 6.83 (d, *J*=15.7 Hz, 1H); 6.20 (dd, *J*₁=15.7 Hz, *J*₂=7.4 Hz, 1H); 5.26 (t, *J*=6.2 Hz, 1H); 4.68 (d, *J*=6.2 Hz, 1H); 2.41 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 202.8 (C), 153.0 (C), 136.7 (CH), 134.6 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 127.1 (CH), 121.9 (CH), 83.0 (CH), 79.2 (CH), 26.8 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₃H₁₂O₄ + K⁺]: 271.0373; nađeno za [M+K]⁺: 271.0365. **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₃H₁₂O₄: C 67.24, H 5.17; nađeno: C 66.93, H 5.32.

4.4.3. Dobijanje *trans*-premještenih cikličnih karbonata



U balon od 5 mL, opremljen septumom i magnetnom miješalicom, u kome se nalazio rastvor enol-karbonata (0.16 mmol) i hloroforma (1.5 mL), dodat je pomoću mikrošprica diizopropiletil-amin (DIPEA; 103.0 mg; 140.0 μ L; 0.8 mmol). Reakciona smješa je miješana na sobnoj temperaturi, a tok reakcije je praćen TLC-analizom (eluent: 40% EtOAc u petroletru). Po završetku reakcije, rastvarač je uparen na rotacionom vakuum-uparivaču, a zatim je sirov proizvod prečišćen vakuum-hromatografijom na koloni.

trans-4-Acetil-5-(benzo[*d*][1,3]-dioksol-5-il)-1,3-dioksolan-2-on (414)

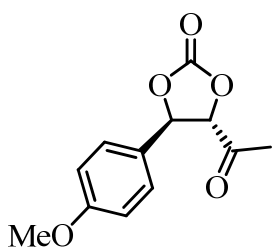


Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(benzo[*d*][1,3]-dioksol-5-il-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **323** (40.0 mg; 0.16 mmol) i diizopropil-etilamina (103.0 mg; 140.0 μ L; 0.8 mmol), a prema opštem postupku za sintezu *trans*-premještenih cikličnih karbonata, u toku 45 minuta i nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 20.0 mg (50 %) *trans*-4-acetil-5-(benzo-1,3-dioksol-5-il)-1,3-dioksolan-2-ona **414** u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 102-105 °C.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3360, 2924, 1803, 1730, 1659, 1498, 1452, 1256, 1169, 1080, 1036, 767. **¹H NMR (CDCl₃):** 6.86-6.83 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.55 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.72 (d,

$J=6.3$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3): 202.8 (C), 148.9 (CH), 148.7 (C), 129.2 (C), 120.0 (CH), 108.8 (CH), 105.9 (CH), 101.7 (CH_2), 84.8 (CH), 79.4 (CH), 26.9 (CH_3); jedan signal koji odgovara kvaternarnom ugljenikovom atomu iz karbonatnog dijela molekula nije registrovan pod datim uslovima snimanja. HRMS (ESI): izračunato za $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_6 + \text{NH}_4^+]$: 268.0821; nađeno za $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$: 268.0810. Mikroanaliza: izračunato za $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_6$: C 57.60, H 4.00; nađeno: C 57.91, H 3.88.

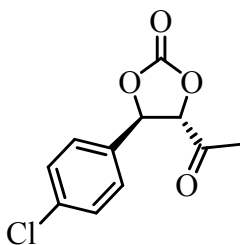
trans-4-Acetil-5-(4-metoksifenil)-1,3-dioksolan-2-on (415)



Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(hidroksi-(4-metoksifenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **322** (14.0 mg; 0.06 mmol) i diizopropil-etilamina (46.0 mg; 63.0 μL ; 0.36 mmol), a prema opštem postupku za sintezu *trans*-premještenih cikličnih karbonata, u toku 30 minuta i nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 4.0 mg (28 %) *trans*-4-acetil-5-(4-metoksifenil)-1,3-dioksolan-2-ona **415**, u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 100-103 $^\circ\text{C}$.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 2921, 2851, 1810, 1728, 1613, 1517, 1254, 1164, 1088, 911, 835, 734. ^1H NMR (CDCl_3): 7.31 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.60 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3): 202.8 (C), 168.8 (C), 153.1 (C), 127.4 (CH), 114.7 (CH), 84.8 (CH), 79.5 (CH), 55.4 (CH_3), 26.9 (CH_3). HRMS (ESI): izračunato za $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5 + \text{Na}^+]$: 259.0582; nađeno $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 259.0573.

trans-4-Acetil-5-(4-hlorfenil)-1,3-dioksolan-2-on (416)

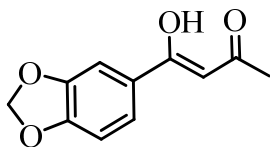


Polazeći od smješe diastereoizomera 4-((4-hlorfenil)-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (20.0 mg; 0.08 mmol) i diizopropil-etilamina (53.0 mg; 72.0 μ L; 0.42 mmol), a prema opštem postupku za sintezu *trans*-premještenih cikličnih karbonata, u toku 45 minuta i nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 12.0 mg (60 %) *trans*-4-acetil-5-(4-hlorofenil)-1,3-dioksolan-2-ona **416**, u obliku bijele kristalne supstance, tačke topljenja 92-93 $^\circ\text{C}$.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3424, 2920, 1815, 1718, 1164, 1095, 761. **^1H NMR (CDCl_3):** 7.43 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 202.8 (C), 152.7 (C), 135.8 (C), 134.2 (C), 129.6 (CH), 126.9 (CH), 84.6 (CH), 78.5 (CH), 26.9 (CH_3). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{Cl} + \text{Na}^+]$: 263.0087; nađeno za $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 263.0085. **Mikroanaliza:** izračunato za $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{Cl}$: C 54.88, H 3.74; nađeno: C 54.47, H 3.58.

4.4.4. Dobijanje proizvoda eliminacije pod baznim uslovima

4-Benzo[1.3]dioksol-5-il-4-hidroksibut-3-en-2-on (417)



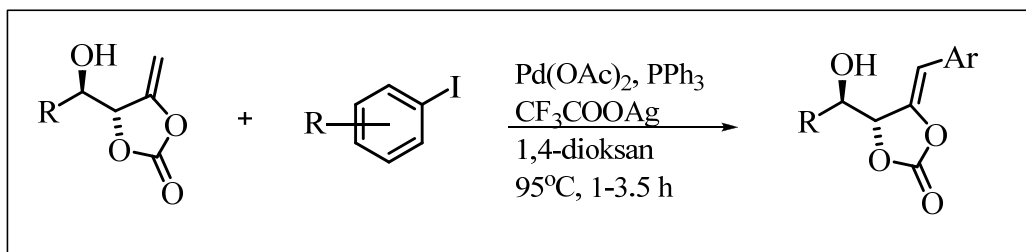
Polazeći od smješe diastereoizomera 4-(benzo[*d*][1,3]-dioksol-5-il-(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **323** (40.0 mg; 0.16 mmol) i diizopropil-etilamina (103.0 mg; 140.0 μ L; 0.8 mmol), a prema opštem postupku za sintezu *trans*-premještenih cikličnih

karbonata, u toku 3 časa i nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 50% EtOAc u petroletru), dobijeno je 6.6 mg (20 %) 4-benzo[1.3]dioksol-5-il-4-hidroksibut-3-en-2-ona **417**, u obliku žutog ulja.

UV (etanol): 231, 340 nm (16 200, 12 800). **FT-IR (KBr, cm⁻¹):** 3371, 3025, 2918, 1663, 1629, 1498, 1445, 1267, 1236, 1034, 926, 834, 682. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.54 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 194.8 (C), 147.9 (C), 146.0 (C), 128.4 (C), 125.2 (CH), 114.1 (CH), 109.9 (CH), 108.4 (CH), 101.3 (CH₂), 22.8 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₁H₁₀O₄ + H⁺]: 207.0657; nađeno za [M+H]⁺: 207.0633.

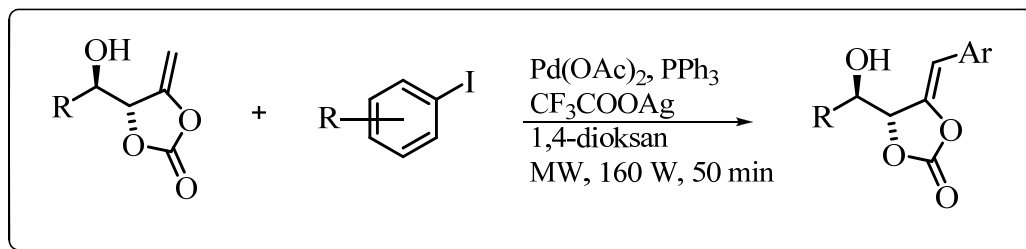
4.5. Heck-ova reakcija enol-karbonata sa aril-jodidima

4.5.1. Opšti postupak za Heck-ovu reakciju pod termičkim uslovima



U balon od 10 mL, koji je opremljen povratnim kondenzatorom sa septumom i magnetnom miješalicom, odmjereno je rastvor enol-karbonata (0.1 mmol) u dioksanu (1.0 mL). Atmosfera u balonu je izmijenjena argonom, a zatim su sledećim redosledom dodati: aril-jodid (0.15 mmol), srebro-trifluoracetat (0.15 mmol), paladijum-acetat (0.02 mmol) i trifenil-fosfin (0.02 mmol). Nakon dodatka srebro-trifluoracetata u reakcionu smjesu nastaje blijedo-žuta suspenzija, koja potiče od slabo rastvornog srebro-jodida. Reakciona smjesa je zatim intenzivno miješana i zagrijavana da ključa na 95 °C. Tok reakcije je praćen tankoslojnom hromatografijom (eluent: 30% etil-acetat u benzenu). Nakon završene reakcije kuplovanja, uočava se nastajanje sitnih čestica metalnog paladijuma. Reakciona smjesa je raspodijeljena između vode (5 mL) i etil-acetata (10 ml). Vodeni ekstrakti su isprani još 3 puta sa po 5 mL etil-acetata. Spojeni organski ekstrakti su osušeni iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata; sušilo je odvojeno cijedenjem, a filtrat je uparen na rotacionom vakuum-uparivaču. Sirova smjesa je prečišćena vakuum-hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: 20% EtOAc u petroletru).

