

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Bojan Z. Vulović

**KOOPERATIVNA KATALIZA: KOMBINACIJA
ORGANOKATALIZE I KATALIZE KOMPLEKSIMA
PRELAZNIH METALA I NJENA PRIMENA U
TOTALNOJ SINTEZI ALOKAINATA**

doktorska disertacija

Beograd, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY

Bojan Z. Vulović

**SYNERGISTIC CATALYSIS: COMBINATION OF
ORGANOCATALYSIS AND
ORGANOTRANSITION-METAL CATALYSIS AND
APPLICATION IN TOTAL SYNTHESIS OF
ALLOKAINATES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

Članovi komisije:

1. dr Radomir N. Saičić, redovni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dopisni član SANU (mentor)
2. akademik dr Bogdan Šolaja, redovni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
3. dr Zorana Ferjančić, vanredni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
4. dr Radomir Matović, naučni savetnik IHTM-Centra za hemiju
5. dr Maja Gruden-Pavlović, vanredni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Datum odbrane:

Ova doktorska disertacija je urađena na Univerzitetu u Beogradu - Hemijskom fakultetu.

Temu doktorske disertacije predložio je profesor dr Radomir N. Saičić, koji je svojim savetima pomagao i usmeravao njenu izradu. Profesoru Saičiću, svom mentoru, kao hemičaru i čoveku sam veoma zahvalan za sve čemu me je naučio.

Veoma sam zahvalan dr Radomiru Matoviću i dr Zorani Ferjančić na korisnim savetima i sugestijama tokom izrade ovog rada.

Kolegi iz laboratorije, dr Filipu Biheloviću, od koga sam naučio mnogo toga, dugujem veliku zahvalnost za nesebičnu pomoć i podršku tokom izrade teze.

Ostalim kolegama iz istraživačke grupe, a naročito Milošu Trajkoviću, Miljanu Bigoviću, Jasni Marjanović, Vesni Balanac i dr Mileni Trmčić zahvaljujem se na svestranoj pomoći prilikom svakodnevnog rada.

Zahvaljujem se kolegama iz Centra za instrumentalnu analizu IHTM, koji su se trudili da maksimalno izađu u susret mojim zahtevima.

Svojoj supruzi Mariji dugujem veliku zahvalnost za svu podršku i razumevanje, kao i za pomoć oko pripreme elektronske verzije disertacije.

Naslov:

Kooperativna kataliza: kombinacija organokatalize i katalize kompleksima prelaznih metala i njena primena u totalnoj sintezi alokainata

Rezime:

Razvijen je nov pristup sintezi petočlanih i šestočlanih prstenova, zasnovan na kombinaciji organokatalize i katalize kompleksima prelaznih metala. Organokatalizovana Tsuji-Trost-ova reakcija omogućuje 5-egzo- i 6-egzo-ciklizacije aldehida koji u pogodnom položaju poseduju alilnu funkcionalnu grupu, uz nastajanje karbocikličnih i *N*-heterocikličnih prstenova. Moguća je i katalitička asimetrična varijanta reakcije, kojom se dobijaju vinilciklopentanski derivati optičke čistoće više od 98% *ee*. Nova reakcija je upotrebljena kao ključni korak u totalnoj sintezi prirodnog proizvoda (+)-alokainske kiseline i njenog strukturnog analoga. Ciklizacije aldehida koji poseduju stereocentar odigravaju se stereoselektivno i kontrolisane su supstratom, a stereohemijski ishod ciklizacija može se predvideti računarskim metodama.

Ključne reči: ciklizacija / π -alil-paladijumovi kompleksi / Tsuji-Trost-ova reakcija / organokataliza / kooperativna kataliza / enantioselektivna kataliza / ciklopentani i cikloheksani / (+)-alokainska kiselina / totalna sinteza / DFT izračunavanja

Naučna oblast: Prirodno-matematičke nauke

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK broj: 547.9-386

Title:**Synergistic Catalysis: Combination of Organocatalysis and Organotransition-Metal Catalysis and Application in Total Synthesis of Allokainates**

Abstract: New approach to the synthesis of five- and six-membered rings was developed, based on the combination of organocatalysis and organotransition-metal catalysis. Organocatalyzed Tsuji-Trost reaction allows for 5-*exo*- and 6-*exo*-cyclizations of aldehydes containing a suitably positioned allylic moiety and closure of carbocyclic and *N*-heterocyclic rings. Catalytic asymmetric variant of this reaction is possible, which affords vinylcyclopentane derivatives with enantioselectivity up to 98% *ee*. This transformation was used as a key step in total synthesis of natural product (+)-allokainic acid and its structural analogue. Cyclizations of substrates possessing one stereocenter proceed stereoselectively with substrate control, and the outcome of the reactions can be predicted by DFT calculations.

Keywords: Cyclization / π -Allylpalladium complexes / Tsuji-Trost reaction / organocatalysis / synergistic catalysis / enantioselective catalysis / cyclopentanes and cyclohexanes / (+)-allokainic acid / total synthesis / DFT calculations

Scientific field: Life sciences

Scientific discipline: Organic chemistry

UDK number: 547.9-386

Skraćenice

Ac	acetil
Ar	aril
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Bn	benzil
Bpy	bipiridil
Cy	cikloheksil
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan
DBU	diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-dihloretan
DCM	metilen-hlorid
dd	dublet dubleta
d	dublet
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-sulfoksid
dr	odnos dijastereomera
dtbbpy	4,4'-di- <i>terc</i> -butil-2,2'-dipridil
<i>ee</i>	enantiomerni višak
Et	etil
HMPA	heksametilfosforamid
<i>i</i> -Pr	<i>izopropil</i>
KHMDS	kalijum-heksametildisilazid
LB	Lewis-ova baza

LDA	litijumdiizopropilamid
m	multiplet
(<i>R</i>)-MTPA	(<i>R</i>)- α -metoksi- α -(trifluormetil)-fenilsirćetna kiselina
NHC	<i>N</i> -heterociklični karben
pin	pinakolato
PMP	<i>p</i> -metoksifenil
PPTS	piridinijum- <i>p</i> -toluensulfonat
ppy	2-fenil-piridin
ps-BEMP	polimerno vezan 2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,2,3-diazafosforin
q	kvartet
s.t.	sobna temperatura
s	singlet
TBD	1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dec-5-en
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsilil
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butil
Tf	trifluormetansulfonil
THF	tetrahidrofuran
TLC	tankoslojna hromatografija
TMS	trimetilsilil
t	triplet
Z	elektron privlačna grupa

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Opšti deo.....	2
2.1. Kooperativni katalitički sistem: amin/prelazni metal	5
2.1.1. Kataliza preko enamina.....	5
2.1.1.1. Kombinovanje enaminske katalize sa fotoredoks katalizom.....	12
2.1.1.2. Stereodivergentna sinteza kooperativnom katalizom	18
2.1.2. Kataliza preko imina	19
2.1.3. Kataliza preko imina/enamina.....	23
2.2. Kooperativni katalitički sistem: Brønsted-ova kiselina/prelazni metal	27
2.2.1. Asimetrično alkinilovanje imina preko metalnih acetilida	27
2.2.2. Asimetrični transfer hidrida na imine.....	29
2.2.3. Adicije Mannich-ovog tipa na imine.....	31
2.2.4. Inercije u N-H vezu	34
2.2.5. Kataliza dirigovana asimetričnim anjonom.....	35
3.3. Kooperativni katalitički sistem: tiourea/prelazni metal	37
3.4. Kooperativni katalitički sistem: Lewis-ova baza/prelazni metal	38
3.5. Kooperativni katalitički sistem: Brønsted-ova baza/prelazni metal	43
3.6. Kooperativni katalitički sistem: <i>N</i> -heterociklični karben/prelazni metal	45
3.7. Kooperativni katalitički sistem: međufazni katalizator/prelazni metal	49
3. Naši radovi.....	52
3.1. Karbociklizacije	55
3.1.1. Sinteze prekursora	55
3.1.2. Ciklizacije prekursora	57
3.2. Heterociklizacije	60
3.2.1. Sinteza prekursora	60
3.2.2. Ciklizacije prekursora	63
3.3. Katalitička asimetrična ciklizacija	66
3.4. Ciklizacija kontrolisana supstratom – sinteza alokainata	70
3.4.1. Izolovanje i određivanje optičke čistoće (+)-alokainske kiseline	77
3.4.2. Kontrolni eksperimenti ključnog koraka ciklizacije	80
3.4.3. Teorijska izračunavanja ključnog koraka ciklizacije	85
4. Eksperimentalni deo	89

4.1. Organokatalizovana Tsuji-Trost-ova ciklizacija.....	90
4.1.1. Racemska varijanta	90
4.1.1.1. Karbociklizacije.....	90
4.1.1.1.1. Sinteze prekursora.....	90
4.1.1.1.2. Ciklizacije	104
4.1.1.2. Heterociklizacije.....	109
4.1.1.2.1. Sinteze prekursora.....	109
4.1.1.2.2. Ciklizacije	118
4.1.2. Katalitička asimetrična ciklizacija.....	120
4.1.3. Ciklizacija kontrolisana supstratom – totalna sinteza alokainata.....	127
4.1.3.1. Određivanje optičke čistoće (+)-alokainske kiseline.....	143
4.1.3.2. Kontrolni eksperimenti ključnog koraka ciklizacije.....	145
4.1.3.3. Teorijska izračunavanja.....	151
5. Zaključak	155
6. Summary.....	157
7. Literatura	160
8. Biografija autora.....	168

1. Uvod

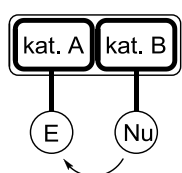
Upotreba organskih kompleksa prelaznih metala kao katalizatora u hemijskim transformacijama je opšteprihvaćena i predstavlja osnov velikog broja sintetičkih metoda.¹ Zbog strukturne raznovrsnosti i širokog dijapazona hemijske reaktivnosti, organski kompleksi prelaznih metala nalaze široku primenu kako u laboratorijskim istraživanjima, tako i u industrijskim procesima. Sa druge strane, polje organokatalize, u kome mali organski molekuli aktiviraju funkcionalne grupe na jedinstven način, često komplementaran ili različit od načina na koji to čine kompleksi prelaznih metala, predstavlja jednu od oblasti organske hemije koja se u poslednje dve decenije najbrže razvija.² Koncept kombinovanja katalize kompleksima prelaznih metala i organokatalize omogućava hemijske transformacije bez presedana i koje je nemoguće ostvariti upotrebom samo jednog od katalizatora ponaosob. Na taj način može se postići efikasniji pristup sintezi kompleksnih molekulskih struktura, bez potrebe za izolovanjem i prečišćavanjem intermedijera, kao i viša hemo-, regio- i stereoselektivnost već postojećih reakcija.

Cilj ove doktorske disertacije bio je razvoj konceptualno novog principa kombinovanja dva različita katalitička mehanizma u jedan reakcioni ciklus, koji bi omogućio zatvaranje karbo- i heterocikličnih prstenova, sa mogućnošću asimetrične indukcije, kao i primena tog principa u sintezi neurološki aktivnih aminokiselina – alokainske kiseline i njenog strukturnog analoga. U Opštem delu opisani su različiti tipovi dualnih katalitičkih sistema, sa posebnim osvrtom na kooperativne katalitičke sisteme, koji su klasifikovani prema vrsti organokatalizatora. Prikazani su najznačajniji literaturni primeri kooperativno katalizovanih reakcija, sa detaljnim opisom pojedinih mehanizama kooperativne katalize. U Našim radovima prikazan je nastanak i razvoj nove metode ciklizacije. Izloženi su najznačajniji rezultati eksperimentalnog rada: prikazane su mogućnosti i ograničenja reakcije, razvoj katalitičke asimetrične varijante i primena reakcije (kao ključnog koraka) u totalnoj sintezi prirodnog proizvoda i njegovog strukturnog analoga. Na kraju su izloženi eksperimentalni podaci, uključujući spektralne podatke i fizičke osobine sintetisanih jedinjenja.

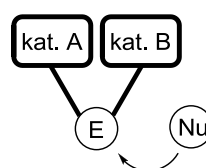
2. Opšti deo

Dualni katalitički sistemi³ (kod kojih je jedan katalizator kompleks prelaznog metala, a drugi katalizator mali ogranski molekul - organokatalizator)⁴ mogu se, prema mehanizmu delovanja, podeliti u nekoliko tipova. Ukoliko dva katalizatora grade katalitički kompleks koji aktivira nukleofil i elektrofil odvojenim funkcionalnim grupama, onda je reč o bifunkcionalnoj katalizi (*Shema 1, A*).⁵

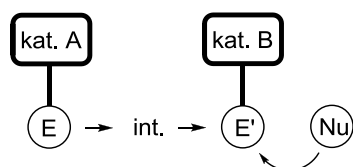
(A) bifunkcionalna kataliza



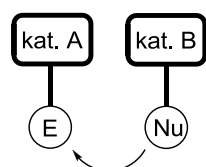
(B) kataliza dvostrukom aktivacijom



(C) domino kataliza

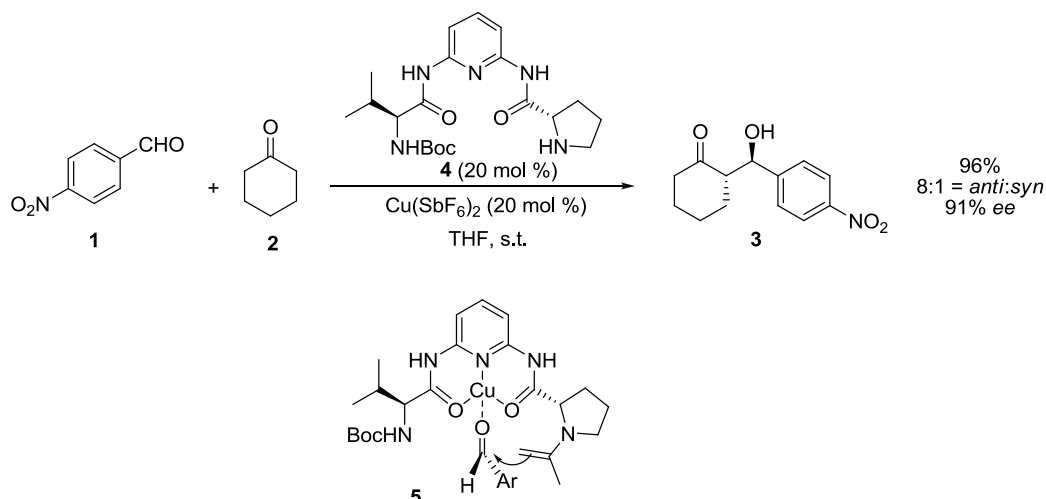


(D) kooperativna kataliza



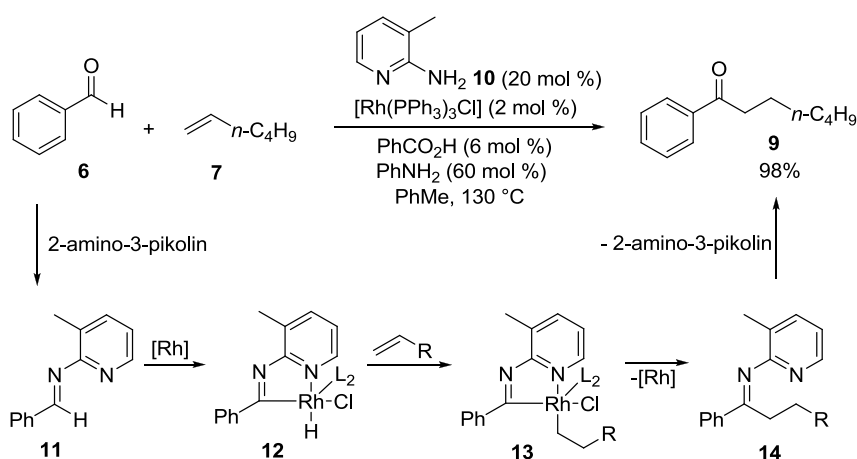
Shema 1

Takva je, na primer, asimetrična aldolna reakcija aril-aldehida **1** i cikloheksanona **2**, katalizovana tridentantnim ligandom **4** i $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$, koja se dešava preko organizovanog prelaznog stanja **5** (*Shema 2*).⁶ Organokatalizator **4** i jon bakra grade katalitički kompleks, pri čemu se metalni jon katalitičkog kompleksa ponaša kao Lewis-ova kiselina koja aktivira aldehid, a pirolidinski prsten prolinskog fragmenta gradi enamin sa ketonom.



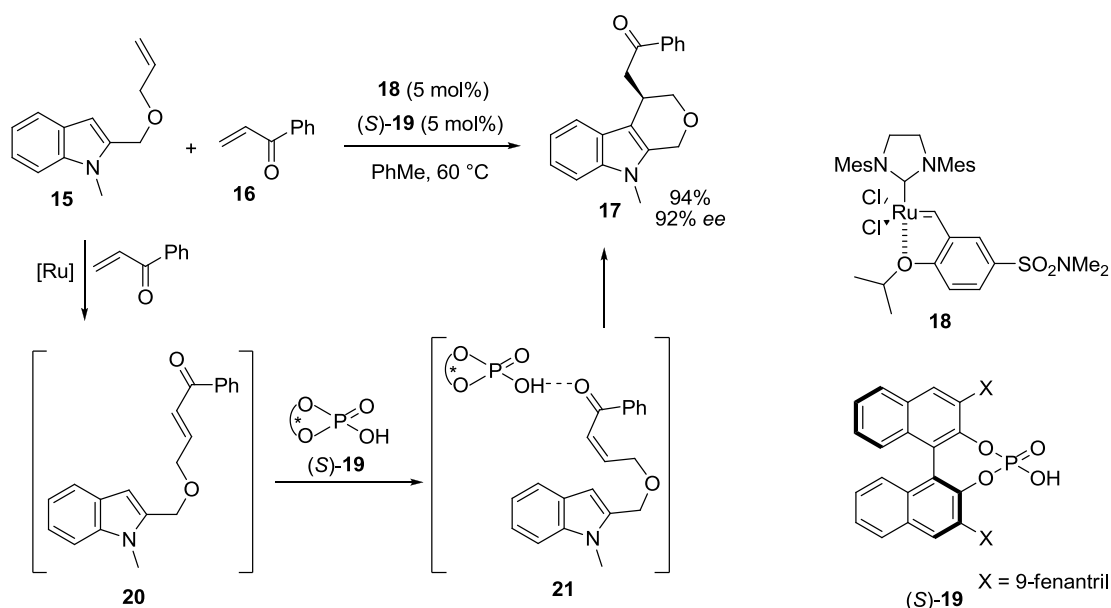
Shema 2

Kada oba katalizatora zajedno aktiviraju jednog od dva reakciona partnera (npr. elektrofil) onda je to kataliza dvostrukom aktivacijom (*Shema 1, B*).⁷ Hidroacilovanje terminalnog alkena **7** pomoću benzaldehida **6**, korišćenjem 2-amino-3-pikolina **10** i Wilkinson-ovog katalizatora, dešava se preko intermedijera **12** u kome oba katalizatora aktiviraju polazni aldehyd (*Shema 3*).⁸ Benzaldehid **6** sa 2-amino-3-pikolinom gradi aldimin **11** nakon čega dolazi do oksidativne adicije na rodijumov katalizator olakšane koordinovanjem piridinskog jezgra za metalni jon i stvaranja intermedijera **12**. Nakon reakcije sa alkenom **7** nastaje ketimin **14** koji hidrolizom daje proizvod hidroacilovanja **9**.



Shema 3

Ako dva katalizatora imaju odvojene katalitičke cikluse, odnosno kada jedan od katalizatora završi katalitički ciklus i nastane intermedijer koji tek onda ulazi u katalitički ciklus drugog katalizatora, reč je o domino katalizi (*Shema 1, C*).⁹ Polazeći od alil-etra **15** i enona **16**, pomoću rutenijumovog katalizatora **18** i hiralne fosforne kiseline (*S*)-**19**, mogu se dobiti optički obogaćeni tetrahidropirano[3,4-*b*]indoli **17** u dobrim prinosima (*Shema 4*).¹⁰ Pod dejstvom rutenijumovog katalizatora **18**, ukrštenom olefinskom metatezom prvo nastaje intermedijer **20**, koji potom podleže intramolekulskom Friedel-Crafts-ovom alkilovanju katalizovanom hiralnom fosfornom kiselinom (*S*)-**19**.



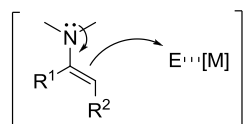
Shema 4

Ako jedan katalizator aktivira nukleofil, a drugi katalizator aktivira elektrofil, istovremeno i u jednoj hemijskoj transformaciji, onda je reč o kooperativnoj katalizi (*Shema 1, D*). U kooperativnom katalitičkom sistemu kompleks prelaznog metala može se kombinovati sa organokatalizatorom koji je: (1) amin, (2) Brønsted-ova kiselina, (3) derivat tiouree, (5) Lewis-ova baza, (6) Brønsted-ova baza, (7) *N*-heterociklični karben i (8) fazni katalizator.

2.1. Kooperativni katalitički sistem: amin/prelazni metal

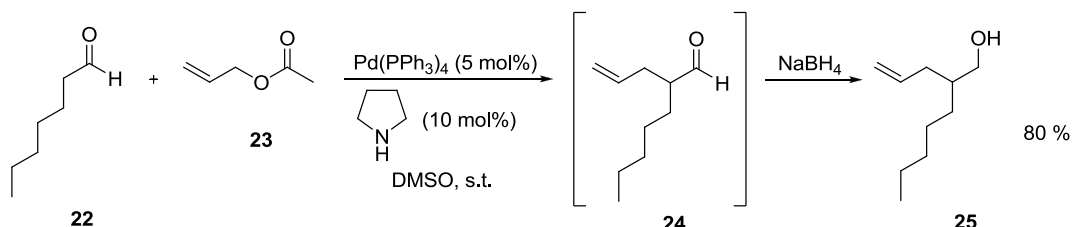
2.1.1. Kataliza preko enamina

Formiranjem enamina, amin aktivira α -položaj karbonilne grupe, pri čemu nastaje dobar nukleofil koji lako napada različite elektrofilne vrste aktivirane prelaznim metalom (*Shema 5*).



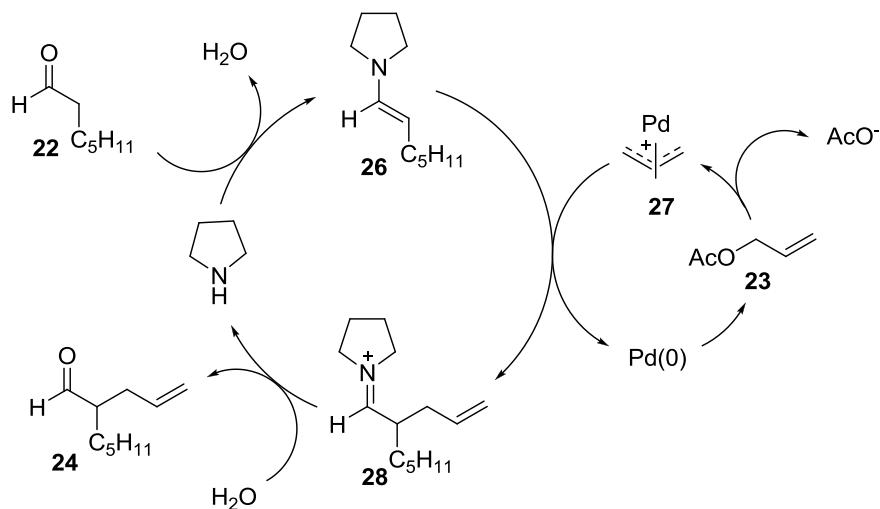
Shema 5

Tako je ostvareno direktno intermolekulsko alilovanje nestabilizovanih aldehida tipa **22** (i cikličnih ketona) u α -položaju pomoću alil-acetata **23** (*Shema 6*).¹¹ Upotrebom 5 mol% Pd(PPh₃)₄ i 10 mol% pirolidina dobijeni su u dobrim prinosima α -alilovani derivati aldehida **24**, koji su, radi lakšeg izolovanja, *in situ* redukovani pomoću NaBH₄ do odgovarajućih alkohola tipa **25**. Ovo je prvi primer kombinacije katalizatora na bazi kompleksa prelaznih metala i sekundarnog amina.



Shema 6

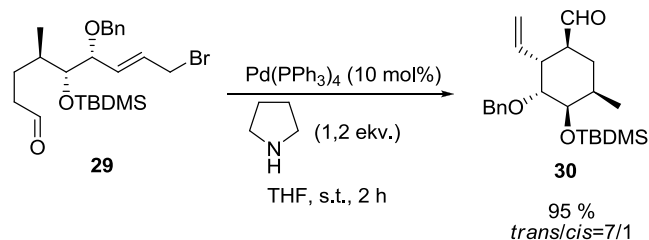
Predloženi mehanizam prikazane transformacije podrazumeva nastajanje dve katalitički aktivne vrste (*Shema 7*). Nukleofilnim napadom enaminskog intermedijera **26**, nastalog iz polaznog aldehida **22** i pirolidina *in situ*, na katalitički generisan elektrofilni π -alil paladijumov kompleks **27** dolazi do stvaranja veze ugljenik-ugljenik. Nakon oslobađanja Pd⁰ nastaje iminijum jon **28**, koji podleže hidrolizi dajući α -alilovani proizvod **24** i regenerišući pirolidin.



Shema 7

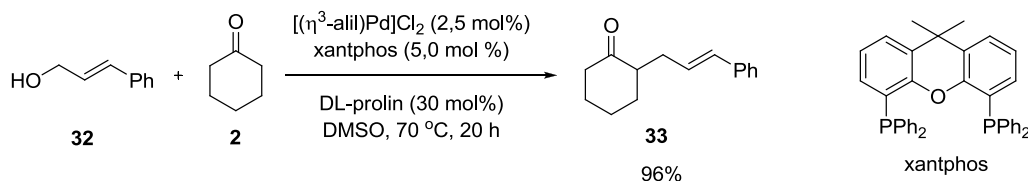
Ostvarivanje asimetrične indukcije upotrebom hiralnih sekundarnih amina kao katalizatora pod navedenim uslovima bilo je neuspešno. Korišćenjem prolina kao organokatalizatora autori su uspeali da dobiju α -alilovane proizvode **25** niske optičke čistoće, oko 12 % *ee*. Isti autori, nekoliko godina kasnije, objavili su da je bolje rezultate u asimetričnom α -alilovanju aldehida pomoću alil-acetata moguće postići upotrebom hiralnog Jørgensen-Hayashi-jevog katalizatora i izvođenjem reakcije u smesi rastvarača DMF/DMSO na sniženoj temperaturi od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹² Nedavno je pokazano da je dobre rezultate u asimetričnom α -alkilovanju aldehida i ketona pomoću sekundarnih aromatičnih alil-acetata moguće postići korišćenjem hiralnih kompleksa na bazi paladijuma.¹³

Intramolekulska varijanta alilovanja aldehida upotrebom kombinacije $\text{Pd}(\text{PPh})_3$ i pirolidina kao katalizatora je takođe moguća. Tako je, polazeći od alilnog bromida **29** (ili odgovarajućeg acetata), dobijen šestočlani vinil-karbaldehid **30**, u visokom prinosu i sa dobrom dijastereoselektivnošću (*Shema 8*).¹⁴



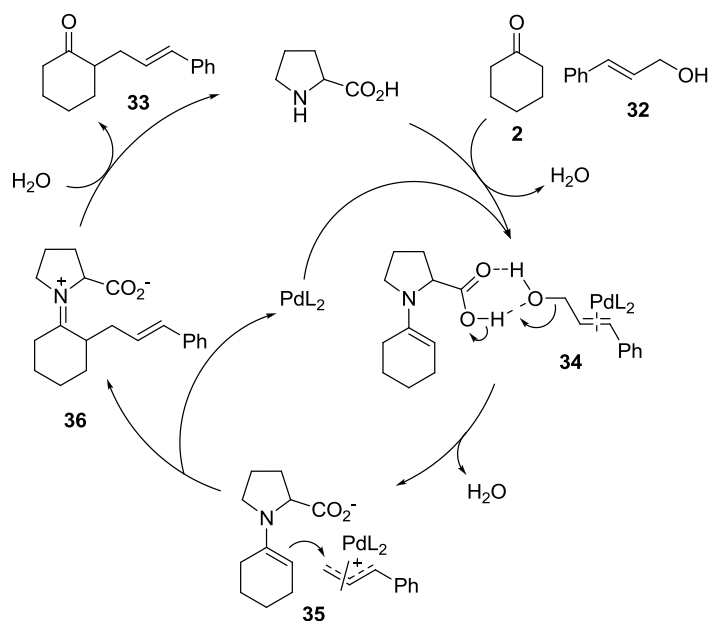
Shema 8

Interesantna je mogućnost intermolekulskog alilovanja enolizabilnih aldehida i cikličnih ketona tipa **2** korišćenjem alil-alkohola **32** kao direktnog prekursora π -alil paladijumovog kompleksa (*Shema 9*).¹⁵ Kao najbolji katalitički sistem pokazao se prolin u kombinaciji sa xantphos-Pd kompleksom koji se generiše *in situ*. Iako reakcioni uslovi zahtevaju zagrevanje reakcione smese u dimetil-sulfoksidu tokom 20 h krajnji alilovani proizvodi tipa **33** dobijaju se u visokom prinosu. Nažalost, korišćenje optički aktivnih sekundarnih amina nije dovelo do asimetrične indukcije.



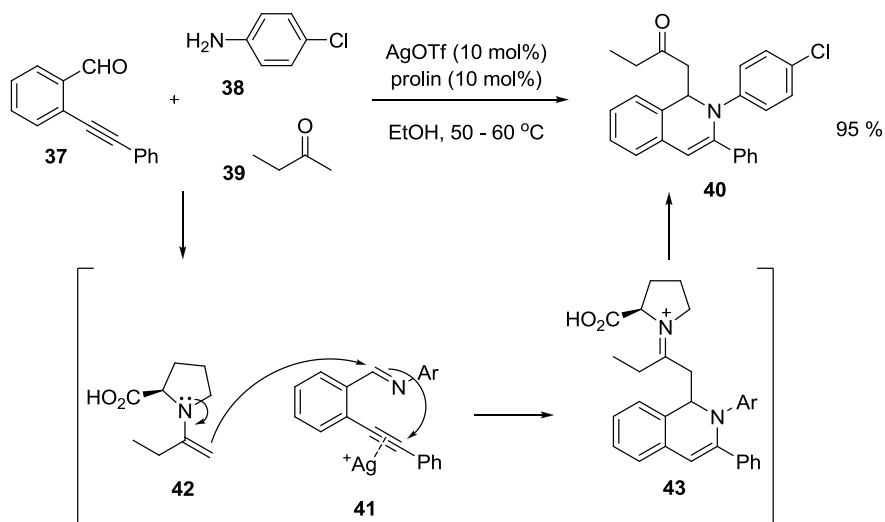
Shema 9

Veruje se da upotrebljeni xantphos ligand ima veliki „ugao ugriza“ (bite angle) čime se postiže optimalna reaktivnost kompleksa paladijuma. U predloženom mehanizmu pretpostavlja se da karboksilna grupa prolina potpomaže jonizaciju kompleksa paladijuma sa alilnim alkoholom (**34**) vodoničnim vezama, protonovanjem odlazeće hidroksilne grupe (*Shema 10*). Nakon izdvajanja molekula vode, katjonski π -alil paladijumov kompleks i karboksilatni anjon grade bliski jonski par **35**, usled čega dolazi do brzog stvaranja veze ugljenik-ugljenik i nastanka iminijum jona **36** koji nakon hidrolize daje finalni proizvod **33**.



Shema 10

Kooperativna kataliza moguća je kombinovanjem sekundarnog amina i Lewis-ovih π -kiselina koje aktiviraju trostruku vezu ugljenik-ugljenik. Tako je moguće sintetisati 1,2-dihidroizohinolinske derivate **40** polazeći od 2-alkinilbenzaldehida **37**, aril-amina **38** i ketona **39**, koristeći AgOTf i prolin kao katalizatore (Shema 11).¹⁶

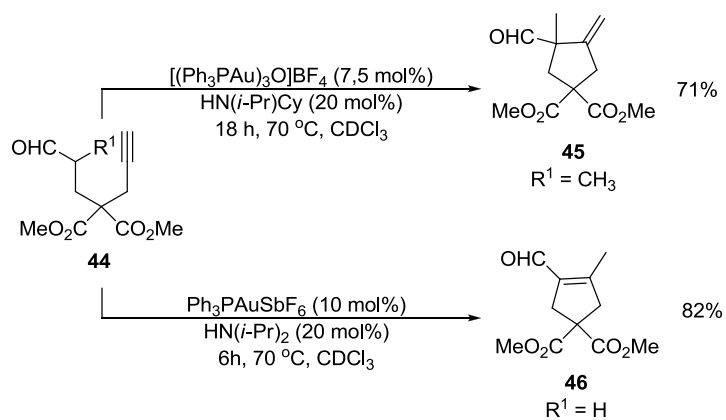


Shema 11

Predloženi mehanizam ove transformacije započinje kondenzacijom 2-alkinilbenzaldehida **37** i anilina **38**, kojom nastaje 2-alkinilbenzimin **41**, dok polazni metil-keton **39** sa prolinom gradi enamin **42**. AgOTf se koordinuje za trostruku vezu

intermedijernog benzimina **41** nakon čega dolazi do Mannich-ove reakcije, hidroaminovanja trostruke veze i formiranja 1,2-dihidroizohinolinskog iminijum jona **43**, čijom hidrolizom nastaje krajnji proizvod **40**. Aril supstituisani 2-alkinilbenzaldehidi i anilini su najbolji supstrati, dok su u slučaju alkil supstituisanih 2-alkinilbenzaldehida i alkil amina prinosi lošiji (niži od 35%). Iako je korišćeni prolin bio optički čist, sintetisani 1,2-dihidroizohinolinski proizvodi **40** bili su racemski.

Kooperativnom katalizom pomoću kombinacije kompleksa zlata i sekundarnog amina moguće je ostvariti intramolekulske ciklizacije aldehida **44** koji u odgovarajućem položaju poseduju trostruku vezu (Shema 12).¹⁷ Enamin, koji se *in situ* formira iz polaznog aldehida i katalitičke količine sekundarnog amina, vrši nukleofilni napad na trostruku vezu aktiviranu kompleksiranjem sa zlatom. Ciklizacijom aldehida nesupstituisanih u α -položaju ($R^1 = H$) nastaju proizvodi koji nakon zatvaranja prstena izomerizuju dajući konjugovane aldehide **46** kao krajnje proizvode, dok α -supstituisani aldehidi ($R^1 = Me$) ciklizacijom daju proizvode **45** koji ne podležu migraciji dvostruke veze.

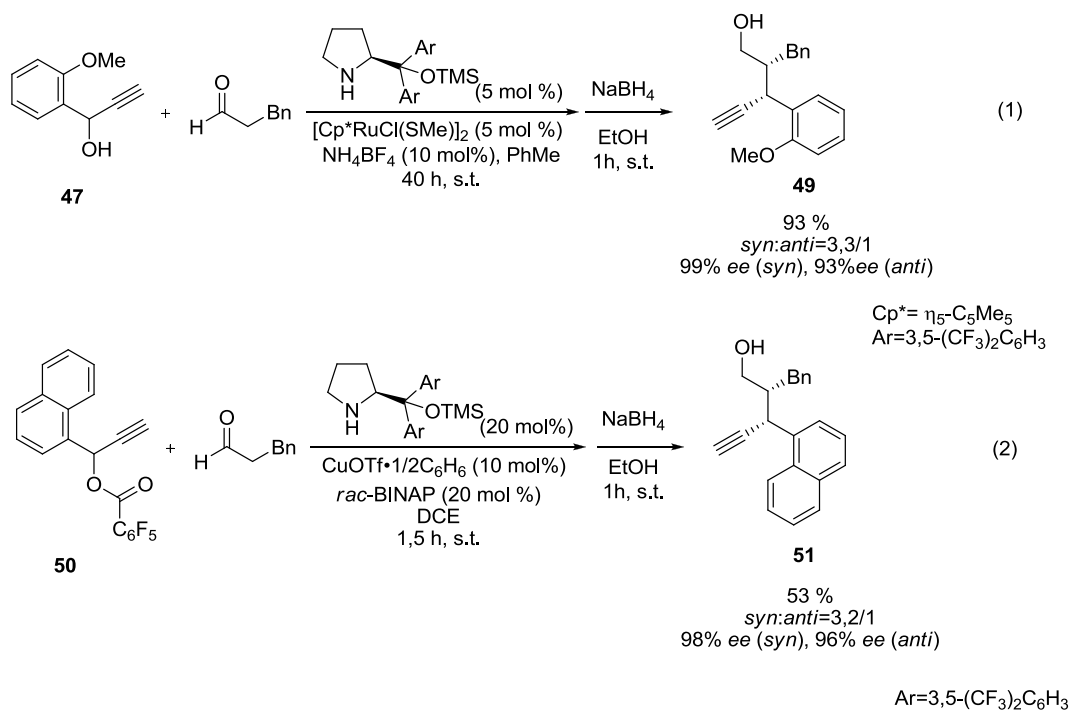


Shema 12

Aldehidi ovog tipa podležu ciklizaciji i pod dejstvom katalitičkog para cikloheksilzopropilamin/ $InCl_3$.¹⁸ Kooperativni katalitički sistem cikloheksilamin/bakar(II)triflat¹⁹ omogućava asimetričnu ciklizaciju aldehida ovog tipa na sobnoj temperaturi, ukoliko se upotrebe hiralni kompleksi bakra.²⁰

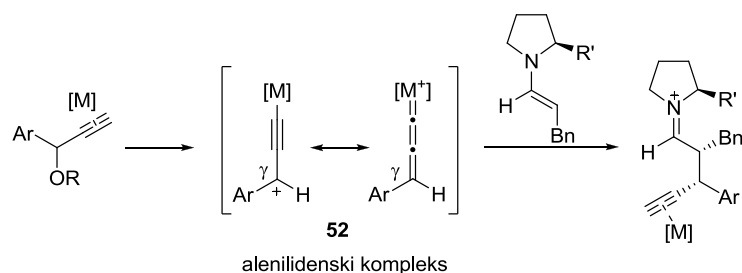
Kombinovanjem enaminske katalize i katalize kompleksima prelaznih metala razvijene su dve komplementarne metode za enantioselektivno α -propargilovanje aldehida. Polazeći od propargilnih alkohola tipa **47**, dobijeni su proizvodi tipa **49** visoke optičke

čistoće, u odličnom prinosu (*Shema 13*, reakcija 1).²¹ Kooperativni katalitički sistem sastoji se od hiralnog derivata prolinola kao sekundarnog amina i kompleksa na bazi rutenijuma. Sličnu transformaciju moguće je ostvariti i ako se kao supstrati koriste aktivirani propargilni benzoati **50**, gde se kao bolji katalizator pokazao bakar (*Shema 13*, reakcija 2).²² Upotrebom rutenijumskih katalizatora dobijaju se proizvodi u višem prinosu, dok se upotrebom katalizatora na bazi bakra generalno postiže bolja diastereoselektivnost. Radi lakšeg izolovanja i određivanja optičke čistoće proizvodi su *in situ* redukovani do odgovarajućih alkohola. Pod navedenim reakcionim uslovima do reakcije nije došlo kada su kao supstrati korišćeni alifatični propargilni alkoholi, tj. neophodno je da supstrat poseduje aril-grupu u propargilnom položaju kako bi se ostvarila navedena transformacija.



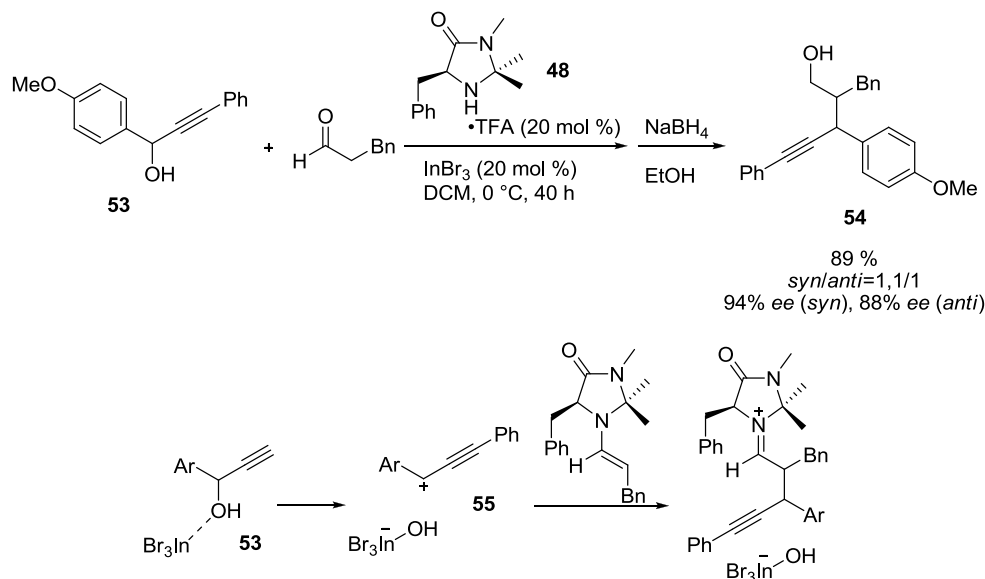
Shema 13

Katalizatori na bazi rutenijuma i bakra aktiviraju propargilne supstrate **47** i **50**, respektivno, gradeći alenilidenske komplekse tipa **52** elektrofilne u γ -položaju, koji reaguju sa enaminskim nukleofilima nastalim *in situ* (*Shema 14*).



Shema 14

Činjenica da se ova transformacija odigrava preko alenilidenskog kompleksa **52** uslovljava da supstrati moraju biti terminalni alkini. Alternativni metod za aktiviranje propargilnih alkohola korišćenjem InBr_3 omogućava aktiviranje neterminalnih alkina tipa **53** i dobijanje optički obogaćenih α -propargilovanih aldehida sa supstituisanom trostrukom vezom (izolovanih u vidu odgovarajućih alkohola **54**) u dobrim prinosima, ali bez dijastereoselektivnosti (*Shema 15*).²³ Smatra se da se upotrebom InBr_3 kao Lewis-ove kiseline (može se upotrebiti i jeftiniji FeCl_3) formira odgovarajući propargil-katjon **55** koji podleže nukleofilnom napadu enamina nastalog iz MacMillan-ovog katalizatora **48** i polaznog aldehida.



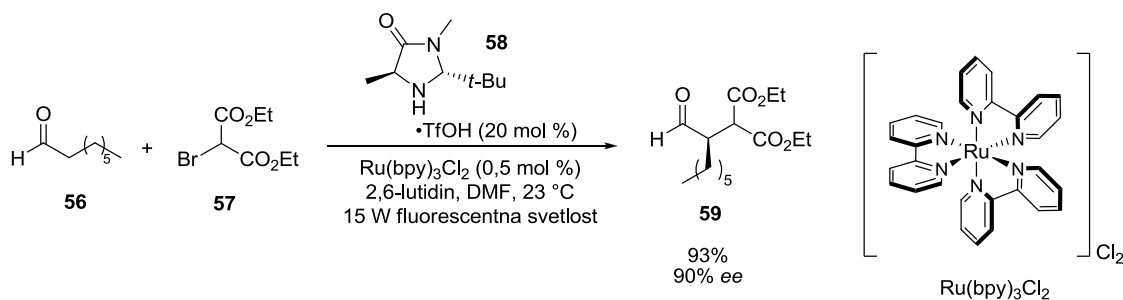
Shema 15

Enaminski intermedijeri koji nastaju *in situ* mogu se kuplovati i sa drugim elektrofilnim vrstama aktiviranim od strane jona prelaznih metala: na taj način moguće je ostvariti asimetrično α -trifluorometilovanje aldehida²⁴ pomoću Togni-jevog reagensa i asimetrično

α -oksiminovanje aldehida²⁵ koristeći TEMPO. Obe navedene transformacije ostvarene su upotrebom katalitičkih količina MacMillan-ovog katalizatora i soli bakra(I).

2.1.1.1. Kombinovanje enaminske katalize sa fotoredoks katalizom

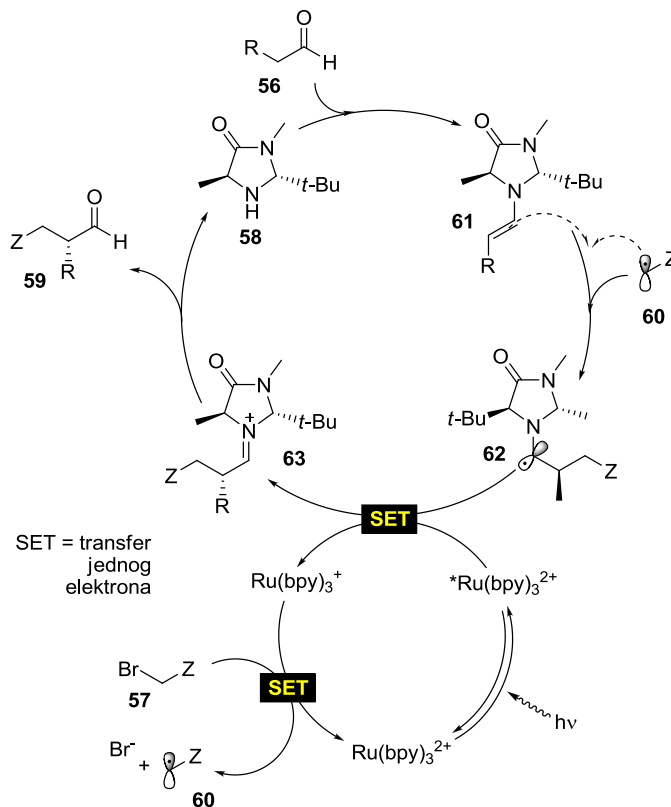
Osnovni princip fotoredoks-organokatalize²⁶ je da jedan od katalizatora nije direktno uključen u korak stvaranja nove hemijske veze, ali indukuje stvaranje reaktivnih intermedijera. Kooperativni katalitički sistem, koji se sastoji od hiralnog sekundarnog amina i kompleksa prelaznog metala, omogućuje da elektron-bogati π -sistemi enamina reaguju sa elektron-deficitarnim radikalima jednoelektronskim mehanizmom.²⁷ Na taj način moguće je ostvariti efikasno asimetrično α -alkilovanje aldehida tipa **56** pomoću α -bromkarbonilnih jedinjenja tipa **57** kao radikalskih prekursora²⁸ upotrebom MacMillan-ovog katalizatora **58** i kompleksa Ru(bpy)₃Cl₂, pri čemu nastaju optički obogaćeni α -alkilovani aldehidi tipa **59** u visokim prinosima (*Shema 16*). Blagi reakcioni uslovi za alkilovanje pokazuju toleranciju prema velikom broju funkcionalnih grupa i omogućavaju dobijanje jedinjenja koja poseduju β -kvaternerni stereocentar.



Shema 16

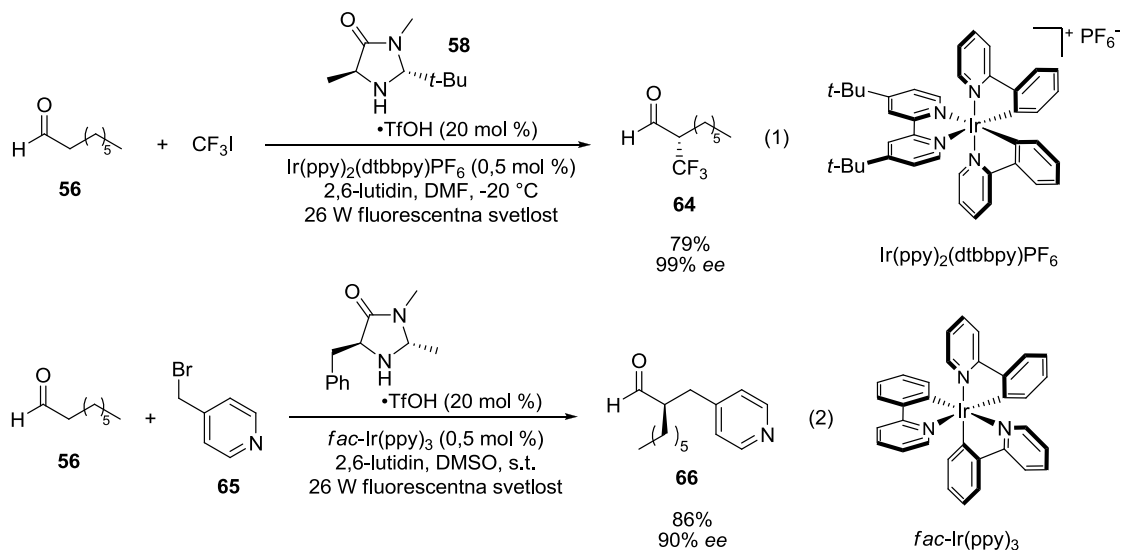
Mehanizam ove transformacije prikazan je *Shemom 17*. Kada se Ru(bpy)₃²⁺ izloži vidljivoj svetlosti slabog intenziteta, on apsorbuje foton i prelazi u MLCT („metal-to ligand charge transfer“) pobuđeno stanje *Ru(bpy)₃²⁺. Inicijalno, u prvom katalitičkom ciklusu, ovo pobuđeno stanje se kvenčuje određenom količinom enamina **61** pri čemu nastaje jako redukciono sredstvo Ru(bpy)₃⁺. Ru(bpy)₃⁺ daje jedan elektron polaznom alkil-halogenidu **57**, pri čemu nastaje elektron-deficitarni radikal **60** i fotokatalizator se vraća u prvobitno oksidaciono stanje. Elektron-bogati π -sistem enamina **61**, nastalog *in situ* iz polaznog aldehida **56** i katalitičke količine hiralnog sekundarnog amina **58**, reaguje sa elektron-deficitarnim radikalom **60**, pri čemu dolazi do stvaranja veze ugljenik-ugljenik. Formirani α -amino radikal **62** lako podleže jednoelektronskoj oksidaciji.