4.5.2. Opšti postupak za Heck-ovu reakciju pod uslovima mikrotalasnog zračenja



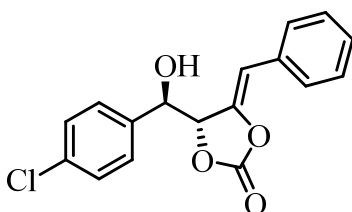
Rastvor enol-karbonata (0.1 mmol) i dioksana (1.5 mL) je stavljen u sud za izvođenje reakcije u mikrotalasnom reaktoru, koji je opremljen mikro-magnetom i septumom, kroz koji je provučena metalna igla. U rastvor su sledećim redosledom dodati: aril-jodid (0.12 mmol), srebro-trifluoracetat (0.12 mmol), paladijum-acetat (7.5 μ mol) i trifenil-fosfin (7.5 μ mol). Dodavanje reagenasa je izvršeno u atmosferi argona. Sud sa reakcionom smešom je ozračivan u mikrotalasnom reaktoru zračenjem snage 160 W u toku 30 min. Nakon tog perioda, u reakcionu sud je dodata preostala količina paladijum-acetata (7.5 μ mol) i trifenil-fosfina (7.5 μ mol) i nastavljeno je sa ozračivanjem reakcione smješe dodatnih 20 min. Kada je reakcija završena, reakciona smješa je raspodijeljena između vode (5 mL) i etil-acetata (10 mL); vodeni ekstrakti su isprani još 3 puta sa po 5 mL etil-acetata. Spojeni organski ekstrakti su osušeni iznad anhidrovanog magnezijum-sulfata. Sušilo je odvojeno cijedenjem, a filtrat je uparen na rotacionom vakuum-uparivaču. Sirova smješa je prečišćena vakuum-hromatografijom na koloni (eluent: 20% EtOAc u petroletru).

Sinteza srebro-trifluoracetata¹⁶⁸

Srebro(I)-oksid. U čašu od 250 mL odmjereno je rastvor srebro-nitrata (13.7 g; 0.08 mol) u vodi (25.0 mL), a zatim je uz intenzivno miješanje dodat rastvor natrijum-hidroksida (3.3 g; 0.08 mol) u vodi (100.0 mL). Dobijeni talog srebro(I)-oksida je procijeđen na vodenoj vakuum-pumpi preko sinterovanog lijevka, pri čemu se ispiranje taloga vršilo destilovanom vodom sve dok sredina nije postala neutralna (za to je bilo potrebno dodati oko 350 mL vode). Nakon toga je talog osušen na vazduhu pomoću vakuum-pumpe. Dobijeno je 13.0 g oksida srebra, koji je odmah korišćen za narednu fazu sinteze.

Srebro-trifluoracetat. U erlenmajer od 250 mL, opremljen magnetnom miješalicom, dodati su sirovi srebro(I)-oksid iz prethodne faze i voda (40.0 mL). U dobijenu suspenziju, koja je intenzivno miješana na sobnoj temperaturi, pomoću šprica je ukapana trifluorsirćetna kiselina (13.7 g; 9.0 mL; 0.12 mol). Dobijeni rastvor je procijeđen u vakuumu, a filtrat je zatim uparen na rotacionom vakuum-uparivaču do suva. Sirov srebro-trifluoracetat je rastvoren u etru (100 mL), procijeđen na vodenoj vakuum-pumpi preko sinterovanog lijevka kroz tanak sloj aktivnog uglja i filtrat je ponovo uparen na rotacionom vakuum-uparivaču do suva. Kristali srebro-trifluoracetata su sušeni u vakuumu (1 mmHg) u toku 1 časa. Dobijeno je 12.0 g (68%) srebro-trifluoracetata u obliku bijelih kristala, koji se tope na 259-261 °C.

4-Benziliden-5-((4-hlorofenil)-hidroksimetil)-1,3-dioksolan-2-on (420)

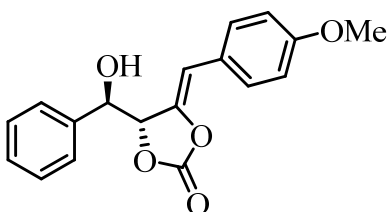


Polazeći od 4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (23.5 mg; 0.098 mmol), jodbenzena **419** (30.0 mg; 17.0 μ L; 0.15 mmol), srebro-trifluoracetata (33.2 mg; 0.15 mmol), paladijum-acetata (4.4 mg; 0.02 mmol) i trifenil-fosfina (5.1 mg; 0.02 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije pri termičkim uslovima u toku 2.5 h, nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 18.0 mg (58%) 4-benziliden-5-((4-hlorofenil)-hidroksimetil)-1,3-dioksolan-2-ona **420**, u obliku bijelih kristala, čija je tačka topljenja iznosila 115-117 $^{\circ}\text{C}$.

Polazeći od 4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (23.5 mg; 0.098 mmol), jodbenzena **419** (30.0 mg; 17.0 μ L; 0.15 mmol), srebro-trifluoracetata (33.2 mg; 0.15 mmol), paladijum-acetata (4.4 mg; 0.02 mmol) i trifenil-fosfina (5.1 mg; 0.02 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije pod uslovima mikrotalasnog zračenja, nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 18.9 mg (61%) 4-benziliden-5-((4-hlorofenil)-hidroksimetil)-1,3-dioksolan-2-ona **420**, u obliku bijelih kristala.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3475, 3029, 1832, 1705, 1494, 1370, 1232, 1129, 1086, 1054, 762, 697.
 ^1H NMR (CDCl_3): 7.40-7.24 (m, 9H), 5.32 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 2.86 (bs, 1H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 152.1 (C), 140.6 (C), 134.9 (C), 134.8 (C), 131.9 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 106.0 (CH), 82.6 (CH), 73.7 (CH). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_4 + \text{NH}_4^+]$: 334.0841; nađeno za $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 334.0839.

4-(Hidroksi-(fenil)metil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-on (423)



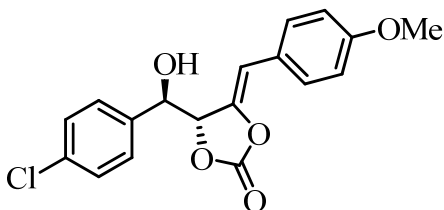
Polazeći od 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **316** (20.0 mg, 0.097 mmol), 4-jodmetoksibenzena **418** (*p*-jodanizola, 31.8 mg; 0.15 mmol), srebro-trifluoracetata (32.2 mg; 0.15 mmol), paladijum-acetata (4.4 mg; 0.019 mmol) i trifenil-fosfina (5.0 mg; 0.019 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije termičkim putem u toku 3 h, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 30% etil-acetat u petroletru), izolovano je 15.4 mg (51%) 4-(hidroksi-(fenil)metil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **423**, u obliku žutog ulja.

Polazeći od 4-(hidroksi(fenil)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **316** (15.0 mg; 0.073 mmol), 4-jod-metoksibenzena **418** (24.0 mg; 0.12 mmol), srebro-trifluoracetata (24.2 mg; 0.12 mmol), paladijum-acetata (3.3 mg; 0.015 mmol) i trifenil-fosfina (4.0 mg; 0.015 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije pomoću mikrotalasa, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 30% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 11.2 mg (49%) 4-(hidroksi-(fenil)metil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **423**, u obliku žutog ulja.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3447, 2932, 1823, 1512, 1251, 1183, 1051, 762, 703, 623.
¹H NMR (CDCl₃): 7.40 (s, 5H), 7.34 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.35 (dd, *J*₁=3.5 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H), 5.15 (bs, 1H), 5.01 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.62 (s, 1H).
¹³C NMR (CDCl₃): 159.1 (C), 152.3 (C), 139.1 (C), 136.5 (C), 130.0 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 126.6 (CH), 124.8 (C), 114.0 (CH), 105.5 (CH), 82.8 (CH), 74.3 (CH), 55.3 (CH₃).
HRMS (ESI): izračunato za [C₁₈H₁₆O₅ + NH₄⁺]: 330.1336; nađeno za [M+NH₄]⁺: 330.1341.

4-(4-Hlorofenil)-(hidroksi)metil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-on

(424)



Polazeći od 4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (40.0 mg; 0.17 mmol), 4-jodmetoksibenzena **418** (56.0 mg; 0.25 mmol), srebro-trifluoracetata (56.0 mg; 0.25 mmol), paladijum-acetata (7.6 mg; 0.034 mmol) i trifenil-fosfina (9.0 mg; 0.034 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije termičkim putem u toku 3 h, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 29.0 mg (55%) 4-(4-hlorofenil)-hidroksi-metil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **424**, u obliku žutog ulja.

Polazeći od 4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (40.0 mg; 0.17 mmol), 4-jodmetoksibenzena **418** (56.0 mg; 0.25 mmol), srebro-trifluoracetata (56.0 mg; 0.25 mmol), paladijum-acetata (7.6 mg; 0.034 mmol) i trifenil-fosfina (9.0 mg; 0.034 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije termičkim putem, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 26.0 mg (50%) 4-(4-hlorofenil)-hidroksi-metil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **424**, u obliku žutog ulja

FT-IR (film, cm⁻¹): 3467, 2932, 1820, 1702, 1512, 1252, 1129, 1080, 857, 764, 739.

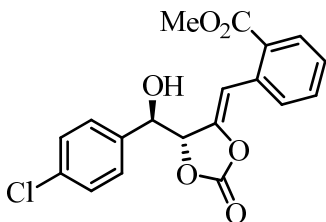
¹H NMR (CDCl₃): 7.41-7.34 (m, 6H), 6.86 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 5.31 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H), 5.11 (bs, 1H), 5.08 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.60 (d, *J*=4.0 Hz, 1H). **¹³C**

NMR (CDCl₃): 159.0 (C), 152.1 (C), 138.9 (C), 135.0 (C), 134.9 (C), 130.1 (CH), 128.9 (CH), 128.0 (CH), 124.6 (C), 114.1 (CH), 105.7 (CH), 82.5 (CH), 73.9 (CH), 55.3 (CH₃).

HRMS (ESI): izračunato za [C₁₈H₁₅ClO₅ + NH₄⁺]: 364.0946; nađeno za [M+NH₄]⁺:

364.0945. **Mikroanaliza:** izračunato za C₁₈H₁₅ClO₅: C 62.33, H 4.33; nađeno: C 62.01, H 4.42.