Pobuđeno stanje kompleksa $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ oksiduje **62** dajući α -alkilovani iminijum jon **63** i regenerišući jako redukcionno sredstvo $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$. Iminijum jon **63** hidrolizuje dajući optički obogaćeni α -alkilovani aldehid **59** i regenerišući MacMillan-ov katalizator **58**.



Shema 17

Ovom metodologijom moguće je α -trifluorometilovanje (kao i α -perfluoroalkilovanje) aldehida tipa **56** korišćenjem CF_3I (ili odgovarajućih perfluoroalkil-jodida) kao izvora elektron deficitarnih radikala (Shema 18, reakcija 1).²⁹ Takođe je moguće α -benzilovanje aldehida tipa **56** pomoću elektron-deficitarnih benzil-bromida **65** (Shema 18, reakcija 2).³⁰ Metoda je komplementarna ranije objavljenim organokatalitičkim metodama za α -benzilovanje aldehida, koje zahtevaju elektron-bogate benzil-halogenide kao supstrate.³¹

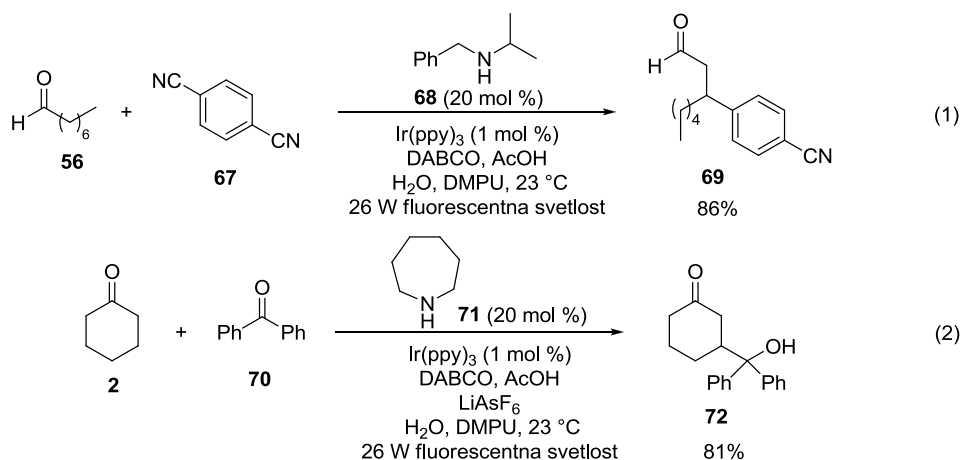


Shema 18

Kao fotokatalizatori za reakcije α -trifluormetilovanja i α -benzilovanja aldehida koriste se kompleksi iridijuma umesto kompleksa rutenijuma, jer su pobuđena stanja $^*\text{Ir(ppy)}_2(\text{dtbbpy})^+$ i $^*\text{fac-Ir(ppy)}_3$ jača redukciona sredstva³² nego $^*\text{Ru(bpy)}_3^{2+}$, pa lakše generišu reaktivne radikalske intermedijere. Zanimljiv je primer α -alkilovanja aldehida pomoću α -bromkarbonilnih jedinjenja.³³ U ovoj reakciji kao fotokatalizator korišćen je eozin u kombinaciji sa sekundarnim hiralnim aminom.

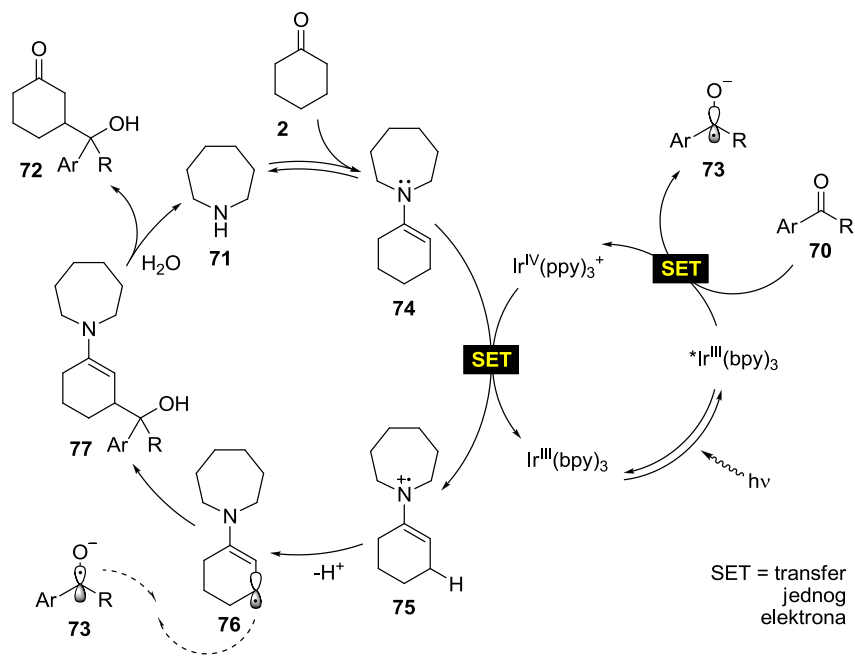
Kooperativni katalitički sistem koji se sastoji od sekundarnog amina i fotoredoks kompleksa omogućio je direktnu funkcionalizaciju zasićenih aldehida i ketona u β položaju, transformaciju koju nije moguće izvesti tradicionalnim reagensima i metodama. Reakcijom aldehida **56** i 1,4-dicijanobenzena **67**, uz korišćenje sekundarnog amina **68** i Ir(ppy)_3 kompleksa kao katalizatora nastaju β -aril aldehidi **69** u dobrim prinosima (Shema 19, reakcija 1).³⁴ Različiti elektron-deficitarni aromatični sistemi (uključujući i heterociklične) efikasno se mogu kuplovati sa nizom alifatičnih acikličnih aldehida (mono- i disupstituisanih u β -položaju) i cikličnih ketona, a upotrebom hiralnog amina na bazi cinhona alkaloida moguće je ostvariti asimetrično β -arilovanje sa umerenim stepenom asimetrične indukcije (50% ee). Reakcijom cikličnih ketona poput cikloheksanona **2** i benzofenona **70**, uz sekundarni amin **71** i Ir(ppy)_3 kao katalizatore, nastaju γ -hidroksikarbonilna jedinjenja **72** u dobrim prinosima (Shema 19, reakcija 2).³⁵ Ciklopentanoni i cikloheksanoni, pri čemu su se cikloheksanon i njegovi derivati pokazali

kao bolji supstrati, mogu se kuplovati sa različitim diaril- ili alkil-aril ketonima dajući proizvode „homo-aldolne“ transformacije.



Shema 19

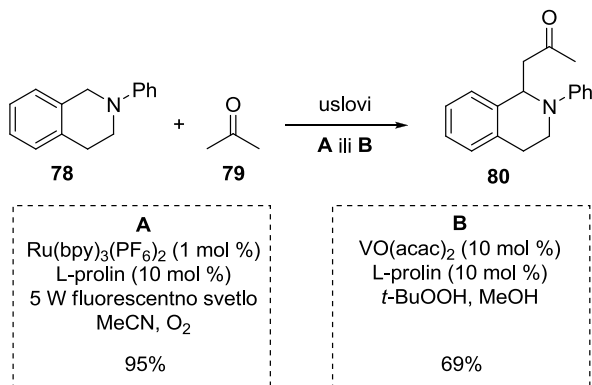
Shemom 20 prikazan je mehanizam nastajanja γ -hidroksiketona. Nakon apsorpcije vidljive svetlosti, nastaje pobuđeno stanje $^*\text{Ir}^{\text{III}}(\text{ppy})_3$, koje se ponaša kao jako redukciono sredstvo i u kiseloj sredini predaje jedan elektron benzofenonu **70** generišući ketil-radikal **73**. Enaminil-radikal **75**, koji nastaje jednoelektronskom oksidacijom azepanskog enamina **74** pomoću $\text{Ir}^{\text{IV}}(\text{ppy})_3^+$, podleže deprotonovanju kiselog alilnog protona. Formirani β -enaminil $5\pi e^-$ intermedijer **76** bogat elektronima, kupluje se sa ketil-radikalom **73**. Hidrolizom enamina γ -hidroksiketona **77** nastaje krajnji proizvod **72**. Uloga aditiva (LiAsF_6) je da spreči homodimerizaciju ketil-radikala **73** i formiranje neželjenog 1,2-diola, građenjem litijumovog alkoksida ketil-radikala koji ne podleže dimerizaciji.



Shema 20

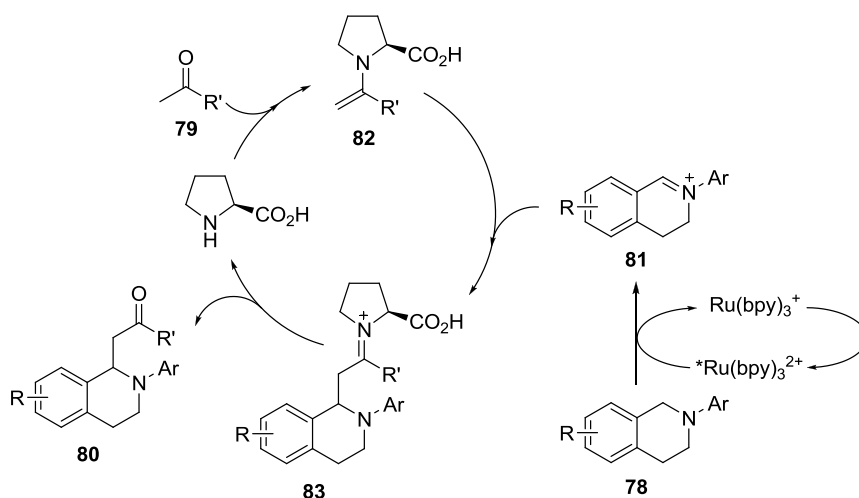
Za reakciju cikloheksanona sa alkil-aril ketonima, koji predstavljaju zahtevniju klasu akceptora, jer teže podležu jednoelektronskoj redukciji, kao bolji fotoredoks katalizator se pokazao $\text{Ir}(p\text{-MeO-ppy})_3$. Mehanizam reakcije katalizovane ovim kompleksom je drugačiji i kinetička merenja ukazuju na to da se oksidacija enaminskog intermedijera dešava pre formiranja ketil-radikala.

Direktnim oksidativnim kuplovanjem cikličnih tercijarnih amina tipa **78** i metil ketona tipa **79**, pod dejstvom kombinacije fotoredoks katalizatora $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ i L-prolina, nastaju proizvodi Mannich-ovog tipa **80** (Shema 21, uslovi **A**).³⁶ Na žalost, stepen asimetrične indukcije u ovoj reakciji je nizak (8% *ee*).



Shema 21

Pobuđeno stanje fotoredoks katalizatora $*\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ oksiduje polazni amin **78** do iminijum jona **81** (Shema 22). Reakcijom polaznog ketona **79** sa katalitičkom količinom L-prolina nastaje enamin **82** koji se adira na nastali iminijum-jon **81**. Hidrolizom intermedijera **83** oslobađa se proizvod **80** i regeneriše L-prolin. Kiseonik oksiduje $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ i vraća ga u osnovno oksidaciono stanje.



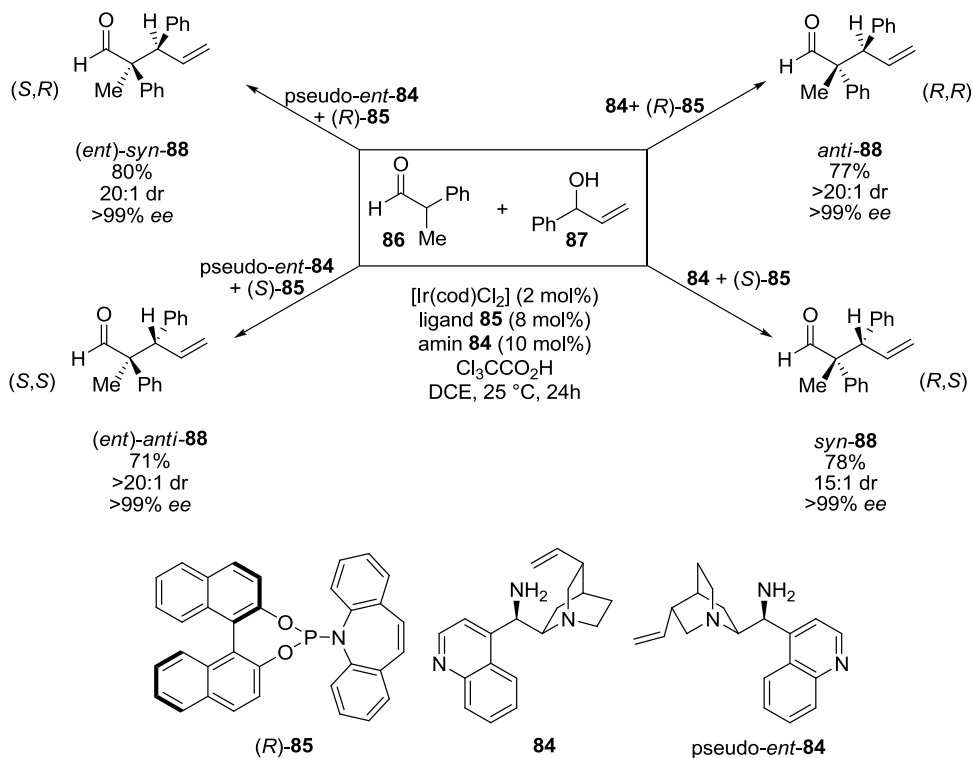
Shema 22

Interesanto je da je intenzitet svetlosti bio od presudne važnosti za postizanje visokih prinosa, što se objašnjava činjenicom da od intenziteta svetla zavisi brzina nastajanja iminijum jona u fotoredoks ciklusu, a ona se mora uskladiti sa brzinom nastajanja enamina u organokatalitičkom ciklusu. Svetlost jačeg intenziteta (bez obzira na to da li je reč o UV ili LED izvoru) dala je niže prinose. Ista transformacija moguća je upotrebom katalitičkih količina $\text{VO}(\text{acac})_2$ i L-prolina (Shema 21, uslovi **B**), ali su prinosi nešto niži.³⁷ Uloga $\text{VO}(\text{acac})_2$ je da oksiduje polazni amin **78** do iminijum jona **81**, pri čemu *t*-BuOOH ponovo oksiduje redukovani oblik katalizatora u prvobitno oksidaciono stanje. Upotreba hiralnog organokatalizatora ili hiralnih kompleksa vanadijuma dala je neznatan enantiomerni višak proizvoda **80**, što je pripisano brzom racemizaciji β -amino ketona pod datim reakcionim uslovima.

2.1.1.2. Stereodivergentna sinteza kooperativnom katalizom

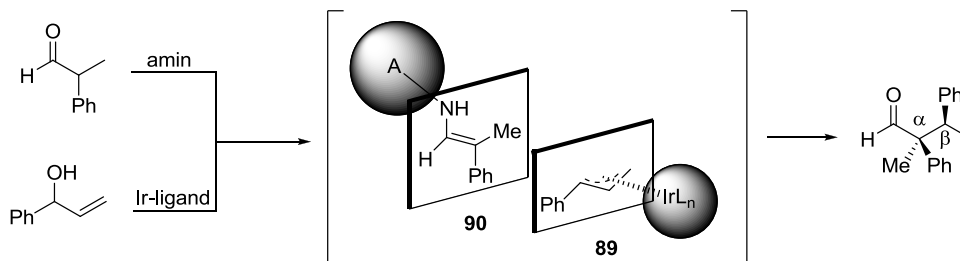
Jedan od izazova povezanih sa sintezom molekula koji poseduju više stereocentara je stereodivergentna sinteza, odnosno selektivno dobijanje (bilo kog od mogućih) diastereoizomera jednom hemijskom transformacijom, polazeći od istih reaktanata i uz potpunu kontrolu apsolutne i relativne stereochemije.

Alilne supstitucije katalizovane iridijumom³⁸ specifične su po tome što se nukleofil adira na više supstituisani ugljenikov atom alil-fragmenta. Alilni alkoholi mogu se derivatizovati korišćenjem iridijumovih kompleksa ukoliko se kao promoteri dodaju katalitičke količine Brønsted-ovih kiselina.³⁹ Primarni amini **84**, derivati cinhona alkaloida, uspešno se koriste kao aktivatori stereoselektivne funkcionalizacije karbonilnih jedinjenja.⁴⁰ Kooperativnom katalizom *in situ* generisanih hiranih kompleksa iridijuma i hiranih primarnih amina **84** moguće je ostvariti enantioselektivno α -alilovanje α -supstituisanih aldehida tipa **86** pomoću alilnih alkohola tipa **87** (Shema 23).⁴¹ Optički obogaćeni proizvodi tipa **88**, koji imaju jedan kvaternarni stereocentar vicinalan tercijarnom stereocentru, nastaju u visokim prinosima i sa visokom diastereoselektivnošću.



Shema 23

Veruje se da su hiralni alil-iridijumov intermedijer **89** i hiralni enamin **90** planarni u delu gde dolazi do stvaranja nove veze ugljenik-ugljenik (*Shema 24*), čime se usklađeni i neusklađeni efekti dva katalizatora svode na najmanju moguću meru.



Shema 24

Hiralniaminski i iridijumski katalizator indukuju visok nivo lokalne stereokontrole, nezavisno jedan od drugog. Primarni amin diriguje apsolutnu konfiguraciju α -stereocentra proizvoda **88**: ukoliko se kao katalizator upotrebi amin **84** nastaje proizvod sa *R* konfiguracijom u α -položaju, a ukoliko se kao katalizator upotrebi amin pseudo-*ent*-**84** nastaje proizvod sa *S* konfiguracijom u α -položaju. Hiralni ligand iridijumovog kompleksa diriguje apsolutnu konfiguraciju β -stereocentra proizvoda: ukoliko se kao ligand upotrebi (*R*)-**85** nastaje proizvod sa *R* konfiguracijom u β -položaju, a ukoliko se kao ligand upotrebi (*S*)-**85** nastaje proizvod sa *S* konfiguracijom u β -položaju. Od istih polaznih jedinjenja odabirom katalizatora može se sintetisati bilo koji od četiri moguća diastereoizomera u jednom koraku, i ovo je prvi primer realizacije stereodivergentne sinteze primenom kooperativne katalize.

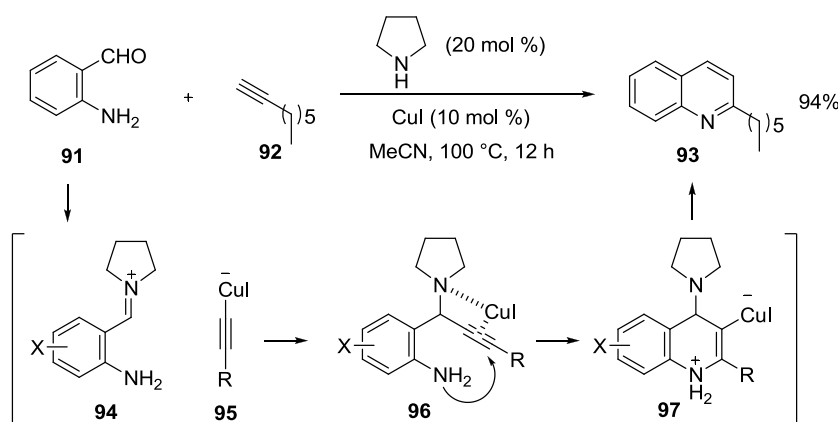
2.1.2. Kataliza preko imina

Stvaranje iminijum jona iz zasićenih karbonilnih jedinjenja aktivira ugljenik karbonilne grupe, a formiranje iminijum jona iz α,β -nezasićenih karbonilnih jedinjenja aktivira β -ugljenik; u oba slučaja nastaju dobri elektrofilni, koji lako podležu napadu različitih nukleofilnih vrsta aktiviranih prelaznim metalom (*Shema 25*).



Shema 25

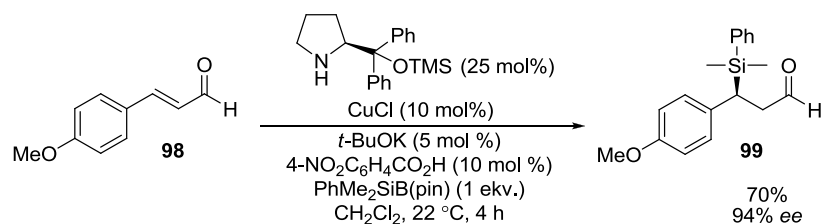
Kombinovanje iminijumske katalize i katalize kompleksima prelaznih metala je noviji koncept nego kombinovanje enaminske katalize i katalize kompleksima prelaznih metala. Jedan od prvih primera je sinteza 2-suptituisanih hinolina tipa **93** iz odgovarajućih 2-aminobenzaldehida tipa **91** i terminalnih alkina tipa **92**, pomoću kooperativnog katalitičkog sistema koji se sastoji od CuI i pirolidina (*Shema 26*).⁴² Acetilid bakra **95**, nastao iz polaznog alkina **92** i katalitičke količine CuI, adira se na iminijum jon **94**, nastao reakcijom polaznog aldehida **91** i pirolidina. Intermedijer **96** podleže 6-*endo-dig* ciklizaciji dajući **97**. Nakon protonovanja i izomerizacije nastaje aromatični proizvod **93** i regenerišu se oba katalizatora.



Shema 26

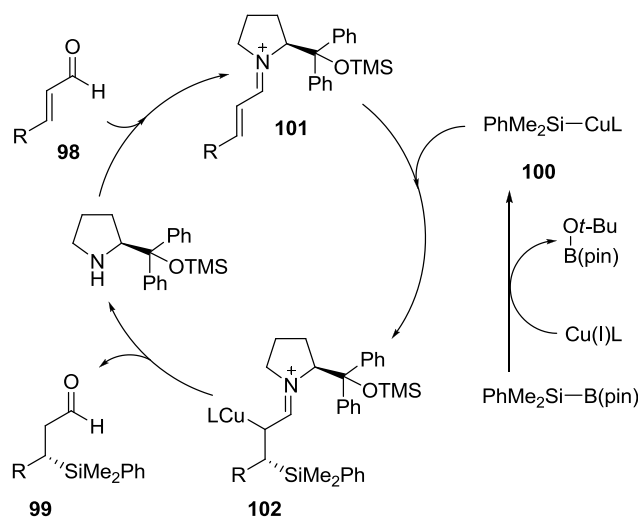
Prisustvo oba katalizatora u reakcionoj smesi je neophodno da bi došlo do formiranja proizvoda. Soli srebra i zlata u kombinaciji sa pirolidinom takođe mogu da katalizuju reakciju, ali sa nižom efikasnošću. Različito supstituisani aromatični aldehidi koji poseduju i elektron-donorske i elektron-privlačne grupe su dobri reakcioni partneri. Aromatični, heteroaromatični i alifatični alkini daju visoke prinose, a zanimljivo je da se i enini mogu koristiti kao prekursori 2-supstituisanih hinolina.

Katalitičkom enantioselektivnom konjugovanom 1,4-adicijom *in situ* generisanih silil-nukleofila na α,β -nezasićene aldehide tipa **98** pomoću $\text{Me}_2\text{PhSi-B}(\text{pin})$ ⁴³ moguće je dobiti sintetički korisne β -silil-aldehide tipa **99** u dobrim prinosisima (*Shema 27*)⁴⁴. Ova jedinjenja se potom lako mogu transformisati u zaštićene 1,3-diole, β -silil-estre karboksilnih kiselina, ili u odgovarajuća β -hidroksi karbonilna jedinjenja, bez opasnosti od sporednih reakcija (npr. retro-aldolne reakcije).



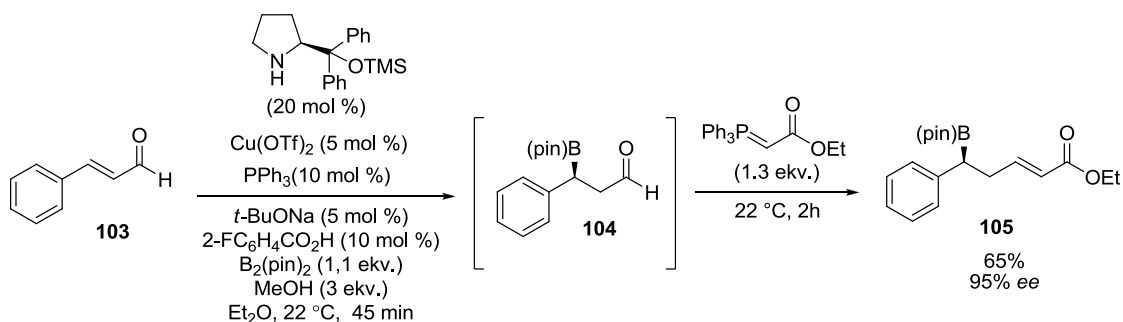
Shema 27

Iako su se i aromatični i alifatični enali pokazali kao dobri supstrati, nešto viša selektivnost se postiže sa aromatičnim enalima. Mehanizam obuhvata nastajanje nukleofilnog Cu(I)-silana **100**, koji se formira u reakciji $\text{Me}_2\text{PhSi-B(pin)}$ sa katalitičkom količinom Cu(I)-jodida (*Shema 28*). On se u β -položaju adira na iminijum jon **101**, koji je nastao *in situ* iz polaznog aldehida **98** i Hayashi-Jørgensen-ovog katalizatora. Hidrolizom iminijum jona **102** nastaje β -silil aldehyd **99** i regenerišu se oba katalizatora.



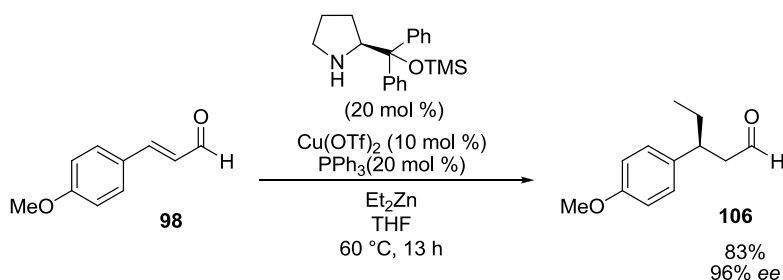
Shema 28

Moguća je katalitička asimetrična konjugovana adicija borana na α,β -nezasićene aldehide tipa **103** pomoću bis-(pinakolato)-diborana⁴⁵ (*Shema 29*).⁴⁶ Intermedijerni aldehidi **104** su „one-pot“ postupkom prevedeni u optički obogaćene homoalilboronate **105** koji su izolovani u dobrim prinosima. Iako su se različiti alifatični i aromatični enali pokazali kao dobri supstrati, derivati cinamaldehida supstituisanog elektron-privlačnim grupama su pokazali višu reaktivnost u koraku uvođenja bora u β -položaju, dok heteroaromatični α,β -nezasićeni aldehidi nisu podesni supstrati za ovu transformaciju.



Shema 29

Upotrebom istog kooperativnog katalitičkog sistema, koji se sastoji od hiralnog sekundarnog amina i bakar(II)-triflata, moguća je enantioselektivna konjugovana adicija ugljeničnih nukleofila na α,β -nezasićene aldehide tipa **98** pomoću dietil-cinka (Shema 30), pri čemu nastaju optički obogaćeni β -alkil-aldehidi **106** u dobrim prinosima.⁴⁷



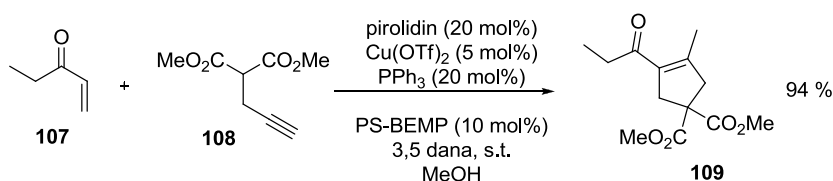
Shema 30

U pogledu regioselektivnosti kooperativno-katalizovana transformacija adicije ugljeničnih nukleofila pokazala se superiornom u odnosu na transformaciju tradicionalno katalizovanu kompleksima prelaznih metala sa hiralnim ligandima, gde pored željenog proizvoda 1,4-adicije nastaje i značajna količina proizvoda 1,2-adicije.⁴⁸ Eksperimentalna procedura ne zahteva upotrebu „glove-box“-a iako se radi sa dietil-cinkom, a ova transformacija je iskorišćena kao ključni korak u sintezi tri bisabolonska seskviterpena.

Drugi primeri kooperativno katalizovanih reakcija α,β -nezasićenih karbonilnih jedinjenja uključuju: γ -benzilovanje α,β -nezasićenih aldehida pomoću dva organokatalizatora koje se odvija preko dienamina,⁴⁹ sintezu tetrahidroksantenona kondenzacijom salicilaldehida i cikloheksenona oksa-Michael-Mannich-ovom domino reakcijom pomoću dva organokatalizatora,⁵⁰ kao i hidrocijanovanje α,β -nezasićenih imida pomoću dva kompleksa metala.⁵¹

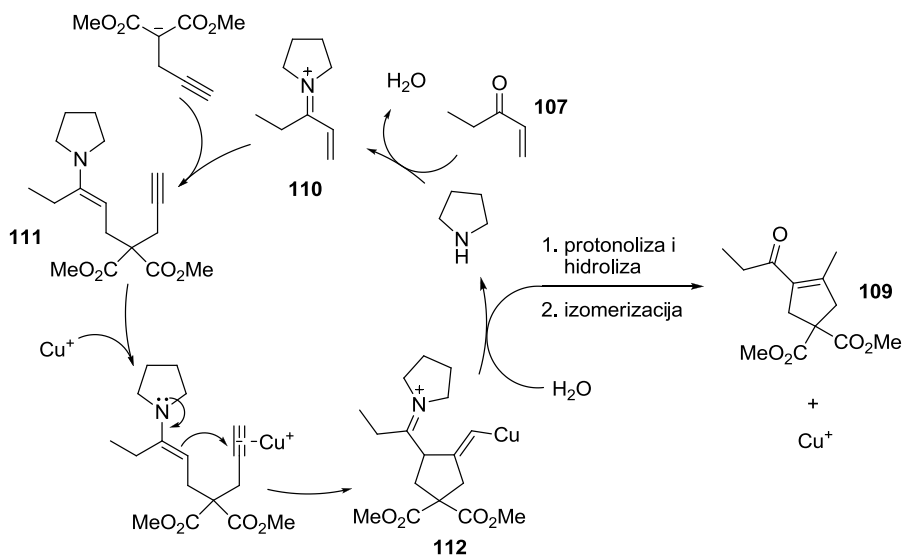
2.1.3. Kataliza preko imina/enamina

U literaturi je opisan i određen broj transformacija u kojima dolazi do domino procesa: nastanka iminijum jona, stvaranja jedne nove veze, formiranja enamina i stvaranja druge veze. Prvi primer ovakve kombinovane iminijumsko-enaminske katalize ostvaren je kooperativnom katalizom pomoću jona bakra(I) i pirolidina.⁵² Kaskadnom reakcijom α,β -nezasićenih ketona **107** i propargilovanih malonata **108** moguće je dobiti supstituisane derivate ciklopentena **109** (Shema 31). Bakar(I), koji je aktivna katalitička vrsta, formira se *in situ* redukcijom $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ pomoću trifenilfosfina.



Shema 31

Shemom 32 prikazan je mehanizam ove domino transformacije. Iz α,β -nezasićenog ketona **107** i katalitičke količine sekundarnog amina dolazi do formiranja iminijum jona **110** jona *in situ*, a nastali intermedijer brzo podleže Michael-ovoj adiciji malonata **108** pri čemu se generiše enamin **111**.

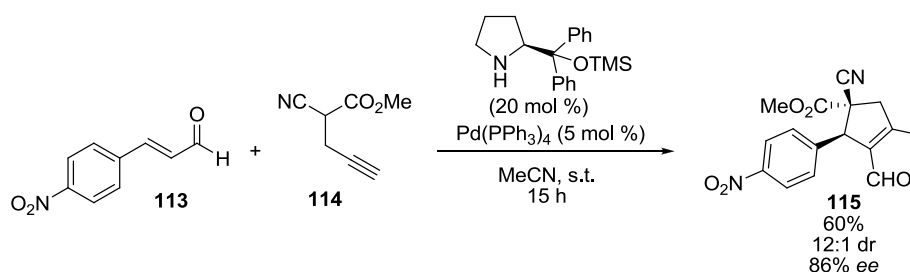


Shema 32

Nukleofilnim napadom enamina na trostruku vezu aktiviranu koordinovanjem sa jonima bakra (I) dolazi do zatvaranja petočlanog prstena. Protonolizom i hidrolizom iminijum

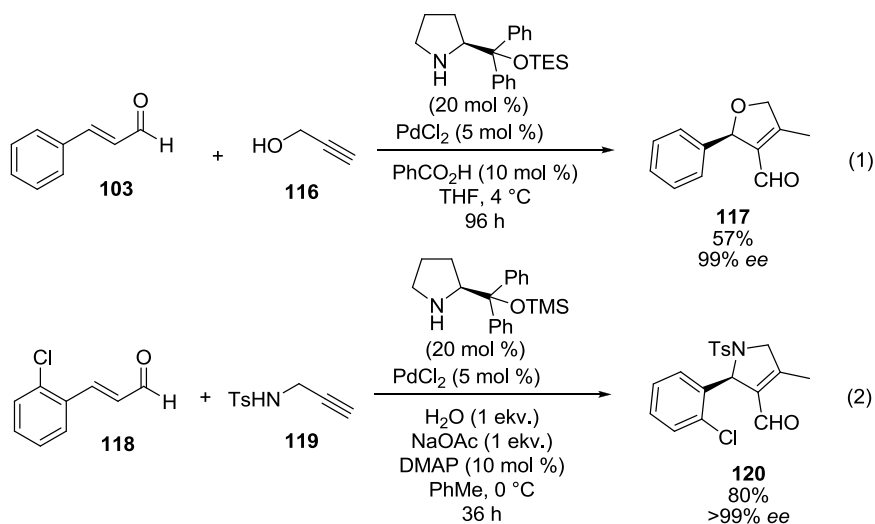
jona **112** regenerišu se katalizatori - bakar (I) i piroolidin, a nakon izomerizacije egzometilenske dvostruke veze u inicijalno formiranom proizvodu ciklizacije nastaje stabilniji krajnji proizvod – konjugovani enon **109**.

Asimetrična varijanta navedene transformacije moguća je upotrebom hiralnog sekundarnog amina (silit-difenilprolinola) u kombinaciji sa Pd(PPh₃)₄. Tako je moguće, polazeći od α,β-nezasićenih aldehida **113** i propargilovanih derivata dikarboksilnih kiselina **114** (koji nisu simetrični kao u prethodnom primeru), diastereoselektivno dobijanje optički obogaćenih ciklopenten-karbaldhida tipa **115** koji poseduju kvaternerni stereocentar (*Shema 33*).⁵³ Aktivaciju trostruke veze za napad enamina moguće je postići i upotrebom soli bakra (I) i bakra (II), kao i katalizatora na bazi Au.⁵⁴



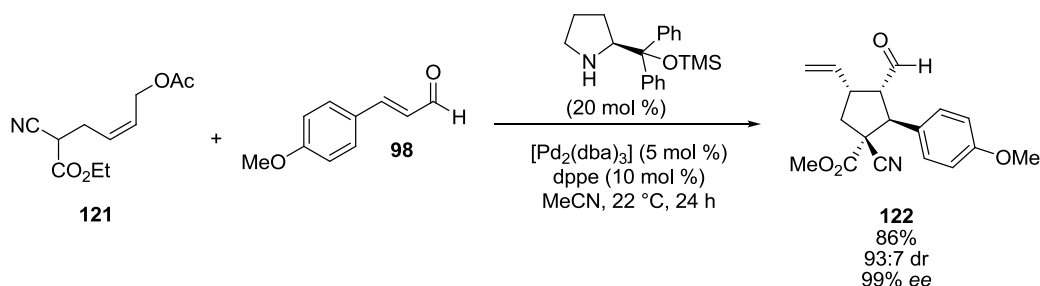
Shema 33

Ukoliko je reakcioni partner α,β-nezasićenog aldehida propargilni alkohol **116** (kiseonični nukleofil), asimetričnom oksa-Michael/karbociklizacijom moguće je u dobrim prinosima sintetisati dihidrofurane **117** visoke optičke čistoće (*Shema 34*, reakcija 1).⁵⁵ Moguća je i varijanta enantioselektivne aza-Michael/karbociklizacije α,β-nezasićenih aldehida tipa **118** i *N*-tozil propargilamina tipa **119** kao azotnih nukleofila (reakcija 2).⁵⁶ Supstituisani 2,5-dihidropiroli **120** nastaju u dobrim prinosima i sa visokim stepenom asimetrične indukcije, pri čemu je prisustvo aditiva esencijalno. Aromatični enali su se pokazali kao bolji supstrati od alifatičnih enala, dok sa supstituisanim alkinima kao reakcionim partnerima nije bilo reakcije.



Shema 34

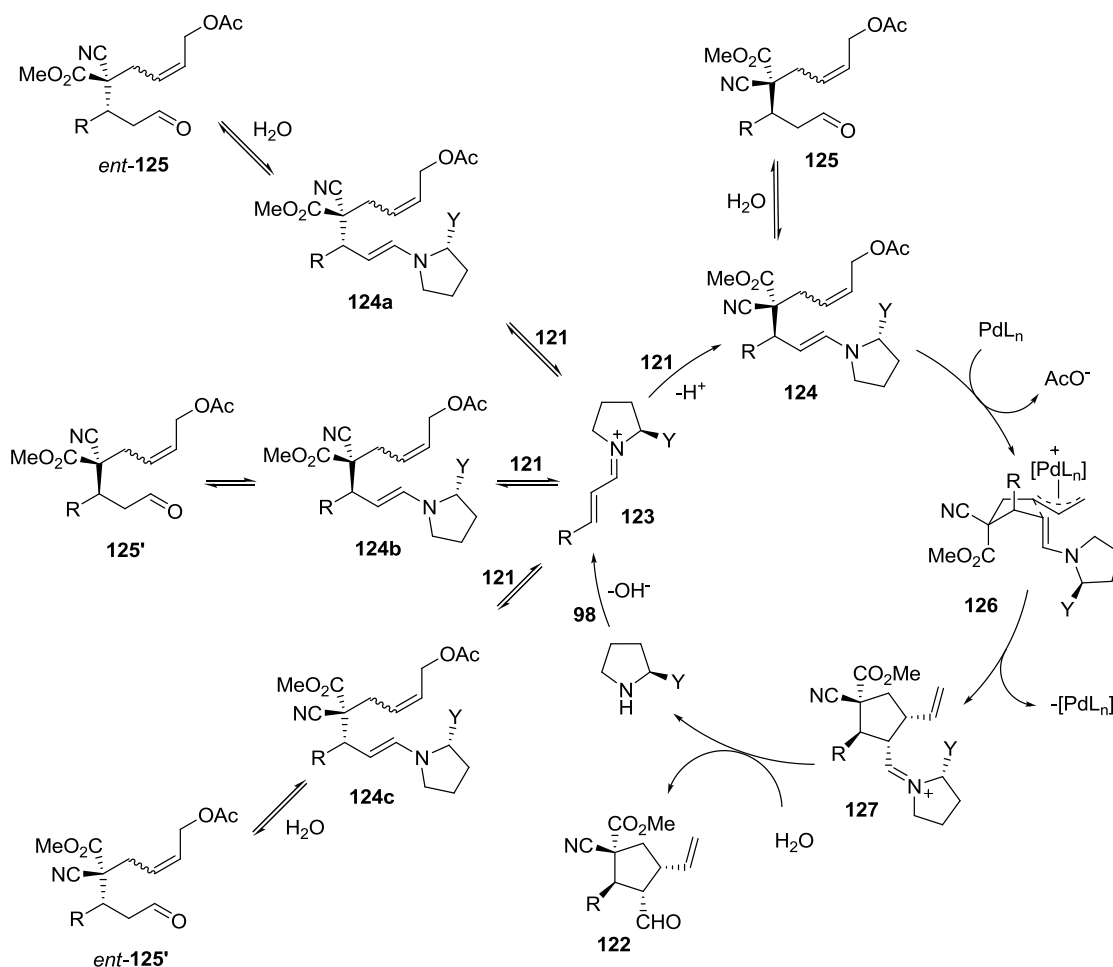
Polazeći od alilnog acetata **121** i α,β -nezasićenog aldehida **98** mogu se dijastereoselektivno dobiti visokofunkcionalizovani ciklični proizvodi **122**, u dobrim prinosima i sa visokim stepenom asimetrične indukcije. Dobijeni proizvodi u svojoj strukturi poseduju četiri stereocentra, od kojih je jedan kvaternerni (Shema 35).⁵⁷



Shema 35

Shemom 36 prikazan je mehanizam ove interesantne transformacije, koja spada u klasu dinamičkih kinetičkih asimetričnih transformacija. Inicijalna reverzibilna konjugovana adicija **121** na *in situ* formirani iminijum jon **123** daje odgovarajući enaminski derivat **124**, iz koga nakon hidrolize nastaje Michael-ov adukt **125**. Utvrđeno je da ova inicijalna konjugovana adicija preko iminijum jona **123** nije dijastereoselektivna i da dolazi do brze ekvibracije između četiri dijastereoizomera **125**, ent-**125**, **125'** i ent-**125'** preko odgovarajućih enaminskih intermedijera (**124-124c**). Oksidativnom adicijom Pd(0) katalizatora na intermedijer **124** generiše se elektrofilni π -alil kompleks **126**, spreman za intramolekulski nukleofilni stereoselektivni napad enamina. Nakon formiranja veze

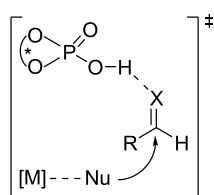
ugljenik-ugljenik nastaje iminijum intermedijer **127** i oslobađa se Pd(0) kompleks. Hidrolizom nastaje višesupstituisani karbociklični proizvod **122** pri čemu se regeneriše i organokatalizator. Reakcioni put preko enaminskog intermedijera **124** odigrava se brže nego reakcija intermedijera **124a**, **124b** ili **124c**, što se objašnjava manjim sterim odbijanjem između ekvatorijalne CN grupe i aksijalne R grupe u prelaznom stanju **126**, a ekvilibracija između **125**, *ent*-**125**, **125'** i *ent*-**125'** se odigrava brže nego reakcija ciklizacije, čineći celu reakciju dinamičkom kinetičkom asimetričnom transformacijom (DYKAT).



Shema 36

2.2. Kooperativni katalitički sistem: Brønsted-ova kiselina/prelazni metal

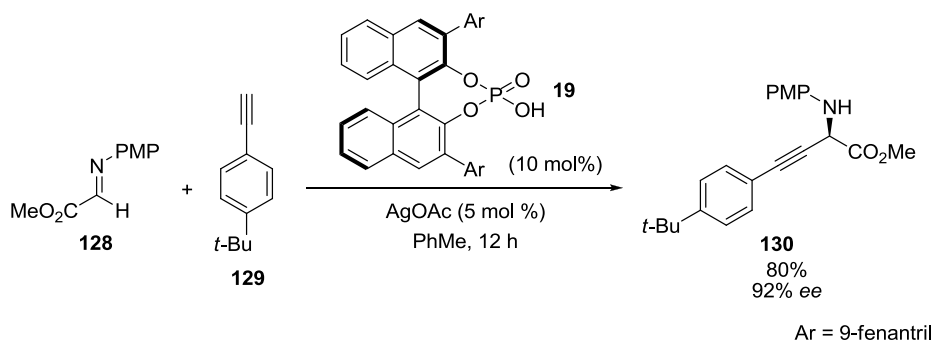
Kataliza Brønsted-ovim kiselinama, nekovalentnim vezivanjem u aktiviranom kompleksu, predstavlja jednu od značajnih oblasti u polju organokatalize.⁵⁸ (Hiralne) Brønsted-ove kiseline protonovanjem formiraju (hiralni) jonski par, aktiviraju jednog reakcionog partnera čineći ga boljim elektrofilom koji onda lako podleže napadu nukleofila aktiviranog prelaznim metalom (*Shema 37*).



Shema 37

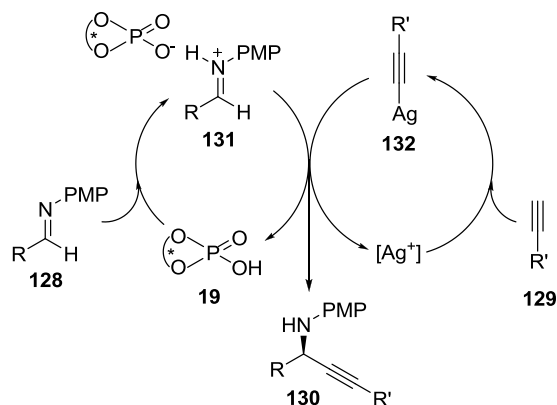
2.2.1. Asimetrično alkinilovanje imina preko metalnih acetilida

Jedan od prvih primera alkinilovanja α -imino estara tipa **128** pomoću katalitičkih količina AgOAc i hiralnih fosfornih kiselina tipa **19**, derivata BINOL-a, omogućava adiciju aril-supstituisanih acetilena tipa **129** na α -imino estre tipa **128** pri čemu nastaju optički obogaćeni propargilni amini tipa **130** u dobrim prinosima (*Shema 38*).⁵⁹



Shema 38

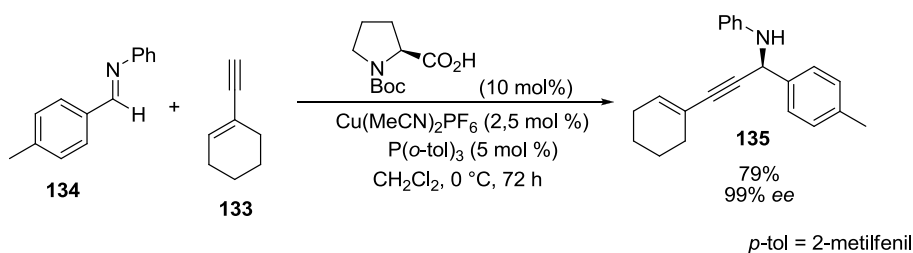
Reakcija započinje protonovanjem imina **128** hiralnom fosfornom kiselinom **19**, pri čemu se formira hiralni jonski par **131** (*Shema 39*). Nezavisno od toga, iz soli srebra i terminalnog acetilena **129** nastaje aktivirani srebro-acetilidni nukleofil **132** koji se adira na protonovani imin **131**, dajući proizvod - propargilni amin **130**, uz regeneraciju oba katalizatora.



Shema 39

Mogućnost da je došlo do stvaranja soli srebra sa hiralnom fosfornom kiselinom **19** koja se potom ponaša kao aktivna katalitička vrsta je isključena. Eksperimenti sa hiralnim srebro-BINOL kompleksima i ahiralnim fosfornim kiselinama dali su racemske propargilne amine, što jasno upućuje na to da je katalitički ciklus Brønsted-ove kiseline odgovoran za stereoindukciju, nezavisno od prirode srebro acetilida.

Zanimljivo je to da se, pored hiralnih fosfornih kiselina, mogu koristiti i druge hiralne kiseline. Tako se, na primer, kombinacijom *N*-Boc-prolina kao hiralne Brønsted-ove kiseline i soli bakra(I), acetileni tipa **133** mogu adirati na imine tipa **134** dajući optički obogaćene propargilne amine tipa **135** u dobrim prinosima (Shema 40).

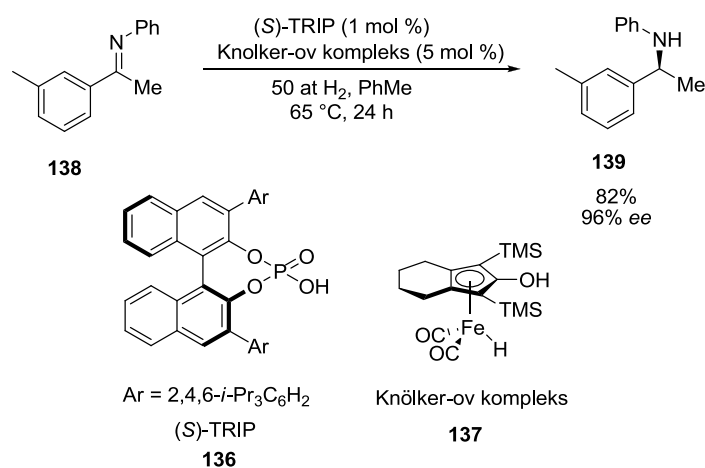


Shema 40

Prednost ovog katalitičkog sistema je mogućnost finog podešavanja reaktivnosti, s obzirom na to da postoji veliki broj komercijalno dostupnih α -amino kiselina i tercijskih fosfina koji se koriste u reakciji kao ligandi metalnog jona i imaju značajan uticaj na enantioselektivnost reakcije.