Metil-2-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-2-okso-1,3-dioksolan-4-iliden)-metil-benzoat (425)

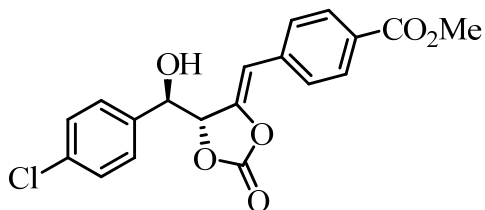


Polazeći od 4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (40.0 mg; 0.17 mmol), metil-2-jodbenzoata **421** (65.0 mg; 0.25 mmol), srebro-trifluoracetata (56.3 mg; 0.25 mmol), paladijum-acetata (8.0 mg; 0.034 mmol) i trifenil-fosfina (8.8 mg; 0.034 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije termičkim putem u toku 3 h, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 31.2 mg (50%) metil-2-((4-hlorofenil)-hidroksimetil)-2-okso-1,3-dioksolan-4-iliden)-metil-benzoata **425**, u obliku žutog ulja. Uočeno je da je usled dužeg kontakta jedinjenje nestabilno prema silika-gelu.

Polazeći od 4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (10.0 mg; 0.042 mmol), metil-2-jodbenzoata **421** (16.3 mg; 0.063 mmol), srebro-trifluoracetata (14.1 mg; 0.063 mmol), paladijum-acetata (2.0 mg; 0.0084 mmol) i trifenil-fosfina (2.2 mg; 0.0084 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije u mikrotalasima, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 6.3 mg (40%) metil-2-((4-hlorofenil)-hidroksimetil)-2-okso-1,3-dioksolan-4-iliden)-metil-benzoata **425**, u obliku žutog ulja.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3479, 2953, 1835, 1720, 1491, 1299, 1126, 1085, 980, 762. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.96 (dd, *J*₁=7.8 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*₁=7.8 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 7.55 (td, *J*₁=7.5 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 6.23 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J*₁=4.3 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H), 5.04 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.44 (bs, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 167.6 (C), 151.7 (C), 142.2 (C), 135.3 (C), 134.7 (C), 133.0 (C), 132.5 (CH), 130.7 (CH), 130.4 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 104.0 (CH), 82.5 (CH), 74.2 (CH), 52.4 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₉H₁₅ClO₅ + NH₄⁺]: 392.0895; nađeno za [M+NH₄]⁺: 392.0894.

Metil-4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-2-okso-1,3-dioksolan-4-iliden)-metil-benzoat (426)

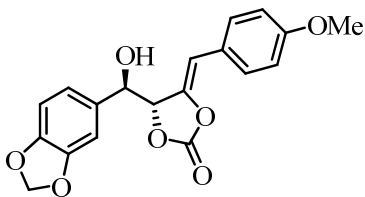


Polazeći od 4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (10.0 mg; 0.042 mmol), metil-4-jodbenzoata **422** (16.0 mg; 0.06 mmol), srebro-trifluoracetata (13.3 mg; 0.06 mmol), paladijum-acetata (2.0 mg; 0.008 mmol) i trifenil-fosfina (2.2 mg; 0.008 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije termičkim putem u toku 3 h, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 9.6 mg (61%) metil-4-(4-hlorofenil)-hidroksi-metil)-2-okso-1,3-dioksolan-4-iliden)metil)-benzoata **426**, u obliku blijedo-žutih kristala, Tt = 163-164 °C. Uočeno je da je jedinjenje nestabilno prema silika-gelu, pa je urađeno brzo hromatografsko prečišćavanje.

Polazeći od 4-((4-hlorofenil)(hidroksi)metil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **324** (10.0 mg; 0.042 mmol), metil-4-jodbenzoata **422** (16.0 mg; 0.06 mmol), srebro-trifluoracetata (13.3 mg; 0.06 mmol), paladijum-acetata (2.0 mg; 0.008 mmol) i trifenil-fosfina (2.2 mg; 0.008 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije u mikrotalasima, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 7.2 mg (46%) metil-4-(4-hlorofenil)-hidroksi-metil)-2-okso-1,3-dioksolan-4-iliden)metil)-benzoata **426**, u obliku blijedo-žutih kristala.

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3481, 2955, 2928, 1835, 1722, 1438, 1288, 1188, 1116, 1087, 767. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 4H), 5.35 (dd, *J*₁=3.9 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 5.18 (bs, 1H), 5.12 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.93 (d, *J*=3.9 Hz, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 166.7 (C), 142.6 (C), 136.4 (C), 135.2 (C), 134.8 (C), 129.9 (CH), 129.1 (C), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (C), 105.1 (CH), 82.6 (CH), 73.6 (CH), 52.2 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₉H₁₅ClO₆ + NH₄⁺]: 392.0557; nađeno za [M+NH₄]⁺: 392.0907.

4-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il-hidroksimetil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-on (427)

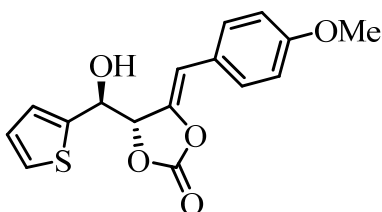


Polazeći od 4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il-hidroksimetil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **323** (40.0 mg; 0.16 mmol), 4-jodanizola **418** (57.0 mg; 0.24 mmol), srebro-trifluoracetata (53.0 mg; 0.24 mmol), paladijum-acetata (7.0 mg; 0.032 mmol) i trifenilfosfina (8.4 mg; 0.032 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije termičkim putem u toku 1 h, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 30.0 mg (53%) 4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il-hidroksimetil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **427**, u obliku žutog ulja.

Polazeći od 4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il-hidroksimetil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **323** (40.0 mg; 0.16 mmol), 4-jodanizola **418** (57.0 mg; 0.24 mmol), srebro-trifluoracetata (53.0 mg; 0.24 mmol), paladijum-acetata (7.0 mg; 0.032 mmol) i trifenilfosfina (8.4 mg; 0.032 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije u uslovima mikrotalasa, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 23.0 mg (40%) 4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il-hidroksimetil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **427**, u obliku žutog ulja.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3500, 2927, 1827, 1513, 1255, 1130, 1042. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.88 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.28 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=1.9 Hz, 1H), 5.19 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.99 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.74 (d, *J*=3.5 Hz, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 159.1 (C), 152.3 (C), 148.0 (C), 147.9 (C), 139.4 (C), 130.5 (C), 130.0 (CH), 124.8 (C), 120.3 (CH), 114.0 (CH), 108.3 (CH), 107.0 (CH), 105.4 (CH), 101.3 (CH₂), 82.8 (CH), 74.2 (CH), 55.3 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₉H₁₆O₇ + NH₄⁺]: 374.1234; nađeno za [M+NH₄]⁺: 374.1238.

4-(Hidroksi(tiofen-2-il)metil-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-on (428)

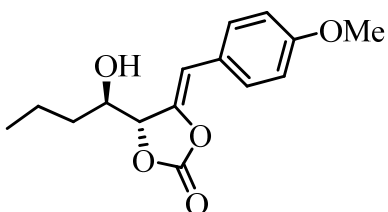


Polazeći od 4-(hidroksi(tiofen-2-il)metil-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **327** (27.5 mg; 0.13 mmol), 4-jodanizola **418** (42.6 mg; 0.2 mmol), srebro-trifluoracetata (43.1 mg; 0.20 mmol), paladijum-acetata (5.8 mg; 0.026 mmol) i trifenil-fosfina (6.8 mg; 0.026 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije termičkim putem u toku 2.5 h, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 30.0 mg (53%) 4-(hidroksi(tiofen-2-il)metil-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **428**, u obliku žutog ulja.

Polazeći od 4-(hidroksi(tiofen-2-il)metil-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **327** (30.4 mg; 0.14 mmol), 4-jodanizola **418** (46.0 mg; 0.21 mmol), srebro-trifluoracetata (46.0 mg; 0.21 mmol), paladijum-acetata (6.3 mg; 0.028 mmol) i trifenil-fosfina (7.3 mg; 0.028 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije u mikrotalasima, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 21.0 mg (47%) 4-(hidroksi(tiofen-2-il)metil-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **428**, u obliku žutog ulja.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3463, 2960, 1830, 1705, 1609, 1515, 1254, 1187, 1130, 1085, 858, 712.
¹H NMR (CDCl₃): 7.38 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J*₁=5.0 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 7.04 (dd, *J*₁=5.0 Hz, *J*₂=4.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 5.39 (dd, *J*₁=3.7 Hz, *J*₂=1.7 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.12 (bs, 1H).
¹³C NMR (CDCl₃): 159.1 (C), 152.2 (C), 139.8 (C), 130.1 (CH), 128.3 (C), 127.2 (CH), 126.1 (CH), 125.5 (CH), 124.7 (C), 114.0 (CH), 105.5 (CH), 82.5 (CH), 71.4 (CH), 55.3 (CH₃).
HRMS (ESI): izračunato za [C₁₆H₁₄SO₅ + NH₄⁺]: 336.0900; nađeno za [M+NH₄]⁺: 336.0900.

4-(1-Hidroksibutil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-on (429)

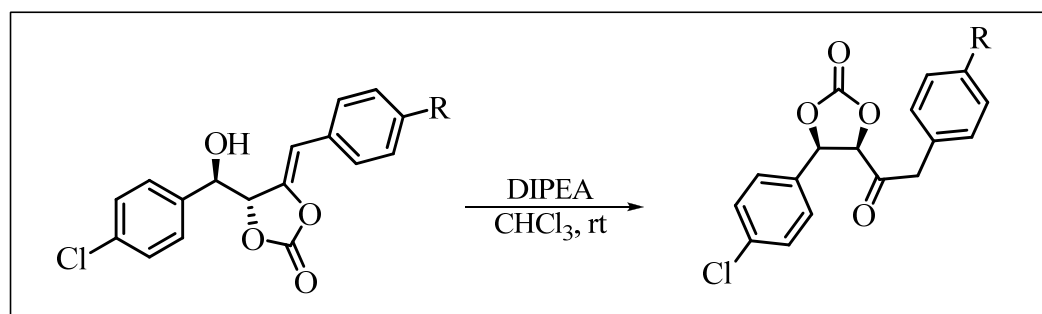


Polazeći od 4-(1-hidroksibutil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **335** (30.0 mg; 0.19 mmol), 4-jodanizola **418** (66.0 mg; 0.29 mmol), srebro-trifluoracetata (66.3 mg; 0.3 mmol), paladijum-acetata (8.5 mg; 0.038 mmol) i trifenil-fosfina (10.0 mg; 0.038 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije termičkim putem u toku 3.5 h, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 20.0 mg (38%) 4-(1-hidroksibutil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **429**, u obliku žutog ulja.

Polazeći od 4-(1-hidroksibutil)-5-metilen-1,3-dioksolan-2-ona **335** (56.0 mg; 0.54 mmol), 4-jodanizola **418** (118.0 mg; 0.54 mmol), srebro-trifluoracetata (119.0 mg; 0.54 mmol), paladijum-acetata (16.1 mg; 0.072 mmol) i trifenil-fosfina (18.8 mg; 0.072 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda Heck-ove reakcije pod uslovima mikrotalasa, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 39.4 mg (40%) 4-(1-hidroksibutil)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **429**, u obliku žutog ulja.

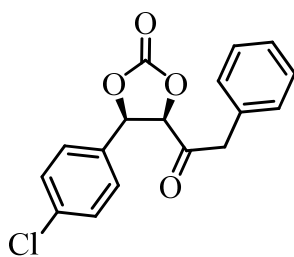
FT-IR (film, cm⁻¹): 3491, 2963, 2365, 1828, 1706, 1611, 1516, 1254, 1188, 1266, 1053. **¹H NMR (CDCl₃):** 7.49 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.61 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.12 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 1.61-1.58 (m, 3H), 1.44-1.42 (m, 1H), 0.98 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 159.1 (C), 152.3 (C), 140.4 (C), 130.1 (CH), 124.8 (C), 114.1 (CH), 104.8 (CH), 82.7 (CH), 72.5 (CH), 55.3 (CH₃), 33.3 (CH₂), 18.7 (CH₂), 13.8 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₅H₁₈O₅ + NH₄⁺]: 296.1492; nađeno za [M+NH₄]⁺: 296.1489.

4.5.3. Izomerizacija Heck-ovih proizvoda



U rastvor karbonata (0.08 mmol) i hloroforma (1.0 mL), koji je miješan u balonu od 5 mL na sobnoj temperaturi, ukapan je *N,N*-diizopropiletanamin (DIPEA, 0.04 mmol) pomoću mikrošprica. Reakciona smješa je miješana na sobnoj temperaturi u toku 1 časa, a tok reakcije je praćen hromatografijom na tankom sloju (eluent: 30% EtOAc u petroletru). Kada je TLC-analizom utvrđeno da u smješi više nije bilo polaznog karbonata, rastvarač je uparen na rotacionom vakuum-uparivaču, a sirov proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom na koloni silika-gela (eluent: 20% EtOAc u petroletru).

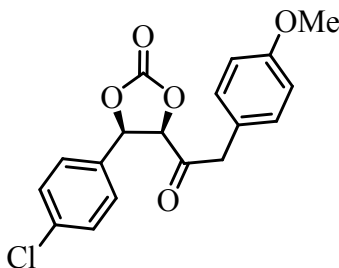
***cis*-4-(4-Hlorfenil)-5-(2-fenilacetil)-1,3-dioksolan-2-on (440)**



Polazeći od 4-benziliden-5-((4-hlorfenil)-hidroksimetil)-1,3-dioksolan-2-ona **420** (24.0 mg; 0.08 mmol) i diizopropil-etilamina (2.2 mg; 3.0 μ L; 0.04 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda izomerizacije, nakon prečišćavanja na koloni (SiO₂; eluent: 20% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 21.6 mg (80%) *cis*-4-(4-hlorfenil)-5-(2-fenilacetil)-1,3-dioksolan-2-ona **440**, u obliku bijele kristalne supstance, čija je tačka topljenja iznosila 142-143 °C.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3064, 2934, 1808, 1733, 1600, 1494, 1335, 1174, 1154, 1057. **^1H NMR (CDCl_3):** 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.26–7.22 (m, 3H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.74–6.69 (m, 2H), 5.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=16.9$ Hz, 1H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 201.0 (C), 153.3 (C), 136.2 (C), 130.5 (C), 130.4 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 81.7 (CH), 78.8 (CH), 47.2 (CH_2). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_4 + \text{NH}_4^+]$: 334.0502; nađeno za $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 334.0831.

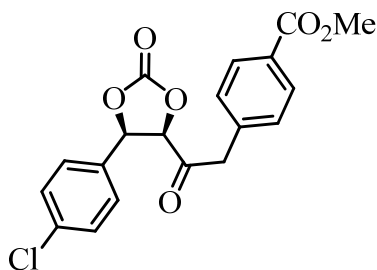
cis-4-(4-Hlorofenil)-5-(2-(4-metoksifenil)acetil)-1,3-dioksolan-2-on (441)



Polazeći od 4-(4-hlorofenil)-hidroksi-metil-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-dioksolan-2-ona **424** (13.8 mg; 0.04 mmol) i diizopropil-etilamina (1.5 mg; 2.0 μL ; 0.012 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda izomerizacije, nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 30% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 10.8 mg (78%) 4-(4-hlorofenil)-5-(2-(4-metoksifenil)acetil)-1,3-dioksolan-2-ona **441**, u obliku bijele kristalne supstance, čija je tačka topljenja iznosila 121-123 $^\circ\text{C}$.

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 2832, 1819, 1728, 1515, 1331, 1249, 1173, 1063, 841, 755. **^1H NMR (CDCl_3):** 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=17.0$ Hz, 1H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 201.2 (C), 159.0 (C), 153.3 (C), 136.1 (C), 130.5 (CH), 129.3 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (C), 122.3 (C), 114.2 (CH), 81.7 (CH), 78.8 (CH), 55.2 (CH_3), 46.4 (CH_2). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_5 + \text{NH}_4^+]$: 364.0946; nađeno za $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 364.0933.

cis-Metil-4-((4-hlorfenil)-2-okso-1,3-dioksolan-2-on-4-il)-2-oksoetil-benzoat (442)

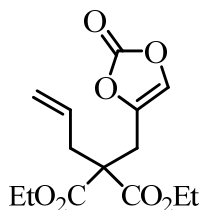


Polazeći od metil-4-(4-hlorofenil)-hidroksi-metil-2-okso-1,3-dioksolan-4-iliden) metil)-benzoata **426** (6.0 mg; 0.016 mmol) i diizopropil-etilamina (1.0 mg; 1.4 μ L; 0.008 mmol), prema opštem postupku za sintezu proizvoda izomerizacije, nakon prečišćavanja na koloni (SiO_2 ; eluent: 30% etil-acetat u petroletru), dobijeno je 4.1 mg (68%) *cis*-metil-4-((4-hlorfenil)-2-okso-1,3- dioksolan-2-on-4-il)-2-oksoetil-benzoata **442**, u obliku žutog ulja.

FT-IR (film, cm^{-1}): 3094, 2953, 1810, 1717, 1612, 1282, 1165, 1060, 766. **^1H NMR (CDCl_3):** 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J=17.1$ Hz, 1H). **^{13}C NMR (CDCl_3):** 200.6 (C), 166.7 (C), 153.2 (C), 136.4 (C), 135.7 (C), 130.4 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (C), 127.7 (CH), 81.9 (CH), 78.6 (CH), 52.1 (CH_2), 47.0 (CH_3). **HRMS (ESI):** izračunato za $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClO}_6 + \text{NH}_4]^+$: 392.0557; nađeno za $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 392.0892.

4.6. Elektrofилne osobine 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona

Dietil-2-alil-2-((2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil)malonat (444)



U balon od 5 mL, opremljen septumom i magnetnom miješalicom, u atmosferi argona je odmjereno natrijum-hidrid (1.8 mg; 0.075 mmol) i dodan je tetrahidrofuran (1.0 mL). Suspenzija je miješana na 0 °C, a zatim je u balon pomoću mikrošprica ukapan dietil-2-alil-malonat **443** (10.0 mg; 10.0 µL; 0.05 mmol). Reakciona smješa je zatim miješana tokom 15 minuta na sobnoj temperaturi. Nakon toga, u reakcionu smješu je ukapan rastvor 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** (13.5 mg; 0.075 mmol) u tetrahidrofuranu (0.5 mL). Smješa je miješana na sobnoj temperaturi u toku 45 minuta, a tok reakcije je praćen hromatografijom na tankom sloju (eluent: 30% aceton u petroletru). Kada je reakcija završena, u reakcionu smješu je pomoću šprica pažljivo ukapana voda (5 mL), a zatim je dodan metilen-hlorid (5 mL). Organski sloj je odvojen, a vodeni ispran metilen-hloridom (tri puta sa po 5 mL). Spojeni organski ekstrakti su osušeni iznad anhidrovanog natrijum-sulfata i procijeđeni. Rastvarač je uklonjen pod sniženim pritiskom, a sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: 20% EtOAc u petroletru). Nakon prečišćavanja je dobijeno 10.0 mg (67%) dietil-2-alil-2-((2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil)malonata **444**, u obliku bezbojnog ulja.

FT-IR (film, cm⁻¹): 3163, 2985, 1823, 1735, 1218, 1190, 1126. **¹H NMR (CDCl₃):** 6.87 (s, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 5.19 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=7.1 Hz, 4H), 3.03 (d, *J*=1.0 Hz, 2H), 2.72 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 6H). **¹³C NMR (CDCl₃):** 169.4 (C), 152.6 (C), 140.4 (C), 131.2 (CH), 128.5 (CH), 120.3 (CH₂), 62.0 (CH₂), 56.1 (C), 37.0 (CH₂), 27.7 (CH₂), 13.9 (CH₃). **HRMS (ESI):** izračunato za [C₁₄H₁₈O₇ + H⁺]: 299.1125 ; nađeno za [M+H]⁺: 299.1129.

5. Zaključak

Cilj ove doktorske disertacije bio je razvoj visoko funkcionalizovanog reagensa za reakcije alilovanja karbonilnih jedinjenja, kao i efikasne metode transformacije dobijenih homoalilnih alkohola u sintetički korisne derivate.

Prvi zadatak koji je postavljen na početku istraživanja bio je razvoj brze i jednostavne metode za dobijanje alilujućeg reagensa. Polazeći od hidroksiacetona **306** i *bis*-(trihlormetil)-karbonata (trifozgena, **310**), sintetisan je 4-metil-1,3-dioksol-2-on **303** u prinosu od 52%. Radikalnim bromovanjem prekursora **303** pomoću *N*-bromsukcinimida u ugljen-tetrahloridu kao rastvaraču, dobijen je 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on **300** u prinosu od 72%. S obzirom na to da je upotreba ugljen-tetrahlorida od nedavno zabranjena, pokazano je da se reakcija bromovanja karbonata **303** može izvršiti u 1,2-dihloreтанu, kao ekološki prihvatljivom rastvaraču, pri čemu je dioksolon **300** dobijen u prinosu od 49%.