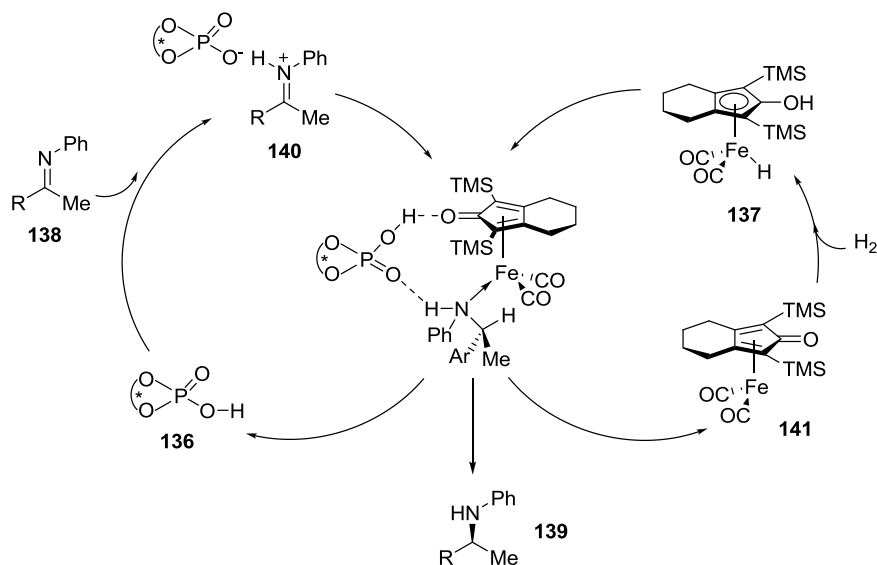
2.2.2. Asimetrični transfer hidrida na imine

Asimetrične hidrogenizacije pomoću molekuskog vodonika obično su katalizovane kompleksima kasnih prelaznih metala sa hiralnim ligandima, najčešće fosfinskim.⁶⁰ Kooperativnom katalizom pomoću hiralne fosforne kiseline (*S*)-TRIP **136** i Knölker-ovog kompleksa **137** na bazi gvožđa moguća je asimetrična hidrogenizacija imina tipa **138**, pri čemu nastaju optički obogaćeni sekundarni amini tipa **139**, u dobrim prinosima (*Shema 41*).⁶¹ Aromatični *N*-aril ketimini daju proizvode više optičke čistoće nego alifatični. Ovo je ujedno i prvi primer enantioselektivne katalitičke hidrogenizacije imina molekulkim vodonikom pomoću ahiralnog kompleksa metala.



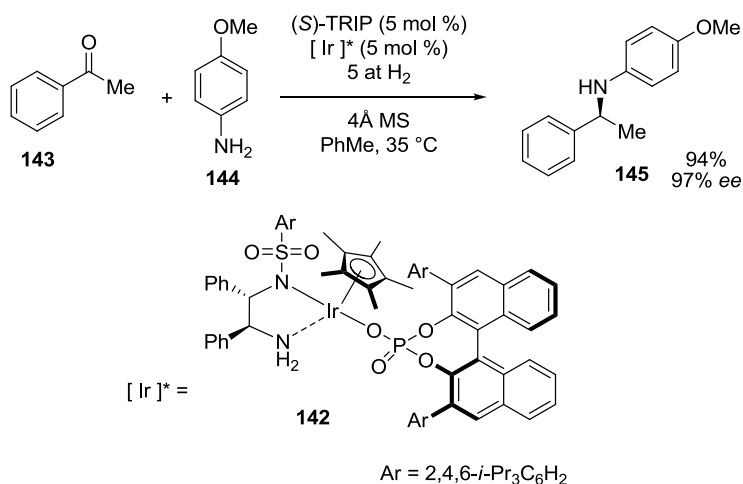
Shema 41

Kao što je prikazano *Shemom 42*, (*S*)-TRIP **136** protonuje polazni imin **138** formirajući hiralni jonski par **140**. Potom dolazi do transfera hidrida sa Knölker-ovog kompleksa **137** na intermedijer **140** pri čemu nastaje optički obogaćeni sekundarni amin **139**. Kiseli proton Knölker-ovog kompleksa prenosi se na (*S*)-TRIP anjon čime se regeneriše hiralna Brønsted-ova kiselina, a rezultujući 16-elektronski kompleks gvožđa **141** koordinira molekul vodonika i indukuje heterolitičko raskidanje veze u molekulu vodonika regenerišući i Knölker-ov kompleks **137**.



Shema 42

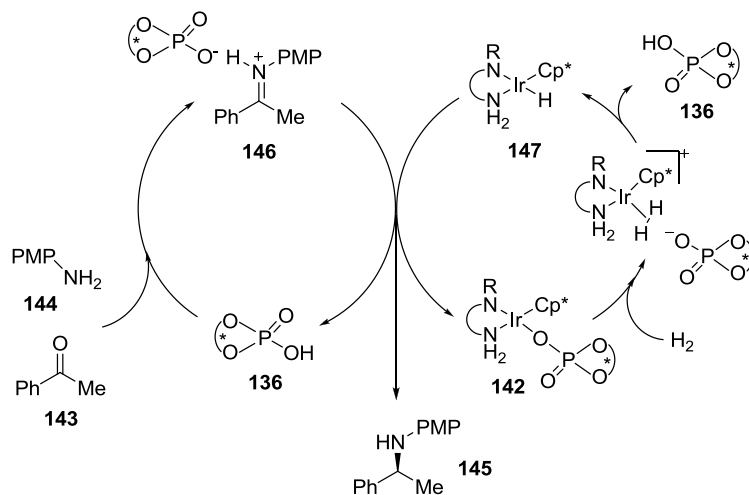
Direktno asimetrično reduktivno aminovanje ketona u prisustvu molekuskog vodonika moguće je kooperativnom katalizom pomoću (*S*)-TRIP i polu-sendvič kompleksa iridijuma **142** (Shema 43). Polazeći od metil-ketona tipa **143** i *p*-anizidina **144** ovom transformacijom dobijaju se sekundarni amini tipa **145** visoke optičke čistoće u odličnim prinosima.⁶²



Shema 43

Mehanizam ove transformacije obuhvata kondenzaciju ketona **143** i aril-amina **144**, koju katalizuje hiralna Brønsted-ova kiselina (*S*)-TRIP **136** (Shema 44). Formira se

protonovani ketimin **146**, koji kao kontra-jon ima hiralni fosfatni anjon. Istovremeno, kompleks iridijuma **142** koordinuje molekul vodonika, dolazi do heterolitičkog raskidanja veze u molekulu vodonika, protonovanja (*S*)-TRIP anjona (čime se regeneriše Brønsted-ova kiselina) a nastaje monohidridni intermedijer **147**. Prenosom hidrida sa intermedijera **147** na hiralni iminijum fosfat **146** nastaje proizvod **145** i regeneriše se kompleks iridijuma **142**.



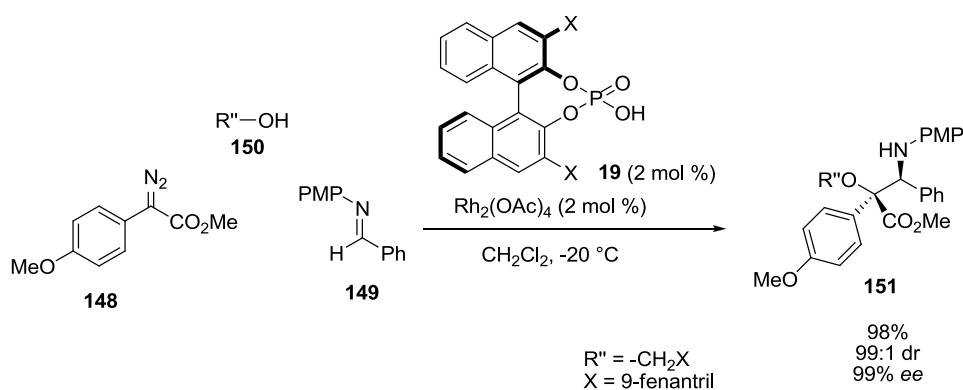
Shema 44

U slučaju aromatičnih ketona kao supstrata, neophodan je kooperativan katalitički sistem, dok alifatični metil ketoni podležu reduktivnom aminovanju čak i kada je prisutan samo kompleks iridijuma **142**.⁶³ Razlog tome je što je formiranje protonovanog ketimina tipa **146** u slučaju aromatičnih ketona sporo, pa je neophodno prisustvo i Brønsted-ove kiseline kako bi se ubrzala reakcija.

2.2.3. Adicije Mannich-ovog tipa na imine

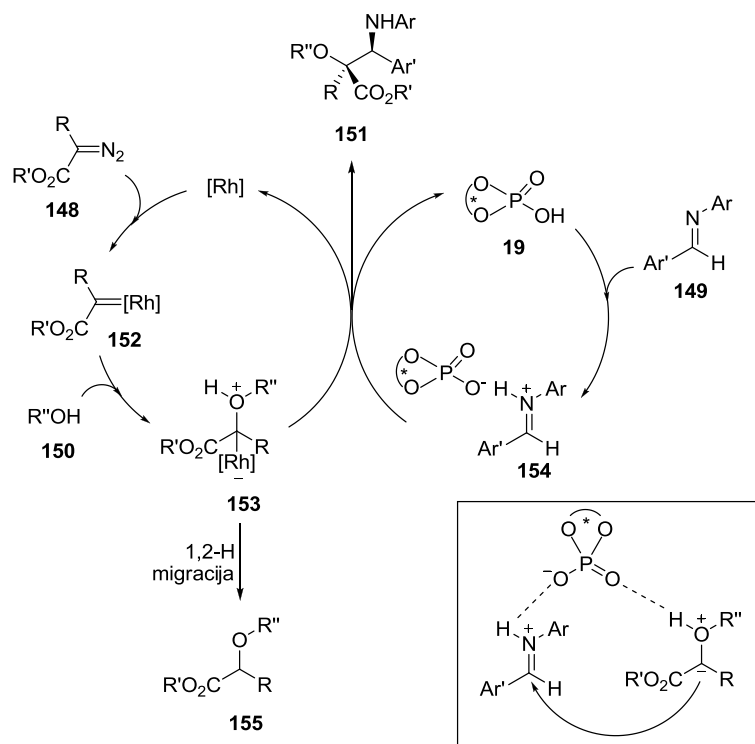
Prvobitna varijanta trokomponentne reakcije kuplovanja diazoacetata sa iminima i alkoholima katalizovana Rh₂(OAc)₄ bila je ograničena na izuzetno elektron-deficitarne imine i imine izvedene iz 2-aminofenola (fenolna funkcionalna grupa aktivira imin intramolekulskom vodoničnom vezom).⁶⁴ Pod pretpostavkom da bi upotrebom Brønsted-ove kiseline (kao katalizatora koji aktivira imin) bilo moguće ubrzati reakciju i tako omogućiti kuplovanje manje reaktivnih imina, razvijen je kooperativni katalitički sistem sačinjen od Rh₂(OAc)₄ i hiralne fosforne kiseline **19** (Shema 45). Tako je moguće efikasno i selektivno kuplovanje diazoacetata **148** sa različitim iminima **149** i benzilnim

alkoholima **150**, pri čemu nastaju optički obogaćeni *syn*- α -alkoksi- β -amino-estri **151** u visokim prinosima i sa visokom dijastereoselektivnošću.⁶⁵ Moguća je i četvorokomponentna reakcija kuplovanja diazoacetata sa benzilnim alkoholom, aldehidom i aril-aminom, pri čemu se dobijaju optički obogaćeni proizvodi u dobrim prinosima. Imin se formira *in situ* i nema potrebe za njegovim prethodnim izolovanjem.⁶⁶ Ukoliko se umesto benzilnog alkohola **150** kao nukleofila upotrebi voda, dobijaju se *syn*- α -hidroksi- β -amino-estri ($R'' = H$).⁶⁷



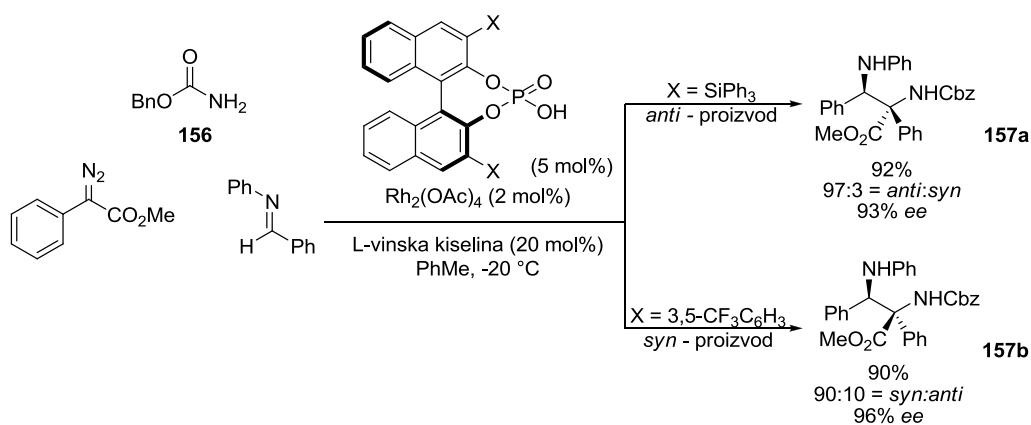
Shema 45

$Rh_2(OAc)_4$ katalizuje razlaganje polaznog diazoacetata **148**, pri čemu se formira karbenoid rodijuma **152**, na koji se adira alkoholni nukleofil **150** i nastaje rodijumov oksonijum-ilid **153** (Shema 46). Istovremeno, hiralna fosforna kiselina **19** protonuje imin **149** formirajući hiralni jonski par **154**. Nakon enantioselektivne adicije Mannich-ovog tipa oksonijum-ilida **153** na **154** nastaje optički obogaćen α -alkoksi- β -amino-estar **151**. Ukoliko imin nije dovoljno aktiviran, oksonijum-ilid **153** može da podleže neželjenoj 1,2-migraciji hidrida dajući α -alkoksiestar **155** umanjujući prinos željenog proizvoda.



Shema 46

Upotrebom karbamatnih nukleofila **156** nastaju optički obogaćeni α,β -diamino-estri **157** u visokim prinosima i sa dobrom dijastereoselektivnošću (Shema 47).⁶⁸ Uloga L-vinske kiseline je da neutrališe bazni diamin koji nastaje kao proizvod reakcije i omogući hiralnoj fosfornoj kiselinu da se regeneriše. Ukoliko se L-vinska kiselina zameni racematom nema promene u enantioselektivnosti.



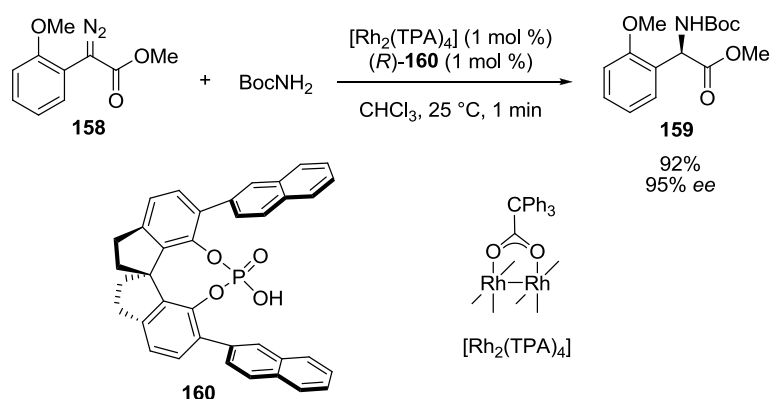
Shema 47

Zanimljivo je da stereochemijski ishod ove transformacije zavisi od prirode supstituenata hiralne fosforne kiseline. Ako je supstituent 3,5-bis(trifluorometil)fenil grupa onda

nastaje *syn*-produkt, a ako je supstituent veća trifenilsilil-grupa nastaje *anti*-produkt. Ovo se objašnjava time da u prvom slučaju fosforna kiselina formira most između nukleofila i iminijum jona (kao što je naznačeno, *Shema 46*), dok u drugom slučaju (kada je prisutan veći supstituent) iz sternih razloga ne može doći do formiranja mosta i reakcija se ne odvija preko cikličnog prelaznog stanja.

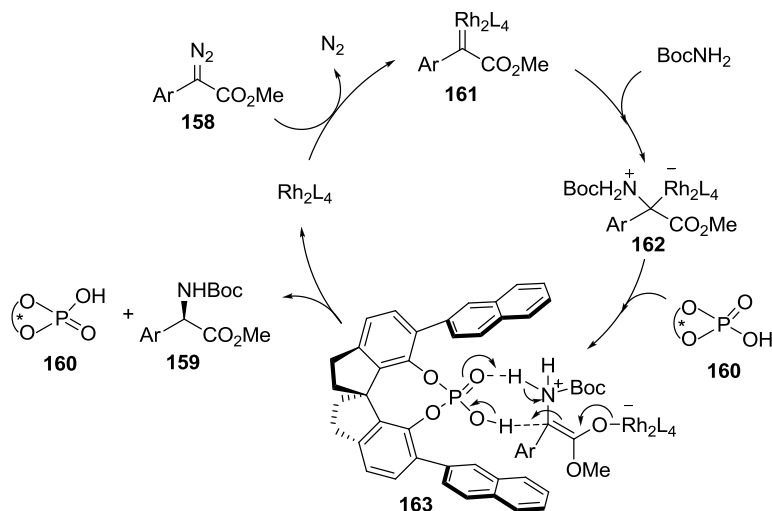
2.2.4. Insercije u N-H vezu

Insercija metalnih karbena bakra i rodijuma u N-H vezu predstavlja jedan od najefikasnijih pristupa za stvaranje veze ugljenik-azot, a postoji i veliki broj enantioselektivnih metoda.⁶⁹ Upotrebom hiralnih dirodijumovih katalizatora nastaju proizvodi niske ili umerene optičke čistoće (manje od 50% *ee*).⁷⁰ Reakcijom diazoestra **158** sa *tert*-butilkarbamatom, koja je kooperativno katalizovana dirodijum(II)trifenilacetatom i hiralnom spiro-fosforom kiselinom **160**, nastaju *N*-Boc zaštićeni estri α -aminokiselina tipa **159**, u odličnim prinosima i sa visokim stepenom optičke čistoće (*Shema 48*).⁷¹



Shema 48

Pod dejstvom $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ dolazi do razlaganja polaznog diazoacetata **158** i nastaje karben rodijuma **161** koji reaguje sa *tert*-butilkarbamatom dajući ilid **162** (*Shema 49*). Hiralna fosforna kiselina potpomaže transfer protona preko sedmočlanog prelaznog stanja u intermedijeru **163**, pri čemu dolazi do stvaranja **159**, krajnjeg proizvoda N-H insercije i regenerisanja oba katalizatora.

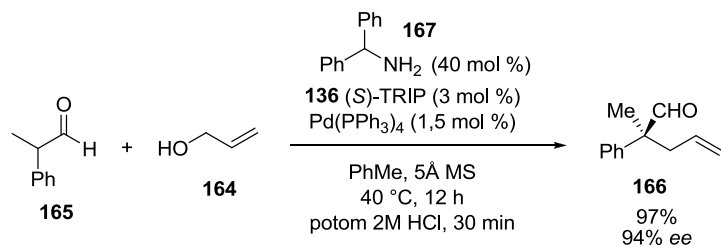


Shema 49

Mogućnost nastajanja hiralnog rodijumovog kompleksa jednostavnim koordinovanjem **160** za jon rodijuma(II), koji bi potom mogao da se ponaša kao aktivna katalitička vrsta, isključena je ³¹P NMR eksperimentima. Korišćenjem natrijumove soli fosforne kiseline **160** kao katalizatora dobija se proizvod **159** u prinosu od 96%, ali sa enantiomernim viškom od samo 7% *ee*, što ukazuje na to da je proton hiralne fosforne kiseline neophodan za nametanje asimetrične indukcije.

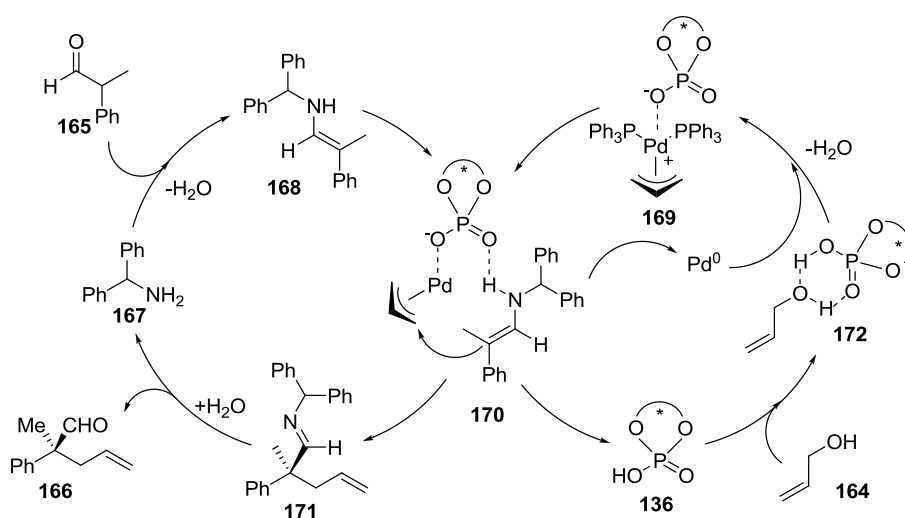
2.2.5. Kataliza dirigovana asimetričnim anjonom

Koncept katalize dirigovane asimetričnim anjonom⁷² („asymmetric counteranion directed catalysis“ = ACDC) zasniva se na principu da se, u reakcijama koje se odvijaju preko katjonskih intermedijera, može ostvariti visok stepen asimetrične indukcije ukoliko se kao ligand metalnog jona upotrebi hiralni anjon.⁷³ Kombinovanjem ovog koncepta sa enaminskom katalizom moguće je ostvariti katalitičko asimetrično α -alilovanje α -supstituisanih aldehida **165** pomoću alil-alkohola⁷⁴, pri čemu u dobrim prinosima nastaju optički obogaćeni aldehidi **166** koji u svojoj strukturi poseduju kvaternerni stereocentar (Shema 50).⁷⁵ Hiralna fosforna kiselina (*S*)-TRIP je upotrebljena kao hiralni anjon katjonskog kompleksa paladijuma, aktivne katalitičke vrste, koji nastaje *in situ*, dok benzhidril amin ima ulogu organokatalizatora. Navedeno (direktno) alilovanje pomoću alil-alkohola predstavlja poboljšanu verziju prethodno objavljenog alilovanja pomoću benzhidril-alil-amina (benzhidril-alil-amin je bilo neophodno sintetisati i izolovati u dodatnom koraku koji prethodi alilovanju).⁷⁶



Shema 50

Ova reakcija je specifična i po tome što podrazumeva upotrebu čak tri različita katalizatora: prelaznog metala, Brønsted-ove kiseline i amina (koji je primarni, a ne sekundarni kao što je uobičajeno u enaminskoj katalizi). Kao dobri supstrati su se pokazali α -metil supstituisani aldehidi, dok je sa α -etil supstituisanim aldehydima teže bilo ostvariti visok stepen asimetrične indukcije. Supstrati sa aromatičnim jezgrima supstituisanim i elektron bogatim i elektron deficitarnim grupama u različitim položajima pokazali su se kao dobri supstrati, dok se alifatični supstrati ne mogu alilovati pod ovim uslovima. Aldehid **165** sa primarnim aminom **167** gradi konfiguraciono definisan (*E*)-enamin **168**, što je od presudne važnosti za stereohemijski ishod reakcije (Shema 51). Oksidativnom adicijom Pd(0) na aktivirani alil-alkohol **172** nastaje katjonski kompleks paladijuma, π -alil-Pd-fosfat **169**. Enamin **168** reaguje sa elektrofilnim π -alil-Pd-fosfatom **169**, preko intermedijera **170** koji uključuje prisustvo sva tri katalizatora, pri čemu se formira imin **171** i regenerišu Pd(0) i (*S*)-TRIP **136**. Hidrolizom imina **171** regeneriše se benzhidrilamin **167** i nastaje krajnji proizvod **166**.

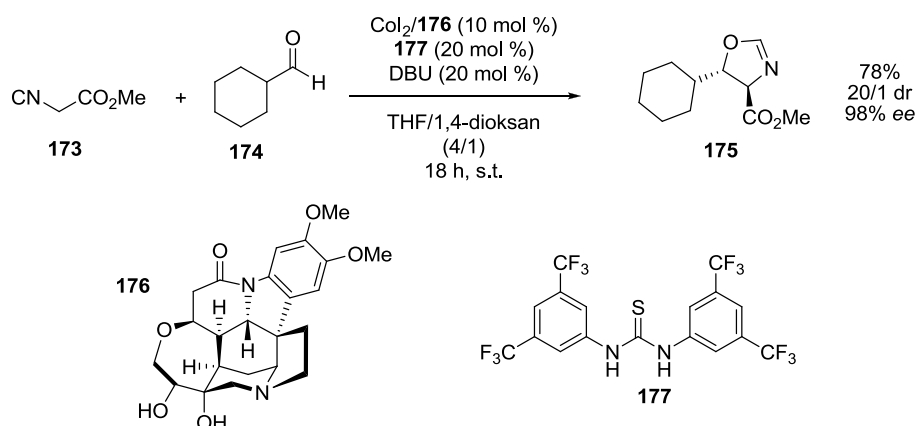


Shema 51

Formiranje π -alil-Pd-fosfata **169**, enamina **168** i imina **171** potvrđeno je masenom spektrometrijom.

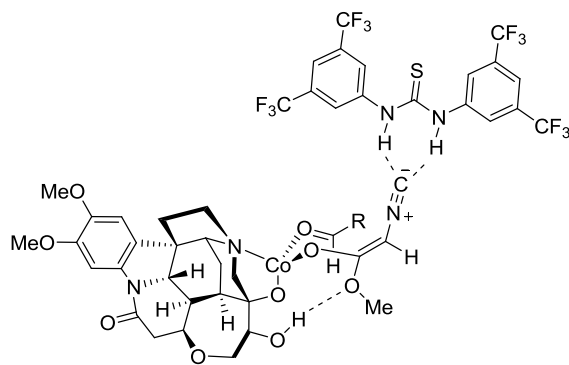
3.3. Kooperativni katalitički sistem: tiourea/prelazni metal

Nekovalentnim vezivanjem u aktiviranom kompleksu tiouree mogu da katalizuju niz reakcija.⁷⁷ Međutim, dualni katalitički sistemi tiouree sa kompleksima prelaznih metala su retki i primeri tih transformacija uglavnom spadaju u domen domino-katalizovanih reakcija.⁷⁸ Jedan od retkih primera kooperativne katalize je kombinovanje tiouree **177** sa hiralnim kompleksom kobalta(II) generisanim *in situ* iz CoI_2 i brucinskog amino diola **176**.⁷⁹ Dijastereoselektivnom katalitičkom asimetričnom aldolnom reakcijom metil- α -izocijanoacetata **173** i aldehida tipa **174** moguće je dobiti u dobrim prinosima oksazoline tipa **175** visoke optičke čistoće (*Shema 52*).



Shema 52

Tiourea **177** se vodoničnom vezom vezuje za ugljenikov atom izocijanata **173** (što je potvrđeno i NMR eksperimentima), a nakon deprotonovanja bazom, nastali enolat potpomognut ureom se koordinuje za hiralni metalni centar. Koordinacijom metalnog jona sa karbonilnom grupom aktivira se aldehyd **174**, preko organizovanog prelaznog stanja (*Shema 53*).

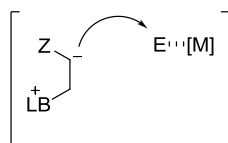


Shema 53

Tercijarna amino grupa i dve slobodne hidroksilne grupe brucinskog liganda **176** su esencijalne za nastajanje tetrakoordinovanog kompleksa kobalta (zaštitom bilo koje od ove tri grupe dobijaju se proizvodi niže optičke čistoće). Takođe treba napomenuti da u odsustvu metala ili tiouree nastaje oksazolinski proizvod u niskom prinosu i sa veoma niskom optičkom čistoćom (10 do 12% *ee*).

3.4. Kooperativni katalitički sistem: Lewis-ova baza/prelazni metal

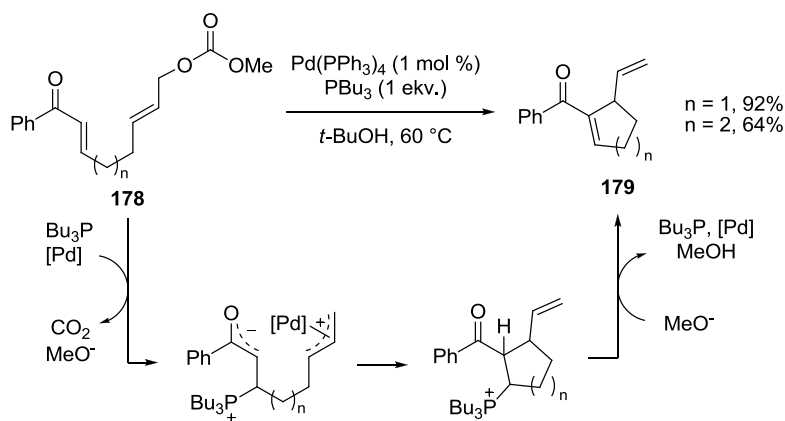
Lewis-ove baze (fosfini i tercijarni amini) uglavnom aktiviraju elektron-deficitarne alkene, stvarajući *in situ* nukleofile koji reaguju sa elektrofilima aktiviranim (prelaznim) metalom (Shema 54).⁸⁰



Shema 54

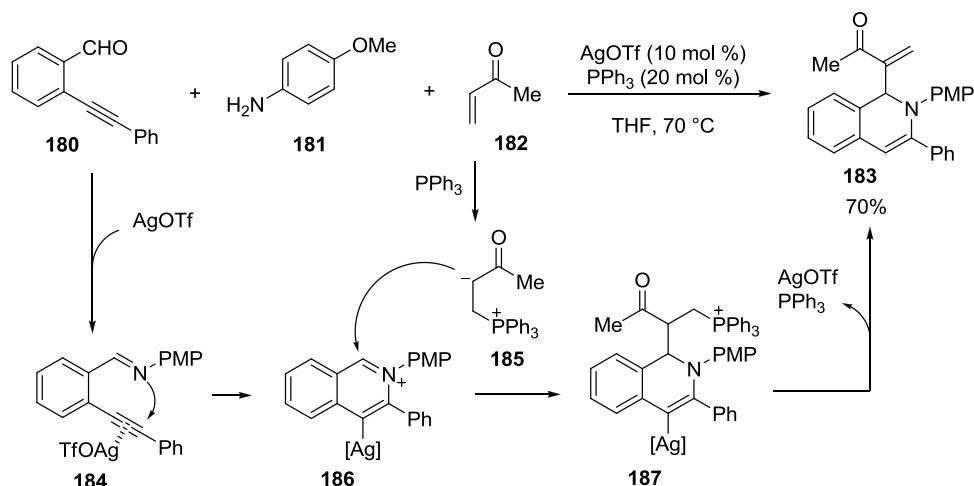
Prvi primer kombinovanja katalize kompleksima prelaznih metala i katalize Lewis-ovim bazama publikovan je 2003. godine, kada je po prvi put pomenut koncept objedinjavanja organokatalize i katalize kompleksima prelaznih metala. Enoni tipa **178** koji u udaljenom položaju poseduju terminalni alilni karbonat, uspešno su transformisani u vinil-ciklopentanone i vinil-cikloheksanone **179** pomoću tributil-fosfina kao Lewis-ove baze i Pd(PPh₃)₄ koji generiše π -alil elektrofil (Shema 55).⁸¹ Treba napomenuti da je korišćena stehiometrijska količina organokatalizatora (tributil-fosfina), kako bi se osigurala efikasna transformacija. Upotrebom katalitičke količine tributil-fosfina (50 mol %) proizvod ciklizacije nastaje u niskom prinosu (21%). Ovakva transformacija u kojoj se

nukleofil generiše organokatalitički, na način kao u Morita-Baylis-Hillman-ovoj reakciji,⁸² a π -alil elektrofil formira pomoću prelaznog metala, kao u Tsuji-Trost-ovoj reakciji,⁸³ uspešno je implementirana u stereoselektivnoj sintezi kinina i 7-hidroksi-kinina.⁸⁴



Shema 55

Postoje i slične transformacije kada se elektrofil generiše na drugi način - koordinovanjem π -kislone za trostruku vezu. Korišćenjem katalitičkih količina AgOTf , koji se ponaša kao π -kiselina i PPh_3 , koji se ponaša kao Lewis-ova baza, moguće je izvesti trokomponentno kuplovanje 2-alkinilbenzaldehida **180**, aril-amina **181** i α,β -nezasićenih ketona **182** pri čemu nastaju supstituisani 1,2-dihidroizohinoloni **183** u zadovoljavajućim prinosima (Shema 56).⁸⁵ Polazni alkinil-benzaldehyd **180** i aril-amin **181** grade imin **184**, dok polazni enon **182** reaguje sa PPh_3 , gradeći enolat **185**. Nakon koordinovanja AgOTf za trostruku vezu imina **184**, dolazi do ciklizacije i nastanka izoholinijum-intermedijera **186**. Nukleofilnim napadom enolata **185** na intermedijer **186** formira se trifenilfosfonijum intermedijer **187** iz koga, nakon eliminacije trifenil-fosfina, nastaje dihidroizohinolinski proizvod **183**.

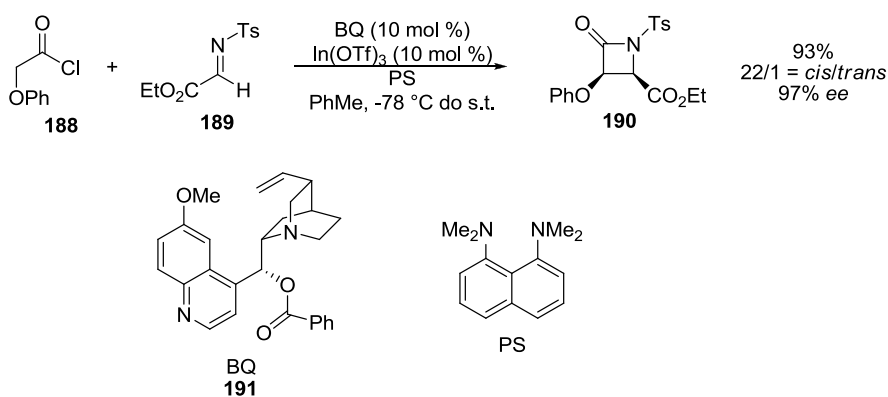


Shema 56

Pomoću istog katalitičkog sistema - AgOTf i PPh₃ - moguća je dvokomponentna reakcija *N'*-(2-alkinilbenziliden)hidrazida i alenoata, kojom nastaju H-pirazolo[5,1- α]izohinolini.⁸⁶

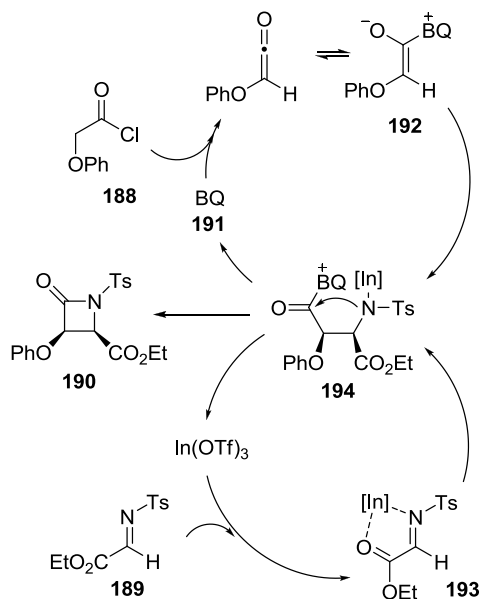
Pored tercijarnih fosfinskih Lewis-ovih baza, sa katalizatorima na bazi prelaznih metala mogu se kombinovati i tercijarni amini, a najčešće su to cinhona alkalodi i njihovi derivati.⁸⁷

Polazeći od acil-hlorida tipa **188** i α -imino estara tipa **189**, moguća je katalitička asimetrična sinteza različitih β -laktama tipa **190** (Shema 57).⁸⁸ U reakciji katalizovanoj hiralnim aminom **191**, derivatom cinhona alkaloida i In(OTf)₃, u visokim prinosima nastaju optički obogaćeni β -laktami, koji su od velike važnosti za farmaceutsku industriju i biološka istraživanja.⁸⁹



Shema 57

Mehanističke studije⁹⁰ ukazuju na to da reakcija započinje reakcijom benzoil-hinina **191** i acil-hlorida **188** pri čemu nastaje cviterjonski enolat **192**, čije nastajanje može da uključuje i intermedijerni keten (*Shema 58*). In(OTf)₃ aktivira polazni α -imino ester bidentatnim koordinovanjem. Adicijom cviterjenskog enolata **192** na indijumom aktivirani imin **193** nastaje intermedijer **194** koji, nakon intramolekulskog transacilovanja, daje β -laktam **190**, pri čemu se regenerišu oba katalizatora.



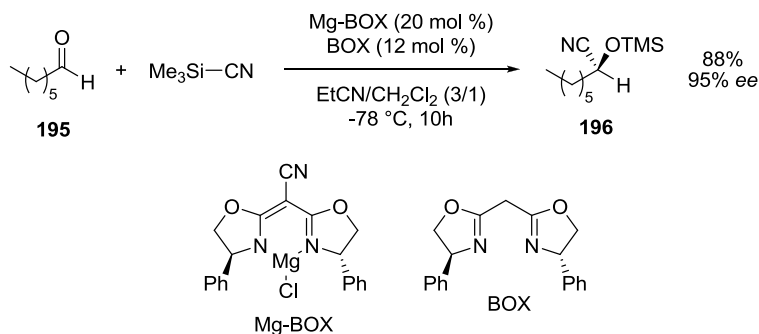
Shema 58

Kada se kao katalizator koristi samo hiralni amin **191** dobijaju se β -laktami visoke optičke čistoće (95% *ee*), ali u niskom prinosu (oko 50%). Dodatkom tvrdih Lewis-ovih kiselina koje imaju nizak afinitet ka azotu (Sc^{3+} , Al^{3+} , Zn^{2+} , In^{3+}), α -imino ester se aktivira i ubrzava se napad cviterjenskog enolata **192** nastalog iz ketena, pa se prinosi β -laktama značajno uvećavaju (90%), pri tome zadržavajući visok stepen asimetrične indukcije. Druge Lewis-ove kiseline (Mg^{2+} , Cu^{2+} , Yb^{3+} , La^{3+}) imaju suprotan efekat. Njihovim dodatkom se snižavaju prinosi β -laktama jer se koordinuju za hinuklidinski azot organokatalizatora **191** i umanjuju njegovu aktivnost u katalitičkom ciklusu.

Sličan kooperativni katalitički sistem, koji se sastoji od trimetilsilil-etra kinidina i erbijum(III)-triflata, ili skandijum(III)-triflata, omogućuje dobijanje β -laktona iz acil-hlorida i aril-aldehida.⁹¹ Moguća je i sinteza β -sultona reakcijom sulfonil-hlorida i trihloroacetaldehida u prisustvu katalitičkih količina (DHQ)₂PYR i bizmut(III)-triflata.⁹²

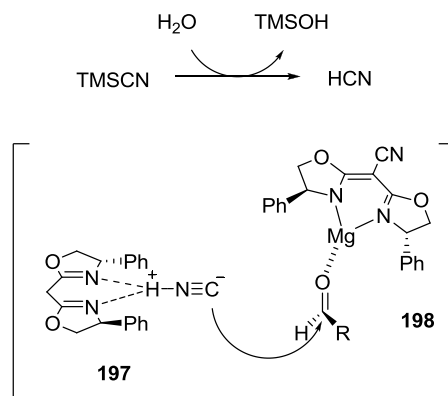
Korišćenjem bis-(cinhona alkaloid) katalizatora, (DHQD)₂AQN u kombinaciji sa FeCl₂ ili Ti(Oi-Pr)₄ moguće je katalitičko enantioselektivno alilno mono-fluormetilovanje Morita-Baylis-Hilman-ovih karbonata fluoro-bis-(fenilsulfonil)-metanom.⁹³ Primenom kooperativnog katalitičkog para: derivata cinhona alkaloida i kompleksa paladijuma, moguće je izvršiti katalitičko enantioselektivno α -fluorovanje hlorida karboksilnih kiselina pomoću *N*-fluorodibenzensulfonimida.⁹⁴

Treba pomenuti asimetričnu sintezu cijanohidrina publikovanu još 1993. godine. Katalitički sistem koji se sastoji od hiralne Lewis-ove kiseline, koja aktivira aldehid **195** i hiralne Lewis-ove baze, koja generiše hiralni nukleofilni cijanidni anjon iz trimetilsilil-cijanida, omogućuje sintezu optički aktivnih cijanohidrijskih derivata **196** u dobrim prinosima (*Shema 59*).⁹⁵ Visoka selektivnost se može postići sa alifatičnim i nekonjugovanim aldehydima (oko 95% ee), dok je sa aril i α,β -nezasićenim aldehydima selektivnost niža (od 52 do 87% ee).



Shema 59

Tragovi vode prisutni u reakcionoj smesi hidrolizuju trimetilsilil-cijanid i oslobađaju malu količinu HCN koji se vezuje za BOX katalizator (*Shema 60*). Hiralni nukleofil **197** gradi dijastereoizomerni par sa aktiviranim aldehidom **198** i dolazi do stvaranja veze. Tako nastali cijanohidrin reaguje sa polaznim trimetilsilil-cijanidom dajući krajnji trimetilsilil-etar **196**. Pri tome se oslobađa nova količina HCN, koji ulazi u sledeći katalitički ciklus.



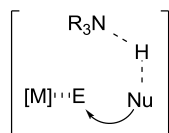
Shema 60

Eksperimenti jasno ukazuju na kooperativni efekat. Reakcija katalizovana samo Mg-BOX kompleksom daje proizvod niže optičke čistoće (65% *ee*), a ako se reakcija izvede i u prisustvu BOX i Lewis-ove baze optička čistoća proizvoda je značajno viša (94% *ee*). Efekat usklađene i neusklađene kombinacije katalizatora je jasno izražen: ukoliko se jedan od katalizatora zameni svojim enantiomerom enantioselektivnost reakcije značajno opada (38% *ee*).

Asimetrično cijanovanje ketona se može ostvariti kombinacijom salenskog kompleksa tianijuma(IV) kao Lewis-ove kiseline koja aktivira karbonilnu komponentu i dimetilfenilamin-*N*-oksida, kao Lewisove baze koja aktivira cijanid.⁹⁶ Nešto višu selektivnost je moguće postići korišćenjem salenskog kompleksa aluminijuma(III) i istog *N*-oksida, pri čemu i alifatični i aromatični ketoni daju cijanohidrine visoke optičke čistoće i u odličnim prinosima.⁹⁷

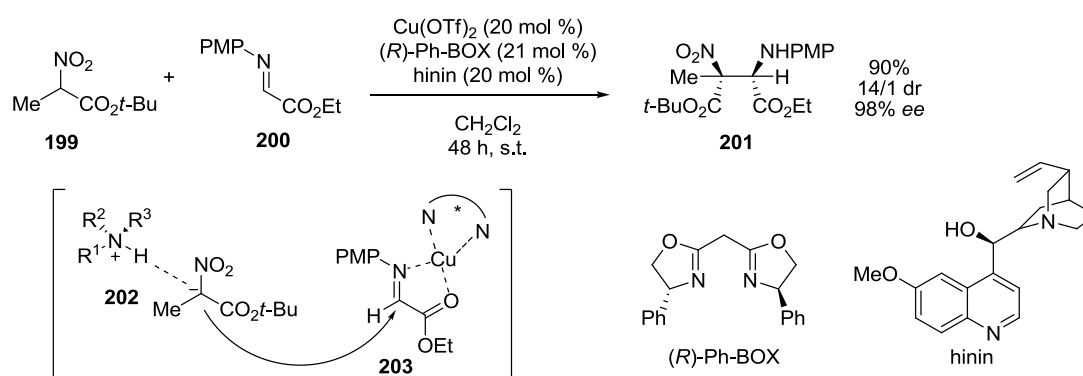
3.5. Kooperativni katalitički sistem: Brønsted-ova baza/prelazni metal

Brønsted-ova baza⁹⁸ deprotonovanjem generiše bolji nukleofil koji reaguje sa elektrofilnim partnerom kog aktivira prelazni metal, pri čemu dolazi do transformacije (*Shema 61*). Kada je Brønsted-ova baza hiralna, transformacija može biti asimetrična.



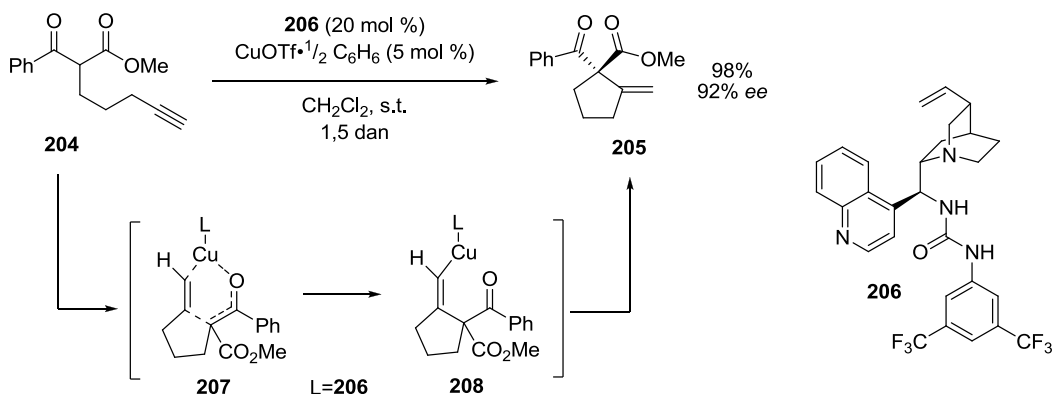
Shema 61

Prvi primer kombinovanja Brønsted-ovih baza i katalizatora na bazi prelaznih metala je ostvaren u asimetričnoj aza-Henry-jevoj reakciji⁹⁹ estara 2-nitropropanske kiseline **199** i α -imino estara **200** (Shema 62).¹⁰⁰ Pomoću hinina, hiralne Brønsted-ove baze, koja deprotonovanjem aktivira nukleofil **202** i *in situ* generisanog (*R*)-Ph-BOX-Cu(OTf)₂ kompleksa, hiralne Lewis-ove kiseline koja koordiniranjem aktivira elektrofil **203** nastaju optički obogaćeni nitroamini **201** u visokim prinosima i sa dobrom dijastereoselektivnošću. Nitroamini tipa **201**, koji u svojoj strukturi poseduju jedan potpuno supstituisani ugljenikov atom, mogu se hidrogenizacijom pomoću Ra-Ni transformisati u odgovarajuće diamine.



Shema 62

Pod dejstvom kooperativne katalize pomoću cinhona-derivatizovane uree **206** i CuOTf, β -ketoestri tipa **204** podležu Conia-inoj enskoj reakciji pri čemu nastaju optički obogaćeni supstituisani ciklopentanoni sa egzometilenskom dvostrukom vezom tipa **205** u visokim prinosima (Shema 63).¹⁰¹



Shema 63

Predložen je mehanizam u kome hiralni katalizator **206** kao Brønsted-ova baza deprotonuje β -ketoestar **204** generišući hiralni enoladni nukleofil **207**. Jon bakra aktivira trostruku vezu i dolazi do *5-egzo-dig* ciklizacije.

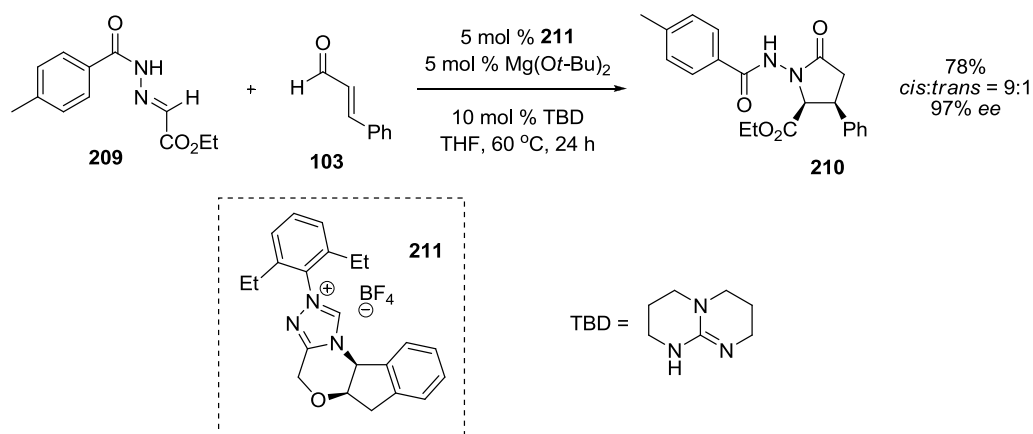
Pokazalo se da su za efikasnu transformaciju esencijalni jon bakra, tercijarni amin hinuklidinske grupe jedinjenja **206**, kao i prisustvo slobodnih vodonikovih N-H atoma uretanske grupe jedinjenja **206** (ukoliko se vodonikovi atomi u katalizatoru **206** zamene alkil grupama, dolazi do značajnog sniženja katalitičke aktivnosti). Pretpostavlja se da derivat cinhona alkaloida, pored toga što ima ulogu Brønsted-ove baze u deprotonovanju β -keto estra **204**, ima i ulogu liganda bakra, što dodatno doprinosi nametanju visokog stepena asimetrične indukcije. U prilog ovoj činjenici govori i to da je za efikasnu transformaciju neophodno obezbediti višak katalizatora **206** u odnosu na količinu metalnog katalizatora, CuOTf.