Pokazali smo da se aldehidi mogu uspješno alilovati pomoću 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** u prisustvu indijuma, pri čemu se u toku 15 minuta dobijaju homoalilni alkoholi tipa **311**, kod kojih dolazi do premještanja dvostruke veze. Kao rastvarač za te reakcije korišćena je smješa vode i tetrahidrofurana. Proizvodi alilovanja su dobijeni u formi enol-karbonata, kao zaštićenog oblika α,β -dihidroksi-ketona, odnosno aldola hidroksiacetona. Reakcija alilovanja je stereoselektivna i u skoro svim slučajevima kao glavni (a u nekima i jedini) proizvodi dobijeni su *anti*-enol-karbonati, čija je relativna konfiguracija u nekoliko primjera potvrđena rendgenskom strukturnom analizom. Aromatični aldehidi pokazali su se kao najbolji reakcioni partneri za reakcije alilovanja pomoću reagensa **300**, kako u pogledu prinosa (78-96%), tako i u pogledu diastereoselektivnosti (*anti:syn* = 6:1 – 11:1). Izuzetak su enol-karbonati, dobijeni iz aldehida koji sadrže kiseonikove atome u blizini aldehydne grupe (karbonati **321** i **326**), što se može objasniti koordinacijom ovih kiseoničnih atoma sa atomima indijuma u prelaznom stanju. U reakcijama u kojima su korišćeni alifatični aldehidi, očekivani proizvodi su dobijeni u dobrim ili odličnim prinosima (60-91%), ali je u svim primjerima bila evidentna niža diastereoselektivnost, nego što je to bio slučaj kod aromatičnih aldehida. Upotrebom konjugovanih enala **332** i **333**, dobijena je ekvimolarna smješa *anti* i *syn*-izomera.

Alilovanjem 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-D-arabinoze **344** pomoću reagensa **300** dobijen je diastereoselektivno proizvod *anti*-konfiguracije **349** u dobrom prinosu (60%), što je potvrđeno i difrakcionom analizom. Međutim, alilovanjem Garner-ovog aldehida **60** nije ostvaren očekivani stepen diastereoselektivnosti, već je dobijena ekvimolarna smješa *anti*- i *syn*-izomera. Alilovanjem optički čistog (*S*)-benzil-4-formil-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilata **347** dobijen je proizvod **348** kao jedan diastereoizomer, ali u niskom prinosu (21%). Upotreba (-)-cinchonidina **112**, kao hiralnog liganda u cilju dobijanja enantiomerno čistih enol-karbonata, ostala je bez uspjeha, jer dioksolan **300** nije reaktivan u nevodnim uslovima, pod kojima se ova reakcija vrši, kako je opisano u literaturi.

Reakcije alilovanja aldehida izvedene su i pomoću cinka. Ove reakcije su trajale nešto duže nego sa indijumom (oko 45 minuta), pri čemu su odgovarajući enol-karbonati dobijeni u nešto nižim prinosima, u odnosu na indijum (57-95%). Takođe, i diastereoselektivnost proizvoda bila je znatno niža (*anti:syn* = 1:1 – 4.5:1). Kao najbolji rastvarač za ove reakcije pokazao se zasićeni vodeni rastvor amonijum-hlorida.

Pokušaji alilovanja derivata aldehida tipa **351**, koji sadrže C=N vezu (imini, oksimi, sulfonimidi, sulfonohidrazidi i sulfinamidi) pomoću reagensa **300** nijesu bili uspješni, jer su se navedeni derivati pokazali nereaktivnim pod primijenjenim eksperimentalnim uslovima.

U cilju efikasnog dobijanja α,β -dihidroksi-ketona tipa **312** iz enol-karbonata, isprobano je nekoliko različitih postupaka deprotekcije, pri čemu se kao najbolji reagens za tu svrhu pokazao vodeni rastvor živa(II)-nitrata. Dobijeni su keto-dioli u umjerenim do dobrim prinosima (29-75%), uz retenciju inicijalne *anti*-konfiguracije.

Prevođenje enol-karbonata u ciklične zasićene karbonate tipa **313** (koji su još jedna zaštićena forma α,β -dihidroksi-ketona) izvršeno je pod vrlo blagim eksperimentalnim uslovima, dodatkom katalitičke količine *N,N*-diizopropiletilamina. Pod ovakvim uslovima, u većini ispitanih primjera dolazilo je do stereoselektivnog nastajanja *cis*-cikličnih karbonata. Izuzetak su predstavljali nezasićeni enol-karbonati **337** i **338**, kod kojih je dobijena ekvimolarna smješa izomera. Sa druge strane, povećanje količine baze na 5 ekvivalenata vodilo je selektivnom dobijanju *trans*-cikličnih karbonata. Međutim, ovakav pristup nije se pokazao kao opšti i uspješno je primijenjen na svega tri enol-karbonata. Usled produženog reakcionog vremena (preko 3 časa), dolazilo je do građenja proizvoda eliminacije tipa **417**.

Isti proizvod je dobijen nakon dodatka više od 5 ekvivalenata baze u rastvor enol-karbonata na samom početku reakcije.

Enol-karbonati su uspješno iskorišćeni u reakcijama stvaranja ugljenik-ugljenik veze. S obzirom na prisustvo egzometilenske dvostruke veze, izvršena je Heck-ova reakcija sa aril-jodidima, katalizovana kompleksima paladijuma i uz dodatak srebro-trifluoracetata. Prisustvo ove soli pokazalo se kao esencijalno za uspjeh reakcije, jer je na taj način izbjegnuta upotreba baza, u čijem prisustvu se egzociklična dvostruka veza transformiše. Reakcije su najprije izvođene pod termičkim uslovima, zagrijavanjem smješe enol-karbonata i aril-jodida na 95 °C, u prisustvu *in situ* generisanog *tetrakis*-trifenilfosfino-paladijuma. Tom prilikom dobijeni su odgovarajući arilovani proizvodi tipa **314** u umjerenim prinosima (38-61%). Kao elektrofilni u ovim reakcijama su korišćeni kako elektron-bogati, tako i elektron-deficitarni aril-jodidi. Upotreba mikrotalasnog zračenja doprinijela je blagom povećanju prinosa Heck-ovih proizvoda, u odnosu na termičke uslove, ali i do smanjenja reakcionog vremena sa nekoliko časova na 50 minuta. Reakcija je stereoselektivna i vodi nastajanju *Z*-aril-karbonata, čija je stereochemija potvrđena NOESY eksperimentom na nekoliko Heck-ovih proizvoda.

U reakciji Heck-ovih proizvoda sa DIPEA na sobnoj temperaturi, dobijeni su proizvodi premještanja – zasićeni ciklični keto-karbonati tipa **313**. Prinosi proizvoda su bili dobri (68-80%) i oni su nastajali uz retenciju konfiguracije na stereogenim centrima.

Osim nukleofilnih, ispitane su i elektrofilne osobine reagensa **300**. U reakciji 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-ona **300** sa enolatom dietil-2-alil-malonata dobijen je proizvod alilovanja **444** u prinosu od 67%. Ovaj rezultat je pokazao da dioksolon **300** omogućava uvođenje funkcionalizovanog alilnog fragmenta u enolizabilne molekule putem nukleofilne supstutucije.

Mogućnost hidrolize enol-karbonata, dobijenih u reakciji karbonilnih jedinjenja sa 4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-onom **300**, do slobodnih α,β -dihidroksi-ketona, ili njihova izomerizacija do zasićenih cikličnih karbonata tipa **313**, čine ovaj reagens sintetičkim ekvivalentom enolata hidroksiacetona. Ostvareno je stereoselektivno dobijanje *anti*-aldola hidroksiacetona, što je, sudeći prema literaturnim podacima, nešto teže ostvariti u odnosu

na dobijanje *syn*-aldola. Na taj način, naš metod postaje alternativan i mehanistički komplementaran drugim metodama za sintezu *anti*-aldola hidroksiacetona. Takođe, zahvaljujući mogućnosti uspješnog izvođenja Heck-ove reakcije sa enol-karbonatima, 4-(brometil)-1,3-dioksol-2-on **300** može se smatrati sintetičkim ekvivalentom 3-arilhidroksiacetonskog enolata.

6. Summary

The subject of this Ph. D. thesis was the development of highly functionalized allyl halide reagent as a new reagent for the allylation of carbonyl compounds. In addition, we also developed methods of transformation of the initially obtained homoallylic products into synthetically useful derivatives. The first task was the development of method for efficient preparation of reagent **300**. Starting from hydroxyacetone **306** and *bis*-(trichloromethyl)carbonate (triphosgene, **310**), 4-methyl-1,3-dioxol-2-one **303** was synthesized in 52% yield. Radical bromination of the precursor **303** using *N*-bromosuccinimide in carbon tetrachloride afforded 4-(bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one **300** in 72% yield. Due to the fact that the use of carbon tetrachloride is prohibited, the bromination of carbonate **303** was also carried out in 1,2-dichloroethane, as a ecologically acceptable solvent, wherein the dioxolone **300** was obtained in 49% yield.

4-(Bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one **300** was submitted to the reaction with structurally different aldehydes, in the presence of indium powder, in aqueous THF. In almost all cases, the reaction was completed within 15 minutes to give homoallylic alcohols of type **311**. Homoallylic alcohols were obtained in the form of enol carbonates, which were the protected form of α,β -dihydroxyketones, i.e. a hydroxyacetone aldol. Allylation was stereoselective and, in almost all cases, the main products were *anti*-enol carbonates, whose relative stereochemistry was confirmed by X-ray crystallographic analysis of several products. The best results were obtained in the reaction of 4-(bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one **300** with aromatic aldehydes, which afforded the desired products in excellent yields (78-96%) and high *anti*-selectivities (*anti:syn* = 6:1 – 11:1). Exceptions were carbonates, obtained from aldehydes containing a proximal oxygen substituent, capable of coordinating the metal ion in the transition state (carbonates **321** and **326**). With aliphatic aldehydes desired products were obtained in good or excellent yields (60-91%). The lack of diastereoselectivity was observed with conjugated enals (**332** and **333**). Allylation of 2,3,4,5-tetra-*O*-acetyl-D-arabinose proceeded with asymmetric induction and only *anti*-isomer **349** was obtained, which was confirmed by X-ray crystallographic analysis. Surprisingly, no

asymmetric induction was observed in the reaction with the Garner aldehyde **60**, which furnished equimolar amounts of both *anti*-isomers. A similar situation was observed using (*S*)-benzyl-4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **347**. Attempts to affect the catalytic asymmetric allylation in the presence of (-) - cinchonidine **112** were not successful, as the dioxolane **300** was non-reactive in anhydrous conditions, under which this reaction was carried out, as described in the literature.

Allylation of aldehydes could also be performed with zinc. Under these conditions, however, the yields and diastereoselectivities decreased (57-95%, *anti:syn* = 1:1 – 4.5:1). The reaction time was prolonged (around 45 minutes), compared to indium mediated allylation and the most appropriate solvent for this reaction was a saturated aqueous solution of ammonium chloride.

As we have noted, the aldol-like products were obtained in a protected form and they were suitable for further synthetic manipulation. For example, the initial enol carbonates of type **311** can be deprotected to α,β -dihydroxyketones of type **312** by treatment with aqueous mercuric nitrate. These products retained the initial *anti*-configuration and were obtained in moderate to good yields (29-75%).

Enol carbonates could also be converted into another protected form of *anti*- α,β -dihydroxyketones, i. e. saturated cyclic carbonates of type **313**. This transformation was effected under mild conditions, by the treatment of enol carbonate with a catalytic amount of DIPEA. Under these conditions, carbonates gave *cis* products stereoselectively, with the exception of unsaturated derivatives **337** and **338**, which gave high yields of diastereoisomeric mixtures. Interestingly, increasing the amount of base to 5 equivalents, the selective formation of *trans* cyclic carbonates was observed. However, this procedure lacked generality, as this approach has been successfully applied only in three examples. Increasing the concentrations of base (above 5 equivalents), or extension of reaction time for more than 3 hours, induce the formation of the elimination product of type **417**.

In addition to the described functional transformation, enol carbonates have been successfully used for the carbon-carbon bond formation. Due to the presence of an exocyclic double bond, we performed the Heck reaction with aryl-iodides in presence of palladium complexes and silver trifluoroacetate. The usage of silver salt was essential for the success

of this reaction as the presence of base leads to isomerization to the saturated cyclic carbonates and in this way the loss of a double bond. The reactions were initially performed under thermal conditions and the expected Heck adducts of type **314** were obtained in moderate yields (38-61%). The reaction was also performed with microwave irradiation, which brought about a small increase in yields and shortened the reaction time from several hours to 50 minutes. Both electron-rich and electron-deficient aryl iodides were used as electrophiles for the Heck reaction. The reaction was stereoselective, providing exclusively *Z*-isomers, as confirmed by NOESY experiments on several Heck products. Similar to enol carbonates, Heck products rearranged into cyclic carbonates of the corresponding α,β -dihydroxyketones on treatment with DIPEA. These carbonates retained configuration at the stereogenic centers.

Electrophilic properties of the reagent **300** were also investigated. In the reaction of 4-(bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one **300** with the enolate of diethyl-2-allyl malonate, product **444** was obtained in 67% yield. This result showed that dioxolone **300** allowed the introduction of functionalized allylic fragment into enolizable molecules via nucleophilic substitution.

Hence, deprotection of enol carbonates to free dihydroxyketones or their transformation under mild conditions into the corresponding cyclic carbonates constitutes a useful approach to hydroxyacetone aldols. Thus, 4-(bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one **300** represents a useful synthetic equivalent of a hydroxyacetone enolate. In these reactions α,β -dihydroxy ketones were obtained stereoselectively. According to the literature, *anti*-configured α,β -dihydroxyketones seem to be somewhat more difficult to obtain compared to *syn* isomers. Therefore, it would be desirable to have an alternative and mechanistically complementary method for the synthesis of hydroxyacetone aldols. Furthermore, thanks to the successful performance of Heck reaction with enol carbonates, 4-(bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one **300** can be considered as the synthetic equivalent of 3-arylhydroxyacetone enolates.

7. Literatura

- ¹ Frankland, E.; *Ann.* **1849**, *71*, 171.
- ² Swan, J. M.; Black, D. C. *Organometallics in Organic Synthesis*, Chapman and Hall, London, **1974**.
- ³ Reformatsky, A.; *Ber.* **1887**, *20*, 1210.
- ⁴ Barbier, P.; *Compt. Rend.* **1899**, *128*, 110.
- ⁵ Grignard, V.; *Compt. Rend.* **1890**, *130*, 1322.
- ⁶ Čeković, Ž. *Organske sinteze*, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, **2006**.
- ⁷ Chan, T.-H.; Chao, J. L. *Organometallics* **1990**, *9*, 2649.
- ⁸ Peters, W.; *Ber.* **1905**, *38*, 2567.
- ⁹ Kolbe, H.; *Ann. Chim.* **1849**, *69*, 279.
- ¹⁰ Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic press, San Diego, California, **2005**, str. 38.
- ¹¹ Li, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, Springer, Berlin, **2006**, str. 22.
- ¹² Bauer, P.; Molle, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4853.
- ¹³ Durant, A.; Delplancke, J. L.; Winand, R.; Reisse, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4257.
- ¹⁴ (a) Otkriće da Hiyama-in (*E*)-krotilhromni reagens u reakciji sa aldehidima stereoselektivno daje *anti*-proizvode: Buse, C. T.; Heatcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1685. (b) Otkriće da (*Z*)-krotilboronati stereoselektivno grade *syn*-homoalilne alkohole: Hoffmann, R. W.; Zeiss, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 306. (c) Otkriće da dodatak Lewis-ovih kiselina omogućava stereoselektivno dobijanje *syn*-homolalilnih alkohola pomoću organokalajnih reagenasa: Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107.
- ¹⁵ Yamamoto, H.; Oshima, K. *Main Group Metals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ¹⁶ Pregledni članci o alil-metalima i njihovoj primjeni u organskoj sintezi: (a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207. (b) Benmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763.
- ¹⁷ Shono, T.; Ishifune, M.; Kashimura, S. *Chem. Lett.* **1990**, 449.
- ¹⁸ Killinger, T. A.; Boughton, N. A.; Runge, T. A.; Wolinsky, J. J. *Organomet. Chem.* **1977**, *124*, 131.
- ¹⁹ (a) Petrier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910. (b) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *322*, 177. (c) Petrier, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1449.
- ²⁰ Paquette, L. A.; Mitzel, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1931.

- ²¹ Hekmatshoar, R.; Yavari, I.; Beheshtiha, Y.; Heravi, M. *Monatshefte Chem.* **2001**, *132*, 689.
- ²² (a) Mattes, H.; Benezra, C.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5697. (b) Zhou, J. Y.; Lu, g. D.; Wu, S. H. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 481.
- ²³ Wilson, S. R.; Guazzaroni, M. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3087.
- ²⁴ Newman, M. S.; Evans, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 946.
- ²⁵ Wang, J. X.; Jia, X.; Meng, T.; Xin, L. *Synthesis* **2005**, 2838.
- ²⁶ Hong, B. C.; Hong, J. H.; Tsai, Y. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *37*, 468.
- ²⁷ Janković, V.; *Hemijski elementi, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd*, **2002**, str. 301.
- ²⁸ Dennis, L. M.; Work, R. W.; Rochow, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1047.
- ²⁹ Chao, L. C.; Rieke, R. D. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *67*, 64.
- ³⁰ Li, C. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095.
- ³¹ Hilt, G.; Smolko, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3399.
- ³² Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1833.
- ³³ Pregledni članci o primjeni indijuma u organskoj sintezi: (a) Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149. (b) Pae, A. N.; Cho, Y. S. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 715. (c) Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959. (d) Kargbo, R. B.; Cook, G. R. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1287. (e) Shen, Z. L.; Wang, S. Y.; Chok, Y. K.; Xu, Y. H.; Loh, T. P. *Chem. Rev.* **2012**, *113*, 271. (f) Yus, M.; Gonzalez-Gomez, J.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595.
- ³⁴ Kornblum, N.; Chen, S. I.; Kelly, W. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.
- ³⁵ (a) Nair, V.; Jayan, C. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1091. (b) Nair, V.; Jayan, C. N.; Ros, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9453. (c) Lorpitthaya, R.; Suryawanishi, S. B.; Wang, S.; Pasunooti, K. K.; Cai, S.; Ma, J.; Liu, X. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12054.
- ³⁶ Araki, S.; Shimizu, T.; Johar, P.S.; Jin, S. J.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2538.
- ³⁷ Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetraheron Lett.* **1991**, *32*, 7017.
- ³⁸ Gree, D.; Gree, J.; Lowinger, T. B.; Martelli, J.; Negri, J. T.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8841.
- ³⁹ (a) Perez, I.; Perez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267. (b) Perez, I.; Perez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155. (c) Lee, P. H.; Sung, S. Y.; Lee, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3201.
- ⁴⁰ Li, J.; Zha, Z.; Sun, L.; Zhang, Y.; Wang, Z. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 498.
- ⁴¹ Li, H.; Dong, F.; Xiong, M.; Li, P.; Li, H.; Zhou, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2131.
- ⁴² Barbier-ova reakcija: (a) sa konjugovanim ketonima: Kim, H. Y.; Choi, K. I.; Pae, A. N.; Koh, H. Y.; Choi, J. H.; Cho, Y. S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1899. (b) sa hinonima: Araki, S.; Katsumura, N.; Butsugan, Y. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *415*, 7. (c) sa fluorovanim acil-silanima: Chung, W. J.; Higashiya, S.; Oba, Y.; Welch, J. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10031. (d) sa 1,2-diketonima: Nair, V.; Jayan, C. N.; Ros, S. *Tetrahedron* **2001**,