Korišćenjem ahiralne tercijarne Brønsted-ove baze (DBU) u kombinaciji sa hiralnim kompleksima paladijuma za alilovanje imina pomoću alilnih karbonata dobijeni su proizvodi alilovanja u visokim prinosima.¹⁰² Interesantno je su svi dobijeni proizvodi bili praktično racemski, iako su kao katalizatori korišćeni hiralni kompleksi paladijuma.

3.6. Kooperativni katalitički sistem: *N*-heterociklični karben/prelazni metal

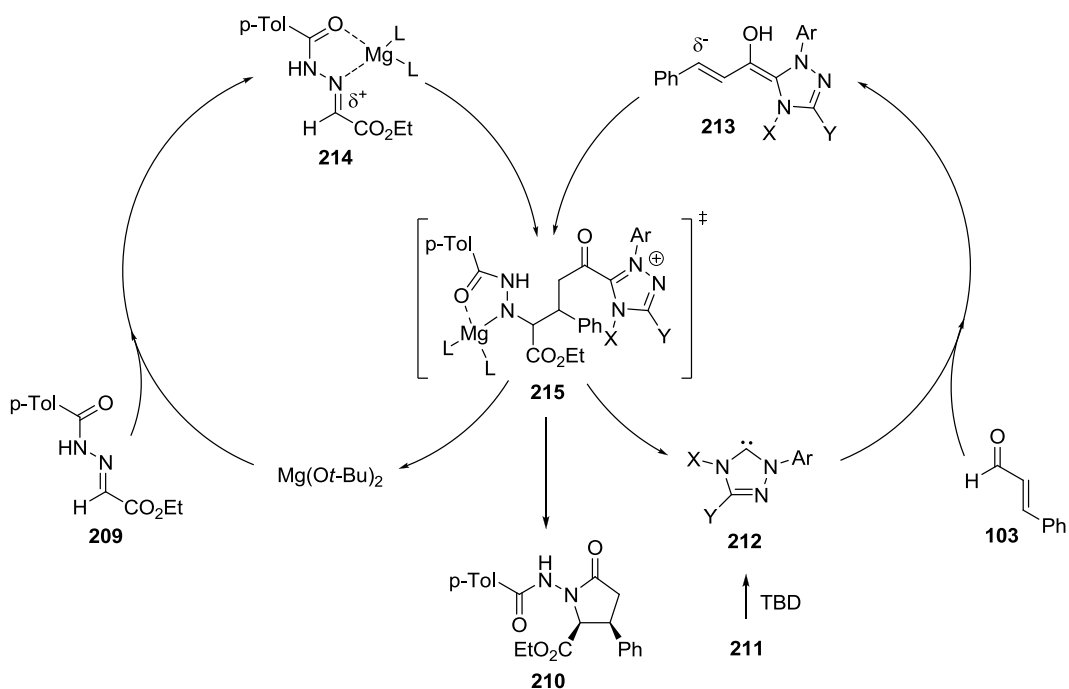
Iako su *N*-heterociklični karbeni našli veliku primenu kao organokatalizatori,¹⁰³ njihovo kombinovanje sa prelaznim metalima predstavlja veliki izazov, usled koordiniranja *N*-heterocikličnih karbena za jon prelaznog metala¹⁰⁴ i formiranja stabilnih kompleksa koji nemaju katalitičku aktivnost.

Ipak, postoje primeri kombinovanja ova dva tipa katalizatora, koji se zasnivaju na iskorišćavanju činjenice da se rani prelazni metali reverzibilno kompleksiraju sa *N*-heterocikličnim karbenima gradeći manje stabilne komplekse nego kasni prelazni metali.¹⁰⁵ Moguće je ostvariti enantioselektivnu sintezu γ -laktama **210** polazeći od *N*-acilhidrazona tipa **209** i α,β -nezasićenih aldehida tipa **103** upotrebom kooperativnog katalitičkog sistema koji se sastoji od Mg(*O**t*-Bu)₂ i hiralnog *N*-heterocikličnog karbena **211** (*Shema 64*).¹⁰⁶ Ciklični γ -laktami tipa **210** lako se mogu prevesti u različite derivate piroglutaminske kiseline raskidanjem veze azot-azot pomoću Raney nikla.



Shema 64

Reakcija započinje tako što baza deprotonuje katalizator **211** i karben **212** koji nastaje adira se na polazni α,β -nezasićeni aldehid **103** (Shema 65).

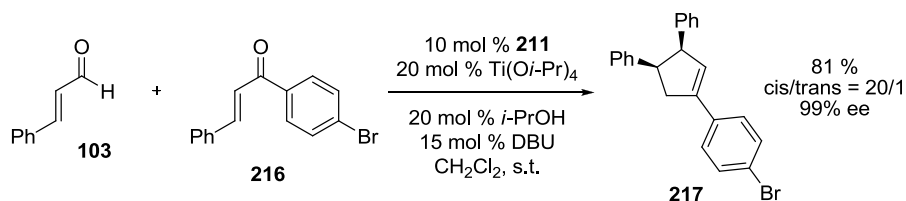


Shema 65

Deprotonovanjem aldehidnog protona i protonovanjem alkoksida formira se ekvivalent homoenolata **213**. Ovaj produženi Breslow-ljev intermedijer nukleofilan je u β položaju i adira se na hidrazon aktiviran helatacijom sa magnezijumom(II) (**214**). Nakon stvaranja veze ugljenik-ugljenik i tautomerizacije, intermedijer **215** podleže intramolekulskom acilovanju azota vezanog za magnezijum, koje rezultuje zatvaranjem prstena i

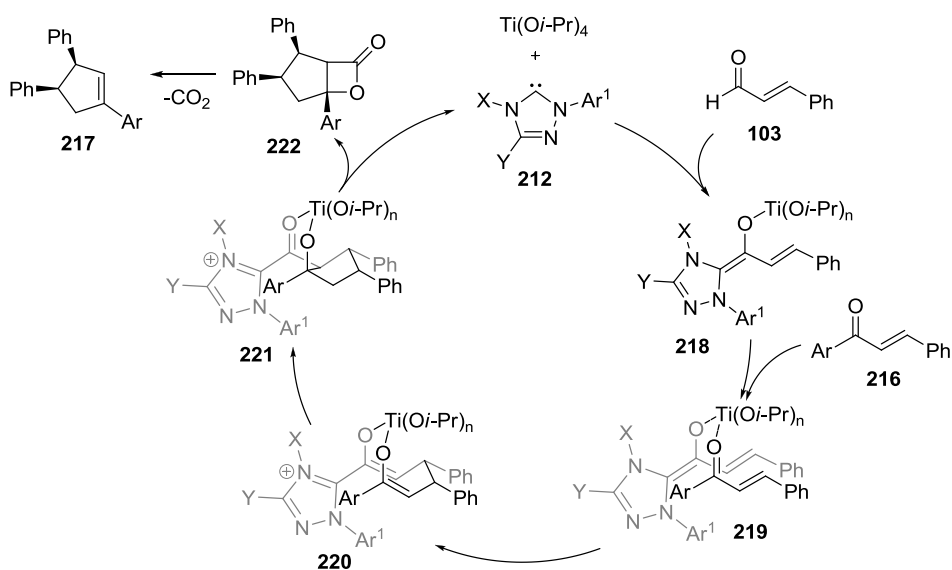
regeneracijom NHC-katalizatora. Drugi katalizator, magnezijum (II), regeneriše se disocijacijom od γ -laktama, dajući finalni proizvod **210**.

Polazeći od α,β -nezasićenih aldehida tipa **103** i α,β -nezasićenih aril-ketona tipa **216** moguća je stereoselektivna anelacija različitih *cis*-1,3,4-trisupstituisanih ciklopentena **217** upotrebom kooperativnog katalitičkog sistema koji se sastoji od $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ i hiralnog *N*-heterocikličnog karbena **211** (Shema 66).¹⁰⁷



Shema 66

Inicijalnim koordinovanjem α,β -nezasićenog aldehida **103** za Lewis-ovu kiselinu $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ olakšan je napad karbena **212** nastalog iz katalizatora **211** dejstvom baze i formiranje ekvivalenta homoenolata **218** (Shema 67).



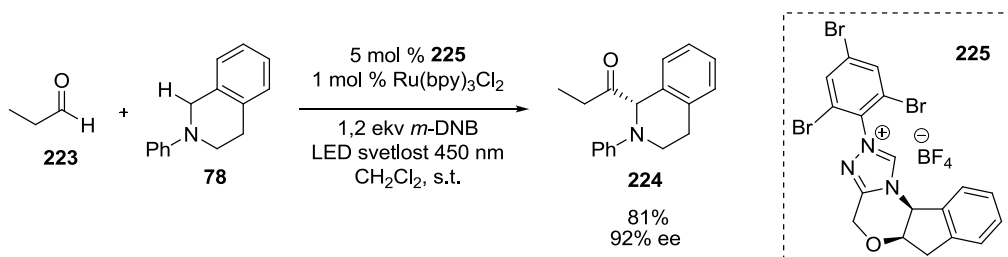
Shema 67

Koordinovanjem aril-ketona **216** za titan nastaje intermedijer **219** čime se enon aktivira za nukleofilnu adiciju i ekvivalent homoenolata zauzima položaj u blizini β -ugljenika enona. Konjugovanom adicijom homoenolata na enon u *s-cis* konformaciji nastaje bis-enolat **220** koji nakon protonovanja i tautomerizacije podleže intramolekulskoj aldolnoj

reakciji dajući intermedijer **221**. Nakon intramolekulskog acilovanja regenerišu se oba katalizatora, nastaje intermedijer **222** koji se dekarboksiluje i dobija se krajnji proizvod **217**.

Isti katalitički sistem takođe omogućuje efikasnu homodimerizaciju enala, pri čemu nastaju cis-2,3,4-trisupstituisani ciklopentenski derivati,¹⁰⁸ a moguć je i pristup visoko funkcionalizovanim ciklopentanolima, polazeći od α,β -nezasićenih aldehida i α -ketoestara.¹⁰⁹

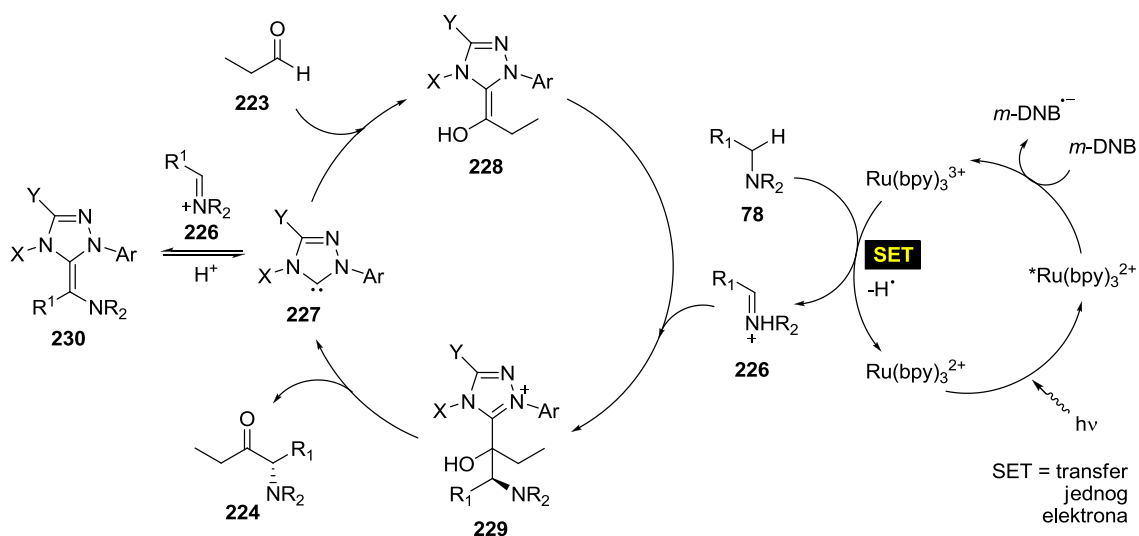
Interesantna je kombinacija *N*-heterocikličnog karbena **227**, dobijenog iz organokatalizatora **225**, i fotoredoks katalizatora na bazi rutenijuma. Na ovaj način moguće je ostvariti α -acilovanje tercijarnih amina tipa **78** pomoću aldehida poput **223**, a dobijeni α -amino ketoni tipa **224** nastaju u visokim prinosima i sa dobrom enantioselektivnošću (*Shema 68*).¹¹⁰



Shema 68

Nakon apsorpcije fotona svetlosti plave boje (450 nm) kompleks $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ prelazi u svoje pobuđeno stanje $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ iz koga se u prisustvu oksidativnog kvenčera, *m*-dinitrobenzena, generiše jak oksidans $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ (*Shema 69*). Jednoelektronskom oksidacijom tercijarnog amina **78** za kojom sledi apstrahovanje atoma vodonika nastaje iminijum jon **226**, čime se regeneriše $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$. Reakcijom karbena **227**, nastalog iz NHC katalizatora **225**, sa polaznim aldehydom **223** nastaje nukleofilni Breslow-ljev intermedijer **228** koji se adira na iminijum jon **226**, pri čemu dolazi do stvaranja veze ugljenik-ugljenik i formiranja intermedijera **229**. Eliminacijom karbena **227** nastaje finalni α -amino keton **224**. Rastvarač ima veliku ulogu i u velikoj meri utiče na prinos ove transformacije. Ukoliko se transformacija odvija u acetonitrilu dolazi do sporedne reakcije adicije karbena **227** na elektrofini iminijum jon **226** i nastaje aza-Breslow-ljev intermedijer **230** koji se izdvaja kao talog i može se izolovati.¹¹¹ Zanimljivo je i to da

nakon završetka reakcije nisu detektovani proizvodi redukcije *m*-dinitrobenzena, što znači da je njegova uloga samo da indukuje oksidaciju $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ do $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$. Izbor oksidansa je od ključne važnosti, pri čemu se *m*-dinitrobenzen pokazao kao najbolji oksidativni kvenčer $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, dok su se drugi oksidansi pokazali kao lošiji dajući proizvode oksidativne degradacije *N*-heterocikličnog karbena **227** i dekompozicije polaznog amina **78**.



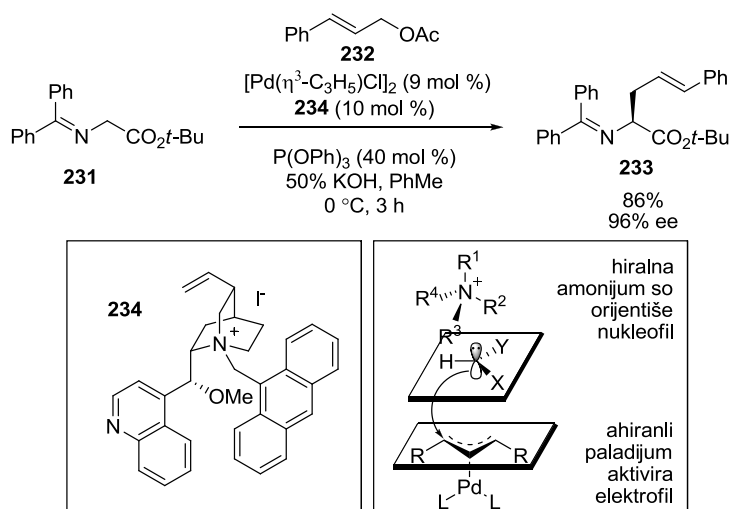
Shema 69

Postoji par retkih primera u kojima je opisano istovremeno prisustvo *N*-heterocikličnih karbena i paladijuma u istoj reakcionoj smesi, bez gubitka katalitičke aktivnosti. Moguće je sintetisati 3-supstutuisane 2,3-dihidrohinalin-4-one, alilovanjem u prisustvu katalitičke količine paladijuma, za kojim sledi intramolekulska Stetter-ova reakcija katalizovana tiazolijum solima.¹¹² Benzoinskom kondenzacijom, katalizovanom *N*-heterocikličnim karbenima, za kojom sledi alilovanje katalizovano paladijumom, moguće je sintetisati različite derivate benzoina.¹¹³ Navedeni primeri spadaju u domen domino katalizovanih reakcija, a ne u domen kooperativne katalize.

3.7. Kooperativni katalitički sistem: međufazni katalizator/prelazni metal

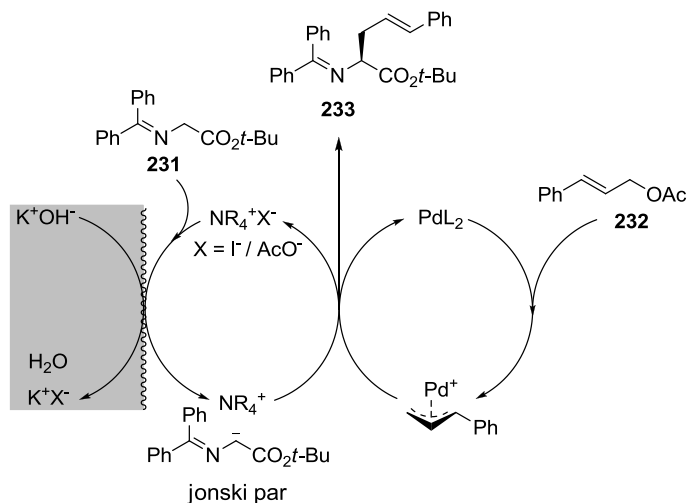
Sasvim je drugačiji pristup aktivacije karbonilnih jedinjenja u α -položaju upotrebom hirlnih međufaznih katalizatora. Na ovaj način se iz benzofenonskog imina *tert*-butil estra glicina **231** generiše nukleofil koji reaguje sa cinamil-acetatima **232** aktiviranim

paladijumom(0), dajući optički obogaćene alil-glicinske imino-estre **233** u visokim prinosima (*Shema 70*).¹¹⁴



Shema 70

Kao što je prikazano (*Shema 71*), baza rastvorena u vodi deprotonuje glicinski imino-estar **231** na granici faza, a zatim dolazi do asocijacije nastalog anjona sa cinchonidinijum međufaznim katalizatorom. Građenjem jonskog para između hiralnog međufaznog katalizatora i anjona *Schiff*-ove baze, dve strane prohiralnog nukleofila postaju različite, čime se omogućava enantioselektivna adicija na π -alil paladijumov kompleks nastao iz cinamil-acetata **232**.



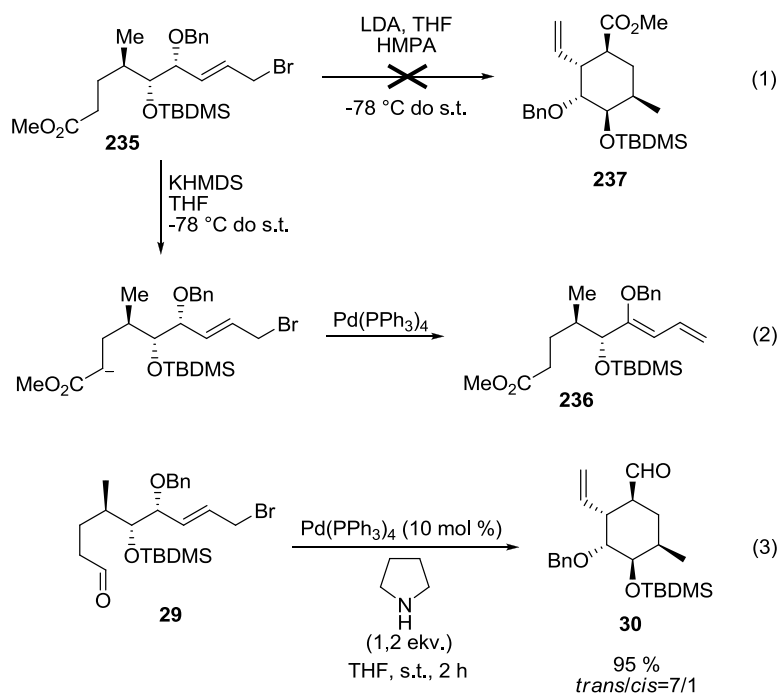
Shema 71

U sličnom primeru alilnog alkilovanja primenom kooperativne katalize pomoću paladijuma i međufaznog katalizatora, uz korišćenje CsOH kao baze u toluenu kao rastvaraču, ostvarena je značajno lošija enantioselektivnost (do 61% *ee*).¹¹⁵

3. Naši radovi

Cilj ove doktorske disertacije bio je razvoj nove metode za zatvaranje karbo- i heterocikličnih prstenova, koja se zasniva na kooperativnoj katalizi – sinergičkom dejstvu organokatalizatora i katalizatora na bazi kompleksa prelaznih metala. Postavljen je zadatak da se ispituju mogućnosti i ograničenja nove reakcije, razvoj njene katalitičke asimetrične varijante i primena ove reakcije, kao ključnog koraka, u sintezi prirodnog proizvoda.

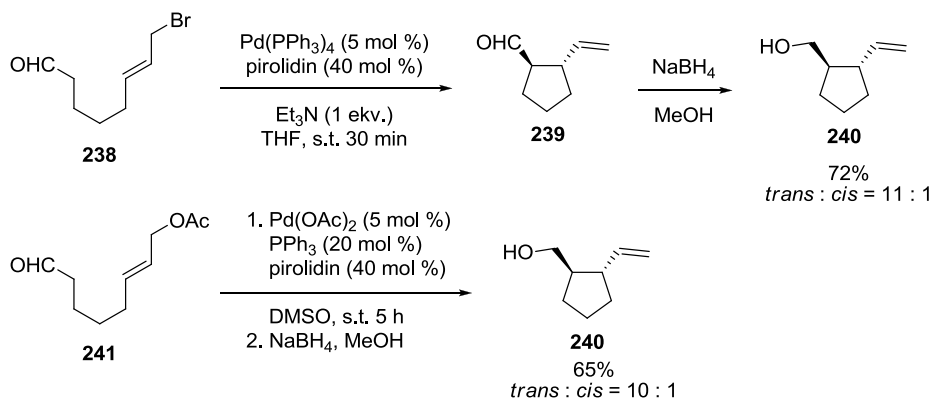
U toku prethodnih radova naše istraživačke grupe na totalnoj sintezi (-)-atrop-abisomicina C,¹¹⁶ pojavio se problem zatvaranja šestočlanog prstena vinil-cikloheksana **237**. Iznenađujuće, pokušaji intramolekulskog alilovanja (uz alilnu transpoziciju dvostruke veze) enolata estra **235** nisu bili uspešni (*Shema 72*, reakcija 1). Tretiranjem metil-estra **235** litijum-diizopropilamidom, došlo je do potpunog razlaganja polaznog materijala, bez nastajanja ikakvog definisanog proizvoda. Korišćenjem kalijum-heksametildisilazida, koji je jaka, sterno još više zaštićena i manje nukleofilna baza, nije došlo do razlaganja supstrata, ali ni do ciklizacije. U prisustvu katalitičke količine Pd(PPh₃)₄, dodate u cilju aktiviranja alilnog halogenida, došlo je do nastajanja proizvoda eliminacije, diena **236** (*Shema 72*, reakcija 2).



Shema 72

Problem je prevaziđen ciklizacijom aldehida **29** (*Shema 72*, reakcija 3).¹⁴ Korišćenjem *tetrakis*(trifenilfosfino)paladijuma(0), čija je uloga bila da aktivira alil-bromidni deo molekula i pirolidina, čija je uloga bila da aktivira aldehidnu grupu građenjem mekog enaminskog nukleofila, dobijen je željeni šestočlani prsten **30** u visokom prinosu. Reakcija je potom uspešno implementirana u totalnoj sintezi (-)-atrop-abisomicina C,¹¹⁶ a mi smo preduzeli da, u okviru ove doktorske disertacije, odredimo da li nova reakcija ima širi sintetički značaj i da li se može primeniti, kao univerzalan metod, za ciklizacije različitih aldehida, koji u pogodnom položaju poseduju alil-halogenidni fragment. Odlučili smo da ispitamo mogućnosti i ograničenja reakcije, razvijemo enantioselektivne verzije ciklizacije, ispitamo mogućnosti reagensom-, odnosno supstratom-kontrolisane stereoselektivnosti, kao i da ilustrujemo sintetičku primenjivost ove reakcije njenim korišćenjem kao ključnog koraka u sintezi prirodnih proizvoda.

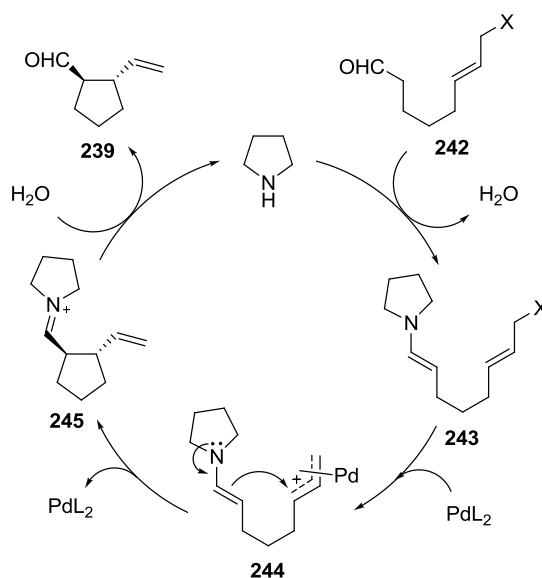
Kao preliminarne eksperimente, pokušali smo ciklizacije aldehida **238** i **241** (*Shema 73*). Tretiranjem aldehida **238**, koji u Δ^6 položaju poseduje alil-bromidni fragment, katalitičkom količinom (5 mol%) *tetrakis*(trifenilfosfino)paladijuma(0) i katalitičkom količinom (40 mol%) pirolidina u prisustvu jednog ekvivalenta trietilamina kao baze u tetrahidrofuranu na sobnoj temperaturi, došlo je do željene reakcije ciklizacije i nastanka 2-vinil-ciklopentenkarbaldehida **239**. Proizvod ciklizacije je redukovano natrijum-borhidridom *in situ* (radi lakšeg izolovanja, kako bi se sprečili gubici isparljivog aldehida) do odgovarajućeg alkohola **240** i izolovan u prinosu od 72%. Dobijeni proizvod bio je smesa dva diastereomera, u relativnom odnosu *trans* : *cis* = 11 : 1, što je utvrđeno pomoću ¹H NOESY NMR-a. Reakcija se ne odvija u odsustvu bilo kog od dva katalizatora.



Shema 73

Aldehid **241** koji u Δ^6 položaju poseduje alil-acetatnu strukturnu jedinicu dao je proizvod ciklizacije u nešto nižem prinosu od 65% i sa sličnom diastereoselektivnošću (*trans* : *cis* = 10 : 1).¹¹⁷

Mehanizam ciklizacije prikazan je *Shemom 74*. U prisustvu katalitičke količine sekundarnog amina polazni aldehid **242** gradi odgovarajući enamin **243**. Reakcijom alil-halogenidnog dela molekula sa Pd(0) formira se π -alil-paladijumov kompleks i nastaje intermedijer **244**, nakon čega dolazi do stvaranja nove veze ugljenik-ugljenik i zatvaranja prstena. Oslobađa se prelazni metal, a hidrolizom iminijum jona **245** nastaje krajnji proizvod **239**, pri čemu se regeneriše i organokatalizator za naredni katalitički ciklus.



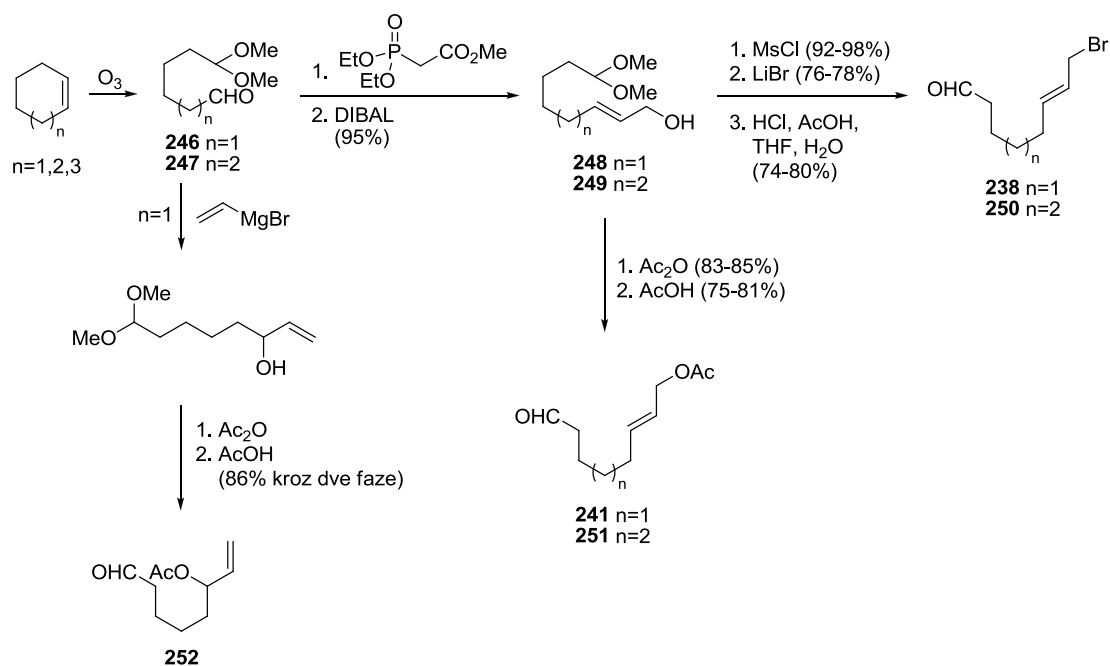
Shema 74

Važna karakteristika ovog koncepta je objedinjavanje katalize organskim kompleksima prelaznih metala i organokatalize.¹¹⁸ Koncept dualno katalizovane transformacije podrazumeva kooperativno dejstvo prelaznog metala i amina u koraku stvaranja veze ugljenik-ugljenik, odnosno istovremenu (mehanistički različitu) aktivaciju dva reaciona kraja unutar istog molekula (elektrofila i nukleofila). U prilog predloženom kooperativnom mehanizmu govori i činjenica da se reakcija ne odvija u odsustvu bilo kog od dva katalizatora: sekundarnog amina ili kompleksa paladijuma. Ovo je ujedno i prvi primer organokatalizovane intramolekulske Tsuji-Trost-ove reakcije.

3.1. Karbociklizacije

3.1.1. Sinteze prekursora

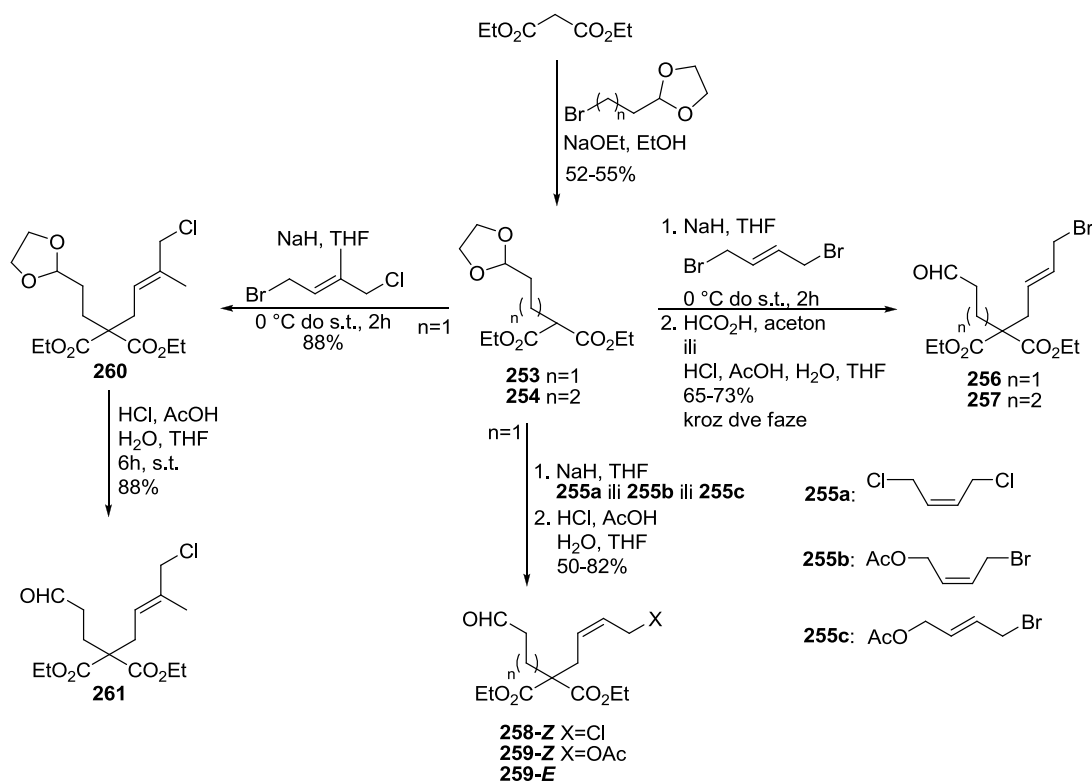
Na osnovu ohrabrujućih rezultata preliminarnih eksperimenata, sintetisani su različiti prekursori, kako bi se detaljnije ispitali mogućnosti i ograničenja reakcije ciklizacije (*Shema 75*). Nakon ozonizacije cikloalkena,¹¹⁹ alil-alkoholni fragment je uveden u molekul Horner-Wadsworth-Emmons-ovom reakcijom, za kojom sledi redukcija pomoću diizobutil-aluminijum-hidrida i dobijeni su alil-alkoholi **248** i **249**, koji su lako prevedeni u alil-acetatne prekursore za ciklizaciju **241** i **251**. Alil-bromidni prekursori za ciklizaciju **238** i **250** sintetisani su prevođenjem alilnih alkohola **248** i **249** u mezilate, supstitucijom mezilata pomoću litijum-bromida i kiselom hidrolizom dimetil-acetala u tetrahidrofuranu kao korastvaraču. Regioizomerni prekursor za ciklizaciju **252** sintetisan je na sličan način, polazeći od cikloheksena, pri čemu je sekundarni alil-alkoholni fragment uveden adicijom vinil-magnezijum-bromida na aldehidnu grupu.



Shema 75

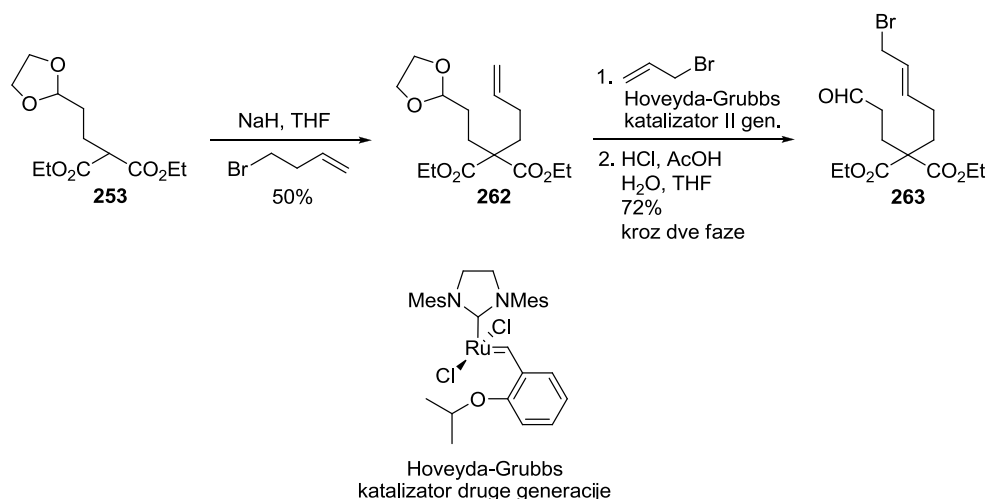
Neki od supstrata za 5-egzo- i 6-egzo-karbociklizacije dobijeni su dvostrukim alkilovanjem dietil-malonata (*Shema 77*). Nakon monoalkilovanja dietil-malonata odgovarajućim bromalkil-dioksolanom, sledilo je drugo alkilovanje 1,4-

difunkcionalizovanim-but-2-enima u prisustvu natrijum-hidrida kao baze, a nakon hidrolize dioksolanske zaštitne grupe dobijeni su prekursori za ciklizacije **256-259** i **261**.



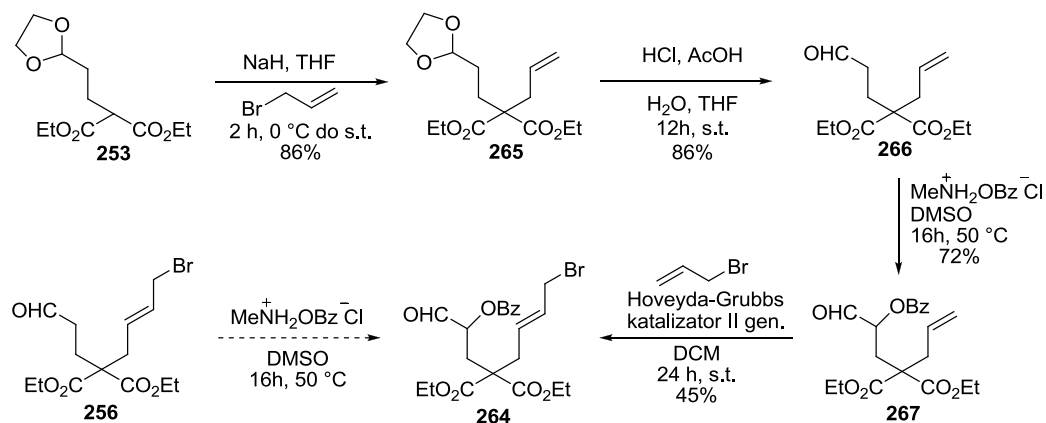
Shema 76

Kao sintetički ekvivalent hemijski reaktivnog alil-bromidnog strukturnog fragmenta, može se koristiti hemijski inertniji terminalni alken, koji se u pretposljednem koraku (dakle, na samom kraju sintetičke sekvence)¹²⁰ može prevesti u alilni halogenid ukrštenom olefinском metatezom pomoću Hoveyda-Grubbs-ovog katalizatora druge generacije (Shema 77).



Shema 77

Ovo se pokazalo kao dobra taktika za sintezu prekursora **264**, koji poseduje α -benzoiloksi grupu (*Shema 78*). Nakon alkilovanja jedinjenja **253** alil-bromidom i deprotekcije aldehidne grupe hidrolizom dioksolana, prvo je uvedena α -benzoiloksi grupa,¹²¹ a tek potom je uvedena alil-bromidna strukturna jedinica ukrštenom metatezom. Time je izbegnuto dugotrajno zagrevanje alil-bromidnog supstrata **256** u prisustvu navedenog reagensa za α -funkcionalizaciju, koje bi bilo neophodno da je za sintezu prekursora **270** bio odabran pokušaj direktnog α -benzoiloksilovanja jedinjenja **256**.



Shema 78

3.1.2. Ciklizacije prekursora

Alilni-bromidi i alilni-hloridi tretirani su katalitičkom količinom (5 mol%) *tetrakis*(trifenilfosfino)paladijuma(0) i katalitičkom količinom (40 mol%) pirolidina u

prisustvu jednog ekvivalenta trietilamina kao baze u tetrahidrofuranu na sobnoj temperaturi (uslovi **A**). Kako se u reakciji ciklizacije oslobađa jedan ekvivalent halogenovodonika, u reakcionoj smesi mora biti prisutan najmanje jedan ekvivalent baze, kako bi slobodan elektronski par azota sekundarnog amina (organokatalizatora) ostao neprotonovan i sposoban da kao nukleofil reaguje sa aldehidnom grupom. Treba napomenuti da se kao baza može koristiti stehiometrijska količina tercijarnog amina (npr. trietilamin) ili višak sekundarnog amina, koji ujedno ima ulogu i reaktanta u reakciji građenja enamina i regulatora kiselosti sredine. Alilni-acetati tretirani su katalitičkom količinom (5 mol%) *tetrakis*(trifenilfosfino)paladijuma(0), koji je generisan *in situ* iz Pd(OAc)₂ (5 mol%) i PPh₃ (20 mol%) i katalitičkom količinom (40 mol%) pirolidina u dimetil-sulfoksidu kao rastvaraču na sobnoj temperaturi (uslovi **B**). Za razliku od ciklizacije alil-bromida, ciklizacijom alilnih-acetata oslobađa se sirćetna kiselina koja je slaba kiselina, tako da nema potrebe za puferisanjem sredine dodatkom tercijarne aminske baze.

Podvrgnuti reakcionim uslovima (**A** ili **B**) za ciklizaciju, svi navedeni prekursori su dali željene vinilciklopentan- ili vinilcikloheksan-karbaldehide u zadovoljavajućim prinosima i umerenom dijastereoselektivnošću (*Tabela 1*). Prekursor **252**, regioizomer alil-acetata **241**, dao je isti proizvod **239** u nešto nižem prinosu i sa mnogo nižom dijastereoselektivnošću (53%, *trans* : *cis* = 2 / 1) nego prekursor **241** koji je dao proizvod ciklizacije **239** u prinosu od 63% i odnosom dijastereoizomera *trans* : *cis* = 10 / 1 (stavke 2 i 3). Reakcija ciklizacije malonskog derivata **256** bila je veoma brza i završila se za nekoliko minuta, što ukazuje na jak, pozitivan Thorpe-Ingold-ov efekat prilikom ciklizacije (stavka 4). Pokazalo se da geometrija dvostruke veze nije bitno uticala na brzinu i stereoselektivnost hemijske reakcije (uporediti stavke 4 i 5), kao i to da pored alil-bromida i alil-hloridi mogu biti supstrati za reakciju. Alilni acetati **259-E** i **259-Z** su inferiorniji supstrati nego analogni alilni halogenidi (uporediti stavku 6 i stavku 4). Ciklizacije supstrata sa metil-supstutuisanom dvostrukom vezom takođe su moguće (stavka 7), pri čemu nastaju proizvodi sa izopropenilnom grupom, što je od izuzetne važnosti s obzirom na to da je izopropenil-grupa čest strukturni motiv u prirodnim proizvodima. Ciklizacija α -benzoiloksi prekursora **264** bila je nešto manje efikasna i odigrala se gotovo bez dijastereoselektivnosti (stavka 8).

Tabela 1 Kooperativno katalizovane 5-egzo i 6-egzo-karbociklizacije

stavka	prekursor	uslovi ^a	proizvod	prinos ^b trans/cis	stavka	prekursor	uslovi ^a	proizvod	prinos ^b trans/cis
1		A		72% ^c 11/1	9		A		60% ^c 7/1
2		B		63% ^c 10/1	10		B		65% 10/1
3		B		53% 2/1	11		A		88% 10/1
4		A		75% 13/1	12		A		52% 12/1
5		A		88% 7/1	13		A		0%
6		B		14%	14		A		0%
		B		25%					
7		A		67% 8/1					
8		A		36% 1/1					

^auslovi A: Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), pirolidin (40 mol %)
Et₃N (1 ekv.), THF, s.t.

uslovi B: Pd(OAc)₂ (5 mol %), PPh₃ (20 mol %)
pirolidin (40 mol %), DMSO, s.t..

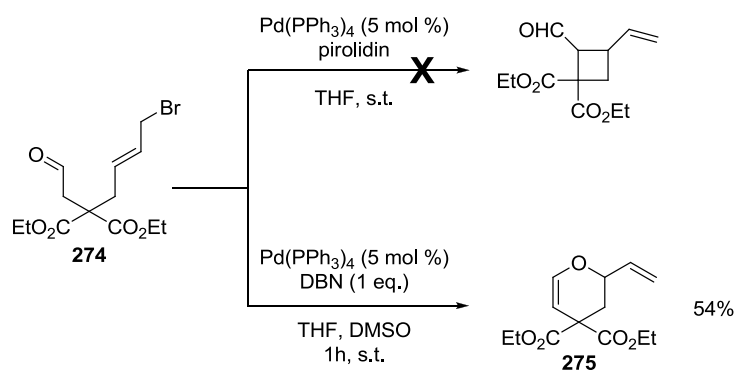
^b prinosi izolovanih jedinjenja

^c izolovani kao alkoholi, nakon redukcije sa NaBH₄

Međutim, obe ove stavke (7 i 8) su veoma važne: iz njih može zaključiti da sterno nagomilani supstrati, koji na reakcionim centrima (aldehidnom i alil-halogenidnom)

poseduju supstituent, mogu da ciklizuju. Ovom metodom ciklizacije moguće je zatvaranje cikloheksanskih prstenova, bilo da su prekursori alilni-bromidi **250** (stavka 9) ili alilni-acetati **251** (stavka 10). Supstituisani supstrati uspešno podležu 6-*egzo*-ciklizacijama (stavka 11), a položaj supstituenata nije od velikog značaja za ishod reakcije (stavka 12). Nažalost, 3-*egzo*- i 7-*egzo*-ciklizacije i zatvaranje tročlanog i sedmočlanog prstena nije bilo moguće ostvariti pod navedenim reakcionim uslovima (stavke 13 i 14).

Prilikom pokušaja zatvaranja četvoročlanog prstena ciklizacijom aldehida **274**¹²² pod standardnim reakcionim uslovima nije se desila očekivana 4-*egzo*-karbociklizacija (*Shema 79*), već se umesto nje odigrala interesantna 6-*egzo*-heterociklizacija enola aldehida¹²³ i nastao je proizvod *O*-alkilovanja, dihidropiran **275**. Upotreba DBN (umesto pirolidina) kao baze povisila je prinos reakcije.

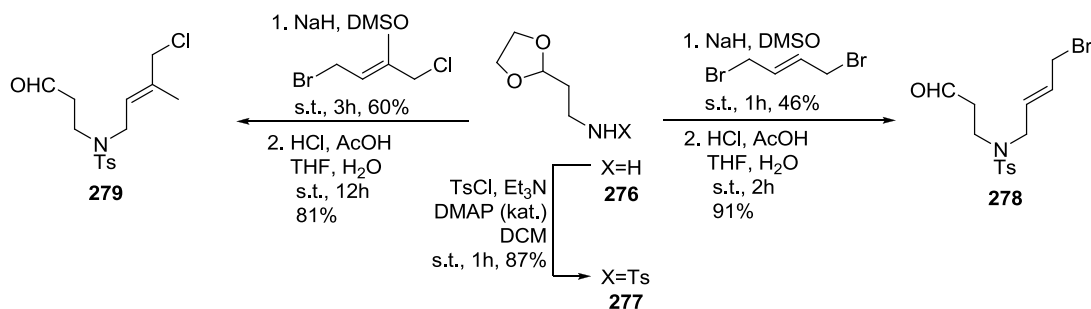


Shema 79

3.2. Heterociklizacije

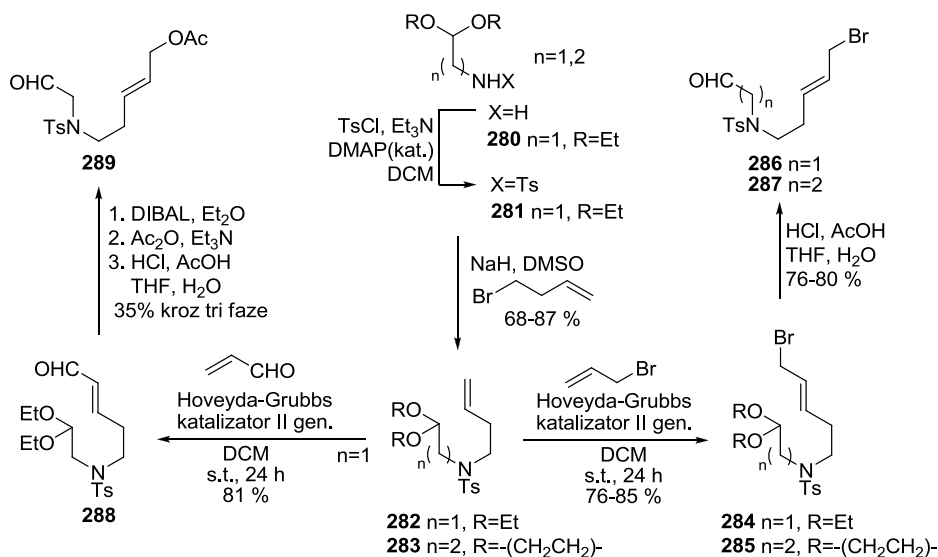
3.2.1. Sinteza prekursora

Nakon uspešnih eksperimenata zatvaranja petočlanih i šestočlanih karbocikličnih prstenova, sintetisani su različiti prekursori kako bi se ispitala mogućnost dobijanja heterocikličnih prstenova kooperativnom katalizom pomoću sekundarnog amina i kompleksa paladijuma. Nakon tozilovanja primarnog amina **276**, izvršeno je *N*-alkilovanje pomoću 1,4-difunkcionalizovanih but-2-ena, upotrebom dimsil-anjona kao baze (*Shema 80*). Kiselom hidrolizom oslobođena je aldehidna grupa i dobijeni su prekursori za heterociklizaciju **278** i **279**.



Shema 80

Alternativni pristup sintezi prekursora za heterociklizacije oslanjao se na ukrštenu olefinsku metatezu kao način uvođenja alil-grupe u molekul. Nakon tozilovanja primarnih amina **276** i **280**, izvršeno je *N*-alkilovanje benzensulfonamidnih anjona pomoću homoalil-bromida u prisustvu dimsil-anjona kao baze (Shema 81). Ukrštenom olefinskom metatezom terminalnih alkena **282** i **283** sa alil-bromidom, za kojim sledi oslobađanje aldehydne grupe hidrolizom acetala/dioksolana, dobijeni su alil-bromidni prekursori za *N*-heterociklizacije **286** i **287**. Alil-acetatni prekursor **289** dobijen je olefinskom metatezom terminalnog alkena **282** sa akroleinom za kojim sledi redukcija do alil-alkohola, njegovo acetilovanje i deprotekcija aldehydne grupe.



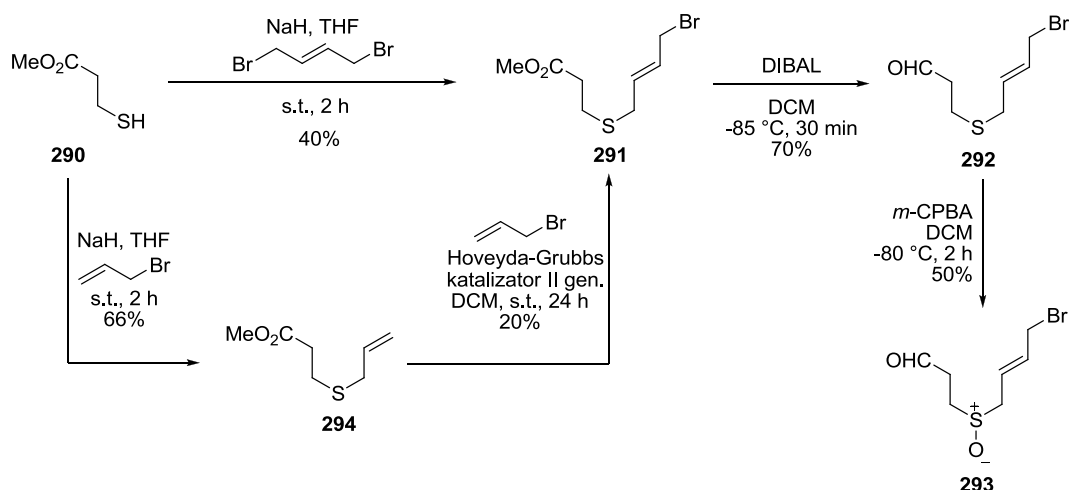
Shema 81

Ovakav zaobilazni put sinteze prekursora **289** bio je neophodan jer je reakcijom terminalnog alkena **282** sa alil-acetatom dobijen proizvod ukrštene olefinske metateze u

veoma niskom prinosu (manje od 10%), dok reakcijom ukrštene olefinske metateze terminalnog alkena **282** sa alil-alkoholom uopšte nije došlo do formiranja proizvoda.

Testirana je upotreba i *tert*-butiloksikarbonil-grupe (Boc-grupe) kao zaštitne grupe za amin, čija je prednost lako uklanjanje. Međutim, tozil-grupa se pokazala kao bolja zaštitna grupa od karbamatne jer u NMR spektrima tozil-protetovanih derivata nije bilo komplikacija koji potiču od rotamera. Pored toga, tozil-derivati su lakše *N*-alkilovani nego karbamati i daju proizvode *N*-alkilovanja u višim prinosima. Takođe, tozil-grupa je, za razliku od karbamatne, bila stabilna pod uslovima uklanjanja dioksolana (acetala) u poslednjem koraku kada se oslobađa aldehid. Treba naglasiti da su inicijalni pokušaji sinteze prekursora sukcesivnim *N*-alkilovanjem benzensulfonamida različitim alkil-bromidima bili skopčani sa problemom polialkilovanja. Navedeni put sinteze prekursora nije bio zadovoljavajući usled nastajanja smesa proizvoda, teškog odvajanja kao i niskih prinosa u reakcijama.

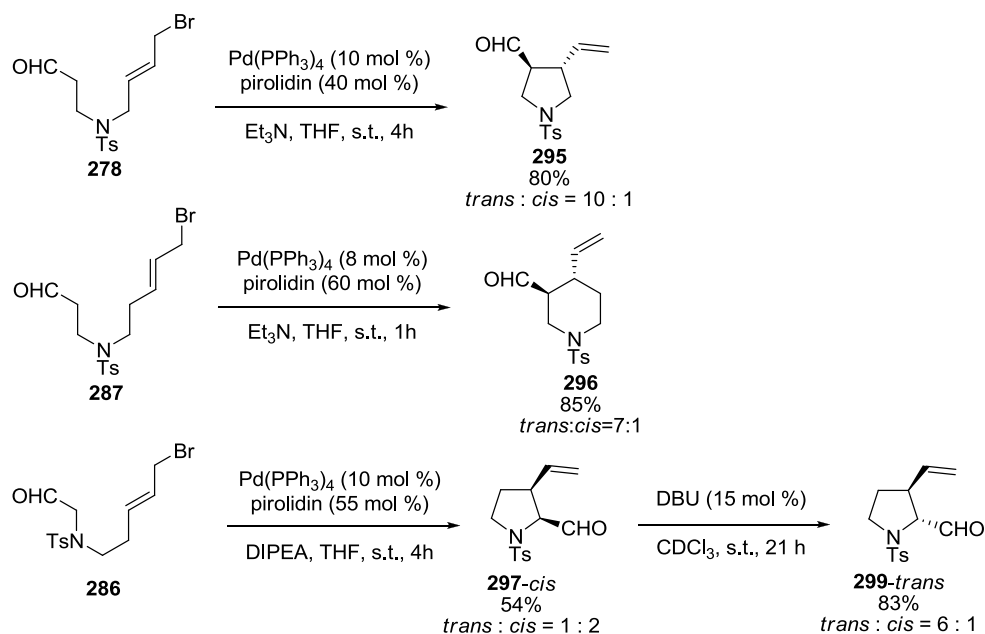
U cilju ispitivanja mogućnosti i ograničenja reakcije ciklizacije sintetisani su i tioetarski i sulfoksidni prekursori (*Shema* 82). Alkilovanjem metil-3-merkaptopropionata **290** 1,4-dibrombut-2-enom, upotrebom natrijum-hidrida kao baze, u degaziranom tetrahidrofuranu, dobijen je metil-estar **291** u prinosu od 40%. Pretpostavljeno je da je supstitucija oba alilna-bromida izrazito nukleofilnim tiolatnim anjonom (formiranje dimera) razlog niskog prinosa, iako je reakcija izvedena inverznim dodavanjem – ukapavanjem tiolatnog anjona u rastvor dibromida prisutnog u višku. Iz tih razloga je proban alternativni put sinteze metil-estra **291**. Metil-3-merkaptopropionat **290** alkilovan je alil-bromidom i rezultujući terminalni alken **294** podvrgnut reakciji ukrštene olefinske metateze sa alil-bromidom. Međutim, ovaj alternativni put se nije pokazao kao bolji, jer u reakciji ukrštene metateze alkena **294** sa alil-bromidom proizvod **291** nastaje u veoma niskom prinosu - oko 20% (jedan od mogućih razloga je nekompatibilnost rutenijumskog katalizatora sa tioetarskim supstratom). Metil-estar **291** je dalje redukovano diizobutilaluminijum-hidridom, u metilen-hloridu, na sniženoj temperaturi, dajući tioetarski prekursor za ciklizaciju **292**. Aldehid **292**, koji je izuzetno nestabilan i korišćen u daljem radu odmah po izolovanju, oksidovan je pomoću *m*-CPBA na niskoj temperaturi do sulfoksidnog prekursora za ciklizaciju **293**.



Shema 82

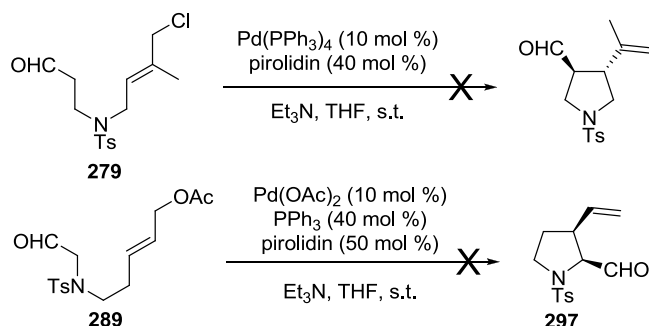
3.2.2. Ciklizacije prekursora

Kao i u karbocikličnoj seriji, ciklizacije su vršene tako što je aldehid tretiran katalitičkom količinom *tetrakis*(trifenilfosfino)paladijuma(0) i katalitičkom količinom pirolidina u prisustvu jednog ekvivalenta tercijarne aminske baze, u tetrahidrofuranu, na sobnoj temperaturi (Shema 83). Pod reakcionim uslovima za ciklizaciju, iz odgovarajućih prekursora došlo je do formiranja pirolidinskih (**295** i **297**) i piperidinskih (**296**) derivata u visokim prinosima. Ciklizacijom prekursora **278** i **287** dobijaju se predominantno *trans*-proizvodi, što je utvrđeno pomoću ¹H NOESY NMR-a. Ciklizacijom prekursora **286** u prisustvu katalitičkih količina *tetrakis*(trifenilfosfino)paladijuma(0) (10 mol %) i pirolidina (40 mol %) i diizopropiletilamina (1,1 ekv.), u tetrahidrofuranu, nastaje proizvod **297** u ukupnom prinosu od 54%, kao smesa dva izomera *trans* : *cis* = 1 : 2. **297-cis** se može izomerizovati pomoću katalitičke količine DBU u termodinamički stabilniji **297-trans**. Zanimljivo je da prinos pirolidinskog proizvoda **297** i odnos *cis* i *trans* diastereoizomera zavise od tercijarne aminske baze upotrebene prilikom ciklizacije prekursora **286**. Upotrebom trietilamina kao baze nastaje jedinjenje **297** u ukupnom prinosu od 30% kao smesa diastereoizomera u odnosu *trans* : *cis* = 3 : 2, dok se upotrebom pirolidina kao baze jedinjenje **297** dobija u ukupnom prinosu od 15%.



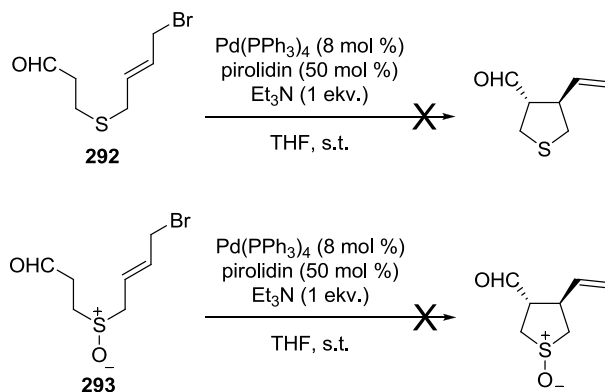
Shema 83

Pod reakcionim uslovima za ciklizaciju nije došlo do 5-egzo-ciklizacije prekursora **279**, koji poseduje metil-supstutuisanu dvostruku vezu u alil-hloridnom fragmentu (Shema 84), iako je njegov karbociklični analog **261** uspešno ciklizovao (Tabela 1, stavka 7). Sudeći po hromatografiji na tankom sloju, prilikom pokušaja ciklizacije prekursora **279** nije došlo ni do kakve promene, a nakon 15 h na sobnoj temperaturi reakcija je prekinuta i izolovano je samo polazno jedinjenje **279**. Podvrgavanjem prekursora **289** reakcionim uslovima za ciklizaciju, došlo je do potpunog razlaganja polaznog materijala, bez nastanka ikakvog definisanog proizvoda.



Shema 84

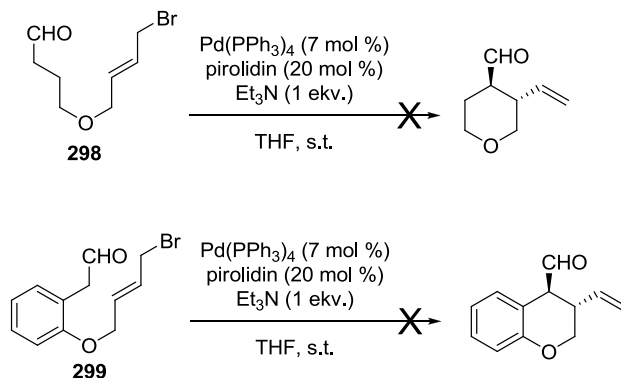
Kada su prekursori koji sadrže atom sumpora, **292** i **293**, podvrgnuti uslovima za ciklizaciju došlo je do potpunog razlaganja polaznog materijala, bez nastanka ikakvog definisanog proizvoda (*Shema 85*).



Shema 85

Kontrolni eksperimenti su pokazali da dolazi do dekompozicije oba prekursora u baznoj sredini. Dodatkom pirolidina (50 mol %) i trietilamina (1 ekv.), bez dodatka kompleksa paladijuma, u rastvor bilo kog od ova dva prekursora u tetrahidrofuranu, na sobnoj temperaturi dolazi do potpunog nestanka polaznog materijala (praćeno tankoslojnom hromatografijom) u roku od 5 min.

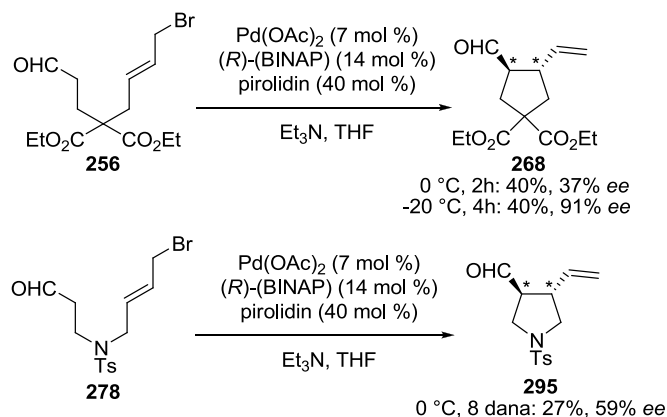
Ispitana je i mogućnost ciklizacije prekursora koji sadrže atom kiseonika i zatvaranja šestočlanih prstenova. Sintetisani su etarski prekursori **298**¹²⁴ i **299**¹²⁵ koji pod prikazanim uslovima (*Shema 86*) ne podležu 6-egzo-ciklizaciji. U oba slučaja se, po dodatku katalizatora u reakcionu smesu, odigravala postepena degradacija polaznog materijala tokom 20 h reakcije, bez formiranja definisanog proizvoda.



Shema 86

3.3. Katalitička asimetrična ciklizacija

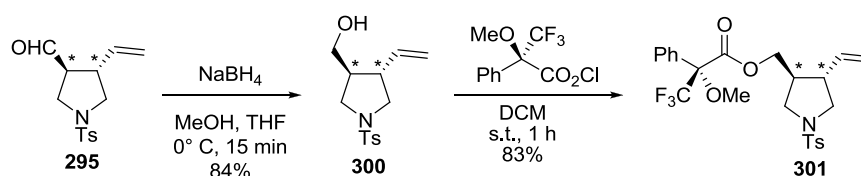
Ciklizacijom i stvaranjem nove veze ugljenik-ugljenik nastaju dva asimetrična centra. Naredni logičan korak bio je ispitati mogućnost izvođenja ciklizacije kao katalitičke asimetrične reakcije. Inicijalna pretraga hiralnih organokatalizatora pokazala je da neki od njih uopšte ne katalizuju reakciju ciklizacije (MacMillan-ov katalizator, (*S*)-prolin, (*S*)-2-difenil-prolinol), ili ne dovode do asimetrične indukcije ((*S*)-2-metoksimetil-pirolidin). Bolji rezultati su postignuti kada je uloga asimetričnog induktora poverena kompleksu prelaznog metala. Reakcijom ciklizacije jedinjenja **256**, katalizovanom Pd[(*R*)-(+)-BINAP] kompleksom, generisanim *in situ* iz Pd(OAc)₂ (7 mol %) i (*R*)-(+)-BINAP (14 mol %), nakon 2 h na 0 °C nastaje proizvod **268** u prinosu od 40% i sa enantiomernim viškom od 37% *ee* (Shema 87). Optička čistoća proizvoda **268** određena je gasnom hromatografijom na hiralnoj koloni. Izvođenjem reakcije na nižoj temperaturi (-20 °C), nakon 4 h dobija se proizvod **268** u identičnom prinosu od 40% i sa višim stepenom optičke čistoće (91% *ee*). Upotrebom istog katalitičkog sistema, na 0 °C prekursor **278** dao je optički obogaćeni pirolidinski derivat **295** u skromnom prinosu od 27% i sa enantiomernim viškom od 59% *ee*. Kako je reakcija ciklizacije prekursora **278** na 0 °C trajala osam dana, ista reakcija nije izvođena na nižoj temperaturi (ispod nule), jer bi trajala nepraktično dugo.



Shema 87

Optička čistoća proizvoda **295** određena je tako što je aldehid redukovano natrijum-borhidridom do alkohola **300** (Shema 88), a dobijeni alkohol je zatim derivatizovan hiralnom Mosher-ovom kiselinom, (*R*)-(+)-MTPA. Na osnovu NMR spektara (¹H NMR,

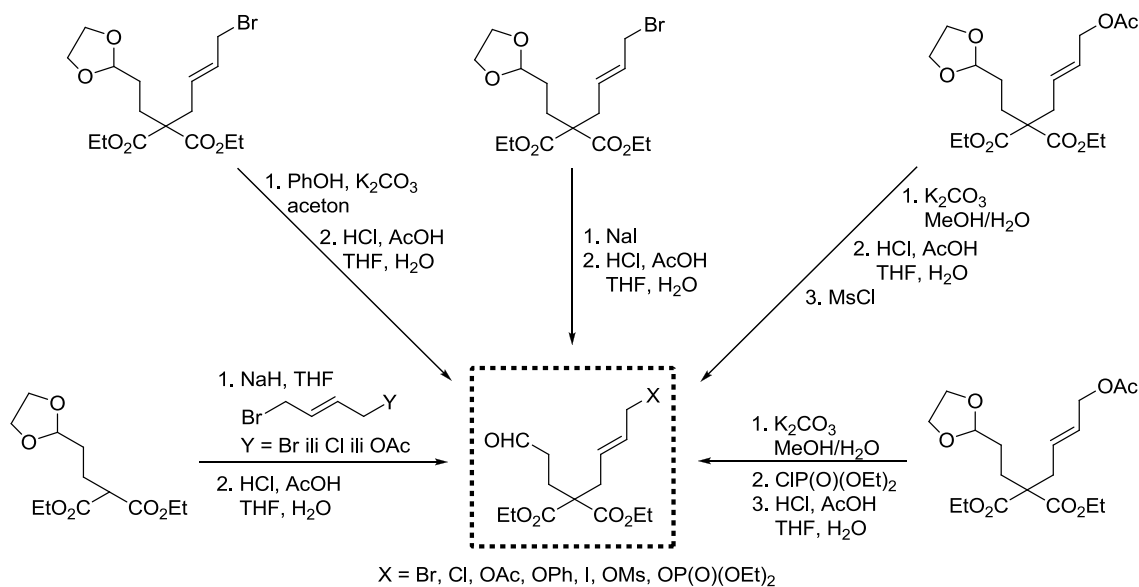
^{13}C NMR i ^{19}F NMR) dijastereomernih Mosher-ovih estara **301** određen je odnos enantiomera optički obogaćenog aldehida **295**.



Shema 88

Usled činjenice da se optička čistoća proizvoda **268** može odrediti na jednostavan način - gasnom hromatografijom na hiraloj koloni (a uzimajući u obzir i da je ahiralna ciklizacija prekursora **256** katalizovana $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ veoma brza i traje svega nekoliko minuta) za dalje optimizacije asimetrične katalitičke ciklizacije kao model je odabrana reakcija nastajanja proizvoda **268**.

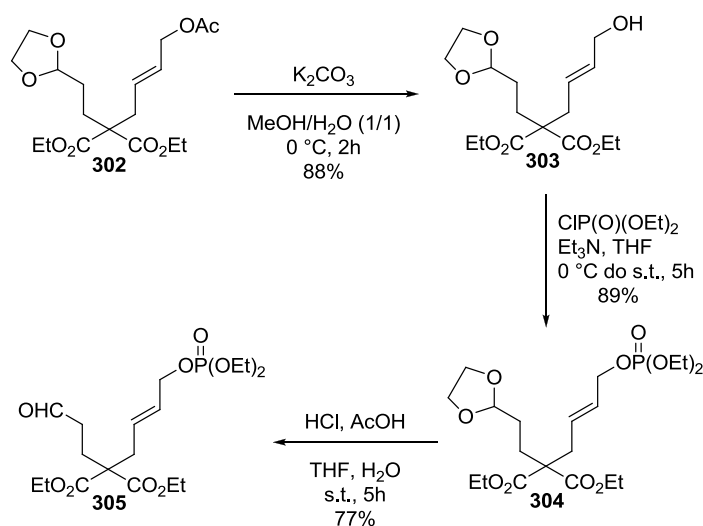
Kako bi se ispitao efekat odlazeće grupe sintetisani su prekursori čijom ciklizacijom bi kao proizvod nastao **268**, a koji poseduju različitu odlazeću grupu: bromid, hlorid, acetat, fenoksid, jodid, mezilat i fosfat (Shema 89).



Shema 89

Pod uslovima za ciklizaciju katalizovanom $\text{Pd}[(R)\text{-}(+)\text{-BINAP}]$ kompleksom prekursor sa fenoksidnom odlazećom grupom nije podlegao ciklizaciji, mezilat se pokazao kao nestabilan pod baznim reakcionim uslovima, a jodid je ciklizovao u niskom prinosu i bez

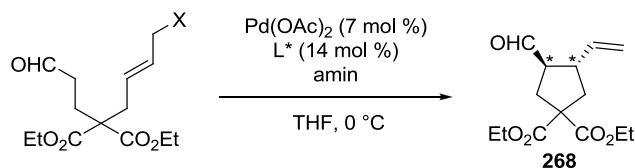
asimetrične indukcije, pa su stoga navedeni supstrati isključeni iz daljeg istraživanja. Zato su u narednim eksperimentima kao supstrati za asimetričnu ciklizaciju korišćeni **256** (alilni-bromid), **258-E** (alilni-hlorid), **259-Z** (alilni-acetat) čije je dobijanje već opisano u prethodnom delu teksta i alilni-fosfat **305**, čija je sinteza detaljnije prikazana *Shemom 90*. Nakon selektivne hidrolize acetata **302** kalijum-karbonatom u vodenom metanolu, nastali alilni alkohol **303** je esterifikovan pomoću dietil-hlorfosfata, posle čega je željeni aldehidni prekursor **305** dobijen kiselim hidrolizom dioksolanskog fosfata **304**. Treba napomenuti da je uvođenje alil-fosfatne grupe moguće ostvariti i ukrštenom olefinskom metatezom odgovarajućeg terminalnog alkena sa alil-dietil-fosfatom.



Shema 90

Dalja optimizacija uslova katalitičke asimetrične ciklizacije podrazumevala je upotrebu različitih rastvarača (tetrahidrofur, acetonitril, *N,N*-dimetilformamid, dimetil-sulfoksid, nitrometan, *N*-metilpirolidon), sekundarnih amina (pirolidin, dimetilamin, dietilamin, dicikloheksilamin, di*iz*opropilamin, heksametildislazan, cikloheksilmetilamin, difenilamin, fenilmetilamin, kao i hiralni amini izvedeni iz prolina – metoksimetil-pirolidin, difenil-prolinol i TMS-etar difenil-prolinola) i hiralnih liganada (pored BINAP i aksijalno hiralnih liganada pomenutih u tekstu testirani su BOX i ferocenski fosfinski ligandi). Odabrani rezultati su prikazani u *Tabeli 2*.

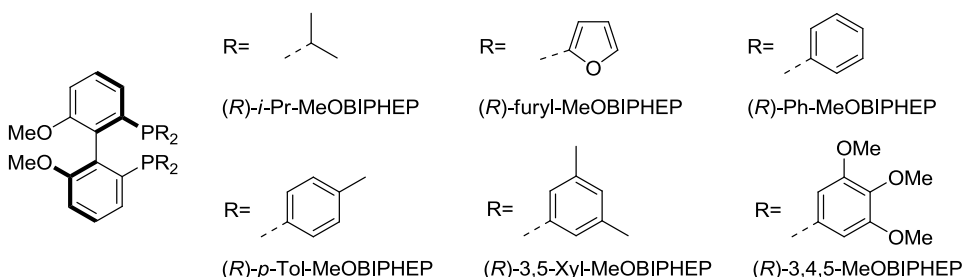
Tabela 2. Optimizacija katalitičke asimetrične ciklizacije



stavka	prekursor	X	L*	amin (ekv.)	prinos	optička čistoća	trans : cis
1 ^a	259-Z	OAc	(<i>R</i>)-BINAP	pirolidin (2 ekv.)	47%	52% ee	8 : 1
2	256	Br	(<i>R</i>)-BINAP	pirolidin (2 ekv.)	40%	38% ee	99 : 1
3	256	Br	(<i>R</i>)-BINAP	CyNHMe (5 ekv.)	36%	90% ee	5 : 1
4	258-E	Cl	(<i>R</i>)-BINAP	pirolidin (5 ekv.)	55%	82% ee	7 : 1
5	258-E	Cl	(<i>R</i>)-BINAP	CyNHMe (5 ekv.)	67%	80% ee	14 : 1
6	305	OP(O)(OEt) ₂	(<i>R</i>)-BINAP	pirolidin (2 ekv.)	33%	94% ee	12 : 1
7 ^b	305	OP(O)(OEt) ₂	(<i>R</i>)- <i>i</i> -Pr-MeOBIPHEP	CyNHMe (5 ekv.)	56%	64% ee	7,1 : 1
8 ^b	305	OP(O)(OEt) ₂	(<i>R</i>)-Furyl-MeOBIPHEP	CyNHMe (5 ekv.)	35%	92% ee	5,4 : 1
9^b	305	OP(O)(OEt)₂	(<i>R</i>)-Ph-MeOBIPHEP	CyNHMe (5 ekv.)	76%	> 98% ee	7,4 : 1
10 ^b	305	OP(O)(OEt) ₂	(<i>R</i>)- <i>p</i> -Tol-MeOBIPHEP	CyNHMe (5 ekv.)	60%	> 98% ee	7,6 : 1
11 ^b	305	OP(O)(OEt) ₂	(<i>R</i>)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP	CyNHMe (5 ekv.)	71%	91% ee	8,5 : 1
12 ^b	305	OP(O)(OEt) ₂	(<i>R</i>)-3,4,5-MeOBIPHEP	CyNHMe (5 ekv.)	67%	62% ee	9 : 1

^a rastvarač je DMSO. Ukoliko je rastvarač THF, prinos proizvoda je manji od 10%.

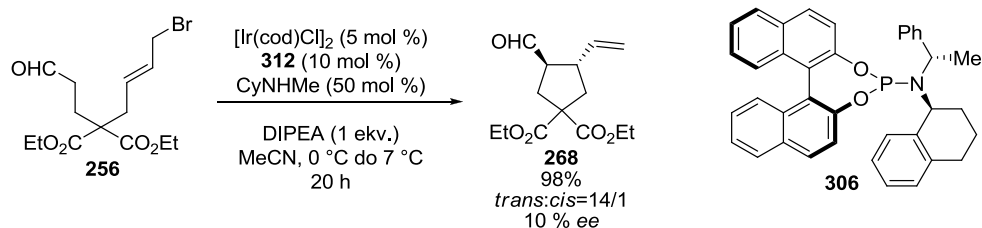
^b 1 h na 0 °C, potom 20 h na 7 °C.



Kao najbolji rastvarač se pokazao tetrahidrofuran, s tim što se reakcija ciklizacije alilnih-acetata mora izvoditi u dimetil-sulfoksidu, u protivnom proizvod ciklizacije nastaje u veoma niskom prinosu (stavka 1). Upotreba velikog viška sekundarnog amina (koji tada ima ulogu i organokatalizatora i baze) umesto stehiometrijske količine tercijarne aminske baze i katalitičke količine sekundarnog amina pokazala se kao bolja varijanta, jer se na taj način postiže potpunija konverzija polaznog materijala, reakcija je brža i proizvod ciklizacije nastaje u višem prinosu. Kada se umesto pirolidina upotrebi *N*-cikloheksilmetilamin, sterno voluminozniji i nesimetričan amin, postižu se bolji prinosi (uporediti stavke 4 i 5) ili nastaje proizvod više optičke čistoće (uporediti stavke 2 i 3). Pretpostavka je da sterno voluminozniji sekundarni amin teže stupa u sporedne reakcije (supstitucije i kvaternizacije) na alilnom delu molekula, usled čega je prinos proizvoda

ciklizacije viši. Takođe, formiranje enamina nastalog iz nesimetričnog (voluminoznijeg) sekundarnog amina ima za posledicu veću razliku u energijama između dijastereomernih prelaznih stanja kada se nagradi π -alil-paladijumov kompleks sa hiralnim ligandima na paladijumu, čime se ostvaruje i bolja enantioselektivnost. Fosfatna odlazeća grupa pokazala se kao bolja od bromidne, dajući proizvode više optičke čistoće (uporediti stavke 6 i 2). Pretpostavka je, da ukoliko je u prekursoru prisutna bolja odlazeća grupa (fosfat), π -alil-paladijumov kompleks nastaje brže, kontakt η^3 ugljeničnog fragmenta i kompleksa paladijuma je prisniji pri čemu se i stereochemijska informacija sa hiralnih liganada lakše prenosi na supstrat/proizvod. Testirani su različiti aksijalno hiralni MeOBIPHEP ligandi, i najviši stepen asimetrične indukcije (viši od 98% *ee*) postignut je upotrebom hiralnog Ph-MeOBIPHEP liganda u tetrahidrofuranu kao rastvaraču, pri čemu je *N*-cikloheksilmetilamin bio organokatalizator, a odlazeće grupa fosfat (stavka 9).

Tokom ovog istraživanja u literaturi je publikovan rad na temu asimetričnog alilovanja enamina katalizovanog kompleksima iridijuma.¹²⁶ Međutim, primenom ovih uslova na naš karbociklični sistem nije došlo do efikasnog nametanja asimetrične indukcije (nastajali su proizvodi sa 7% *ee* do 20% *ee*). Pokušane su i heterociklizacije sintetisanih prekursora (**278**, **279**, **286**, **287**, **289** i **293**) primenom ovih uslova – u zavisnosti od supstrata do ciklizacije ili nije došlo, ili je proizvod ciklizacije nastajao samo u tragovima (manje od 5%, na osnovu tankoslojne hromatografije, pa nije ni izolovan). U cilju poboljšanja enantioselektivnosti sintetisan je voluminozniji fosforamiditni ligand **306**. Međutim, čak i pod ovakvim modifikovanim rekcionim uslovima, enantioselektivnost reakcije je bila niska, ali je zato prinos bio skoro kvantitativan (*Shema 91*).



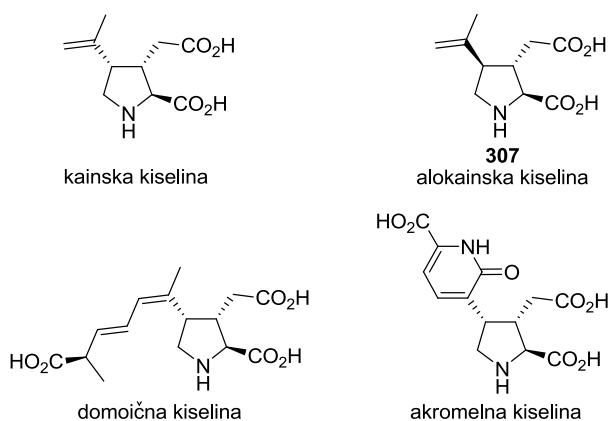
Shema 91

3.4. Ciklizacija kontrolisana supstratom – sinteza alokainata

Stereoselektivni ishod reakcije ciklizacije kooperativno katalizovane kompleksom paladijuma i sekundarnim aminom ukazuje na to da se reakcija odigrava preko

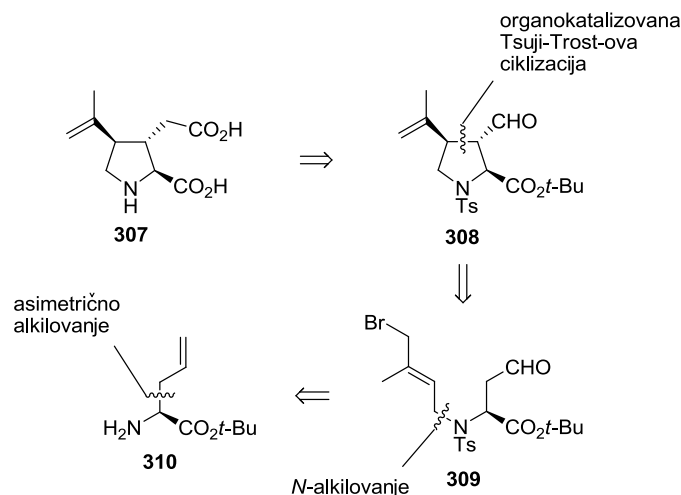
organizovanog prelaznog stanja, gde se stereochemijska informacija sa reaktanata prenosi na proizvod. Zbog toga smo odlučili da ispitamo mogućnost supstratom kontrolisane organokatalizovane Tsuji-Trost-ove ciklizacije, u kojoj bi se supstrat koji poseduje jedan stereocentar transformisao u ciklični proizvod koji poseduje tri stereocentra definisane apsolutne konfiguracije. Na taj način bi stereocentar prisutan u supstratu od samog početka dirigovao apsolutnu (i relativnu) konfiguraciju dva nova stereocentra koja nastaju ciklizacijom. Odlučeno je da se ovaj koncept ispita na primeru stereoselektivne totalne sinteze (+)-alokainske kiseline **307** i njenih analoga.

Alokainska kiselina **307** pripada kainoidima, grupi aminokiselina rasprostranjenih u prirodi, koje ne ulaze u sastav proteina (*Shema 92*).¹²⁷ Ta grupa prirodnih proizvoda, u koju spadaju i kainska, domoična i akromelna kiselina, poseduje izraženu neuroekscitatornu, anthelmintičku i insekticidnu aktivnost.¹²⁸



Shema 92

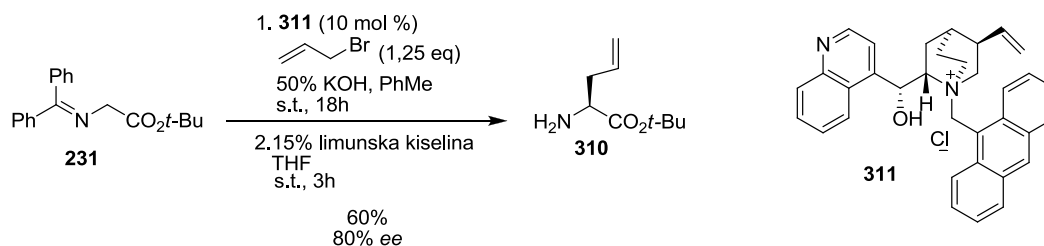
Zbog interesantne biološke aktivnosti alokainske kiseline i njene specifične kompleksne strukture - trisupstituisanog pirolidinskog prstena sa tri uzastopna stereocentra definisane apsolutne konfiguracije - struktura alokainske kiseline predstavlja izazov u organskoj sintezi. Do sada je objavljeno četrnaest enantioselektivnih¹²⁹ i pet racemskih¹³⁰ totalnih sinteza alokainske kiseline. Na *Shemi 93* prikazana je naša retrosintetička analiza alokainske kiseline, koja se zasniva na organokatalizovanoj Tsuji-Trost-ovoj ciklizaciji kao ključnom koraku:



Shema 93

Naša retrosintetička analiza zasniva se na pretpostavci da je alokainsku kiselinu **307** moguće dobiti iz aldehida **308**. Ovo jedinjenje trebalo bi da nastane organokatalizovanom Tsuji-Trost-ovom ciklizacijom alilnog-bromida **309**. Aldehid **309** mogao bi nastati *N*-alkilovanjem aldehidnog prekursora izvedenog iz *tert*-butil- alilglicina **310**, poznatog jedinjenja, dobijenog asimetričnim alilovanjem.

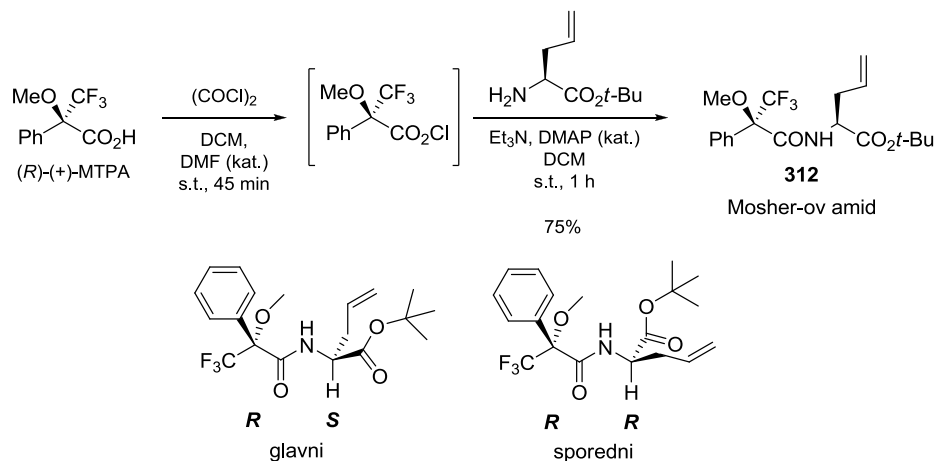
Shodno opisanoj retrosintetičkoj analizi, prva faza u sintezi alokainske kiseline **307** i njenog demetil derivata bila je asimetrično alilovanje glicinskog imina **231**¹³¹ alilbromidom u dvofaznom sistemu u prisustvu hiralnog međufaznog katalizatora **311**¹³², nakon koje je usledila kisela hidroliza benzofenonskog imina do amina (Shema 94). Dobijeni volatilni (*S*)-(-)-*tert*-butil-alilglicinat **310** sintetisan je u ukupnom prinosu od 60% i sa enantiomernim viškom od 80% *ee*, kao što je i opisano u literaturi.¹³³



Shema 94

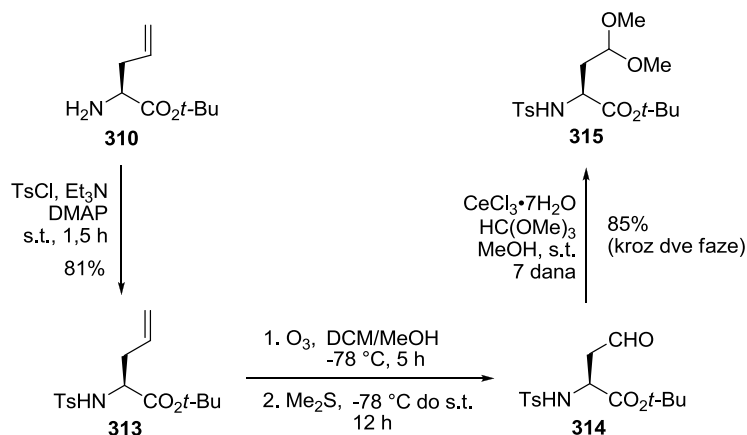
Optička čistoća (*S*)-(-)-*tert*-butil-alilglicinata **310** određena je na osnovu odnosa pojedinih signala u ¹H NMR spektru diastereoizomernih Mosher-ovih amida **312**, dobijenih derivatizacijom amina **310** pomoću optički čiste Mosher-ove kiseline (*R*)-(+)-

MTPA (*Shema 95*).¹³⁴ Prevođenjem smese enantiomera amina **310** u smesu diastereoizomernih amida **312** (glavni *R,S* i sporedni *R,R*) čiji se ¹H NMR spektri razlikuju, iz odnosa integrala relevantnih signala zaključeno je da je optička čistoća amina 80% *ee*.



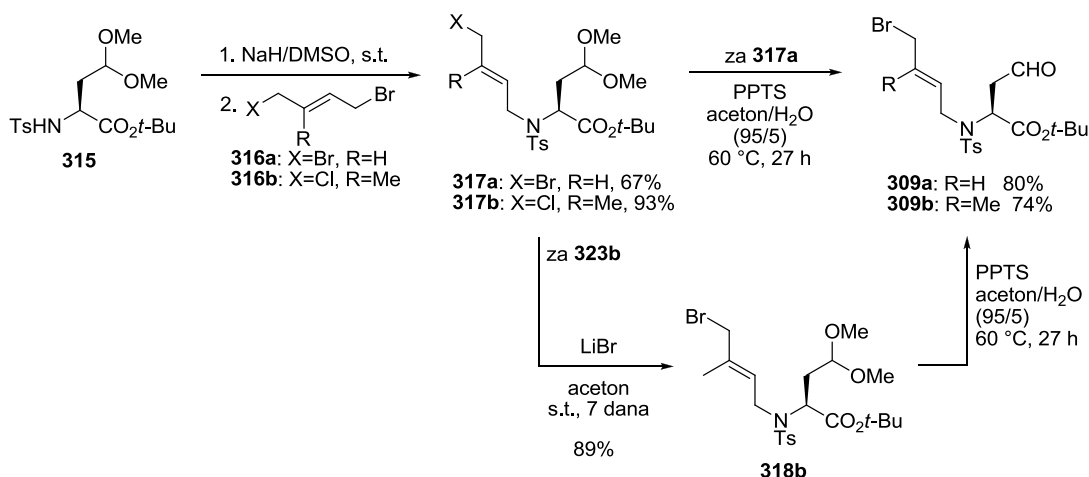
Shema 95

Isparljivi amin **310** preveden je u kristalni *N*-tozil-derivat **313** u prinosu od 81% (*Shema 96*). *N*-Tozilovani derivat **313** podvrgnut je ozonizaciji na niskoj temperaturi, nakon koje je usledila acetalizacija pomoću CeCl₃.¹³⁵ Pokušaji da se acetalizacija aldehida **314** ubrza izvođenjem reakcije na povišenoj temperaturi nisu bili uspešni. Primećena je značajna dekompozicija polaznog materijala, verovatno zbog prisustva relativno osetljive *tert*-butil-estarske grupe u substratu, bez značajnog ubrzanja same reakcije acetalizacije. Zaštićeni aldehyd **315** je, na gramskoj skali, dobijen u prinosu od 85% kroz dve faze.



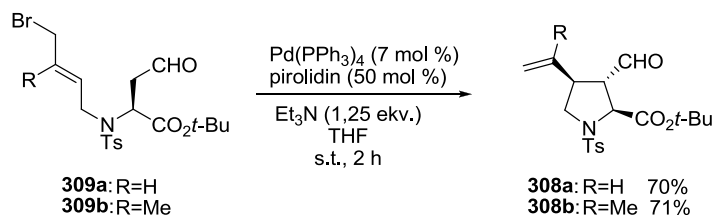
Shema 96

Za uspješno alkilovanje derivata **315** pomoću 1,4-dihalo-but-2-ena bila je neophodna inverzna adicija, odnosno sporo ukapavanje rastvora sulfonamidnog anjona u višak dihalogenida (*Shema 97*). Ukoliko se ne izvodi inverzna adicija, u slučaju 1,4-dibrom-but-2-ena (**316a**), dolazi do supstitucije oba broma azotnim nukleofilom i formiranja disulfonamidnog proizvoda (dimera). Preliminarnim eksperimentima je ustanovljeno da su alil-bromidi bolji supstrati za ciklizaciju od alil-hlorida, pa je izvedena supstitucija hlorida bromidom i **317b** je konvertovan u **318b**. Nakon selektivne deprotekcije aldehida u prisustvu *terc*-butil-estra pomoću piridinijum-*p*-toluensulfonata u vodenom acetonu na 60 °C dobijeni su prekursori za ciklizaciju **309a** (80%) i **309b** (74%). Prekursori za ciklizaciju su izuzetno osetljivi i korišćeni su u narednom koraku odmah po izolovanju.



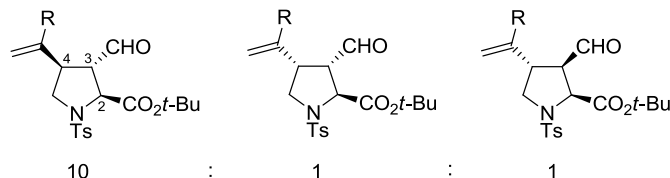
Shema 97

Tretiranjem aldehida **309a** i **309b** katalitičkim količinama *tetrakis*(trifenilfosfino)paladijuma(0) (7 mol%) i pirolidina (50 mol%), u prisustvu 1,25 ekvivalenta trietilamina kao baze, u tetrahidrofuranu, na sobnoj temperaturi, dolazi do željene reakcije ciklizacije i nastanka cikličnih aldehida **308a** i **308b** u dobrim prinosima (*Shema 98*).



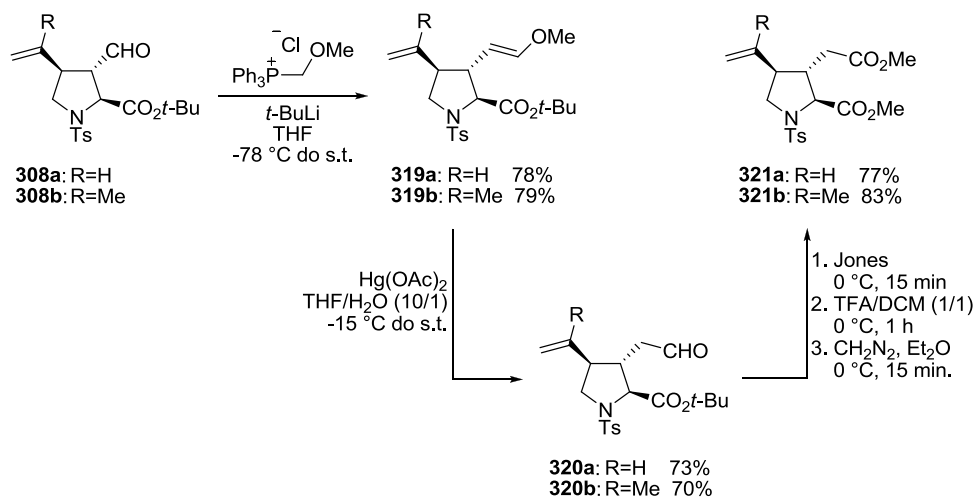
Shema 98

Proizvod ciklizacije je dobijen kao smesa tri diastereoizomera koji se ne mogu odvojiti: 3,4-*trans*-(2,3-*trans*), 3,4-*cis*-(2,3-*trans*) i 3,4-*trans*-(2,3-*cis*) u relativnom odnosu od 10:1:1, a čiji je odnos utvrđen na osnovu NMR spektroskopije (*Shema 99*).



Shema 99

Homologizacija aldehida **308** ostvarena je pomoću (metoksimetil)trifenilfosfonijum-hlorida (*Shema 100*).

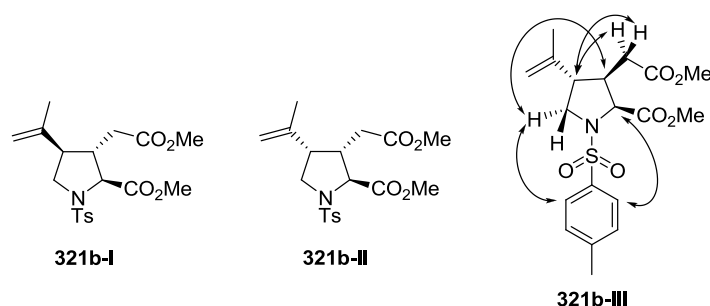


Shema 100

Interesantno je da je upotreba *tert*-butillitijuma kao baze od suštinske važnosti za efikasnu transformaciju, a da druge testirane baze (*n*-BuLi, LDA, NaNH₂, KHMDS, NaHMDS) ili nisu dale proizvod Wittig-ove reakcije **319** ili je proizvod nastajao u niskim prinosima. Takođe, komercijalno dostupan (metoksimetil)trifenilfosfonijum-hlorid pokazao se kao bolji od sintetisanog,¹³⁶ iako je sintetisani reagens po svim osobinama (tačka topljenja, IR, NMR) u potpunosti bio identičan komercijalnom. Selektivnom hidrolizom metil-vinil-etra u prisustvu *tert*-butil-estra pomoću živa(II)-acetata dobijeni su homologni aldehidi **319a** i **319b** u dobrim prinosima (73% i 70%). Nakon Jones-ove oksidacije aldehydne grupe **320** do karboksilne kiseline, hidrolize *tert*-butil-estra pomoću trifluorsirćetne kiseline i esterifikacije rezultujuće dikarboksilne kiseline pomoću

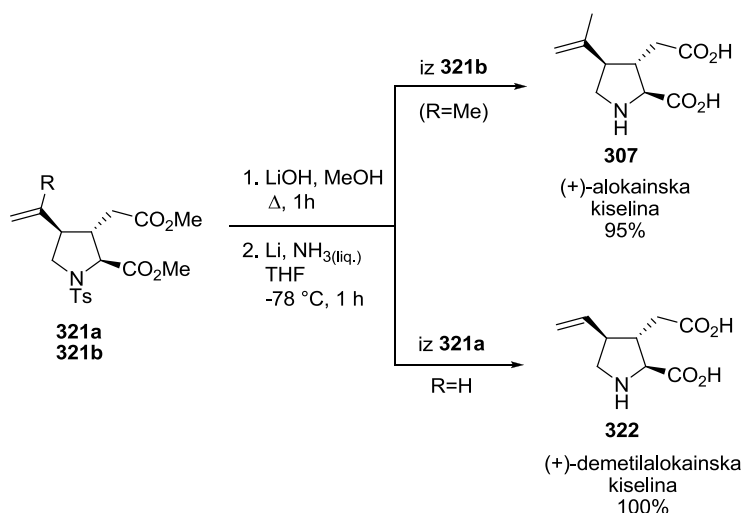
diazometana, izolovani su dimetil-estri **321a** i **321b** u ukupnom prinosu od 77% i 83% respektivno, kroz tri faze.