- 57, 9453. (e) sa α -keto-estrima: Lee, P. H.; Lee, K.; Chang, S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3189. (f) sa β -keto-estrima: Li, C. J.; Lu, Y. Q. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2721. (g) sa γ -keto-estrima: Lee, P. H.; Seomoon, D.; Lee, K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 1380. (h) sa acil-hloridima: Yadav, J. S.; Srinivas, D.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8745. (i) sa anhidridima kiselina: Araki, S.; Katsumura, N.; Ito, H.; Butsugan, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1581. (j) sa acil-nitrilima: Yoo, B. W.; Choi, K. H.; Lee, S. J.; Nam, G. S.; Chang, K. Y.; Kim, S. H.; Kim, J. H. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 839. (k) sa α -diazoketonima: Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Vishnumurthy, P.; Biswas, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6641. (l) sa geminalnim diacetatima: Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, G. S. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2695. (m) sa acetalima: Kwon, J. S.; Pae, A. N.; Choi, K. I.; Koh, H. Y.; Cho, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1957.
- ⁴³ (a) Mandai, T.; Nokami, J.; Yano, T.; Yoshinaga, Y.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 172. (b) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *322*, 177.
- ⁴⁴ Uneyama, K.; Matsuda, H.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 6017.
- ⁴⁵ Pregledni članci o reakcijama alilovanja u vodenoj sredini: (a) Li, C. J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023. (b) Li, C. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643.
- ⁴⁶ Araki, S.; Shimizu, T.; Johar, P. S.; Jin, S.-J.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.
- ⁴⁷ Chan, T. H.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3228.
- ⁴⁸ Koszinowski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6032.
- ⁴⁹ Chan, T. H.; Li, C. J.; Wei, Z. Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 505.
- ⁵⁰ Kim, E.; Gordon, D. M.; Schmid, W.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5550.
- ⁵¹ Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7619.
- ⁵² Souza-Barboza, J.; Luche, J. L.; Petrier, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2013.
- ⁵³ Isaac, M. B.; Chan, T. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1003.
- ⁵⁴ Yi, X. H.; Meng, Y.; Hua, X. G.; Li, C. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7472.
- ⁵⁵ Fu, F.; Hoang, K. L. M.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3437.
- ⁵⁶ Kim, E.; Gordon, D. M.; Schmid, W.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5500.
- ⁵⁷ Ray, D.; Mal, S.; Ray, J. *Synlett* **2005**, 2135.
- ⁵⁸ Pulukuri, K. K.; Chanraborty, T. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2858.
- ⁵⁹ Lu, W.; Ma, J.; Yang, Y.; Chan, T. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3469.
- ⁶⁰ Yanagisawa, A.; Inoue, H.; Morodome, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10356.
- ⁶¹ Petrier, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1449.
- ⁶² Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.
- ⁶³ Chan, T. H.; Isaac, M.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8957.
- ⁶⁴ Paquette, L. A.; Mitzel, T. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8799.
- ⁶⁵ Loh, T. P.; Tan, K. T.; Yang, J. Y.; Xiang, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8701.
- ⁶⁶ Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107.

- ⁶⁷ (a) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920. (b) Dam, J. H.; Fristrup, P.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3228.
- ⁶⁸ Chan, T. H.; Li, C. J.; Lee, M. C.; Wei, Z. Y. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1181.
- ⁶⁹ Chan, T. H.; Li, C. J. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2726.
- ⁷⁰ (a) Bernardelli, P.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8285. (b) Paquette, L. A.; Stepanian, M.; Mallavadhani, U. V.; Cutarelli, T. D.; Lowinger, T. B.; Klemeyer, H. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7492.
- ⁷¹ (a) Paquette, L. A.; Bennett, G. D.; Chhatrwalla, A.; Isaac, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3320. (b) Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6936.
- ⁷² (a) Loh, T. P.; Zhou, J. R.; Li, X. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9333. (b) Loh, T. P.; Zhou, J. R.; Yin, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1855.
- ⁷³ Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Singram, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 642.
- ⁷⁴ Singh, S.; Kumar, S.; Chimni, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2679.
- ⁷⁵ Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
- ⁷⁶ Yoo, J.; Oh, K. E.; Keum, G.; Kang, S. B.; Kim, Y. *Polyhedron* **2000**, *19*, 549.
- ⁷⁷ Chan, T. H.; Li, C. J. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2726.
- ⁷⁸ Kim, S. G. *Synthesis* **2009**, 2418.
- ⁷⁹ Masuyama, Y.; Takashara, J. P.; Kurusu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3437.
- ⁸⁰ Banerjee, M.; Roy, S. *J. Molec. Catal. A: Chemical* **2006**, *246*, 231.
- ⁸¹ Mandai, T.; Nokami, J.; Yano, T.; Yoshinaga, Y.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 172.
- ⁸² Chin-Hsein, W. *Synthesis* **1982**, 494.
- ⁸³ Oda, Y.; Matsuo, S.; Saito, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *23*, 97.
- ⁸⁴ Cripps, H. N.; Kiefer, E. F. *Org. Synthesis* **1962**, *42*, 12.
- ⁸⁵ Mandai, T.; Nokami, J.; Yano, T.; Yoshinaga, Y.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 172.
- ⁸⁶ Yi, X.; Meng, Y.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4731.
- ⁸⁷ Hacksell, U.; Daves, G. D. *Prog. Med. Chem.* **1985**, *22*, 1.
- ⁸⁸ Moral, J. A.; Moon, S. J.; Torres, S. R.; Minehan, T. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3734.
- ⁸⁹ Chen, D. L.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 295.
- ⁹⁰ Chan, T. H.; Li, C. J. *Organometallics* **1990**, *9*, 2649.
- ⁹¹ Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 517.
- ⁹² Li, C. J.; Chan, T. H. *Organometallics* **1991**, *10*, 2548.
- ⁹³ Pregledni članci o biološki aktivnim organskim jedinjenjima fluora: (a) O'Hagan, P.; Harper, D. B. *J. Fluor. Chem.* **1999**, *100*, 127. (b) Smart, B. E. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3. (c) Ismail, F. M. D. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *118*, 27. (d) Bohm, H. J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Muller, K.; Obst-Sander, M.; Stahl, M. *Chem. BioChem.* **2004**, *5*, 637.

- ⁹⁴ Pregledni članci o organofluornim reagensima i njihovim reakcijama: (a) Wilkinson, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 505. (b) Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757. (c) Curran, D. P. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 3. (d) Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 544. (e) O' Hagan, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3689.
- ⁹⁵ (a) Kirihara, M.; Takuwa, T.; Takizawa, S.; Momose, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2853. (b) Kirihara, M.; Takuwa, T.; Takizawa, S.; Momose, T.; Nemoto, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8275.
- ⁹⁶ Qing, F. L.; Wan, D. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14189.
- ⁹⁷ Loh, T. P.; Li, X. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *38*, 869.
- ⁹⁸ Allatabakhsh, A.; Pham, M.; Minehan, T. *Heterocycles*, **2007**, *72*, 115.
- ⁹⁹ (a) Kargbo, R. B.; Cook, G. R. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1287. (b) Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959. (c) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763. (d) Pae, A. N.; Cho, Y. S. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 715. (e) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149.
- ¹⁰⁰ Lombardo, M.; Morganti, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 997.
- ¹⁰¹ (a) Ulich, L. H.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 660. (b) Neuenschwander, M.; Bigler, P.; Christen, K.; Iseli, R.; Kyburz, R.; Mühle, H. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2047.
- ¹⁰² Lombardo, M.; Gianotti, K.; Licciulli, S.; Trombini, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11725.
- ¹⁰³ Schmid, W.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6674.
- ¹⁰⁴ Lombardo, M.; Pasi, F.; Tiberi, C.; Trombini, C. *Synthesis* **2005**, 2609.
- ¹⁰⁵ Lombardo, M.; Pasi, F.; Trombini, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3061.
- ¹⁰⁶ Hudrlik, P. E.; Hudrlik, A. M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4245.
- ¹⁰⁷ Maslak, V.; Tokic-Vujosevic, Z.; Ferjancic, Z.; Saicic, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6709.
- ¹⁰⁸ Chan, T. H.; Lee, M. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4228.
- ¹⁰⁹ Seitz, M.; Reiser, O. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285.
- ¹¹⁰ Bowyer, M. C.; Gordon, C. M.; Leitch, S. K.; McCluskey, A.; Ritchie, C. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 135.
- ¹¹¹ Cha, J.; Pae, A. N.; Choi, K. I.; Cho, Y. S.; Koh, H. Y.; Lee, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1* **2001**, 2079.
- ¹¹² Chan, T. H.; Li, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 747.
- ¹¹³ Chan, T. H.; Lee, M. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4228.
- ¹¹⁴ Weinreb, S. M.; Auerbach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2503.
- ¹¹⁵ (a) Bolte, M. L.; Crow, W. D.; Yoshida, S. *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 1421. (b) Nagarajan, K.; Shenoy, S. J. *Ind. J. Chem., Sect. B* **1992**, *31*, 73.
- ¹¹⁶ Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204.
- ¹¹⁷ Paquette, L. A.; Kern, B. E.; Mendez-Andino, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4129.
- ¹¹⁸ Kim, K. H.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Lee, K. Y.; Lee, J. E.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1012.

- ¹¹⁹ Loh, T. P.; Lye, P. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3511.
- ¹²⁰ Sinteza (\pm)-cedarmicina B: Yang, H. S.; Quiao, X. X.; Cui, Q.; Xu, X. H. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1023. Sinteza 8-epigroseimina: Xu, X. H.; Yang, H. S.; Quiao, X. X.; Xie, L. G. *CN*, 10141367, **2009**.
- ¹²¹ Gao, Y. Z.; Wang, X.; Sun, L.; Xie, L. G.; Xu, X. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3991.
- ¹²² Zhang, F.; Yang, Y.; Xie, L.; Xu, X. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4697.
- ¹²³ Nokami, J.; Wakadayashi, R.; Okawara, R. *Chem. Lett.* **1984**, 869.
- ¹²⁴ Ivkovic, A.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *J. Serb. Chem. Soc.* **2002**, *67*, 141.
- ¹²⁵ Li, C. J.; Chen, D. L.; Lu, Y. Q.; Haberman, J. X.; Mague, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4216.
- ¹²⁶ Araki, S.; Jin, S. J.; Idou, Y.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1736.
- ¹²⁷ Hui, A.; Xu, X.; Zha, Z.; Zhou, C.; Wang, Z. *ARKIVOC* **2004**, *ix*, 52.
- ¹²⁸ Hilt, G.; Smolko, K. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3399.
- ¹²⁹ Auge, J.; Lubin-Germain, N.; Marque, S.; Seghrouchni, L. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *679*, 79.
- ¹³⁰ Lohuizen, O. E.; Verkade, P. E. *Rec. Trav. Chim.* **1959**, *78*, 460.
- ¹³¹ Perie, J. J.; Lavae, J. P.; Ruossel, J.; Lattes, A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 675.
- ¹³² Kabanyane, S.; MaGee, D. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2758.
- ¹³³ Wada, M.; Ohki, H.; Akiba, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1738.
- ¹³⁴ Basu, M. K.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 187.
- ¹³⁵ Hojo, M.; Harada, H.; Ito, H.; Hosomi, A. *Chem. Commun.* **1997**, 2077.
- ¹³⁶ Prema; Ternay, A. L.; Ens, L.; Herrmann, J.; Evans, S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 940.
- ¹³⁷ Scott, L. T.; DeCicco, G. J.; Hyun, J. L.; Reinhardt, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6546.
- ¹³⁸ Bernard, S.; Defoy, D.; Dory, Y.; Klarskov, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6127.
- ¹³⁹ Wender, P. A.; Grissom, J. W.; Hoffmann, U.; Mah, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6605.
- ¹⁴⁰ Sakamoto, F.; Ikeda, S.; Tsukamoto, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *32*, 2241.
- ¹⁴¹ Alexander, J. U.S. Patent 5.466.811, **1995**, *Chem. Abstr.* **1995**, *124*, 176418X.
- ¹⁴² Ramasastry, S. S.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288.
- ¹⁴³ Wu, X.; Ma, Z.; Ye, Z.; Qian, S.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 158.
- ¹⁴⁴ Li, J.; Luo, S.; Cheng, J. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1747.
- ¹⁴⁵ Market, M.; Mulzer, M.; Schetter, B.; Mahrwald, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7258.
- ¹⁴⁶ List, B.; Shabat, D.; Barbas, C. III.; Lerner, R. A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 881.
- ¹⁴⁷ Bigovic, M.; Maslak, V.; Tokic-Vujosevic Z.; Divjakovic, V.; Saicic, R. N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4720.