U ovoj fazi smesa tri dijastereoizomerna estra **321b** podvrgnuta je semi-preparativnom HPLC razdvajanju na C-18 modifikovanoj koloni, gradijentnim eluiranjem pomoću mobilne faze acetonitril-voda. Odvojen je jedan od dijastereomera koji je kompletno okarakterisan i čija je stereochemija određena pomoću NMR spektroskopije. Prikazana je struktura odvojenog dijastereomera **321b-III**, pri čemu su naznačene neke od karakterističnih ^1H NOESY korelacija (*Shema 101*).



Shema 101

Druga dva dijastereomera (od kojih jedan dijastereomer **321b-I** predstavlja potpuno zaštićeni derivat željene alokainske kiseline, a drugi dijastereomer **321b-II** predstavlja već poznat¹³⁷ potpuno zaštićeni derivat kainske kiseline) nisu mogla biti razdvojena na ovaj način i kao smesa (u odnosu **321b-I** : **321b-II** = 10 : 1) su podvrgnuti uslovima deprotekcije u poslednjem koraku. Hidrolizom dimetil-estara **321b** pomoću litijum-hidroksida za kojom sledi deprotekcija amino-grupe litijumom u tečnom amonijaku¹³⁸ na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ dobijena je (+)-alokainska kiselina **307** u prinosu od 95%, čiji su spektralni podaci bili identični literaturnim (*Shema 102*). Polazeći od **321a** istom sekvencom koraka deprotekcije dobijena je i (+)-demetilalokainska kiselina **322** u kvantitativnom prinosu.



Shema 102

3.4.1. Izolovanje i određivanje optičke čistoće (+)-alokainske kiseline

Nakon tretiranja litijumom u tečnom amojaku u poslednjem koraku alokainska kiselina konvertovana je u dvostruku so litijuma. Zbog prisustva dve kisele (-COOH) i jedne bazne (-NH-) grupe u svojoj strukturi alokainska kiselina nije mogla biti prečišćena klasičnim kiselo-baznim ekstrakcijama, već jonoizmenjivačkim tehnikama. Dobijena sirova alokainska kiselina u formi dilitijumove soli naneta je na prethodno aktiviranu jako kiselu (-SO₃H) jonoizmenjivačku polistirensku smolu Dowex Marathon C. Organske nečistoće su isprane destilovanom vodom, a alokainska kiselina (zadržana na smoli jonskim interakcijama amino grupe se sulfonatnim grupama jonoizmenjivača) uklonjena je sa smole eluiranjem pomoću 3% rastvora amonijaka. Frakcije koje sadrže aminokiselinu uparene su i alokainska kiselina, sada u formi dvostruke amonijum-soli, naneta je na drugu, prethodno aktiviranu, slabo kiselu (-CO₂H) jonoizmenjivačku poliakrilamidnu smolu Amberlite CG-50. Tokom eluiranja destilovanom vodom dolazi do "rasoljavanja" alokainske kiseline: usled prisustva (velikog viška) karboksilatnih grupa jonoizmenjivača dolazi do vezivanja amonijum-jona za smolu, a protonovanja karboksilnih grupa alokainske kiseline. Frakcije koje sadrže amino kiselinu su koncentrovane i dobijena je (+)-alokainska kiselina u vidu bledo-žutih higroskopskih kristala.

Pokušaji da se uzorak alokainske kiseline prečisti prekrizacijom (voda, metanol, etanol i drugi alkoholi; kao i kombinacije taloženja iz rastvora pomoću dietil-etra i drugih

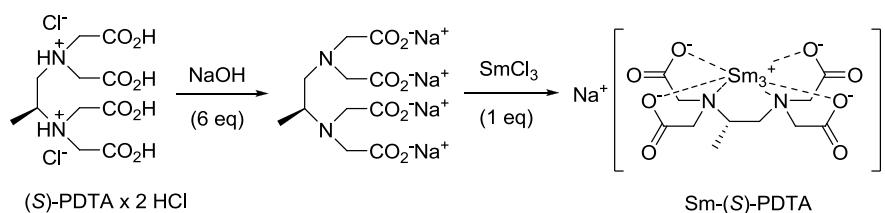
rastvarača) i na taj način udalji kainska kiselina, prisutna u količini od oko 10%, nisu bili uspešni.

Optička čistoća alokainske kiseline **307** nije mogla pouzdano da se odredi na osnovu polarimetrije. Realtivno mala specifična optička rotacija (+)-alokainske (lit. $[\alpha]_D^{25} 7,4$ (c 0.70 H₂O)) i specifična optička rotacija (-)-kainske kiseline (lit.¹³⁹ $[\alpha]_D^{25} -14,2$ (c 0,23 H₂O)), koja je suprotnog znaka, a dvostruko veća po apsolutnoj vrednosti, dovele su do nereproduktivnih merenja i veoma niskih vrednosti optičkih rotacija utvrđenih eksperimentalno. Iz tog razloga je optička čistoća sintetisane alokainske kiseline morala biti određena drugom metodom.

U svrhu određivanja optičke čistoće HPLC metodom, koja je jedna od najpouzdanijih metoda za određivanje optičke čistoće jedinjenja, sintetisana je racemska alokainska kiselina. Racemska alokainska kiselina dobijena je identičnom sekvencom sintetičkih koraka već opisanih u sintezi optički aktivne alokainske kiseline, polazeći od racemskog *terc*-butil-alilglicinata **rac-310**. Racemski *terc*-butil-alilglicinata **rac-310** dobijen je pod identičnim uslovima za sintezu optički obogaćenog jedinjenja **310** - glicinski imin **231** je alkilovan alil-bromidom korišćenjem ahiralnog međufaznog katalizatora tetra-butilamonijum-hlorida.

Pokušaji određivanja optičke čistoće alokainske kiseline HPLC metodom nisu bili uspešni. Pod već opisanim uslovima¹⁴⁰ za odvajanje enantiomera kainske kiseline korišćenjem komercijalne analitičke kolone Astec Chirobiotic T (mobilna faza MeOH/50 mM AcOH=80/20, pri protoku od 1mLmin⁻¹ i UV detekcija na 210 nm) nije bilo odvajanja ni enantiomera niti diastereomera kainske kiseline. Pokušaji odvajanja pod modifikovanim uslovima (različita mobilna faza, pufer, organski rastvarač, promena pH mobilne faze, detekcije i protoka) nisu bili uspešni. Razdvajanja korišćenjem Ultron ES-OVM kolone uz eluiranje mobilnom fazom pufer/organski rastvarač bili su neuspešni. Testirani su fosfatni, acetatni i amonijum-formijatni puferi (pH u opsegu od 3,1 do 6,1 i koncentracijama od 5mM do 20mM) u kombinaciji sa acetonitrilom, metanolom i etanolom (do 45% v/v organskog rastvarača) ali bez uspeha. Razdvajanja korišćenjem Chirex^R 3126 kolone takođe nisu dala željene rezultate.

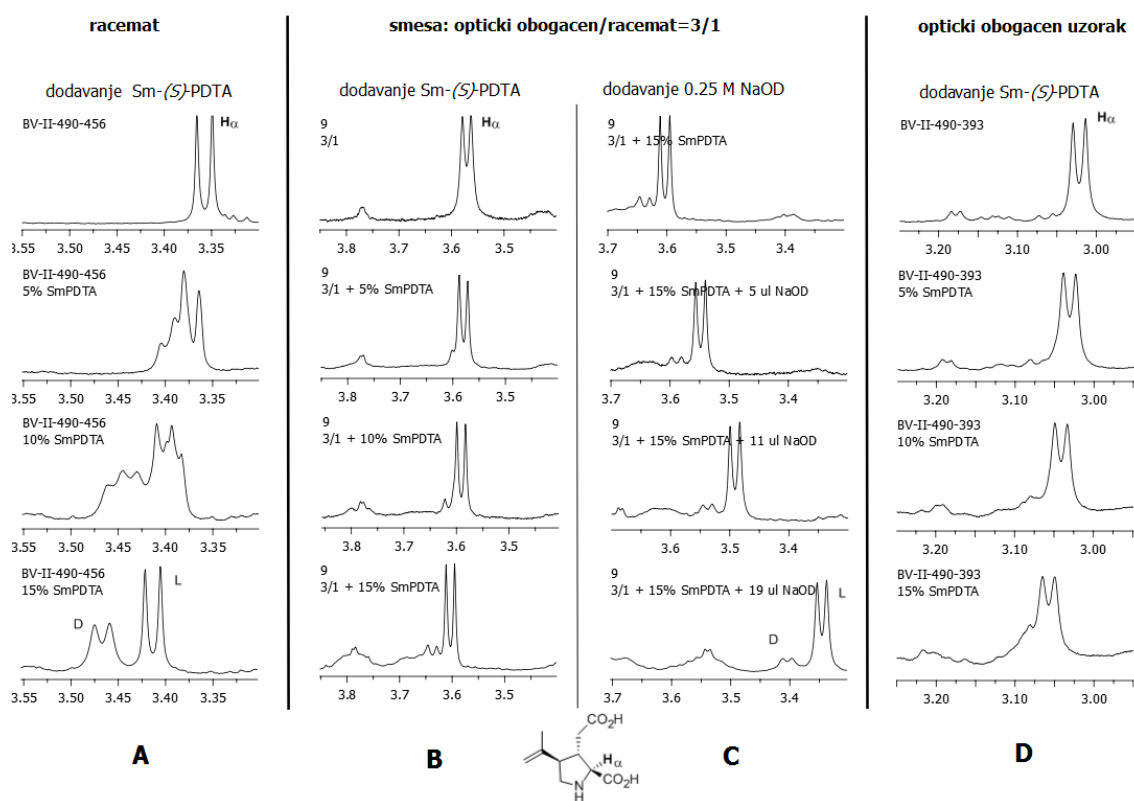
Na kraju, optička čistoća (+)-alokainske kiseline određena je NMR metodom, pomoću hiralnog shift reagensa rastvornog u vodi, samarijum-(III)-(S)-propilendiamin-tetracetata (Sm-(S)-PDTA).¹⁴¹ U tu svrhu je hiralni ligand (S)-PDTA sintetisan polazeći od (S)-alanina po već publikovanoj proceduri.¹⁴² Hiralni shift reagens Sm-(S)-PDTA je dobijen na način prikazan *Shemom 103*. Nakon prevođenja hiralnog liganda (S)-PDTA u natrijumovu so, dodata je stehiometrijska količina samarijum-(III)-hlorida, rastvarač je uparen do suva, a nastali kompleks Sm-(S)-PDTA je rastvoren u D₂O i kao 0,15 M rastvor korišćen u daljem radu.



Shema 103

Rastvoru racemske alokainske kiseline u D₂O u inkrementima je dodavan rastvor Sm-(S)-PDTA u D₂O (po 5 mol % shift reagensu), a nakon svakog dodavanja sniman je ¹H NMR spektar. Po dodatku 15 mol % Sm-(S)-PDTA signal H_α protona D izomera alokainske kiseline značajnije se pomerio ka višem hemijskom pomeranju (uz neznatno širenje linija signala) nego signal H_α protona L izomera alokainske kiseline (*Shema 104, A*). Signali H_α protona su integraljeni i pokazali su odnos od 1:1. Dodavanjem Sm-(S)-PDTA u uzorak optički obogaćene alokainske kiseline dobijen je ¹H NMR spektar nepodesan za integraljenje usled slabog intenziteta i širenja linija signala koji odgovara sporednom enantiomeru (*Shema 104, D*) Kako bi pojačali intenzitet signala sporednog enantiomera (i time ga učinili podesnijim za integraljenje) napravljena je smesa optički obogaćene i racemske alokainske kiseline u odnosu od 3:1. Dodavanjem Sm-(S)-PDTA u 3:1 smesu došlo je do razdvajanja signala H_α protona L i D enantiomera, ali se signal signala H_α protona D enantiomera preklopio sa signalima koji potiču od samog shift-reagensu, Sm-(S)-PDTA (*Shema 104, B*). Zato je 0,25 M rastvor NaOD u D₂O sukcesivno dodavan u inkrementima kako bi se signali H_α protona pomerili u region podesniji za integraljenje (*Shema 104, C*). Odnos integrala signala koji potiče od H_α protona D izomera i signala koji potiče od H_α protona L izomera utvrđen ovim eksperimentom bio je 1:4,22; što je u odličnoj saglasnosti sa teorijski izračunatom vrednošću od 1:4,20. Zaključeno je da je

stepen optičke čistoće sintetisane (optički obogaćene) alokainske kiseline 80% *ee*. Uzimajući u obzir činjenicu da je optička čistoća polaznog *tert*-butil-alilglicinata **310** bila takođe 80% *ee* zaključeno je da se transfer stereochemijske informacije sa stereocentra inicijalno prisutnog u supstratu **309** efikasno preneo na novonastale stereocentre proizvoda **308**. Takođe, na osnovu ovoga se može zaključiti da je stereochemijski integritet intermedijera ostao očuvan tokom sintetičke sekvence i da nije došlo do racemizacije ili epimerizacije ni u jednom od koraka tokom sinteze.



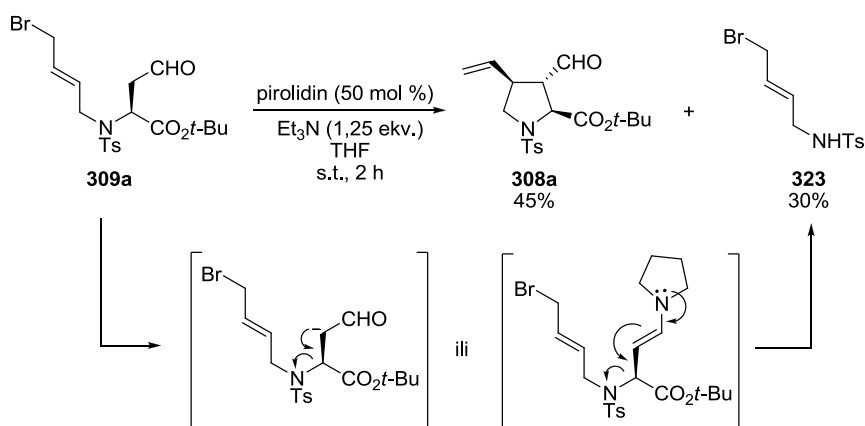
Shema 104

3.4.2. Kontrolni eksperimenti ključnog koraka ciklizacije

Na osnovu prethodnih ispitivanja mogućnosti i ograničenja reakcije ciklizacije već je bilo poznato da se ciklizacija ne odvija (ili ne sintetički korisnom brzinom) u odsustvu bilo kog od dva katalizatora. Prekursor **256**, koji u prisustvu 5 mol % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ i 40 mol % pirolidina nakon nekoliko minuta daje proizvod ciklizacije **268** u prinosu od 75%, u prisustvu 4 ekvivalenta pirolidina (bez dodatka kompleksa paladijuma) nakon 24 h daje svega 5% proizvoda ciklizacije. Činjenica da upotreba hiranih sekundarnih amina kao hiranih induktora nije bila uspešna kao i činjenica da se asimetrična indukcija efikasno

može ostvariti upotrebom hiralnih liganada na paladijumu (videti *Tabelu 2*, stavke 3 i 9) govore u prilog tome da je i paladijum uključen u korak stvaranja veze ugljenik-ugljenik i da je reč o kooperativno katalizovanoj transformaciji. Dakle, iako je u nekim slučajevima primećeno formiranje malih količina cikličnih proizvoda u odsustvu kompleksa paladijuma, jasno je da se reakcija ciklizacije odvija mnogo brže u prisustvu oba katalizatora (pirolidina i kompleksa paladijuma).

Tokom ovog istraživanja postavljeno je pitanje da li je u (konkretnom slučaju) ciklizacija aldehida **309** u aldehyd **308** kooperativno katalizovana transformacija ili je reč o jednostavnoj enaminskoj katalizi,¹⁴³ tj. jesu li oba katalizatora neophodna za ciklizaciju. Kontrolni eksperiment u kome je supstrat **309a** podvrgnut uslovima identičnim za ciklizaciju u prisustvu 50 mol % pirolidina (u odsustvu kompleksa paladijuma) pokazao je da dolazi do formiranja smese dva proizvoda: proizvoda ciklizacije **308a** (koji nastaje u prinosu od 45%) i proizvoda eliminacije **323** (koji nastaje u prinosu od 30%) (*Shema 105*). Treba naglasiti da se izvođenjem reakcije i u prisustvu kompleksa paladijuma dobija proizvod ciklizacije **308a** u prinosu od 71-79 %.

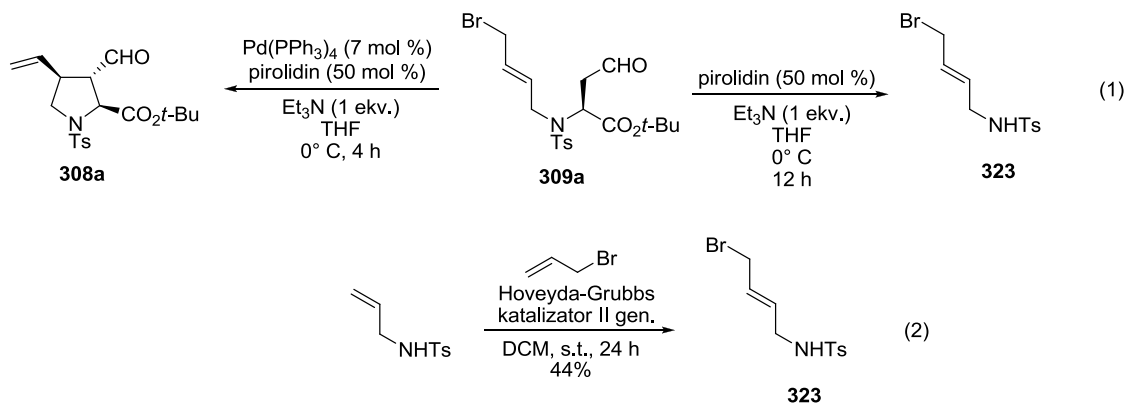


Shema 105

Zanimljivo je da je proizvod **308a** nastao organokatalizovanom ciklizacijom bio smesa tri aldehida u odnosu 10 : 1 : 1 (utvrđeno na osnovu ¹H NMR) – identično kao u slučaju kooperativno katalizovane ciklizacije.

Paralelnim izvođenjem kontrolnog eksperimenta i reakcije ciklizacije na 0 °C pod uslovima trostrukog razblaženja pokazalo se da u odsustvu paladijuma jedino nastaje proizvod fragmentacije **323**, dok se u prisustvu oba katalizatora na 0 °C nakon 4 h reakcija

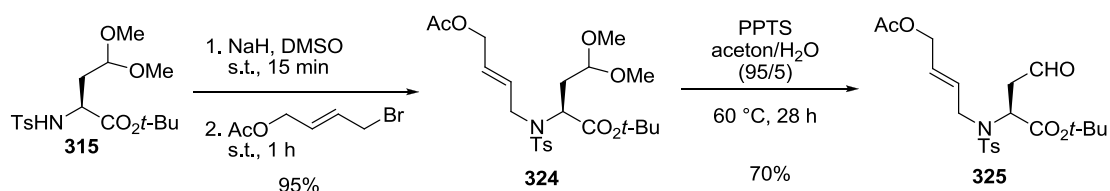
završava i formira se samo proizvod ciklizacije **308a**, pri čemu nije primećeno nastajanje proizvoda fragmentacije (*Shema 106*, reakcija 1). Struktura proizvoda fragmentacije **323** potvrđena je njegovom sintezom iz tozil-alilamina i alil-bromida ukrštenom olefinskom metatezom (*Shema 106*, reakcija 2).



Shema 106

Na osnovu ovih eksperimenata zaključeno je da u slučaju supstrata **309a** ciklizacija zaista može da se odvija i jednostavnim organokatalitičkim mehanizmom preko enamina, ali je ovakva reakcija sporija od kooperativno katalizovane ciklizacije, pri čemu dolazi do sporedne reakcije - β fragmentacije. U prisustvu sekundarnog amina i kompleksa paladijuma, dolazi do brze, kooperativno katalizovane reakcije ciklizacije, pri čemu nastaje jedino željeni proizvod **308a** u superiornom prinosu.

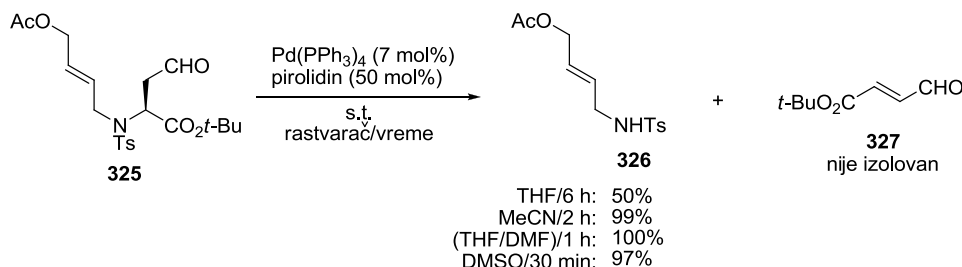
Ukoliko bi alilni-acetat bio prekursor za ciklizaciju, tada bi mogućnost odvijanja jednostavne organokatalizovane ciklizacije preko enamina bila isključena i nastajanje proizvoda ciklizacije bi jedino moglo da se ostvari kooperativno katalizovanom ciklizacijom. U tu svrhu sintetisan je alilni-acetat **325** (*Shema 107*).



Shema 107

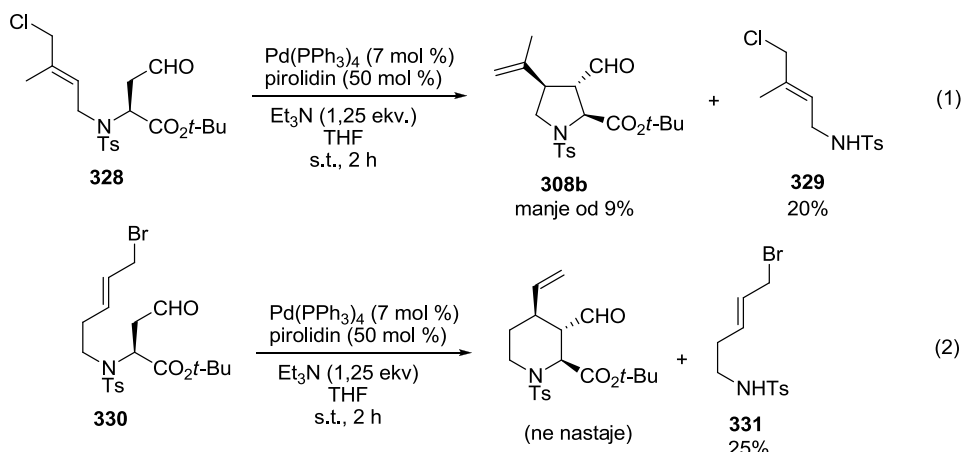
Međutim pod uslovima za ciklizaciju nije nastao proizvod ciklizacije i jedini proizvod koji je nastao bio je proizvod fragmentacije **326** (*Shema 108*). Reakcija fragmentacije je

katalitička u odnosu na sekundarni amin (i brzo se odigrava u polarnim rastvaračima) - u dimetilsulfoksidu na sobnoj temperaturi u prisustvu 50 mol % pirolidina (bez dodatka paladijuma) reakcija je gotova u roku od nekoliko minuta i jedini proizvod je proizvod fragmentacije **326**.



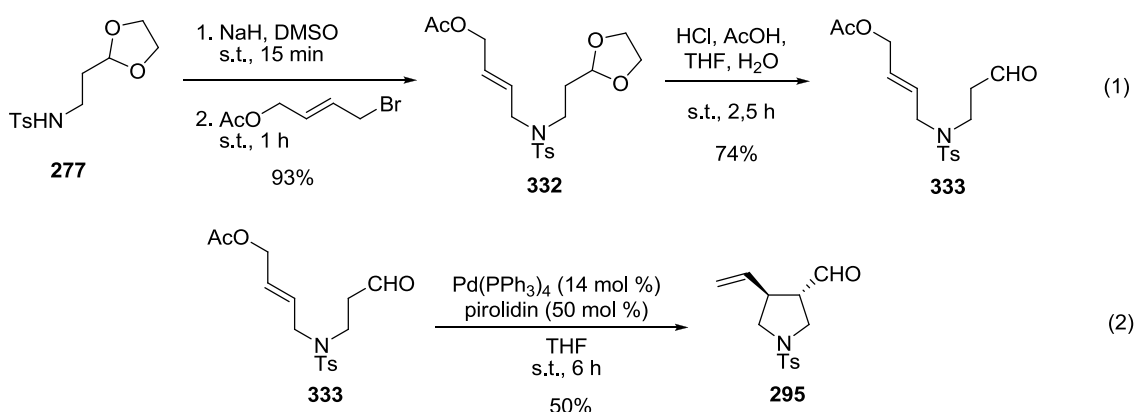
Shema 108

Evidentno je da je, u slučaju alil-acetata **325**, fragmentacija mnogo brža od ciklizacije. Nastajanje π -alil-paladijumskog kompleksa je sporije sa acetatima nego sa halogenidima, usled čega je i reakcija ciklizacije spora, što daje dovoljno vremena da se desi β -eliminacija. Pretpostavljeno je da prisustvo *tert*-butil-estarske grupe favorizuje fragmentaciju β -induktivnim efektom (povećanjem kiselosti protona u α -položaju aldehidne grupe) i stabilizovanjem konjugovanog proizvoda eliminacije **327**. Na ovaj način bi se moglo objasniti i zašto alil-hlorid **328** nije bio podesan prekursor za ciklizaciju zatvaranja pirolidinskog prstena u sintezi alokainske kiseline (Shema 109, reakcija 1). Pod uslovima za ciklizaciju nastajala je smesa proizvoda ciklizacije **308b** i proizvoda fragmentacije **329** pa je ovaj problem rešen prevođenjem hlorida u bolju odlazeću grupu – bromid (iz koga je nastajanje π -alil-paladijumskog kompleksa brže). Kao što je već objašnjeno u prethodnom delu teksta, ciklizacija alil-bromida **309** bila je uspešna. Takođe, prisustvom *tert*-butil-estarske grupe mogli bi se objasniti neuspešni pokušaji ciklizacije alilnog-bromida **330** (Shema 109, reakcija 2). Umesto nastajanja piperidinskog proizvoda, čije formiranje nije primećeno, izolovan je jedino proizvod fragmentacije **331**. Odlazeća grupa supstrata **330** je bromid, koji je dobra odlazeća grupa. Međutim, poznato je da je zatvaranje šestočlanih prstenova manje kinetički favorizovan proces od zatvaranja petočlanih prstenova. Verovatno da, usled sporog procesa zatvaranja šestočlanog prstena, dolazi do β -fragmentacije.



Shema 109

Sintetisan je strukturni analog **333** koji ne poseduje estarsku grupu (Shema 110, reakcija 1). Pod reakcionim uslovima za ciklizaciju (u prisustvu oba katalizatora) izolovan je željeni proizvod ciklizacije **295** u prinosu od 50% (Shema 110, reakcija 1). Izvođenjem reakcije odsustvu kompleksa paladijuma nije primećeno formiranje proizvoda **295** niti proizvoda fragmentacije i nakon 24 h prisutan je bio samo polazni aldehid **333**.

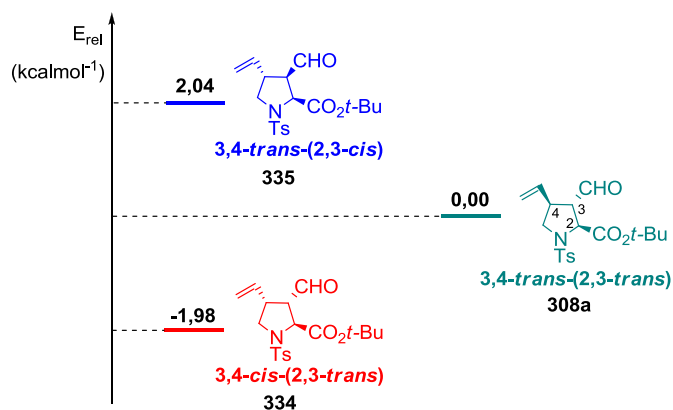


Shema 110

Na osnovu svega izloženog može se pretpostaviti da su prilikom ciklizacije aldehida **309a** operativna oba mehanizma - kooperativni i jednostavan enaminski mehanizam, s tim što je kooperativno katalizovana ciklizacija brža od organokatalizovane ciklizacije. Kada supstrat poseduje lošiju odlazeću grupu (acetat umesto bromida), kooperativno katalizovana ciklizacija je spora i prvo dolazi do fragmentacije. Ovo se dešava usled prisustva *tert*-butil estarske grupe, što je potvrđeno uspešnom ciklizacijom supstrata **333**.

3.4.3. Teorijska izračunavanja ključnog koraka ciklizacije

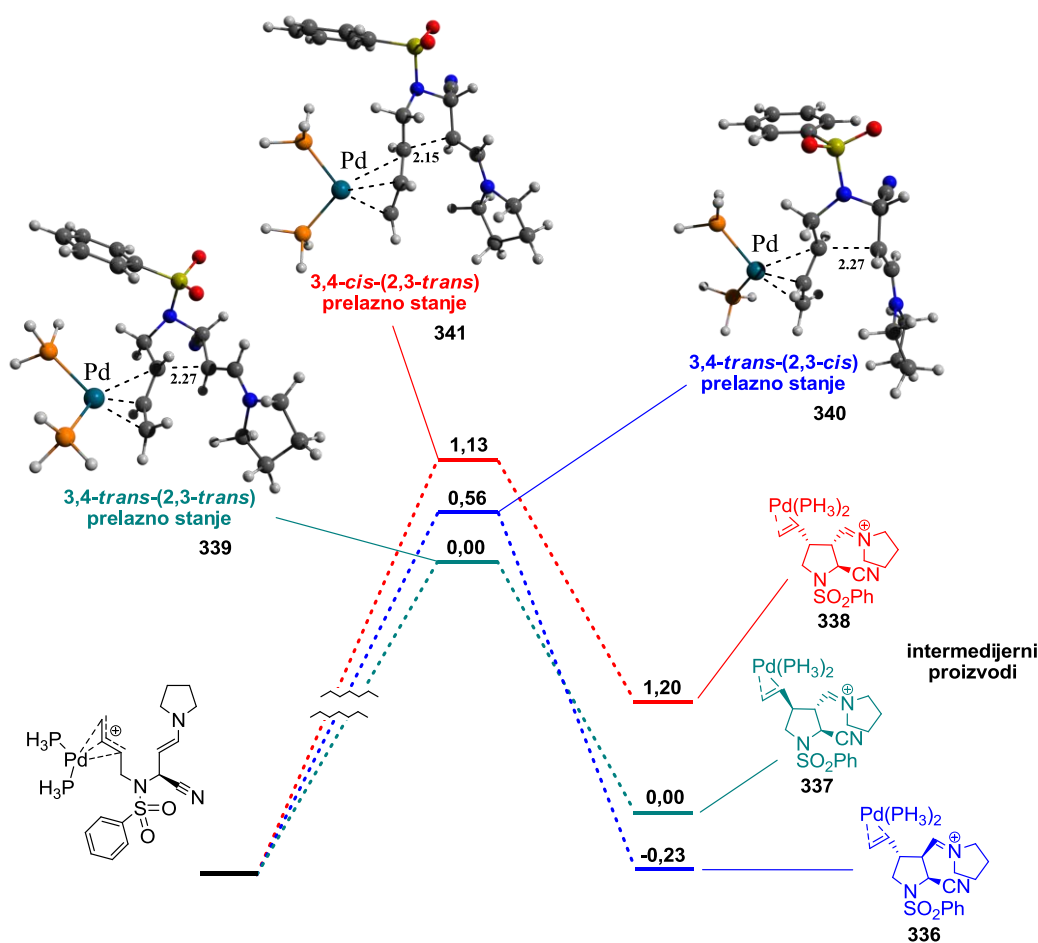
Postoje još dva publikovana primera organokatalizovane Tsuji-Trost-ove ciklizacije supstrata koji poseduju stereocentar. Dok se u prvom primeru zatvaranje šestočlanog prstena, tokom totalne sinteze (-)-atrop-abisomicina C,¹¹⁶ odvija stereoselektivno; u drugom primeru, u toku sinteze (-)-englerina A,¹⁴⁴ 5-egzo-ciklizacijom nastaje smesa tri diastereoizomera. Pojavila se potreba za metodom koja bi mogla da objasni stereochemijski ishod organokatalizovane Tsuji-Trost-ove ciklizacije i predvidi ishod sličnih kooperativno katalizovanih, supstratom kontrolisanih ciklizacija. Eksperimentalna opažanja (da odnos diastereoimera ne zavisi od reakcionog vremena i da nema ekvibracije između diastereoimera kada jednom nastanu) bila su u skladu sa intuitivnim shvatanjem ciklizacije kao nepovratne, kinetički kontrolisane transformacije. U skladu sa tim, teorijska izračunavanja relativnih termodinamičkih stabilnosti tri diastereoizomera ne mogu da objasne eksperimentalno utvrđen 10 : 1 : 1 odnos. Teorijska izračunavanja pokazala su da je termodinamički najstabilniji 3,4-*cis*-(2,3-*trans*) diastereoizomer **334**, dakle onaj diastereoizomer koji bi daljim sintetičkim transformacijama dao kainsku kiselinu (*Shema 111*). Međutim, eksperiment je pokazao da je 3,4-*trans*-(2,3-*trans*) diastereoizomer **308a** glavni, tj. onaj diastereoizomer iz kog je daljim sintetičkim transformacijama dobijena alokainska kiselina.



Shema 111

Kako bi se objasnio stereochemijski ishod ključnog koraka ciklizacije aldehida **309** u aldehyd **308**, urađen je DFT proračun prelaznih stanja na model sistemu. U cilju optimizacije računarskog vremena i efikasnijeg proračuna učinjena su sledeća pojednostavljenja: umesto tozil-grupe uzeta je benzensulfonil-grupa, izuzeta je metil-

grupa na dvostrukoj vezi, *tert*-butil-estarska grupa zamenjena je cijano-grupom, a dva trifenilfosfinska liganda na paladijumu zamenjena su fosfinskim. Za tri diastereomerna intermedijerna proizvoda **336**, **337** i **338** u koraku ciklizacije (pre nastanka proizvoda **308** hidrolizom iminijum jona i disocijacije paladijuma sa dvostruke veze) locirana su prelazna stanja **339**, **340** i **341**. Geometrije, relativne energije (izražene u kcalmol⁻¹) i dužine veza (izražene u Å), dobijene pomoću ZORA proračuna sa BLYP-D3/TZP nivoom teorije koje uključuju solvatacioni model, prikazane su *Shemom 112*.

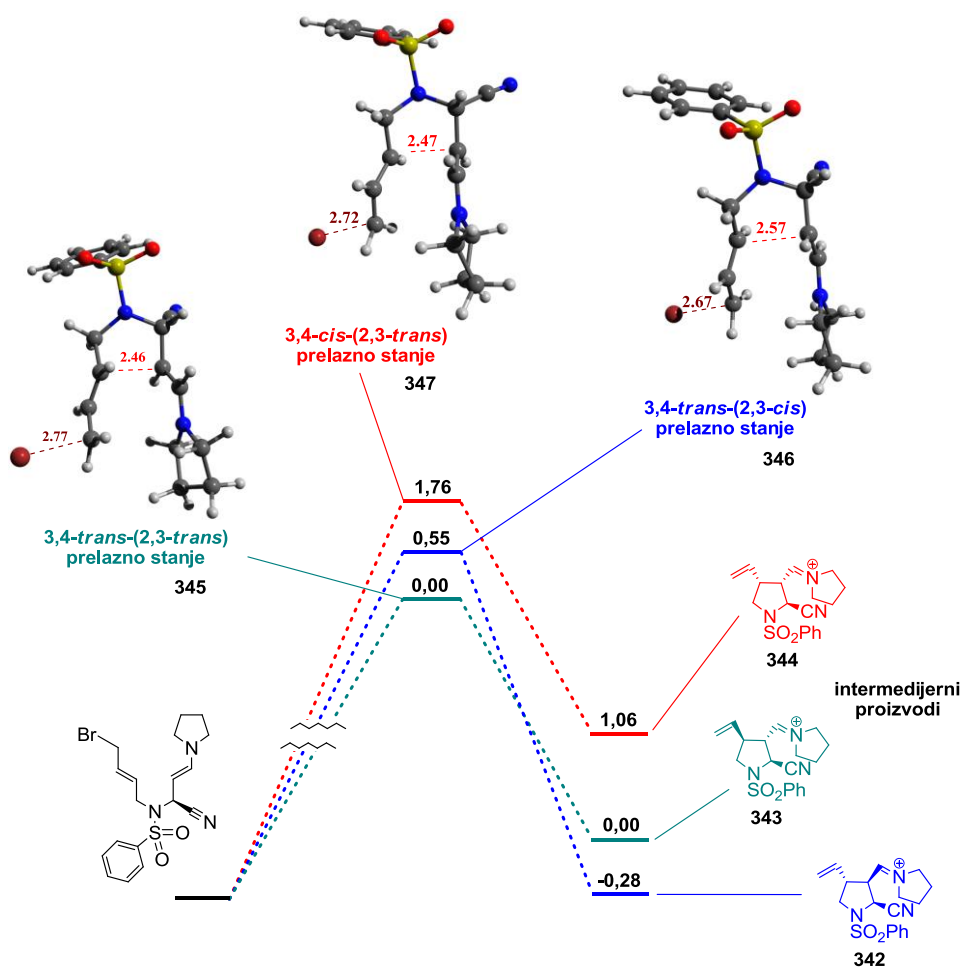


Shema 112

Razlika u energiji između prelaznih stanja model sistema je dovoljna da potvrdi eksperimentalni rezultat da je 3,4-*trans*-(2,3-*trans*) **308** glavni izomer. Odnos 3,4-*trans*-(2,3-*trans*)/3,4-*cis*-(2,3-*trans*) = 10/1 koji je utvrđen eksperimentom odgovara razlici energija od 1,37 kcalmol⁻¹ između dva diastereoizomerna prelazna stanja, što je u odličnoj saglasnosti sa izračunatom vrednošću od 1,13 kcalmol⁻¹. Međutim, neka pojednostavljena uvedena u model zanemaruju sterne efekte. Na primer, stvarna energija

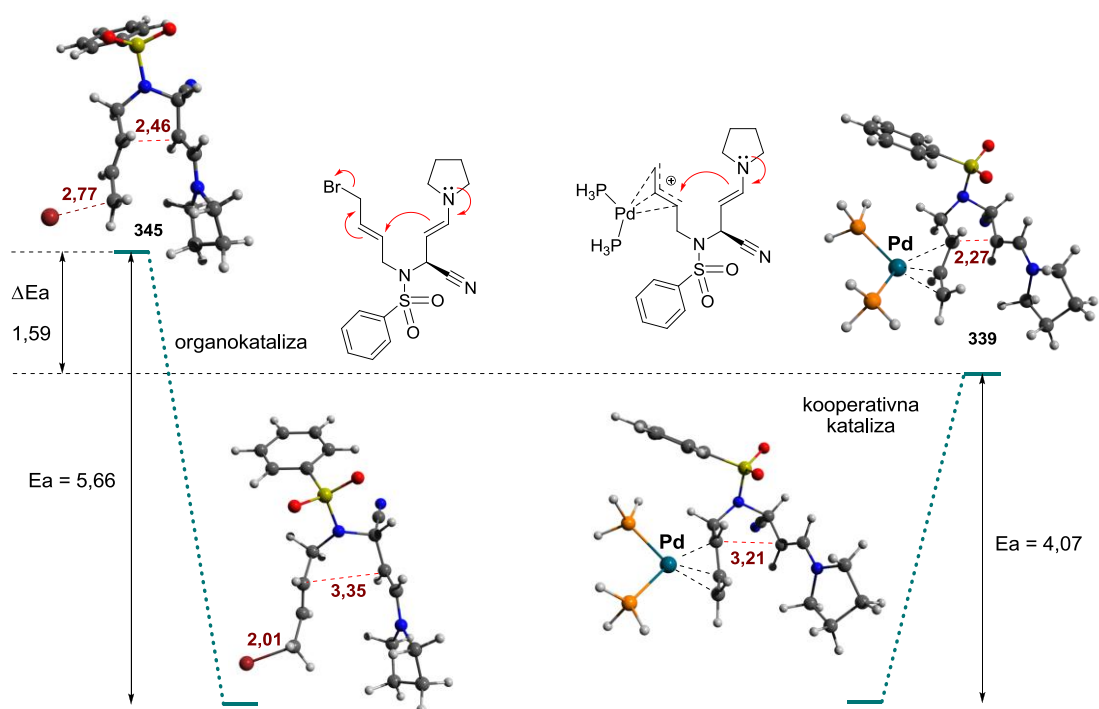
3,4-*trans*-(2,3-*cis*) izomernog prelaznog stanja verovatno je viša od izračunate. Pošto je *tert*-butil-estarska grupa voluminoznija nego aproksimirana CN grupa, stvarno 3,4-*trans*-(2,3-*cis*) izomerno prelazno stanje koje poseduje *tert*-butil-estarsku grupu je najverovatnije više energije (usled bliskosti *tert*-butil-estarske grupe i pirolidinskog prstena) usled čega je nastajanje 3,4-*trans*-(2,3-*cis*) proizvoda ciklizacije manje favorizovano, što je i utvrđeno eksperimentom.

Alternativni mehanizam, koji se odigrava jednostavnom enaminskom katalizom je modelovan istom računarskom metodom. Urađen je DFT proračun na model-sistemu i locirana su prelazna stanja **345**, **346** i **347** tri dijastereomerna intermedijerna proizvoda **342**, **343** i **344** u koraku zatvaranja petočlanog prstena (pre nastanka proizvoda **308** hidrolizom iminijum jona). Pokazalo se da je i u slučaju enaminske katalize nastajanje 3,4-*trans*-(2,3-*trans*) dijastereoizomera najpovoljnije. Geometrije, relativne energije (izražene u kcalmol⁻¹) i dužine naznačenih veza (izražene u Å) prikazane su *Shemom 113*.



Shema 113

Za dva 3,4-*trans*-(2,3-*trans*) izomerna prelazna stanja **339** i **345** oba kompetitivna mehanizma (kooperativno katalizovane i organokatalizovane ciklizacije) urađeno je sledeće: struktura prelaznog stanja distorgovana je duž normalne koordinate imaginarne frekvencije ka reaktantu i potom reoptimizovana kako bi se dobila struktura koja odgovara (lokalnom) minimumu energije. Izračunate energetske barijere (izražene u kcalmol⁻¹), dužine naznačenih veza (izražene u Å) i geometrije odgovarajućih struktura za dva kompetitivna mehanizma ciklizacije 3,4-*trans*-(2,3-*trans*) izomera prikazane su *Shemom 114*.



Shema 114

Izračunavanja se pokazala da energetska barijera organokatalizovane transformacije iznosi 5,66 kcalmol⁻¹, dok energetska barijera kooperativno katalizovane transformacije iznosi 4,07 kcalmol⁻¹. Usled više energetske barijere (organokatalizovane) reakcije bez paladijuma ($\Delta E_a = 1,59$ kcalmol⁻¹) favorizovana je (kooperativno katalizovana) reakcija sa paladijumom.

4. Eksperimentalni deo

U eksperimentalnom radu korišćeni su reagensi i rastvarači prethodno prečišćeni standardnim tehnikama.¹⁴⁵

Tok reakcija praćen je tankoslojnom hromatografijom (TLC), na TLC pločicama 0,25 mm E. Merck (60F-254), koristeći UV-svetlo, cerijum-amonijum-molibdatni reagens (CAM), *p*-anisaldehidni reagens (PAA), ili kalijum-permanganatni reagens za vizualizaciju mrlja.

Hromatografska prečišćavanja su urađena primenom jedne od sledećih tehnika: gravitaciona hromatografija (silika-gel 0,062-0,2 mm, ICN), vakuum-hromatografija¹⁴⁶ (silika-gel 10-18, 60Å, ICN Biomedicals). Korišćen je petrol-etar tačke ključanja 70-72 °C.

NMR spektri su snimljeni na aparatima Varian Gemini 200 (¹H NMR na 200 MHz, ¹³C NMR na 50MHz) i Bruker Avance III 500 (¹H NMR na 500 MHz, ¹³C na 125 MHz). Hemijska pomeranja su izražena u ppm (δ), koristeći tetrametilsilan kao interni standard, dok su konstante sprezanja (*J*) izražene u hercima (Hz). Ukoliko drugačije nije naznačeno, za jedinjenja koja su smesa dijastereoizomera, dati su spektralni podaci za glavni dijastereomer.

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).

Gasno-hromatografske analize rađene su na HP5890 instrumentu, opremljenom Split/Splitless injektorom (split 1:99), na 244 °C; kolona J&W Scientific HP-Chiral 20, 30 m, 0,25 mm i. d., 0,25 μ m film; noseći gas vodonik, 1 mLmin⁻¹ mereno na 210 °C.

Optička rotacija izmerena je na aparatu Rudolph Research Analytical *AUTOPOL IV* Automatic Polarimeter.

Tačke topljenja čvrstih supstanci određene su na aparatima Electrothermal i Kofler hot-stage i nisu korigovane.

4.1. Organokatalizovana Tsuji-Trost-ova ciklizacija

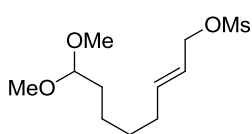
4.1.1. Racemska varijanta

4.1.1.1. Karbociklizacije

4.1.1.1.1. Sinteze prekursora

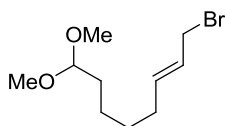
(*E*)-8-bromokt-6-enal (238)

I faza: sinteza alilnog mezilata



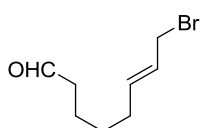
Mezil hlorid (94 mg; 68 μ L; 0,83 mmol) je ukapavan u hladan (-15 $^{\circ}$ C) rastvor trietilamina (96 mg; 137 μ L, 0,957 mmol) i alkohola **248**¹⁴⁷ (120 mg; 0,638 mmol) u DCM-u (1,5 mL) koji se meša u atmosferi argona. Po završetku reakcije, reakciona smesa je razblažena Et₂O-om (10 mL) i zasić. rastvorom NaHCO₃ (10 mL) i mešanje nastavljeno još 20 min. Organski sloj je odvojen, vodeni je ekstrahovan DCM-om (2 \times 120 mL). Kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom, osušen nad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Dobijeno je 156 mg (92%) sirovog mezilata, koji je korišćen u sledećem koraku bez prečišćavanja.

II faza: sinteza alilnog bromida



Rastvor LiBr (457 mg; 5,3 mmol) u THF (2 mL) dodat je u ohlađeni (0 $^{\circ}$ C) rastvor mezilata (iz prethodne faze; 140 mg; 0,53 mmol) u DCM-u (1,5 mL). Nakon 20 min mešanja na s.t. reakciona smesa je razblažena vodom i estrahovana DCM-om (2 \times 20 mL). Kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom, osušen nad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1). Dobijeno je 100 mg (76%) acetala koji je odmah korišćen u narednom koraku.

III faza: deprotekcija aldehidne grupe



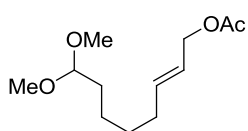
Rastvor acetala (iz prethodne faze; 100 mg; 0,398 mmol) u smesi rastvarača (THF/H₂O/AcOH=1/1/1, ukupne zapremine 2 mL) je mešan na s.t. tokom 30 min. Po završetku reakcije, reakciona smesa je ekstrahovana DCM-om (2 \times 20 mL), kombinovan organski ekstrakt je ispran zasić. rastvorom NaHCO₃, osušen nad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom.

Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1). Dobijeno je 60 mg (74%) aldehida **238** u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 2932, 2858, 2720, 1724, 1660, 1437, 1359, 1204, 1125, 1082, 968, 735, 673. **¹H NMR**: 9.77 (t, *J* = 2, 1H), 5.76-5.65 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.6, 2H), 2.45 (dt, *J*¹ = 5.4, *J*² = 1.6, 2H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.52-1.35 (m, 2H). **¹³C NMR**: 202.5 (CH), 135.7 (CH), 126.9 (CH), 43.6 (CH₂), 33.3 (CH₂), 31.7 (CH₂), 28.2 (CH₂), 21.4 (CH₂).

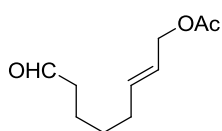
(*E*)-8-okso-2-oktenil-acetat (**241**)

I faza: acetilovanje alilnog alkohola



Anhidrid sirćetne kiseline (240 μL; 2,35 mmol) ukapan je u hladan (0 °C) rastvor alkohola **248**¹⁴⁷ (295 mg; 1,57 mmol), trietilamina (435 μL, 3,13 mmol) i DMAP (katalitičke količine) u DCM-u (3 mL). Posle 10 min reakciona smesa je razblažena DCM-om, isprana vodom, zasić. rastvorom NaHCO₃ i vodom; osušena nad anh. MgSO₄ i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1). Dobijeno je 300 mg (83%) acetata, koji je odmah korišćen u narednom koraku.

II faza: deprotekcija



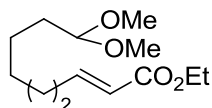
Rastvor acetata (iz prethodne faze; 275 mg; 1,19 mmol) u smesi rastvarača (THF/H₂O/AcOH=1/1/1, ukupne zapremine 3 mL) kome je dodata jedna kap 18% HCl mešan je 1 h na s.t. Reakciona smesa je ekstrahovana DCM-om, kombinovani organski ekstrakt je ispran zasić. rastvorom NaHCO₃, vodom i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja sirovog proizvoda vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1) dobijeno je 160 mg (75%) aldehida **241** u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 2935, 2860, 2724, 1739, 1638, 1446, 1383, 1364, 1233, 1082, 1026, 970. **¹H NMR**: 9.77 (t, *J* = 1.7, H); 5.83-5.69 (m, H), 5.64-5.50 (m, H), 4.50 (d, *J* = 5.8, 2H), 2.44 (dt, *J*₁ = 7.1, *J*₂ = 1.7, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.72-1.52 (m, 2H), 1.5-1.36 (m, 2H). **¹³C NMR**: 202.5 (CH), 170.4 (C), 136.0 (CH), 124.4 (CH), 65.1 (CH₂), 43.6 (CH₂),

31.9 (CH₂), 28.3 (CH₂), 21.5 (CH₂), 21.0 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₀H₁₆O₃Na [M+Na]⁺: 207.0992, nađeno 207.0990.

(*E*)-9,9-dimetoksinon-2-en-1-ol (**249**)

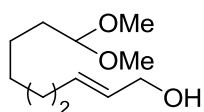
I faza: sinteza konjugovanog estra



Trietil-fosfonoacetat (5,4 g; 24,1 mmol) ukapan je u hladnu (0 °C) suspenziju NaH (636 mg; 26,5 mmol) u THF (35 mL) koja se meša u atmosferi argona. Nakon 30 min ukapan je rastvor aldehida **247**¹⁴⁸ (4,2 g; 24,1 mmol) u THF-u (5 mL) i reakciona smesa je mešana na s.t. tokom 2 h, nakon čega je razblažena vodom (50 mL) i ekstrahovana DCM-om (2 × 30 mL). Kombinovani organski ekstrakt je sušen iznad anh. MgSO₄ i uparen pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂: petroletar/etil-acetat=9/1) dobijeno je 5 g (85%) konjugovanog estra u vidu bezbojne tečnosti.

IR_{film}: 2982, 2936, 2859, 2830, 1720, 1654, 1440, 1367, 1266, 1182, 1127, 1051, 985. **¹H NMR**: 7.03-6.88 (m, 1H), 5.86-5.76 (m, 1H), 4.35 (t, *J*=5.2, 1H), 4.18 (q, *J*=7.0, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.64-1.25 (m, 8H), 1.28 (t, *J*=7.0, 3H). **¹³C NMR**: 149.2 (CH), 121.3 (CH), 104.4 (CH), 60.1 (CH₂), 52.6 (CH), 32.3 (CH₂), 32.0 (CH₂), 28.9 (CH₂), 27.9 (CH₂), 24.3 (CH₂), 14.2 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₃H₂₄O₄Na [M+Na]⁺: 267.1567, nađeno: 267.1585.

II faza: alilni alkohol



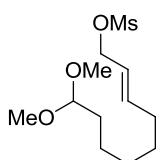
DIBAL (2,7 mL; 1,5 M u toluenu; 4,08 mmol) dodat je u hladan (-78 °C) rastvor konjugovanog estra (iz prethodne faze; 500 mg; 2,04 mmol) u DCM-u (11 mL). Nakon 20 min, reakciona smesa je ugašena dodatkom *izopropanola* i vode, a zatim ekstrahovana EtOAc-om. Kombinovani organski ekstrakt je sušen iznad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂: petroletar/etil-acetat=7/3) dobijeno je 390 mg (95%) alilnog alkohola **249** u vidu bezbojne tečnosti.

IR_{film}: 3411, 2929, 2856, 1669, 1462, 1385, 1157, 1128, 1054, 1007, 970. **¹H NMR**: 5.76-5.55 (m, 2H), 4.36 (t, *J*=10.6, 1H), 4.08 (d, *J*=4.6, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.06 (m, 3H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.46-1.29 (m, 5H). **¹³C NMR**: 133.1 (CH), 130.0 (CH), 104.4 (CH), 63.6

(CH₂), 52.5 (CH), 32.3 (CH₂), 33.20 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 24.3 (CH₂). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₁H₂₂O₃Na [M+Na]⁺: 225.1461, nađeno: 225.1456.

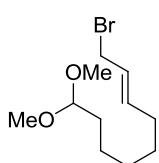
(*E*)-9-bromnon-7-enal (**250**)

I faza: sinteza alilnog mezilata



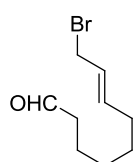
Mezil hlorid (220 mg; 157 μ L; 1,92 mmol) je ukapan u hladan (-15 °C) rastvor trietilamina (224 mg; 285 μ L; 2,22 mmol) i alkohola **249** (300 mg; 1,48 mmol) u DCM-u (2 mL), koji se meša u atmosferi argona. Po završetku reakcije, reakciona smesa je razblažena Et₂O-om (10 mL) i zasić. rastvorom NaHCO₃ (10 mL) i mešanje je nastavljeno još 20 min. Organski sloj je odvojen, vodeni je ekstrahovan DCM-om (2 \times 120 mL). Kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom, osušen nad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Dobijeno je 406 mg (98%) sirovog mezilata koji je korišćen u sledećem koraku bez prečišćavanja.

II faza: sinteza alilnog bromida



Rastvor LiBr (1,28 g; 14,8 mmol) u THF (6 mL) dodat je u ohlađeni (0 °C) rastvor mezilata (iz prethodne faze; 406 mg; 1,44 mmol) u DCM-u (4,5 mL). Nakon 20 min mešanja na s.t. reakciona smesa je razblažena vodom i estrahovana DCM-om (2 \times 20 mL). Kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom, osušen nad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1). Dobijeno je 278 mg (78%) acetala koji je odmah potom korišćen u narednom koraku.

III faza: deprotekcija

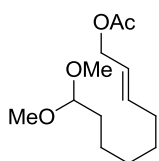


Rastvor acetala (iz prethodne faze; 278 mg; 1,04 mmol) u smesi rastvarača (THF/H₂O/AcOH=1/1/1, ukupne zapremine 6 mL) je mešan na s.t. tokom 30 min. Po završetku reakcije, reakciona smesa je ekstrahovana DCM-om (2 \times 25 mL), kombinovani organski ekstrakt je ispran zasiće. rastvorom NaHCO₃, osušen nad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1). Dobijeno je 184 mg (80%) aldehida **250** u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 2931, 2856, 2720, 1724, 1659, 1461, 1436, 1390, 1204, 966. **¹H NMR**: 9.77 (t, $J=1.8$, 1H), 5.84-5.60 (m, 2H), 3.94 (d, $J=2.6$, 2H), 2.43 (dt, $J^1=5.4$, $J^2=1.8$, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.51-1.26 (m, 4H). **¹³C NMR**: 202.7 (CH), 136.2 (CH), 126.6 (CH), 43.7 (CH₂), 33.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 28.4 (CH₂), 21.8 (CH₂).

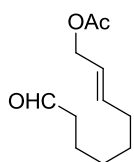
(*E*)-9-oksonon-2-enil-acetat (**251**)

I faza: acetilovanje



Anhidrid sirćetne kiseline (117 mg; 108 μ L; 1,15 mmol) ukapan je u hladan (0 °C) rastvor alkohola **249** (155 mg; 0,766 mmol), trietilamina (155 mg; 210 μ L, 1,53 mmol) i DMAP (katalitičke količine) u DCM-u (2 mL). Posle 10 min reakciona smesa je razblažena DCM-om, isprana vodom, zasić. rastvorom NaHCO₃ i vodom; osušena nad anh. MgSO₄ i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1). Dobijeno je 159 mg (85%) acetata, koji je odmah korišćen u narednom koraku.

II faza: deprotekcija

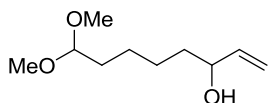


Rastvor acetata (iz prethodne faze; 159 mg; 1,19 mmol) u smesi rastvarača (THF/H₂O/AcOH=1/1/1, ukupne zapremine 3 mL) kome je dodata jedna kap 18% HCl mešan je 1 h na s.t. Reakciona smesa je ekstrahovana DCM-om, kombinovani organski ekstrakt je ispran zasić. rastvorom NaHCO₃ i vodom i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja sirovog proizvoda vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1) dobijeno je 105 mg (81%) aldehida **251** u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 2934, 2858, 2722, 1739, 1635, 1363, 1232, 1025, 969, 733. **¹H NMR**: 9.76 (t, $J=2$, H), 5.83-5.69 (m, H), 5.63-5.48 (m, 1H), 4.50 (dd, $J^1=6.2$, $J^2=0.8$, 2H), 2.40 (dt, $J^1=7$, $J^2=1.6$, 2H), 2.17-2.02 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 4H). **¹³C NMR**: 202.4 (CH), 170.6 (C), 135.8 (CH), 123.9 (CH), 64.9 (CH₂), 43.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 28.3 (CH₂), 21.6 (CH₂), 20.7 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₁H₁₈O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 221.1148, nađeno: 221.1152.

8-oksookt-1-en-3-il acetat (252)

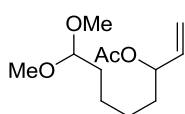
I faza: adicija vinilmagnezijum-bromida



Vinilmagnezijum-bromid (2,15 mL; 0,7 M rastvor u THF; 1,5 mmol) ukapan je u hladan (-78 °C) rastvor aldehida **246**¹¹⁹ (160 mg; 1 mmol) u THF-u (4 mL) koji se meša u atmosferi argona. Nakon 10 min reakcija je razblažena vodom (3 mL) i ekstrahovana DCM-om. Kombinovani organski ekstrakt je osušen iznad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=4/1). Dobijeno je 142 mg (72%) alilnog alkohola u vidu bezbojnog ulja.

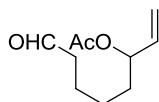
¹H NMR: 5.87-5.78 (m, 1H), 5.24-5.03 (m, 2H), 4.38 (t, *J* = 5.6, 1H), 4.18-4.01 (m, 1H), 3.35 (s, 6H), 2.02 (bs, 1H), 1.75-1.42 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 4H). ¹³C NMR: 141.2 (CH), 114.4 (CH₂), 104.3 (CH), 72.8 (CH), 52.4 (CH₃), 36.7 (CH₂), 32.2 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.7 (CH₂).

II faza: acetilovanje



Anhidrid sirćetne kiseline (116 mg; 107 μL; 1,14 mmol) ukapan je u hladan (0 °C) rastvor alilnog alkohola (iz prethodne faze; 142 mg; 0,755 mmol), trietilamina (152 mg; 210 μL, 1,51 mmol) i DMAP (katalitičke količine) u DCM-u (2 mL). Posle 20 min reakciona smesa je razblažena DCM-om, isprana vodom, zasićenim rastvorom NaHCO₃ i vodom; osušena je nad anh. MgSO₄ i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Dobijeno je 147 mg sirovog acetata, koji je odmah korišćen u narednom koraku.

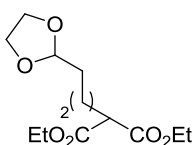
III faza: deprotekcija



Rastvor sirovog acetata (iz prethodne faze; 147 mg; 0,639 mmol) u smesi rastvarača (THF/H₂O/AcOH=1/1/1, ukupne zapremine 3 mL) kome je dodata jedna kap 18% HCl mešan je 1 h na s.t. Reakciona smesa je ekstrahovana DCM-om, kombnovani organski ekstrakt je ispran zasićenim rastvorom NaHCO₃ i vodom i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja sirovog proizvoda vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1) dobijeno je 102 mg (86%) aldehida **252** u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 3088, 2942, 2864, 2722, 1734, 1646, 1412, 1372, 1240, 1020, 991, 931, 735. **¹H NMR**: 9.76 (t, *J*=1.8, 1H), 5.85-5.68 (m, 1H), 5.26-5.14 (m, 3H), 2.44 (dt, *J*¹=5.6, *J*²=1.4, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.43-1.26 (m, 2H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 202.3 (CH), 170.3 (C), 136.3 (CH), 116.8 (CH₂), 74.4 (CH), 43.6 (CH₂), 33.8 (CH₂), 24.5 (CH₂), 21.7 (CH₂), 21.1 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₀H₁₆O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 207.0992, nađeno: 207.0989.

Dietil-2-(3-(1,3-dioksolan-2-il)-propil)-malonat (254)

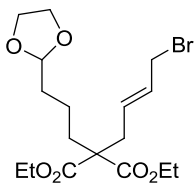


U rastvor natrijum-etoksida u etanolu, pripremljenog iz natrijuma (0,3 g; 12,5 mmol) i etanola (7 mL), dodat je dietil malonat (2mL; 13,0 mmol) i 2-(3-brombutil)-1,3-dioksolan (3 g; 13,0 mmol). Nakon dva dana mešanja na s.t. reakcija je razblažena vodom, ekstrahovana EtOAc-om, a kombinovani organski ekstrakt ispran je zasić. rastvorom NaHCO₃ i zasić. rastvorom NaCl, osušen nad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja ostatka vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=4/1) dobijeno je 142 mg (72%) jedinjenja **254** u vidu bledežute tečnosti.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 4.85 (t, *J*=4.8, 1H), 4.20 (q, *J*=7.1, 4H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.33 (t, *J*=7.3, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H) 1.74-1.63 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.27 (t, *J*=7.0, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 169.4 (C), 104.0 (CH), 64.8 (CH₂), 61.2 (CH₂), 51.9 (CH), 33.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 21.7 (CH₂), 14.0 (CH₃).

(*E*)-Dietil 2-(4-brombut-2-enil)-2-(4-oksobutiril)-malonat (257)

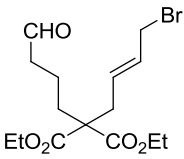
I faza: alkilovanje



NaH (100 mg; 4,2 mmol) dodat je u hladan (0 °C) rastvor jedinjenja **254** (1 g; 3,6 mmol) u THF (12 mL) i smesa je mešana 15 min u atmosferi argona. Dodat je 1,4-dibrombut-2-en (1 g; 14,7 mmol) i mešanje je nastavljeno još 2 h pri čemu je temperatura reakcione smese dostigla sobnu temperaturu. Reakciona smesa je raspodeljena između vode i DCM-a, organski sloj je ispran vodom i zasić. rastvorom NaHCO₃, zatim je osušen nad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja ostatka vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1) dobijeno je 1,27 g (92%) alkilovanog proizvoda u vidu svetložutog ulja.

TLC **Rf** 0.40 (petroletar/etil-acetat=3/1). **IR**_{film}: 2959, 2876, 1725, 1443, 1367, 1183, 1143, 1095, 1027, 967, 606. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 5.85-5.55 (m, 2H), 4.84 (t, *J*=4.5, 1H), 4.19 (q, *J*=7.1, 4H), 3.99-3.79 (m, 6H), 2.65 (d, *J*=7.4, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.40-1.23 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=7.0, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 170.9 (C), 130.3 (CH), 129.8 (CH), 103.9 (CH), 64.8 (CH₂), 61.2 (CH₂), 57.3 (C), 35.0 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.3 (CH₂), 32.1 (CH₂), 18.3 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₇H₂₈O₆Br [M+H]⁺: 407.1064, nađeno: 407.1061.

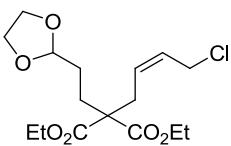
II faza: deprotekcija

 Voda (2,1 mL) je dodata u rastvor alkilovanog proizvoda (iz prethodne faze; 97 mg; 0,238 mmol) u THF-u (2,1 mL), a potom su dodati i AcOH (2,1 mL) i 6M HCl (3,4 mL). Nakon 16 h mešanja na s.t. reakciona smesa je neutralisana zasić. NaHCO₃ (48 mL), ekstrahovana EtOAc-om, a kombinovani organski ekstrakti su osušeni iznad anh. MgSO₄ i koncentrovani. Nakon prečišćavanja ostatka hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=3/1) dobijeno je 70 mg (81%) aldehida **257** u vidu svetložutog, viskoznog ulja. Jedinjenje je nestabilno i odmah je korišćeno u koraku ciklizacije.

TLC **Rf** 0.40 (petroletar/etil-acetat=3/1). **IR**_{ATR}: 2980, 2939, 1724, 1445, 1251, 1197, 1183, 1097, 1030, 674. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.76 (bs, 1H), 5.79-5.56 (m, 2H), 4.20 (q, *J*=7.1, 4H), 4.00 (d, *J*=5.6, 2H), 2.67 (d, *J*=6.2, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.62-1.46 (m, 2H), 1.26 (t, *J*=7.1, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 201.5 (CH), 170.7 (C), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 61.3 (CH₂), 57.2 (C), 44.5 (CH₂), 43.6 (CH₂), 35.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 16.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₅H₂₄BrO₅⁺ [M+H]⁺: 363.0802, nađeno: 363.0818.

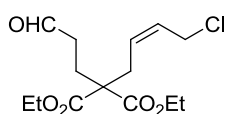
(Z)-Dietil-2-(4-hlorbut-2-enil)-2-(3-oksopropil)-malonat (258-Z)

I faza: alkilovanje

 Na način opisan u I fazi sinteze **257**: polazeći od **253**¹²² (500 mg; 1,92 mmol), NaH (55,3 mg; 2,3 mmol) i (Z)-1,4-dihlor-but-2-ena **255a** (720 mg; 5,7 mmol) nakon 2 h dobijen je sirovi proizvod koji je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=4/1). Dobijeno je 650 mg (88%) alkilovanog proizvoda u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 2979, 1726, 1448, 1368, 1189, 1192, 1143, 1026, 859, 755. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 5.82-5.68 (m, 1H), 5.57-5.44 (m, 1H), 4.87 (t, *J*=4.5, 1H), 4.19 (q, *J*=7.1, 4H), 4.11-4.07 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 4H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.4, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 170.9 (C), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 103.8 (CH), 64.9 (CH₂), 61.4 (CH₂), 56.7 (C), 39.0 (CH₂), 30.2 (CH₂), 28.6 (CH₂), 26.4 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₆H₂₅ClO₆K⁺ [M+K]⁺: 387.0971, nađeno: 387.0973.

II faza: deprotekcija



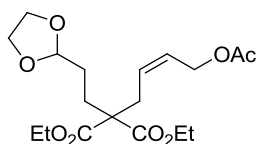
Na način opisan u II fazi sinteze **257**: deprotekcijom alkilovanog proizvoda (750 mg, 2,15 mmol; iz prethodne faze) dobijeno je 607 mg (93%) željenog jedinjenja **258-Z**. Jedinjenje je nestabilno i odmah

je korišćeno u koraku ciklizacije.

TLC **R_f** 0.30 (petroletar/etil-acetat=3/1). **IR**_{ATR}: 2982, 2938, 2907, 2829, 2727, 1725, 1448, 1255, 1235, 1191, 1097, 1027, 752. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (s, 1H), 5.85-5.72 (m, 1H), 5.56-5.43 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1, 4H), 4.09 (d, *J*=7.8, 2H), 3.72 (dd, *J*¹=7.9, *J*²=1.1, 2H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.26 (t, *J*=7.0, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 200.5 (CH), 170.5 (C), 129.0 (CH), 127.6 (CH), 61.6 (CH₂), 56.1 (C), 39.0 (CH₂), 38.7 (CH₂), 30.8 (CH₂), 24.8 (CH₂), 13.9 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₄H₂₂ClO₅⁺ [M+H]⁺: 305.1150, nađeno: 305.1144.

(*Z*)-Dietil-2-(4-acetoksibut-2-enil)-2-(3-oksopropil)-malonat (**259-Z**)

I faza: alkilovanje



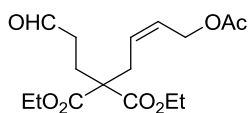
Na način opisan u I fazi sinteze **257**: alkilovanjem **253** (670 mg, 2,57 mmol) pomoću (*Z*)-4-brombut-2-enil-acetata **255b** nakon 2 h na s.t. dobijen je sirovi proizvod koji je prečišćen vakuum-

hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=4/1). Dobijeno je 700 mg (73%) alkilovanog proizvoda u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 2980, 2884, 1726, 1448, 1370, 1227, 1186, 1141, 1024, 967, 944. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 5.74-5.46 (m, 2H), 4.86 (t, *J*=4.5, 1H), 4.62 (d, *J*=6.2, 2H), 4.19 (q, *J*=7.1, 4H), 4.00-3.80 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=7.1, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 170.8 (C), 170.8 (C),

128.0 (CH), 127.2 (CH), 103.8 (CH), 64.8 (CH₂), 61.3 (CH₂), 60.0 (CH₂), 56.7 (C), 30.6 (CH₂), 28.5 (CH₂), 26.4 (CH₂), 20.8 (CH₃), 14.0 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₈H₂₈O₈K [M+K]⁺: 411.1416; nađeno: 411.1405.

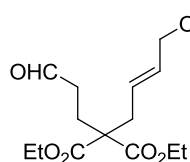
II faza: deprotekcija



Na način opisan u II fazi sinteze **257**: deprotekcijom alkilovanog proizvoda iz prethodne faze (700 mg; 1,88 mmol) nakon 6 h na s.t. dobijen je sirovi proizvod koji je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1). Dobijeno je 413 mg (67%) željeno jedinjenje **259-Z**. Jedinjenje je nestabilno i odmah je korišćeno u koraku ciklizacije.

IR_{film}: 2981, 1723, 1615, 1446, 1370, 1228, 1186, 1094, 902, 857. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (s, 1H), 5.75-5.44 (m, 2H), 4.62 (d, *J*=6.8, 2H), 4.25-4.14 (q, *J*=7.2, 4H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.26 (t, *J*=7.4, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 200.6 (CH), 170.8 (C), 170.6 (C), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 61.6 (CH₂), 59.9 (CH₂), 56.2 (C), 39.0 (CH₂), 31.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 20.8 (CH₃), 13.9 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₆H₂₄O₇K [M+K]⁺: 367.1154 nađeno: 367.1149.

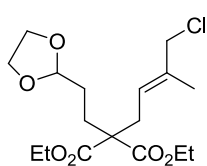
(*E*)-Dietil-2-(4-acetoksibut-2-enil)-2-(3-oksopropil)-malonat (**259-E**)



Na način opisan u II fazi sinteze **259-Z**, deprotekcijom **302** (630 mg, 1,69 mmol) dobijeno je 416 mg (75%) jedinjenje **259-E** u vidu bezbojnog ullja. Jedinjenje je nestabilno i odmah je korišćeno u koraku ciklizacije.

IR_{film}: 2981, 1722, 1620, 1445, 1365, 1227, 1186, 1093, 970, 857. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (s, 1H), 5.68-5.62 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.25-4.14 (q, *J*=7.4, 4H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.26 (t, *J*=7.4, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 200.6 (CH), 170.6 (C), 170.5 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 64.3 (CH₂), 61.4 (CH₂), 56.4 (C), 38.9 (CH₂), 36.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 20.7 (CH₃), 13.9 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₆H₂₄O₇Na⁺ [M+Na]⁺: 351.1414; nađeno: 351.1404.

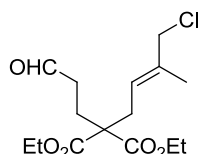
(E)-Dietil-2-(2-(1,3-dioksolan-2-il)etil)-2-(4-hlor-3-metilbut-2-enil)malonat (260)



Na način opisan u I fazi sinteze **257**: polazeći od **253** (389,5 mg; 1,50 mmol), NaH (47,3 mg; 1,82 mmol) i (*E*)-4-brom-1-hlor-2-metilbut-2-ena¹⁴⁹ (682,7 mg; 3,78 mmol) nakon 2 h dobijen je sirovi proizvod koji je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=9/1). Dobijeno je 478,4 mg (88%) alkilovanog proizvoda **260** u vidu bezbojnog ulja.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.43 (petroletar/etil-acetat=3/1). **IR**_{film}: 2982, 2937, 2726, 1724, 1445, 1368, 1262, 1220, 1185, 1095, 1027, 684. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 5.42 (t, *J*=7.0, 1H), 4.86 (t, *J*=4.2, 1H), 4.18 (q, *J*=7.1, 4H), 4.00–3.80 (m, 6H), 2.64 (d, *J*=7.2, 2H), 2.04–1.96 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.63–1.52 (s, 2H), 1.24 (t, *J*=7.3, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 171.0 (C), 135.2 (C), 124.0 (CH), 103.9 (CH), 64.8 (CH₂), 61.2 (CH₂), 56.8 (C), 51.8 (CH₂), 31.2 (CH₂), 28.6 (CH₂), 26.6 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.0 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₇H₂₈ClO₆ [M+H]⁺: 363.1569, nađeno: 363.1555.

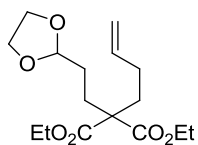
(E)-Dietil-2-(4-hlor-3-metilbut-2-enil)-2-(3-oksopropil)-malonat (261)



Na način opisan u II fazi sinteze **257**: deprotekcijom alkilovanog proizvoda iz prethodne faze (65,9 mg; 0,182 mmol) nakon 6 h na s.t. dobijen je sirovi proizvod koji je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=4/1). Dobijeno je 50,8 mg (88%) željenog jedinjenja **261**. Jedinjenje je nestabilno i odmah je korišćeno u koraku ciklizacije.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.31 (petroletar/etil-acetat=4/1). **IR**_{film}: 2980, 2884, 1726, 1446, 1264, 1218, 1184, 1143, 1095, 1027, 683. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (s, 1H), 5.42 (t, *J*=7.0, 1H), 4.19 (q, *J*=7.0, 4H), 3.98 (s, 2H), 2.65 (d, *J*=7.4, 2H), 2.52–2.45 (m, 2H), 2.22–2.15 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.26 (t, *J*=7.0, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 200.7 (CH), 170.8 (C), 135.7 (C), 123.6 (CH), 61.5 (CH₂), 56.4 (C), 51.7 (CH₂), 39.2 (CH₂), 32.1 (CH₂), 25.1 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.0 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₅H₂₃ClO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 341.1126, nađeno: 341.1123.

(E)-Dietil-2-but-3-enil-2-(2-(1,3-dioksolan-2-il)etil)-malonat (262)

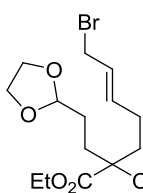


Hladnom (0 °C) rastvoru **253** (520,5 mg; 2,00 mmol) u THF-u (6,6 mL) dodat je NaH (62,5 mg; 2,60 mmol) u porcijama, a potom i 4-brombut-1-en (0,31 mL; 3,05 mmol) uz mešanje u atmosferi argona. Reakciona smesa se spontano ugrijala do s.t. i mešanje je nastavljeno preko noći, a kako reakcija nije bila gotova dodato je još NaH (22 mg; 0,92 mmol) i 4-brombut-1-ena (0,11 mL; 1,08 mmol), mešanje je nastavljeno preko noći i dodavanje NaH i 4-brombut-1-ena ponovljeno još dva puta. Dodati su metanol (0,4 mL) i voda (2 mL), reakciona smesa ekstrahovana je DCM-om, kombinovani organski ekstrakt ispran je zasić. rastvorom NaHCO₃ i zasić. rastvorom NaCl, a potom je osušen iznad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroleter/etil-acetat=43/7). Dobijeno je 311,6 mg (88%) željenog jedinjenja **262**.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.53 (petroleter/etil-acetat=3/1). IRATR: 3078, 2979, 2883, 1725, 1641, 1450, 1261, 1186, 1141, 1026. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.85–5.70 (m, 1H), 5.07–4.94 (m, 2H), 4.87 (t, *J*=4.5, 1H), 4.18 (q, *J*=7.1, 4H), 4.01–3.81 (m, 4H), 2.07–1.96 (m, 6H), 1.62–1.52 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=7.0, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 171.4 (C), 137.5 (CH), 114.9 (CH₂), 104.0 (CH), 64.9 (CH₂), 61.1 (CH₂), 56.7 (C), 31.5 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.2 (CH₂), 26.3 (CH₂), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI) izračunato za C₁₆H₂₇O₆⁺ [M+H]⁺: 315.1802, nađeno: 315.1805.

(E)-Dietil-2-(5-brom-pent-3-enil)-2-(3-okso-propil)-malonate (263)

I faza: ukrštena olefinska metateza

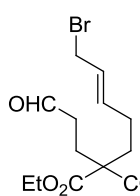


Rastvor jedinjenja **262** (104,2 mg; 0,331 mmol), alil-bromida (60 μL; 0,693 mmol) i Hoveyda-Grubbs katalizatora druge generacije (4 mg; 6 μmol) u DCM-u (0,4 mL) mešan je 5 h na s.t. u atmosferi argona, kada je dodata još jedna porcija alil-bromida (60 μL; 0,693 mmol) i katalizatora (4 mg; 6 μmol) i potom je mešanje nastavljeno preko noći. Dodato je još alil-bromida (60 μL; 0,693 mmol) i katalizatora (8,4 mg; 13 μmol), mešanje je nastavljeno još 6 h, a potom je dodat SiO₂ (500 mg), reakciona smesa je uparena pod sniženim pritiskom i prečišćena hromatografijom na koloni (SiO₂ (24g); eluent: petroleter/etil-acetat=7/1). Dobijeno 80,1 mg (59%) željenog alilnog bromida u vidu žutog ulja, zajedno

sa 37 mg polaznog alkena (prinos obračunat na osnovu rekuperiranog polaznog jedinjenja bio je 92%). Kada je reakcija izvedena uz zagrevanje (40 °C) dobijen je željeni alilni bromid u prinosu od 86%, ali je bio kontaminiran malim količinama nečistoća koje se nisu mogle odvojiti hromatografijom na koloni.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.53 (petroletar/etil-acetat=3/1). **IR**_{ATR}: 2978, 2883, 1724, 1660, 1448, 1187, 1143, 1024. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 5.74–5.70 (m, 2H), 4.86 (t, *J*=4.6, 1H), 4.19 (q, *J*=7.1, 4H), 4.01–3.81 (m, 6H), 2.06–1.94 (m, 6H), 1.62–1.51 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=7.0, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 171.2 (C), 134.9 (CH), 126.9 (CH), 103.9 (CH), 64.9 (CH₂), 61.2 (CH₂), 56.6 (C), 33.0 (CH₂), 31.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₇H₂₈BrO₆⁺ [M+H]⁺: 407.1064, nađeno: 407.1063

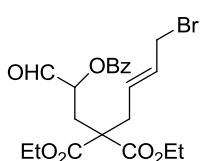
II faza: deprotekcija



Na način opisan u II fazi sinteze **257**: deprotekcijom alilnog bromida iz prethodne faze (47 mg; 0,115 mmol) nakon 17 h na s.t. dobijen je sirovi proizvod koji je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=3/1). Dobijeno je 32,1 mg (77%) aldehida **263** u vidu bleđožutog ulja. Jedinjenje je nestabilno i odmah je korišćeno u koraku ciklizacije.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.40 (petroletar/etil-acetat=3/1). **IR**_{ATR}: 2980, 2725, 1724, 1447, 1251, 1189, 1096, 1026, 673. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.76 (bs, 1H), 5.79–5.56 (m, 2H), 4.20 (q, *J*=7.1, 4H) 4.02 (d, *J*=5.6, 2H), 2.52–2.44 (m, 2H), 2.24–2.16 (m, 2H), 2.00–1.98 (m, 4H), 1.26 (t, *J*=7.0, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 200.6 (CH), 170.9 (C), 134.1 (CH), 126.8 (CH), 61.4 (CH₂), 56.3 (C), 44.9 (CH₂), 39.1 (CH₂), 32.4 (CH₂), 26.7 (CH₂), 24.9 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS** (ESI) uzračunato za C₁₅H₂₃O₅⁺ [M-Br]⁺: 283.1540, nađeno: 283.1541.

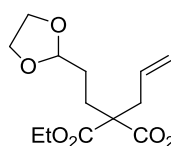
(E)-Dietil-2-(2-(benzoiloksi)-3-oksopropil)-2-(4-brombut-2-enil)-malonat (264)



Na način opisan u I fazi sinteze **263**: polazeći od jedinjenja **267** (103,1 mg; 0,274 mmol), nakon hromatografije na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=3/1) dobijeno je 91,1 mg smese polaznog alkena **267** i proizvoda **264** u relativnom odnosu **267/264**=2,5/1, u vidu zelenobraon ulja. Odnos je određen iz ¹H NMR spektra smese, na osnovu odnosa integrala

pikova 4,26-3,97 ppm (metilenski vodonici iz **267** i **264**) i dubleta na 3,91 ppm koji odgovara CH_2Br grupi jedinjenja **264**. Prinos proizvoda olefinske metateze je 24%, odnosno 58% sračunato u odnosu na konvertovani polazni terminalni alken. Oba aldehida su jako hidratizovana, nemaju definisane R_f /TLC vrednosti i ne mogu se odvojiti. Ova smesa je direktno korišćena u eksperimentu ciklizacije.

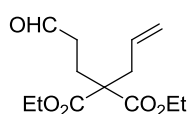
Dietil-2-(2-(1,3-dioksolan-2-il)etil)-2-alilmalonat (**265**)



Na način opisan u I fazi sinteze **257**: nakon alkilovanja **253** (261,1 mg, 1,0 mmol) pomoću alil-bromida (0,240 mL, 0,336 g, 2,77 mmol), sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petroletar/etil-acetat=4/1). Dobijeno je 259,6 mg (86%) alkena **265** u vidu bezbojnog ulja.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.51 (petroletar/etil-acetat=4/1). **IR**_{film}: 2980, 2884, 1726, 1641, 1447, 1368, 1269, 1188, 1142, 1094, 1025, 927, 858. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl_3): δ 5.77-5.56 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.86 (t, $J=4.5$, 1H), 4.18 (q, $J=7.1$, 4H), 4.00-3.80 (m, 4H), 2.64 (d, $J=7.2$, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.3$, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl_3): δ 171.0 (C), 132.3 (CH), 119.0 (CH_2), 104.0 (CH), 64.9 (CH_2), 61.1 (CH_2), 56.9 (C), 37.0 (CH_2), 28.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 14.0 (CH_3). **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.1646, nađeno: 301.1653.

Dietil-2-alil-2-(3-oksopropil)-malonat (**266**)

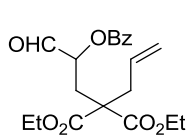


Na način opisan u II fazi sinteze **257**: sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petroletar/etil-acetat=4/1). Dobijeno je 190,1 mg (89%) alkena **266** u vidu bezbojnog ulja.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.43 (petroletar/etil-acetat=4/1). **IR**_{film}: 3081, 2982, 2831, 2725, 1729, 1642, 1446, 1368, 1209, 1190, 1096, 1029, 925. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl_3): δ 9.74 (bs, 1H), 5.77-5.56 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 2H), 4.19 (q, $J=7.1$, 4H), 2.65 (d, $J=7.4$, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.1$, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl_3): δ 200.7 (CH), 170.7 (C), 132.0 (CH), 119.3 (CH_2), 61.4 (CH_2), 56.4 (C),

39.0 (CH₂), 37.8 (CH₂), 24.8 (CH₂), 13.9 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za: C₁₃H₂₁O₅⁺ [M+H]⁺: 257.1383, nađeno: 257.1373.

Dietil-2-alil-2-(2-(benzoiloksi)-3-oksopropil)-malonat (267)

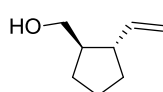


N-metil-*O*-benzoilhidroksilamin hidrohlorid (115,1 mg; 0,693 mmol) dodat je u rastvor **266** (139,5 mg; 0,544 mmol) u suvom DMSO-u (0,9 mL) i reakciona smesa je zagrevana 16 h na 50 °C, nakon čega je razblažena EtOAc-om, isprana zasić. rastvorom NaCl i osušena nad anh. MgSO₄. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=3/1) i dobijeno je 146,6 mg (72%) željenog proizvoda **267** u vidu veoma viskoznog, žutog ulja.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.51-0.23 (petroletar/etil-acetat=3/1; difuzna mrlja zbog hidratacije aldehidne grupe). **IR**_{film}: 3460, 3071, 2981, 2937, 1722, 1642, 1601, 1449, 1266, 1220, 1195, 1095, 1068, 1024, 710. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (s, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.46 (dd, *J*¹=10.0, *J*²=2.5, 1H), 5.20- 5.16 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 4H), 2.77-2.76 (m, 2H), 2.70 (dd, *J*¹=2.5, *J*²=15.0, 1H), 2.37 (dd, *J*¹=10.0, *J*²=15.0, 1H), 1.21-1.17 (m, 6H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 196.6 (CH), 170.4 (C), 165.7 (C), 133.7 (CH), 131.5 (CH), 129.9 (CH), 128.8 (C), 128.5 (CH), 120.0 (CH₂), 75.6 (CH), 61.8 (CH₂), 55.2 (C), 37.9 (CH₂), 31.3 (CH₂), 13.9 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₂₀H₂₄O₇Na⁺ [M+Na]⁺: 399.1414, nađeno: 399.1420.

4.1.1.1.2. Ciklizacije

***Trans*-(2-vinilciklopentil)-metanol (240) (opšti propis: Metod A)**

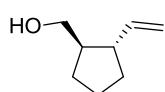


Rastvoru aldehida **238** (32 mg; 0,156 mmol) u suvom THF (1 mL) nakon 10 min mešanja sa Pd(PPh₃)₄ (8,9 mg; 7,8 μmol; 5 mol %) dodati su pirolidin (4,4 mg; 5,2 μL; 62,4 μmol; 40 mol %) i Et₃N (15,7 mg; 21,6 μL; 0,156 mmol) na s.t. u atmosferi argona. Tok reakcije je praćen tankoslojnom hromatografijom (eluent: petroletar/etil-acetat=4/1), a nakon 30 min dodat je metanol (2 mL), reakciona smesa ohlađena (0 °C) i u porcijama je dodat NaBH₄ (58 mg; 10 eq). Reakciona smesa je razblažena EtOAc-om (60 mL), isprana vodom, osušena nad anh. MgSO₄ i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent:

petroletar/etil-acetat=4/1). Dobijeno je 14,1 mg (72%) alkohola **240** u vidu bezbojnog ulja. Proizvod je bio smesa dva diastereoizomera u odnosu 11 : 1, što je određeno gasnom hromatografijom i potvrđeno pomoću NMR. Spektralni podaci (¹H i ¹³C NMR) su identični sa prethodno prijavljenim u literaturi, pokazujući da je glavni izomer *trans*-konfiguracije.¹⁵⁰

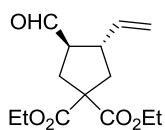
IR_{film}: 3338, 3077, 2951, 2870, 1638, 1450 1421, 1319, 1020, 994, 908, 803. **HRMS** (ESI): izračunato za C₈H₁₃O [M+H]⁺: 127.1117, nađeno: 127.1115.

***Trans*-(2-vinilciklopentil)-metanol (240) (opšti propis: Metod B)**



Smesa Pd(OAc)₂ (1,8 mg; 8,1 μmol, 5 mol %), PPh₃ (8,5 mg; 32,5 μmol, 20 mol %) i DMSO (0,5 mL) mešana je 10 min na s.t. u atmosferi argona, kada se pojavio žuti talog. Ovoj suspenziji je dodat rastvor aldehida **241** (30 mg; 0,162 mmol) u DMSO-u (0,5 mL), a nakon dodatnih 10 min mešanja dodat je pirolidin (4,6 mg; 5,4 μL; 65 μmol; 40 mol %). Tok reakcije je praćen tankoslojnom hromatografijom (eluent: petroletar/etil-acetat=4/1), a po završetku reakcije (5 h) dodat je metanol (2 mL), reakciona smesa je ohlađena (0 °C) i u porcijama je dodat NaBH₄ (64 mg; 10 eq). Reakciona smesa je razblažena EtOAc-om (60 mL), isprana vodom, osušena nad anh. MgSO₄ i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=4/1). Dobijeno je 13 mg (63%) alkohola **240** u vidu bezbojnog ulja. Proizvod je bio smesa dva diastereoizomera u odnosu 10 : 1, što je određeno gasnom hromatografijom i potvrđeno pomoću NMR.

***Trans*-dietil-3-formil-4-vinilciklopentan-1,1-dikarboksilat (268)**

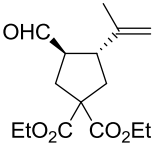


Po opštem propisu (**Metod A**, videti dobijanje **240**): Polazeći od aldehida **256**¹²² (57 mg; 0,163 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9,4 mg; 8,2 μmol; 5 mol %), pirolidina (4,6 mg; 5,4 μL; 0,65 mmol), Et₃N (16,5 mg; 22,8 μL, 0,163 mmol) i THF (0,75 mL), dobijeno je 31,8 mg (75%) jedinjenja **268**, u vidu bezbojnog ulja. Odnos diastereomera određen gasnom hromatografijom bio je *trans:cis* =13:1.

IR_{film}: 2982, 2938, 2725, 1728, 1642, 1446, 1390, 1367, 1258, 1181, 1096, 1023, 921, 860. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.62 (d, *J*=2.2, 1H), 5.86-5.69 (m, 1H), 5.21-5.04 (m, 2H), 4.19 (q, *J*=6.6, 4H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.76-2.41 (m, 4H), 2.25-2.02 (m, 1H), 1.26 (t, *J*=6.6, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 201.6 (CH), 171.5 (C), 138.2 (CH),

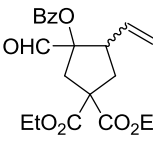
116.2 (CH₂), 61.7 (CH₂), 59.1 (C), 56.2 (CH), 44.7 (CH), 40.1 (CH₂), 33.7 (CH₂), 13.9 (CH₃).

Trans-dietil-3-formil-4-(prop-1-en-2-il)ciklopentan-1,1-dikarboksilat (269)

 Pd(PPh₃)₄ (1,6 mg; 1,4 μmol) dodat je u rastvor **261** (6,6 mg; 21 μmol) u THF-u (0,1 mL) u atmosferi argona, a nakon 10 min dodati su pirolidin (4,5 μL; 54 μmol) i Et₃N (3,1 μL; 22 μmol). Mešanje je nastavljeno 2 h na s.t. nakon čega je dodat SiO₂ (33 mg) i reakciona smesa je uparena pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja ostatka hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=7/1) dobijeno je 3,9 mg (67%) željenog proizvoda **269** u vidu bezbojnog ulja. Gasnom hromatografijom je utvrđeno da je proizvod smesa dva diastereomera u relativnom odnosu *trans*:*cis*=8:1.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.53 (petroletar/etil-acetat=3/1). **IR**_{film}: 2981, 1726, 1445, 1368, 1252, 1179, 1096, 896. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.58 (d, *J*=2.4, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.20 (q, *J*=7.1, 4H), 2.98–2.76 (m, 2H), 2.63–2.49 (m, 3H), 2.20–2.08 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.26 (t, *J*=7.1, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 201.9 (CH), 171.7 (C), 143.7 (C), 112.1 (CH₂), 61.8 (CH₂), 59.0 (C), 54.2 (CH), 47.6 (CH), 39.0 (CH₂), 33.9 (CH₂), 20.2 (CH₃), 13.9 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₅H₂₃O₅⁺ [M+H]⁺: 283.1540, nađeno: 283.1540.

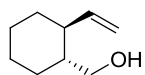
Trans-diethyl-3-(benzoiloksi)-3-formil-4-vinilciklopentan-1,1-dikarboksilat (270)

 Po opštem propisu za dobijanje **240 (metod A)**: polazeći od supstrata **264** (35 mg, 0,074 mmol) dobijeno je 10 mg (36%) proizvoda **270** u vidu bezbojnog ulja. Proizvod je smesa diastereoizomera u relativnom odnosu *trans*:*cis*=1:1 koji je utvrđen iz ¹H NMR spektra.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.53 (petroletar/etil-acetat=3/1). **IR**_{ATR}: 2983, 2936, 1730, 1644, 1601, 1450, 1367, 1315, 1280, 1252, 1189, 1151, 1099, 1026, 713. Gde je to bilo moguće, asignacija signala u ¹H i ¹³C NMR spektrima *trans* i *cis* izomera urađena je na osnovu HSQC spektra. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (s, 1H, *trans*), 9.48 (s, 1H, *cis*), 8.07-8.01 (m, 4H, *cis* i *trans*), 7.67-7.60 (m, 2H, *cis* i *trans*), 7.50-7.46 (m, 4H, *cis* i *trans*), 6.01-5.94 (m, 1H, *trans*), 5.77-5.70 (m, 1H, *cis*), 5.31-5.18 (m, 4H, *cis* i *trans*), 4.27-4.20 (m, 4H), 4.17-4.04 (m, 2H), 4.04-3.88 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H, *cis*), 3.35-

3.32 (m, 1H, *cis*), 3.12-3.05 (m, 2H, *trans*), 2.95 (dt, $J^1=12.0$, $J^2=8.0$, 1H, *trans*), 2.75-2.70 (m, 2H, 1H *cis* i 1H *trans*), 2.62-2.57 (m, 2H, 1H *cis* i 1H *trans*), 2.26 (dd, $J^1=13.5$, $J^2=11.5$, 1H, *cis*), 1.29-1.25 (m, 6H), 1.15 (t, $J=7.0$, 3H), 1.06 (t, $J=7.0$, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 198.2 (CH) (*cis*), 197.7 (CH) (*trans*), 171.7 (C), 171.5 (C), 171.1 (C), 170.5 (C), 166.3 (C), 165.9 (C), 133.8 (CH), 133.7 (CH), 133.0 (CH) (*cis*), 132.8 (CH) (*trans*), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (C), 128.8 (C), 128.6 (CH) (*cis* i *trans*), 119.1 (CH₂), 119.1 (CH₂), 92.7 (C), 91.3 (C), 62.1 (CH₂), 62.0 (CH₂), 61.9 (CH₂), 61.8 (CH₂), 57.8 (C), 57.6 (C), 52.0 (CH) (*trans*), 51.3 (CH) (*cis*), 40.3 (CH₂) (*trans*), 39.8 (CH₂) (*cis*), 38.4 (CH₂) (*trans*), 36.2 (CH₂) (*cis*), 14.0 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.8 (CH₃). HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389.1595, nađeno: 389.1602.

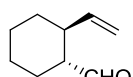
Trans-(2-vinilcikloheksil)-metanol



Po opštem propisu za dobijanje **240 (metod A)**: Polazeći od aldehida **250** (26 mg; 0,118 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,8 mg; 5,9 μmol ; 5 mol %), pirolidina (8,4 mg; 9,8 μL ; 0,118 mmol), i THF (0,5 mL), reakcija je bila gotova nakon 30 min. Dodat je metanol (2 mL), a zatim i NaBH_4 (44 mg, 10 ekv.). Obradeno je kao što je opisano. Dobijeno je 10 mg (60%) *trans*-(2-vinilcikloheksil)-metanola vidu bezbojnog ulja.

IR_{film} : 3356, 3075, 2923, 2853, 1639, 1447, 1261, 1065, 1018, 995, 910. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.73 (ddd, $J^1=17.3$, $J^2=10.1$, $J^3=8.1$, 1H), 5.09-4.94 (m, 2H), 3.62 (dd, $J^1=10.9$, $J^2=4.6$, 1H), 3.44 (dd, $J^1=10.9$, $J^2=5.6$, 1H), 1.94-1.09 (m, 10H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 143.8 (CH), 114.1 (CH₂), 67.2 (CH₂), 46.0 (CH), 44.3 (CH), 33.4 (CH₂), 29.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.7 (CH₂). HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 141.1274, nađeno: 141.1274.