- ¹⁴⁸ (a) Wada, M.; Ohki, H.; Akiba, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1738. (b) Miyamoto, H.; Daikawa, N.; Tanaka, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6963.
- ¹⁴⁹ Bian, Y. J.; Zhao, H. M.; Yu, X. G. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2370.
- ¹⁵⁰ Pregledni članak o adiciji organometalnih reagenasa na C=N vezu: Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.
- ¹⁵¹ Danhieser, R. L.; Okamoto, I.; Lawlor, D.; Lee, T. W. *Org. Synth. Coll. Vol. 1*, **1941**, 80.
- ¹⁵² Kalyanam, N.; Rao, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1647.
- ¹⁵³ Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D.; Davis, F. A. *Org. Synth. Coll. Vol. 8*, **1993**, 546.
- ¹⁵⁴ Sinteza benzaldehid-oksima: Vogel, A. I.; Tatchell, A. R.; Furnis, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* (5. Izdanje), Prentice Hall, **1996**, str. 1259. Acetilovanje benzaldehid-oksima: Wolan, A.; Joachimzak, A.; Budny, M.; Kozakiewicz, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1195.
- ¹⁵⁵ (a) Falton, J.; Aggarwal, V.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *8*, 1479. (b) Ye, F.; Ma, X.; Xiao, Q.; Li, H.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5742.
- ¹⁵⁶ Sinteza *tert*-butilsulfinamida: Savile, C. K.; Magloire, V. P.; Kazlauskas, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2104. Sinteza *tert*-butilsulfinimida benzaldehida: Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
- ¹⁵⁷ prema: Joumier, J. M.; Bruneu, C.; Dixneuf, P. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1993**, 1749.
- ¹⁵⁸ Scott, M. E.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3045.
- ¹⁵⁹ Shi, M.; Shen, Y. M.; Chen, Y. J. *Heterocycles* **2002**, *57*, 245.
- ¹⁶⁰ Ohe, K.; Matsuda, H.; Morimoto, T.; Ogoshi, S.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4125.
- ¹⁶¹ Gendre, P.; Thominet, P.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1806.
- ¹⁶² Inoue, Y.; Matsushita, K.; Yen, I. F.; Imaizumi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 1377.
- ¹⁶³ (a) Julia, M.; Binet du Jassonneix, C. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1975**, 751. (b) Mors, W.; Gottlieb, O. R.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4507.
- ¹⁶⁴ Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- ¹⁶⁵ Knjige u kojima se govori o organometalnim transformacijama i Heck-ovoj reakciji: (a) Negishi, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, **2002**. (b) Miyara, N. et al. *Cross-coupling Reactions. A Practical Guide* Springer, Berlin, **2002**. (c) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, **2004**. Pregledni članci o Heck-ovoj reakciji: (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (b) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 134. (c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771.
- ¹⁶⁶ Jeffery, T. *Synthesis*, **1987**, 70.
- ¹⁶⁷ Toullec, P.; Martin, A. C.; Gio-Batta, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5527.
- ¹⁶⁸ Janssen, D. E.; Wilson, C. V. *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 4, **1963**, 547.

- ¹⁶⁹ Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582.
- ¹⁷⁰ Bigovic, M.; Skaro, S.; Maslak, V.; Saicic, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6624.
- ¹⁷¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1988**, 3 Izdanje.
- ¹⁷² Guo, X.; Hu, W.; Cheng, S; Wang, L.; Chang, J. *Synthetic Communications* **2006**, *36*, 781.
- ¹⁷³ Wahler, D.; Boujard, O.; Lefevre, F.; Reymond, J. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 703.
- ¹⁷⁴ Trajkovic, M.; Ferjancic, Z.; Saicic, R. N. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 602.
- ¹⁷⁵ Sosnowski, M.; Skulski, L. *Molecules* **2005**, *10*, 401.
- ¹⁷⁶ *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Wiley, New York **1989**, 5. Izdanje, 432 strana.
- ¹⁷⁷ Arndt, F. *Org. Synthesis*, Coll. Vol. 2, **1943**,165.

8. Biografija autora

Miljan Bigović rođen je 13. 08. 1984. godine u Nikšiću, Crna Gora, Jugoslavija. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Nikšiću. Studije hemije na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je 2003., a diplomirao je 2009. godine. Iste godine upisao je doktorske studije, iz oblasti organske hemije, na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Za odličan uspjeh tokom školovanja u osnovnoj i srednjoj školi nagrađen je diplomom „Luča“ (2003. godine). Takođe, u tom periodu učestvovao je na opštinskim i republičkim takmičenjima iz hemije i biologije i 4 puta je osvojio jedno od prva četiri mjesta, a više puta je nagrađivan i pohvaljivan.

Studije hemije završio je sa prosječnom ocjenom 8.93 (osam zapeta devedeset tri), a diplomski rad pod naslovom „Sinteza derivata cikloheksena domino-reakcijom alilnih fosfata“ odbranio je sa ocjenom 10 (deset). Osim naučno-istraživačkog rada na Fakultetu, Kandidat je bio i aktivan učesnik manifestacija „Noć muzeja“ i „Festival nauke“, koje su se održavale od 2009. godine.

Od 2009. godine je zaposlen na Inovacionom centru Hemijskog fakulteta u zvanju istraživač-pripravnik, a od 2011. kao istraživač saradnik. Držao je vježbe iz predmeta Organske sinteze 1 i 2 (za studente hemije), Organska hemija (za studente biologije) i Organska hemija 1 i 2 (za studente biohemije).

Od 2012. godine Kandidat je zaposlen na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta Crne Gore u zvanju saradnika u nastavi, gdje je angažovan na izvođenju predavanja iz Organske hemije (za studente biologije) i vježbi iz Organske hemije (za studente biologije, medicine, poljoprivrede i zaštite životne sredine).

Kandidat je član Srpskog hemijskog društva od 2010. godine i Društva hemičara Crne Gore od 2013. godine.

Govori engleski i ruski jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Miljan Bigović

Broj upisa DH 16/2009

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**Alilovanje visoko-funkcionalizovanim organometalnim reagensima:
4-(brometil)-1,3-dioksol-2-on kao sintetički ekvivalent enolata hidroksiketona**

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

Potpis doktoranda



U Beogradu,

10. 09. 2015.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Miljan Bigović

Broj upisa DH 16/2009

Studijski program doktor hemijskih nauka

Naslov rada Alilovanje visoko-funkcionalizovanim organometalnim reagensima:

4-(brometil)-1,3-dioksol-2-on kao sintetički ekvivalent enolata hidroksiketona

Mentori dr Radomir N. Saičić, redovni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dopisni član SANU

dr Veselin Maslak, docent Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Potpisani Miljan Bigović

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

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

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

Potpis doktoranda



U Beogradu,

10. 09. 2015.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

**Alilovanje visoko-funkcionalizovanim organometalnim reagensima:
4-(brometil)-1,3-dioksol-2-on kao sintetički ekvivalent enolata hidrosiketona**

koja je moje autorsko delo.

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

Moju doktorsku disertaciju, pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu, mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci).

Potpis doktoranda



U Beogradu,
10. 09. 2015.

Prilog 4.

Spisak radova i saopštenja proisteklih iz teze:

Radovi u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21):

1. M. Bigovic, V. Maslak, Z. Tokic-Vujosevic, V. Divjakovic and R. N. Saicic, A useful synthetic equivalent of a hydroxyacetone enolate, *Organic Letters*, **2011**, *13*, 4720-4723. IF = 5.862

Radovi u vodećim međunarodnim časopisima (M22):

1. M. Bigovic, S. Skaro, V. Maslak, R. N. Saicic, Expanding the scope of the indium-promoted allylation reaction: 4-(bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one as a synthetic equivalent of a 3-arylhydroxyacetone enolate, *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 6624-6626. IF = 2.391

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Miljan Bigović

Broj upisa DH 16/2009

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**Alilovanje visoko-funkcionalizovanim organometalnim reagensima:
4-(brometil)-1,3-dioksol-2-on kao sintetički ekvivalent enolata hidrosiketona**

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

Potpis doktoranda



U Beogradu,

10. 09. 2015.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Miljan Bigović

Broj upisa DH 16/2009

Studijski program doktor hemijskih nauka

Naslov rada Alilovanje visoko-funkcionalizovanim organometalnim reagensima:

4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on kao sintetički ekvivalent enolata hidrosiketona

Mentori dr Radomir N. Saičić, redovni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dopisni član SANU

dr Veselin Maslak, docent Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Potpisani Miljan Bigović

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

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

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

Potpis doktoranda



U Beogradu,

10. 09. 2015.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

**Alilovanje visoko-funkcionalizovanim organometalnim reagensima:
4-(brommetil)-1,3-dioksol-2-on kao sintetički ekvivalent enolata hidroksiketona**

koja je moje autorsko delo.

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

Moju doktorsku disertaciju, pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu, mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci).

Potpis doktoranda



U Beogradu,
10. 09. 2015.