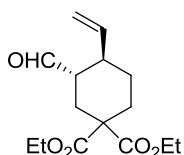
Trans-2-vinilcikloheksankarbaldehid (271)



Po opštem propisu za dobijanje **240 (metod B)**: Polazeći od aldehida **251** (30 mg; 0,151 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8,7 mg; 7,6 μmol ; 5 mol %), pirolidina (10,7 mg; 12,6 μL ; 0,151 mmol), i DMSO (0,75 mL), reakcija je bila gotova nakon 2 h. Obradeno je kao što je opisano, a potom prečišćeno vakuum-hromatografijom na koloni (SiO_2 : petroletar/etil-acetat=95/5). Dobijeno je 13,5 mg (65%) aldehida **271** vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 3070, 2928, 2854, 2709, 1725, 1639, 1448, 1260, 1023, 915. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.57 (d, *J*=3.2, 1H), 5.81-5.62 (m, 1H), 5.15-4.93 (m, 2H), 2.40-2.06 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.47-1.24 (m, 4H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 205.1 (CH), 141.2 (CH), 114.9 (CH₂), 54.3 (CH), 42.1 (CH), 31.9 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.1 (CH₂), 24.5 (CH₂).

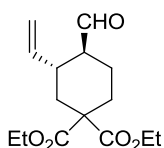
***trans*-Dietil-3-formil-4-vinilcikloheksan-1,1-dikarboksilat (272)**



Po opštem propisu za dobijanje **240 (metod A)**: polazeći od aldehida **263** (23,9 mg; 0,066 mmol) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=100/8) dobijeno je 16,3 (88%) proizvoda **272** u vidu bezbojnog ulja. Proizvod je bio smesa dijastereoizomera, u relativnom odnosu *trans*:*cis*=10:1, koji je utvrđen na osnovu odnosa integrala aldehydskih signala u ¹H NMR.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.49 (petroletar/etil-acetat=4/1). **IR**_{ATR}: 2980, 2937, 2868, 1722, 1640, 1448, 1367, 1231, 1202, 1153, 1093, 1022, 921, 861. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 9.65 (d, *J*=2.5, 1H), 5.75–5.68 (m, 1H) 5.09–5.05 (m, 2H), 4.23 (d, *J*=7.2, 2H), 4.17 (d, *J*=7.2, 2H), 2.50–2.47 (m, 2H), 2.41–2.38 (m, 1H), 2.24–2.18 (m, 1H), 1.81–1.67 (m, 3H), 1.27 (t, *J*=7.2, 3H), 1.24 (t, *J*=7.2, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 203.5 (CH), 171.6 (C), 170.4 (C), 139.8 (CH), 116.1 (CH₂), 61.6 (CH₂), 61.4 (CH₂), 53.7 (C), 50.2 (CH), 41.8 (CH), 30.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 28.6 (CH₂), 14.0 (CH₃), 14.0 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za: C₁₅H₂₃O₅⁺ [M+H]⁺: 283.1540, nađeno: 283.1532.

***Trans*-Dietil-4-formil-3-vinilcikloheksan-1,1-dikarboksilat (273)**

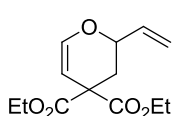


Po opštem propisu za dobijanje **240 (metod A)**: polazeći od aldehida **257** (30,5 mg; 0,084 mmol), nakon mešanja preko noći i prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=10/1) dobijeno je 12,3 mg (52%) proizvoda **273** u vidu bezbojnog ulja. Proizvod je bio smesa dijastereoizomera, u relativnom odnosu *trans*:*cis*=10:1 koji je utvrđen na osnovu odnosa integrala aldehydskih signala u ¹H NMR.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.47 (petroletar/etil-acetat=4/1). **IR**_{ATR}: 2979, 2937, 1726, 1639, 1449, 1256, 1233, 1203, 1173, 1141, 920. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 9.55 (d, *J*=3.0, 1H), 5.70 (ddd, *J*¹=17.5, *J*²=10.1, *J*³=7.6, 1H), 5.13-5.08 (m, 2H), 4.28-4.21 (m,

2H), 4.17 (q, $J=7.0$, 2H), 2.53- 2.42 (m, 3H), 2.14 (tt, $J^1=11.8$, $J^2=3.4$, 1H), 1.86 (dt, $J^1=14.0$, $J^2=3.5$, 1H), 1.71 (td, $J^1=13.7$, $J^2=3.8$, 1H), 1.57 (dd, $J^1=13.5$, $J^2=12.5$, 1H), 1.48 (dtd, $J^1=14.0$, $J^2=12.0$, $J^3=3.5$, 1H), 1.28 (t, $J=7.2$, 3H), 1.24 (t, $J=7.2$, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 204.1 (CH), 171.7 (C), 170.5 (C), 139.5 (CH), 116.4 (CH_2), 61.6 (CH_2), 61.4 (CH_2), 54.2 (C), 53.0 (CH), 38.6 (CH), 36.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 22.3 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3). HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 283.1540, nađeno: 283.1540

Dietil-2-vinil-2H-piran-4,4(3H)-dikarboksilat (275)



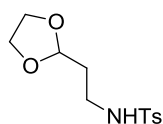
DBU (5,5 mg; 5,3 μL ; 44,7 μmol) je dodat u rastvor **274**¹²² (15 mg; 44,7 μmol) i $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,6 mg; 2,2 μmol) u smesi THF (0,5 mL) i DMSO (0,5 mL). Nakon 1 h mešanja na s.t. dodat je SiO_2 i reakciona smesa je uparena pod sniženim pritiskom, a ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petroleter/etil-acetat=9/1) i dobijeno je 6,2 mg (54%) dihidropirana **275** u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 2981, 2925, 2853, 1732, 1644, 1465, 1442, 1367, 1277, 1246, 1182, 1055, 1026, 926, 740. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.57 (d, $J=6.2$, 1H), 5.99-5.82 (m, 1H), 5.41-5.82 (m, 2H), 5.02 (dd, $J^1=2.2$, $J^2=6.2$, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.30- 4.12 (m, 4H), 2.75 (dt, $J^1=2.2$, $J^2=13.4$, 1H), 1.83 (dd, $J^1=11.2$, $J^2=13.4$, 1H), 1.30- 1.22 (m, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 170.5 (C), 145.9 (CH), 136.4 (CH), 116.9 (CH_2), 98.0 (CH), 73.5 (CH), 61.8 (CH_2), 33.6 (CH_2), 14.0 (CH_3). HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 277.1046; nađeno: 277.1032.

4.1.1.2. Heterociklizacije

4.1.1.2.1. Sinteze prekursora

N-(2-(1,3-dioksolan-2-il)etil)-4-metil-benzensulfonamid (277)



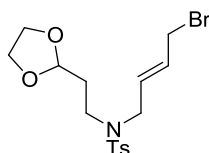
Rastvor TsCl (822,0 mg, 4,31 mmol) u minimalnoj količini suvog DCM dodat je u hladan rastvor (0 °C) amina **276**¹⁵¹ (504,1 mg, 4,3 mmol), Et_3N (442 mg; 0,610 mL; 4,4 mmol) i DMAP (5,3 mg, 0,043 mmol) u suvom DCM-u (23 mL) uz mešanje u atmosferi argona. Nakon 30 min mešanja na 0 °C i još 2 h na s.t., reakciona smesa je razblažena DCM-om (80 mL), organski sloj je ispran zasićenim rastvorom NaHCO_3 (50 mL), a potom zasićenim rastvorom NaCl (50 mL). Organski sloj

je sušen nad anhidrovanim MgSO₄, koncentrovan pod sniženim pritiskom i prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂: petroletar/etil-acetat = 2/1). Dobijeno je 993,1 mg (85%) jedinjenja **277** u vidu belih kristala, tačke topljenja 63 °C.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.24 (petroletar/etil-acetat=2/1). **IR**_{KBr}: 3270, 2962, 2896, 1324, 1158, 1033, 670. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, *J*=8.1, 2H), 7.31 (d, *J*=8.4, 2H), 5.31 (t, *J*=5.8, 1H), 4.83 (t, *J*=4.2, 1H), 3.93-3.75 (m, 4H) 3.14-3.05 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 143.2 (C), 136.8 (C), 129.6 (CH), 127.0 (CH), 103.1 (CH), 64.8 (CH₂), 38.2 (CH₂), 32.0 (CH₂), 21.3 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₂H₁₈NO₄S⁺ [M+H]⁺: 272.0957, nađeno: 272.0951.

(*E*)-*N*-(4-brombut-2-enil)-4-metil-*N*-(3-oksopropil)benzensulfonamid (**278**)

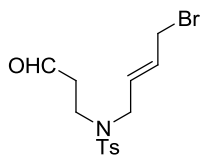
I faza: *N*-alkilovanje



Rastvor dimsil-anjona, pripremljen iz NaH (6 mg; 0,248 mmol) i DMSO (0,5 mL) zagrevanjem tokom 1h na temperaturi od 43 °C u atmosferi argona, ukapan je u rastvor sulfonamida **277** (56,2 mg; 0,207 mmol) u DMSO-u (0,5 mL) i mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi još 30 min. Ovaj rastvor je ukapan u rastvor (*E*)-1,4-dibrombut-2-ena (61 mg; 0,285 mmol) u DMSO-u (1 mL). Nakon 15 min mešanja na s.t., reakciona smesa je razblažena zasićenim rastvorom NaCl i ekstrahovana Et₂O-om (3 × 50 mL). Kombinovani organski ekstrakt je osušen iznad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom, a ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂: petroletar/etil-acetat = 2/1). Dobijeno je 29,7 mg (35%) *N*-alkilovanog proizvoda u vidu bezbojnog viskoznog ulja i 13,3 mg polaznog sulfonamida **277** (prinos *N*-alikalovanog proizvoda sračunat na rekuperirani polazni je 46%).

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.42 (petroletar/etil-acetat = 2/1). **IR**_{film}: 2957, 2884, 1338, 1158, 1022, 899, 549. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J*=8.5, 2H), 7.30 (d, *J*=7.9, 2H), 5.91-5.55 (m, 2H), 4.85 (t, *J*=4.6, 1H), 3.97-3.77 (m, 8H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 143.3 (C), 136.8 (C), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 102.1 (CH), 64.9 (CH₂), 49.1 (CH₂), 42.7 (CH₂), 32.7 (CH₂), 31.3 (CH₂), 21.4 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₆H₂₃BrNO₄S [M+H]⁺: 404.0531, nađeno: 404.0520.

II faza: deprotekcija

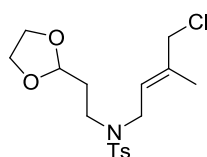


Sirćetna kiselina (0,75 mL), voda (0,75 mL) i 6 M HCl (0,9 mL) dodati su u rastvor acetala (iz prethodne faze; 35,4 mg, 88 μ mol) u THF-u (0,75 mL) i reakciona smesa je mešana na s.t. Nakon 2 h dodat je zasićeni rastvor NaHCO₃ (15 mL) i smesa je ekstrahovana EtOAc-om (2 \times 15 mL). Kombinovani organski ekstrakt je osušen iznad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom, a ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂: toluen/etil-acetat=6/1). Dobijeno je 28,6 mg (91%) jedinjenja **278** u vidu bleđožute tečnosti.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.43 (PhMe/EtOAc=6/1). IR_{film} : 3424, 2922, 2851, 2733, 1722, 1450, 1338, 1157, 915. 1H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.75 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 5.69 (m, 2H), 4.00-3.86 (m, 2H) 3.80 (d, J =5.8, 2H), 3.41 (t, J =7.0, 2H), 2.82 (t, J =7.0, 2H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 200.2 (CH), 143.7 (C), 136.0 (C), 130.3 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 127.2 (CH), 50.1 (CH₂), 43.8 (CH₂), 43.7 (CH₂), 41.2 (CH₂), 21.5 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₄H₁₉BrNO₃S⁺ [M+H]⁺: 360.0269, nađeno: 360.0285.

(E)-N-(4-hlor-3-metilbut-2-enil)-4-metil-N-(3-oksopropil)benzensulfonamid (279)

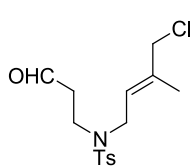
I faza: N-alkilovanje



Na način opisan u I fazi sinteze **278**: polazeći od **277** (27,1 mg; 0,101 mmol) i (E)-4-brom-1-hlor-2-metilbut-2-ena, uz inverzno dodavanje; nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=2/1), dobijeno je 21,6 mg (58%) N-alkilovanog proizvoda u vidu bezbojnog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.40 (petroletar/etil-acetat = 2/1). 1H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, J =8.5, 2H), 7.30 (d, J =7.9, 2H), 5.49-5.37 (m, 1H), 4.86 (t, J =4.6, 1H), 3.97-3.78 (m, 8H), 3.9-3.21 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 143.3 (C), 136.8 (C), 135.8 (C), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 124.8 (CH), 102.1 (CH), 64.9 (CH₂), 51.0 (CH₂), 45.4 (CH₂), 42.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 21.4 (CH₃), 14.3 (CH₃).

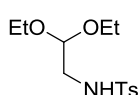
II faza: deprotekcija



Na način opisan u II fazi sinteze **278**: polazeći od *N*-alkilovanog proizvoda (iz prethodne faze; 76 mg; 0,203 mmol), reakcija je trajala 15 h. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=2/1), dobijeno je 52,4 mg (78%) aldehida **279** u vidu mutnog, žutog ulja.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.46 (petroletar/etil-acetat = 2/1). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.75 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.0, 2H), 7.32 (d, *J*=8.0, 2H), 5.42-5.35 (m, 1H), 3.92 (s, 2H) 3.84 (d, *J*=6.8), 3.39 (t, *J*=7.0, 2H), 2.82 (t, *J*=7.0, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 200.2 (CH), 143.6 (C), 136.3 (C), 136.0 (C), 129.8 (CH), 127.1 (CH), 124.3 (CH), 50.8 (CH₂), 46.3 (CH₂), 43.8 (CH₂), 41.3 (CH₂), 21.5 (CH₃), 14.3 (CH₃).

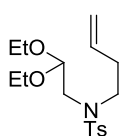
N-(2,2-dietoksetil)-4-metil-benzensulfonamid (**281**)¹⁵²



Po propisu za dobijanje **277**: tozilovanjem 2,2-dietoksietanima **280**¹⁵³ dobijeno je jedinjenje **281**.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.39 (petroletar/etil-acetat=2/1). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.77-7.73 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 4.76 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=5.6, 1H), 3.71-3.38 (m, 4H), 3.03 (t, *J*=6.1, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.16 (t, *J*=7.1, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 143.5 (C), 136.8 (C), 129.7 (CH), 127.0 (CH), 100.6 (CH), 63.0 (CH₂), 45.4 (CH₂), 21.4 (CH₃), 15.1 (CH₃).

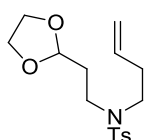
N-(But-3-enil)-*N*-(2,2-dietoksetil)-4-metil-benzensulfonamid (**282**)



Dimetil-anjon (5 mL; 0,22 M rastvor u DMSO-u; 1,1 mmol) dodat je u rastvor sulfonamida **281** (300 mg; 1,044 mmol) u suvom DMSO-u (5 mL), a nakon 30 min mešanja na s.t. dodat je 4-brombut-1-en (150 μL; 1,48 mmol) i mešanje je nastavljeno 2,5 h u atmosferi argona. Naizmenično dodavanje identičnih količina dimetil-anjona i 4-brombut-1-ena ponovljeno je još pet puta, kada je TLC pokazao potpunu konverziju polaznog sulfonamida. Reakciona smesa je razblažena zasić. rastvorom NaCl (100 mL), ekstrahovana je Et₂O-om, kombinovani organski ekstrakt je osušen iznad anh. MgSO₄, koncentrovan pod sniženim pritiskom i prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂: petrol-etar/etil-acetat = 7/1). Dobijeno je 292,1 mg (82%) jedinjenja **282** u vidu bezbojnog ulja koje očvršćava pri hlađenju na -20 °C.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.41 (petroletar/etil-acetat=7/1). IR_{film} : 3075, 2976, 2928, 1641, 1598, 1342, 1157, 1121, 1090, 1060. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73-7.69 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.77-5.57 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.63 (t, $J=5.5$, 1H), 3.80-3.46 (m, 4H), 3.33-3.19 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.20 (t, $J=7.0$, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 143.3 (C), 137.1 (C), 134.8 (CH), 129.6 (CH), 127.2 (CH), 116.8 (CH_2), 102.9 (CH), 63.6 (CH_2), 51.0 (CH_2), 49.3 (CH_2), 32.7 (CH_2), 21.4 (CH_3), 15.3 (CH_3). HRMS (ESI) izračunato za: $C_{17}H_{27}NO_4SNa^+$ $[M+Na]^+$: 364.1553, nađeno: 364.1545.

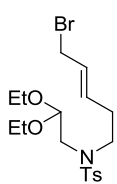
***N*-(2-(dioksolan-2-il)etil)-*N*-(but-3-enil)-4-metilbenzensulfonamid (283)**



Po propisu za dobijanje **282**: polazeći od **277** (800,1 mg; 2,95 mmol); nakon prečišćavanja sirovog proizvoda vakuum-hromatografijom (SiO_2 : petrol-etar/etil-acetat = 4/1), dobijeno je 823,1 mg (86%) jedinjenja **283** u vidu bezbojnog ulja koje očvršćava pri hlađenju na -20 °C.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.31 (petroletar/etil-acetat=3/1). IR_{ATR} : 2883, 1641, 1597, 1337, 1156, 666, 546. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70 (d, $J=7.8$, 2H), 7.29 (d, $J=7.8$, 2H), 5.83-5.62 (m, 1H), 5.11-5.00 (m, 2H), 4.85 (t, $J=4.5$, 1H), 3.97-3.77 (m, 4H), 3.31-3.15 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H). ^{13}C NMR (50MHz, $CDCl_3$) δ : 143.0 (C), 136.5 (C), 134.4 (CH), 129.5 (CH), 126.9 (CH), 116.9 (CH_2), 101.9 (CH), 64.7 (CH_2), 47.6 (CH_2), 43.1 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 21.2 (CH_3). HRMS (ESI) izračunato za $C_{16}H_{24}NO_4S^+$ $[M+H]^+$: 326.1421, nađeno: 326.1433.

***(E)*-*N*-(5-brompent-3-enil)-*N*-(2,2-dietoksietil)-4-metil-benzensulfonamid (284)**

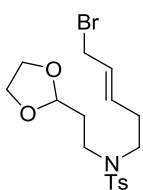


Po propisu za dobijanje **263** (I faza): polazeći od alkena **282** (94,1 mg; 0,275 mmol); nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 (24g); eluent: petrol-etar/etil-acetat=15/1), dobijeno 68,5 mg (57%) željenog alilnog bromida **284** u vidu braon ulja (smesa izomera $E/Z=8/1$ na osnovu dubleta u 1H NMR na 3.93 i 3.87 ppm). Izolovano je 34,1 mg neizreagovanog polaznog alkena **282**, pa je prinos sračunat u odnosu na konvertovano polazno jedinjenje 90%.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.21 (petroletar/etil-acetat=9/1). IR_{film} : 2963, 2925, 2855, 1599, 1342, 1261, 1158, 1093, 1065, 1023, 804. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74-7.68 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 5.75-5.51 (m, 2H), 4.62 (t, $J=5.5$, 1H) 3.87 (d, $J=6.4$,

2H), 3.79-3.45 (m, 4H), 3.32-3.18 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.20 (t, $J=7.0$, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 143.4 (C), 137.0 (C), 132.1 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 102.8 (CH), 63.6 (CH_2), 51.1 (CH_2), 49.0 (CH_2), 32.7 (CH_2), 31.1 (CH_2), 21.4 (CH_3), 15.3 (CH_3). **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{SBrNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 456.0815, nađeno: 456.0812.

(E)-N-(2-(1,3-dioksolan-2-il)etil)-N-(5-bromopent-3-enil)-4-metilbenzensulfonamid (285)

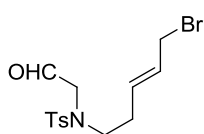


Po propisu za dobijanje **263** (I faza): polazeći od alkena **283** (115,1 mg; 0,354 mmol); nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 (24g); eluent: petroletar/etil-acetat=45/10), dobijeno 61,6 mg (42%) željenog alilnog bromida **285** u vidu braon ulja (smesa izomera $E/Z=8/1$ na osnovu

dupleta u $^1\text{H NMR}$ na 3.93 i 3.87 ppm). Izolovano je 52,1 mg neizreagovanog polaznog alkena **283**, pa je prinos sračunat u odnosu na konvertovano polazno jedinjenje 76%. Uz refluks tokom 48h dobija se proizvod urštene metateze u prinosu od 80%, ali sadrži nečistoće koje je hromatografijom nemoguće odvojiti.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.21 (petroletar/etil-acetat=3/1). IR_{ATR} : 2953, 2883, 1597, 1337, 1156, 549. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (d, $J=8.0$, 2H), 7.30 (d, $J=7.8$, 2H), 5.82-5.58 (m, 2H), 4.85 (t, $J=4.50$, 1H), 3.98-3.76 (m, 6H), 3.33-3.14 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (50MHz, CDCl_3) δ : 143.2 (C), 136.5 (C), 131.9 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 127.1 (CH), 102.0 (CH), 64.8 (CH_2), 47.5 (CH_2), 43.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 31.3 (CH_2), 21.4 (CH_3). **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrNO}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.0682, nađeno: 418.0670.

N-(5-brompent-3-enil)-4-metil-N-(2-okso-etil)-benzensulfonamid (286)



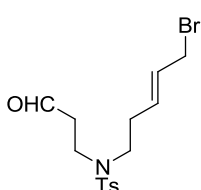
Na način opisan u II fazi sinteze **257**: polazeći od **284** (58,1 mg; 0,134 mmol), reakcija je bila gotova nakon 2,5 h. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 : petrol-etar/ EtOAc = 2/1) i dobijeno

je 35,5 mg (74%) jedinjenja **286** u vidu bleožutog, mutnog ulja. Zbog velike sklonosti ka dekompoziciji jedinjenje je odmah potom podvrgnuto ciklizaciji.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.36 (petroletar/etil-acetat=2/1). IR_{film} : 2923, 2853, 1732, 1597, 1336, 1154, 969, 546. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (t, $J=1.4$, 1H), 7.72-

7.68 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 5.75-5.54 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.84-3.83 (d, $J=1.4$, 2H), 3.26 (t, $J=7.4$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35-2.26 (m, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.3 (CH), 144.1 (C), 135.5 (C), 130.7 (CH), 129.9 (CH), 129.1 (CH), 127.3 (CH), 57.2 (CH_2), 48.9 (CH_2), 44.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 21.5 (CH_3). HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{SBrN}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 360.0263, found: 360.0246.

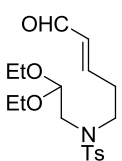
(E)-N-(5-bromopent-3-enil)-4-metil-N-(3-oksopropil)benzensulfonamid (287)



Na način opisan u II fazi sinteze **257**: polazeći od **285** (57,5 mg; 0,137 mmol), reakcija je bila gotova nakon 16 h. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 : petrol-etar/ EtOAc = 2/1) i dobijeno je 40,1 mg (78%) jedinjenja **287** u vidu bleđožutog, mutnog ulja. Smesa izomera $E/Z=6/1$ na osnovu dubleta u ^1H NMR na 4.05 i 3.99 ppm. Zbog velike sklonosti ka dekompoziciji jedinjenje je odmah potom podvrgnuto ciklizaciji.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.31 (petroletar/etil-acetat=2/1). IR_{ATR} : 2927, 1721, 1597, 1335, 1155, 548. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 9.76 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.4$, 2H), 7.32 (d, $J=7.80$, 2H), 5.74-5.55 (m, 2H), 3.99 (d, $J=5.60$, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.83 (t, $J=7.00$, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H). ^{13}C NMR (50MHz, CDCl_3) δ : 200.2 (CH), 143.6 (C), 136.0 (C), 131.2 (CH), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 48.4 (CH_2), 44.7 (CH_2), 43.9 (CH_2), 41.8 (CH_2), 31.4 (CH_2), 21.4 (CH_3). HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3\text{S}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 374.0420, nađeno: 374.0415.

(E)-N-(2,2-dietoksietil)-4-metil-N-(5-oksopent-3-enil)-benzensulfonamid (288)

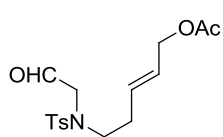


Na način opisan u I fazi sinteze **263**: polazeći od alkena **282** (77,3 mg; 0,226 mmol) i akroleina; nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 (24g); eluent: petroletar/etil-acetat=5/1) dobijeno 67,6 mg (81%) željenog alilnog bromida **288** u vidu braon ulja. Izolovano je 11 mg neizreagovanog polaznog alkena **282**, pa je prinos sračunat u odnosu na konvertovano polazno jedinjenje 94%.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.15 (petroletar/etil-acetat=7/1). IR_{film} : 2975, 2927, 2364, 1688, 1338, 1154, 1056, 548. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 9.44 (d, $J=7.8$, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.81-6.66 (m, 1H), 6.13-6.00 (m, 1H), 4.64 (t, $J=5.3$, 1H), 3.8-3.46 (m, 4H), 3.39 (t, $J=7.3$, 2H), 3.20 (d, $J=5.4$, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.44

(s, 3H), 1.20 (t, $J=7.0$, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 193.7 (CH), 154.2 (CH), 143.7 (C), 134.2 (CH), 129.8 (CH), 127.2 (CH), 102.7 (CH), 63.7 (CH_2), 51.5 (CH_2), 48.4 (CH_2), 31.8 (CH_2), 21.5 (CH_3), 15.3 (CH_3). Signal koji odgovara jednom kvaternernom ugljenikovom atomu iz aromatičnog prstena nije mogao biti detektovan pod uslovima snimanja. HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 392.1502, nađeno: 392.1510.

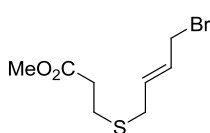
(E)-5-(4-metil-N-(2-oksoetil)fenilsulfonamid)pent-2-enil-acetat (289)



Polazeći od **288** (67 mg; 0,181 mmol) na način opisan u II fazi sinteze **249** urađena je redukcija DIBAL-om, a na način opisan u sintezi **241** urađeno je acetilovanje dobijenog alilnog alkohola i deprotekcija aldehidne grupe. Dobijeno je 21,3 mg (35% kroz sve tri faze) aldehida **289** u vidu bledožutog, mutnog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.20 (petroletar/etil-acetat=2/1). IR_{film} : 3469, 2933, 1736, 1340, 1235, 1159, 972, 549. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 9.61 (t, $J=1.4$, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 5.65-5.60 (m, 2H), 4.49-4.47 (m, 2H), 3.82 (d, $J=1.4$, 2H), 3.26 (t, $J=7.3$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.06 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.4 (CH), 144.1 (C), 135.5 (C), 130.8 (CH), 129.9 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 64.5 (CH_2), 57.2 (CH_2), 49.0 (CH_2), 31.5 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.9 (CH_3). Signal koji odgovara ugljenikovom atomu karbonilne grupe iz acetata nije mogao biti detektovan pod uslovima snimanja. HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 362.1033, nađeno: 362.1040.

(E)-metil-3-(4-brombut-2-eniltio)propanoat (291)

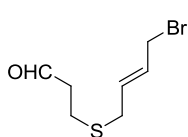


Na način opisan u I fazi sinteze **257**: polazeći od **290** (508 mg; 4,23 mmol) i NaH (112 mg; 4,67 mmol), uz inverzno dodavanje nastalog rastvora tiolatnog anjona u rastvor 1,4-dibrombut-2-ena (1233 mg; 5,77 mmol). Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petroletar/etil-acetat=15/1) dobijeno je 407 mg (38%) proizvoda alkilovanja **291** u vidu bezbojne tečnosti.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.34 (petroletar/etil-acetat=9/1). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5.90-5.68 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.78-2.70 (m,

2H), 2.63-2.55 (m, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 172.2 (C), 131.3 (CH), 129.0 (CH), 51.8 (CH_3), 34.4 (CH_2), 33.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 25.5 (CH_2).

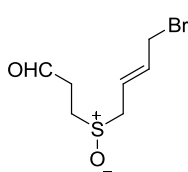
(*E*)-3-(4-brombut-2-eniltio)propanal (**292**)



Na način opisan II fazi sinteze **249**: polazeći od **291** (46 mg; 0,182 mmol), nakon prečišćavanja brzom hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petroletar/etil-acetat=7/1), frakcije su pažljivo koncentrovane pod sniženim pritiskom i dobijeno je 24 mg (60%) isparljivog aldehida **292** u vidu bezbojne tečnosti (sadrži nešto rastvarača). Aldehid je nestabilan, ne sme se sušiti na visokom vakuumu i odmah je korišćen u narednom eksperimentu.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 9.78 (s, 1H), 5.83-5.75 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 3H), 2.75 (s, 3H).

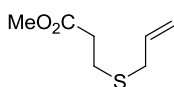
(*E*)-3-(4-brombut-2-enilsulfinil)propanal (**293**)



Hladnom ($-80\text{ }^\circ\text{C}$) rastvoru aldehida **292** (oko 75 mg; oko 0,336 mmol) u suvom DCM-u (3 mL) u atmosferi argona, dodata je *m*-CPBA (77,9 mg; 77%; 0,348 mmol). Nakon 1,5 h mešanja na toj temperaturi TLC (petroletar/etil-acetat=3/1) je pokazala kraj reakcije, pa je reakciona smesa ugrejana do $-40\text{ }^\circ\text{C}$ i dodat je zasić. rastvor NaHCO_3 (3 mL). Reakciona smesa je raspodeljena između zasić. rastvor NaHCO_3 (20 mL) i DCM-a (10 mL), ekstrahovana je DCM-om (10 mL), organski sloj je osušen nad anh. MgSO_4 i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: DCM/MeOH=94/6) dobijeno je 38,6 mg (48%) proizvoda **293** u vidu bezbojne tečnosti.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.86 (s, 1H), 6.01-6.04 (m, 1H), 5.90-5.84 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 3H), 2.93-2.88 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 198.4 (CH), 135.0 (CH), 122.1 (CH), 54.5 (CH_2), 42.6 (CH_2), 36.0 (CH_2), 30.9 (CH_2).

Metil-3-(aliltio)propanoat (**294**)



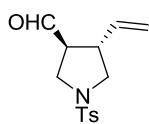
Na način opisan u I fazi sinteze **257**: polazeći od **290** (12 mg; 0,227 mmol), nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent:

petroletar/etil-acetat=15/1) dobijeno je 24 mg (66%) proizvoda alkilovanja **294** u vidu bezbojne tečnosti.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.25 (petroletar/etil-acetat=15/1). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 5.89-5.69 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.18-3.16 (m, 2H), 3.13-3.12 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 172.3 (C), 134.1 (CH), 117.2 (CH_2), 51.7 (CH_3), 34.7 (CH_2), 34.3 (CH_2), 25.4 (CH_2).

4.1.1.2.2. Ciklizacije

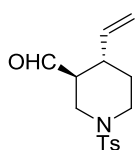
Trans-1-tozil-4-vinilpirolidin-3-karbaldehid (**295**)



Po opštem propisu (**Metod A**). Polazeći od aldehida **278** (57,1 mg; 158 μmmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12,8 mg; 11 μmol ; 7 mol %), pirolidina (3,0 mg; 2,6 μL ; 32 μmol ; 20 mol %), Et_3N (16,5 mg; 22,8 μL , 0,163 mmol) i THF (2,15 mL), reakcija je trajala 4 h na s.t. u atmosferi argona. Nakon završetka reakciona smesa je uparena pod sniženim pritiskom sa SiO_2 (400 mg) i ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 : toluen/etil-acetat=2/1). Dobijeno je 35,6 mg (80%) jedinjenja **295** u vidu žutog ulja. Relativan odnos diastereomera određen nakon redukcije i prevođenja u Mosher-ov estar iz $^1\text{H NMR}$ je *trans:cis* =10:1.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.54 (toluen/etil-acetat=2/1). IR_{film} : 3433, 2923, 2886, 1725, 1343, 1162, 1016, 664. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 9.53 (d, $J=1.6$, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 5.74-5.57 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 3.63-3.40 (m, 3H), 3.16-2.87 (m, 2H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.45 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 198.7 (CH), 144.0 (C), 135.4 (CH), 129.8 (CH), 127.6 (CH), 118.0 (CH_2), 55.2 (CH), 52.3 (CH_2), 46.7 (CH_2), 43.6 (CH), 21.5 (CH_3); jedan od signala koji odgovara kvaternernom ugljenikovom atomu nije uočen pod uslovima snimanja. **HRMS** (ESI): izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}^+$ $[\text{M}]^+$: 279.0929, nađeno: 279.0927.

Trans-1-tozil-4-vinilpiperidin-3-karbaldehid (**296**)

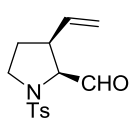


Rastvoru jedinjenja **287** (40,1 mg; 0,107 mmol) u THF-u (1,1 mL) u atmosferi argona dodati su $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9,5 mg; 8 μmol), pirolidin (5,6 μL , 67 μmol) i Et_3N (15,3 μL , 0,110 mmol). Nakon 1 h dodat je SiO_2 (150 mg) i reakciona smesa je uparena pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petroletar/etil-acetat=45/10) dobijeno je 29,5

mg (85%) aldehida **296** u vidu bezbojnog ulja. Proizvod je smesa dijastereoizomera u relativnom odnosu *trans:cis*=7:1 (na osnovu ¹H NMR).

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.54 (petroletar/etil-acetat=2/1). **IR**_{ATR}: 2923, 2850, 1721, 1641, 1596, 1340, 1162, 548. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.71 (d, *J*=1.5, 1H), 7.65 (d, *J*=8.5, 2H), 7.34 (d, *J*=8.0, 2H), 5.76 (ddd, *J*¹=17.5, *J*²=10.5, *J*³=8.0, 1H), 5.13-5.06 (m, 2H), 3.86 (ddd, *J*¹=12.0, *J*²=4.0, *J*³=1.5, 1H), 3.72 (dtd, *J*¹=11.5, *J*²=4.0, *J*³=2.0, 1H), 2.57 (td, *J*¹=10.5, *J*²=1.0, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (dd, *J*¹=12.0, *J*²=11.0, 1H), 2.33 (td, *J*¹=11.5, *J*²=3.0, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.80 (dq, *J*¹=13.5, *J*²=3.5, 1H), 1.66 (dtd, *J*¹=13.5, *J*²=11.2, *J*³=4.2, 1H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ: 202.3 (CH), 143.8 (C), 138.3 (CH), 132.7 (C), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 117.1 (CH₂), 51.5 (CH), 45.3 (CH₂), 45.0 (CH₂), 40.8 (CH), 30.8 (CH₂), 21.5 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₅H₂₀NO₃S⁺ [M+H]⁺: 294.1158, found: 294.1166.

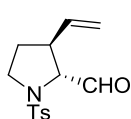
Cis-1-tozil-3-vinilpirolidin-2-karbaldehid (297-cis)



Rastvoru jedinjenja **286** (19,5 mg; 54 μmol) u THF-u (0,9 mL) u atmosferi argona dodati su Pd(PPh₃)₄ (4,3 mg; 4 μmol), pirolidin (19 μL; 0,6 M rastvor u THF; 11 μmol) i DIPEA (9,5 μL, 54 μmol). Nakon 1 h dodato je još pirolidina (5 μL; 0,6 M rastvor u THF; 3 μmol) i DIPEA (1,5 μL, 8 μmol). Kako konverzija polaznog jedinjenja nije bila potpuna, pirolidin (5 μL; 0,6 M rastvor u THF; 3 μmol) je dodavan na svakih 30 min, a nakon dodatih 55 mol % pirolidina reakcija je bila gotova. Dodat je SiO₂ (80 mg) i reakciona smesa je uparena pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat=2/1) dobijeno 8,1 mg (54%) aldehida **297-cis** u vidu bleožutog ulja. Proizvod je smesa dijastereoizomera u relativnom odnosu *trans:cis*=1,0:2,4 (na osnovu ¹H NMR).

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.48 (petroletar/etil-acetat=2/1). **IR**_{film}: 2925, 1733, 1643, 1597, 1347, 1161, 1094, 665, 591, 549. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (d, *J*=3.5, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0, 2H), 7.35 (d, *J*=8.0, 2H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 2H), 3.90 (dd, *J*=8.5, *J*=3.5, 1H), 3.76-3.72 (dt, *J*=9.7, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.26 (dt, *J*=9.7, *J*=7.7 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (dt, *J*=6.0, *J*=7.5, 2H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 200.0 (CH), 144.1 (C), 133.7 (C), 133.0 (CH), 129.9 (CH), 127.7 (CH), 118.6 (CH₂), 68.8 (CH), 48.0 (CH₂), 47.0 (CH), 30.6 (CH₂), 21.6 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₄H₁₇NO₃S⁺ [M]⁺: 279.0924, nađeno: 279.0924.

Trans-1-tozil-3-vinilpirolidin-2-karbaldehid (297-trans)

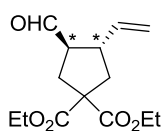


DBU (0,4 μL ; 2,5 μmol ; 16 mol %) je dodat u rastvor **297-cis** (4,5 mg; 16 μmol) u CDCl_3 (250 μL) i NMR kiveta napunjena argonom. Nakon 20 h ^1H NMR je ukazao na odnos izomera *trans:cis*=6:1, pa je reakciona smesa razblažena DCM-om, isprana 2% HCl, zasić. rastvorom NaHCO_3 i osušena iznad anh. MgSO_4 . Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petroletar/etil-acetat=2/1) dobijeno 3,7 mg (83%) aldehida **297-trans** u vidu bezbojnog ulja. Proizvod je smesa dijastereoizomera u relativnom odnosu *trans:cis*=6:1 (na osnovu ^1H NMR).

TLC R_f vrednost (eluent): 0.48 (petroletar/etil-acetat=2/1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.62 (d, $J=3.0$, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$, 2H), 5.46–5.39 (m, 1H), 5.00–5.97 (m, 2H), 3.58–3.54 (m, 1H), 3.53 (dd, $J=7.5$, $J=3.0$, 1H), 3.40–3.36 (m, 1H), 2.96–2.88 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.05–1.99 (m, 1H), 1.53–1.46 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 198.5 (CH), 144.2 (C), 135.0 (CH), 133.5 (C), 129.9 (CH), 127.7 (CH), 117.5 (CH_2), 71.0 (CH), 48.1 (CH_2), 44.6 (CH), 30.9 (CH_2), 21.5 (CH_3).

4.1.2. Katalitička asimetična ciklizacija

Trans-dietil-3-formil-4-vinilciklopentan-1,1-dikarboksilat (268) - ciklizacija sa BINAP ligandom



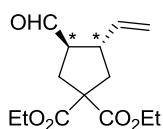
Smesa $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,7 mg; 12 μmol ; 7 mol %) i (*R*)-(+)-BINAP (15 mg; 24 μmol ; 14 mol %) u THF-u (1 mL) je nakon 10 min mešanja na s.t. u atmosferi argona ohlađena na -20°C i dodat je aldehyd **256** (60 mg; 0,172 mmol). Nakon 10 min dodati su pirolidin (85,6 mg; 100,5 μL ; 1,2 mmol; 7 eq) i Et_3N (17,4 mg; 24 μL ; 0,172 mmol). Nakon završetka reakcije (4 h), reakciona smesa je razblažena DCM-om, isprana vodom, osušena iznad anh. MgSO_4 i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja ostatka vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; petroletar/etil-acetat=9/1) dobijeno je 18,5 mg (40%) jedinjenja **268** u vidu bezbojnog ulja. Odnos dijastereoizomera i optička čistoća određeni su gasnom hromatografijom: **268-trans/268-cis**=6/1; **268-trans**: 91% *ee*; **268-cis**: 82% *ee*.

$[\alpha]_D^{25}$ -15.7 (*c* 1, CHCl_3). IR_{film} : 2982, 2938, 2725 1728, 1642, 1446, 1390, 1367, 1258, 1181, 1096, 1023, 921, 860. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 9.62 (d, $J=2.2$ Hz, H), 5.86–5.69 (m, H), 5.21–5.04 (m, 2H), 4.19 (q, $J=6.6$ Hz, 4H), 2.94–2.80 (m, H), 2.76–2.41 (m,

4H), 2.25-2.02 (m, H), 1.26 (t, $J=6.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 201.6 (C), 171.5 (C), 138.2 (CH), 116.2 (CH_2), 61.7 (CH_2), 59.1 (C), 56.2 (CH), 44.7 (CH), 40.1 (CH_2), 33.7 (CH_2), 13.90 (CH_3). HRMS (ESI): (HRMS spektar dobijen je za odgovarajući alkohol, posle redukcije pomoću NaBH_4) izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 293.1359, nađeno: 293.1355.

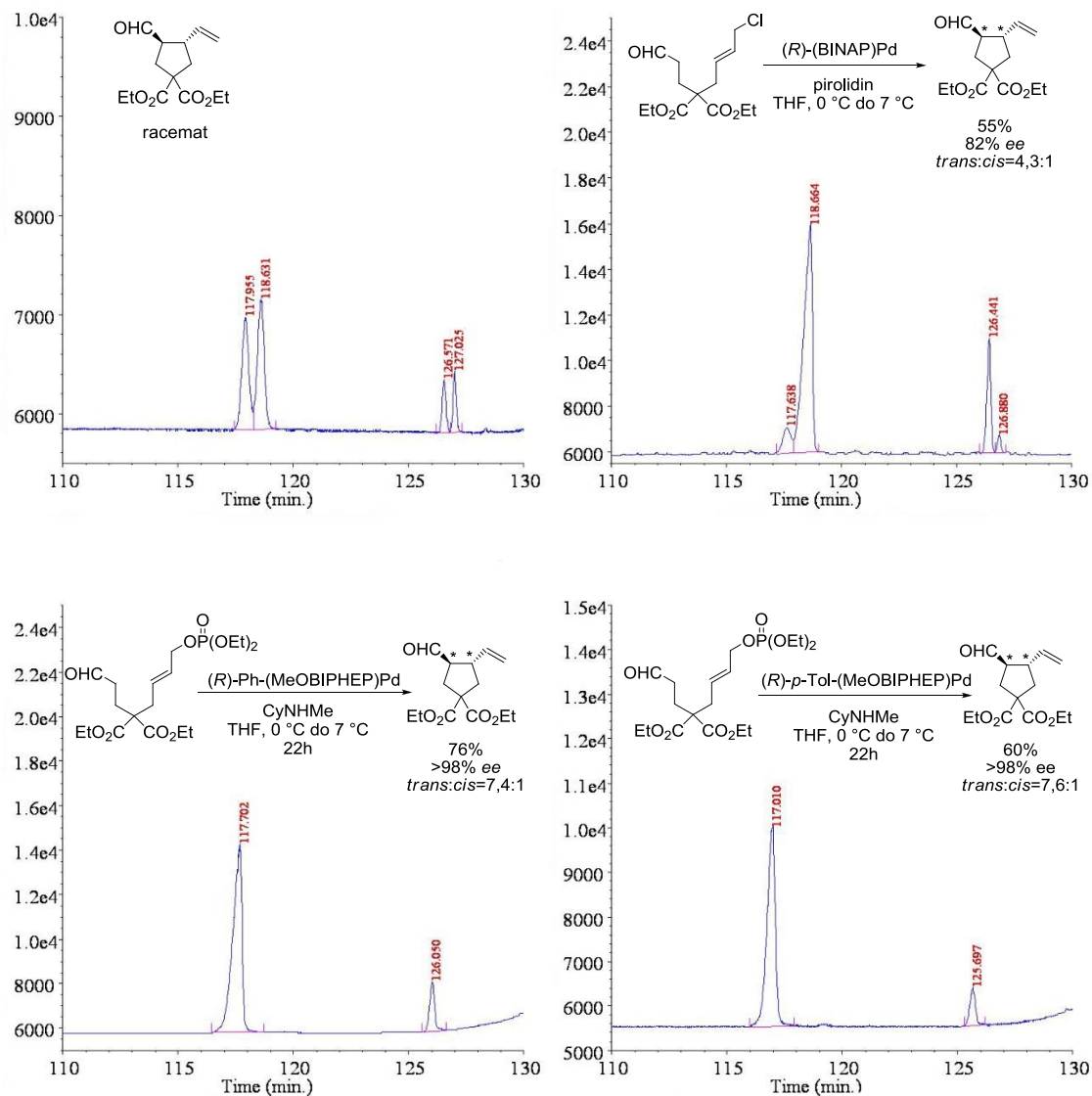
Optička čistoća proizvoda određena je gasnom hromatografijom pod uslovima opisanim u na početku eksperimentalnog dela. Za jedinjenje (-)-**268**, temperatura kolone bila je linearno programirana: od 40 °C do 100 °C brzinom od 0,4 °C/min, potom od 100 °C do 233 °C (finalna temperatura kolone) brzinom od 10 °C/min. Pod ovim uslovima retenciona vremena stereoizomera su: (-)-**268-trans** (sporedni enantiomer) – 119 min; (+)-**268-trans** (glavni enantiomer) – 120 min; **268-cis** (glavni enantiomer) – 127 min; **268-cis** (sporedni enantiomer) – 127,5 min.

Trans-dietil-3-formil-4-vinilciklopentan-1,1-dikarboksilat (268) – ciklizacija sa BIPHEP ligandom



(*R*)-Ph-MeOBIPHEP (9,6 mg; 16,6 μmol ; 14 mol %) je dodat u rastvor $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,9 mg; 8,3 μmol ; 7 mol %) u THF-u (0,5 mL) i mešanje je nastavljeno 15 min na s.t. u atmosferi argona. Smesa je ohlađena na 0 °C, dodato je jedinjenje **305** (50 mg; 118,5 μmol) rastvoreno u THF (0,5 mL), a nakon 10 min mešanja na toj temperaturi dodat je *N*-cikloheksilmetilamin (66,7 mg; 76,8 μL ; 590 μmol ; 5 ekv.). Mešanje je nastavljeno 1 h na 0 °C, potom još 20 h na 7 °C kada je tankoslojnom hromatografijom (eluent: toluen/etanol=9/1 i petroletar/etil-acetat=4/1) utvrđen kraj reakcije. Dodat je SiO_2 (300 mg) i reakciona smesa je uparena pod sniženim pritiskom, a ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni (5 g SiO_2 : petroletar/etil-acetat=9/1). Dobijeno je 24,1 mg (76%) optički obogaćenog proizvoda **268** u vidu bezbojnog ulja. Gasnom hromatografijom na hiralnoj koloni je utvrđeno da je odnos dijastereoizomera *trans:cis*=7,4:1 (što je potvrđeno na osnovu ^1H NMR spektra). Optička čistoća glavnog dijastereoizomera **268-trans** bila je viša od 98% *ee* (utvrđeno gasnom hromatografijom na hiralnoj koloni).

Gasni hromatogrami jedinjenja 268:

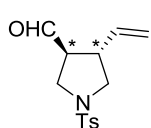


Trans-dietil-3-formil-4-vinilciklopentan-1,1-dikarboksilat (268) – ciklizacija katalizovana iridijumom

Rastvoru $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1,9 mg; 2,8 μmol) i liganda **306** (3,3 mg; 5,7 μmol) u acetonitrilu, nakon 5 min mešanja na s.t. u atmosferi argona, dodat je supstrat **256** (20 mg; 57 μmol) i reakciona smesa je ohlađena na 0 °C. Dodati su *N*-cikloheksilmetilamin (3,2 mg; 28,5 μmol) i DIPEA (7,4 mg; 57 μmol) i dobijeni rastvor je mešan 20 h na 7 °C. Reakciona smesa je po isteku ovog vremena razblažena DCM-om (30 mL), organski sloj je ispran

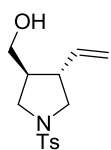
vodom, osušen iznad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂: petroletar/etil-acetat=9/1), dobijeno je 15 mg (98%) proizvoda **268**. Proizvod je dobijen kao smesa dijasteroizomera, u relativnom odnosu *trans:cis*=14:1. Optička čistoća **268-trans** bila je 11% *ee* (na osnovu gasne hromatografije na hiralnoj koloni).

Trans-1-tozil-4-vinilpirolidin-3-karbaldehid (295) – ciklizacija sa BINAP ligandom



Smesa Pd(OAc)₂ (0,7 mg; 3 μmol; 7 mol %) i (*R*)-(+)-BINAP (3,7 mg; 6 μmol; 14 mol %) u THF-u (0,28 mL) mešana je 30 min na s.t. u atmosferi argona, pri čemu je rastvor dobio oranž-boju. Reakciona smesa je ohlađena na 0 °C i dodat je rastvor aldehida **278** (15,3 mg; 42 μmol). Nakon 10 min dodati su pirolidin (20 μL 0,44 M rastvor u THF; 8 μmol) i Et₃N (5,9 μL; 42 μmol) i reakciona smesa je mešana 8 dana 0 °C. Drugog dana dodato je još pirolidina (3,5 μL; 42 μmol). Četvrtog dana dodato je još (*R*)-BINAP (0,8 mg; 1 μmol), pirolidina (20 μL 0,44 M rastvor u THF; 8 μmol) i Et₃N (3 μL; 21 μmol). Sedmog dana dodato je još (*R*)-BINAP (0,4 mg; 0,5 μmol), pirolidina (10 μL 0,44 M rastvor u THF; 4 μmol) i Et₃N (1,5 μL; 10 μmol). Nakon osam dana reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i prečišćena preparativnom tankoslojnom hromatografijom (SiO₂: toluen/etil-acetat=2/1). Dobijeno je 3,2 mg (27%) optički obogaćenog jedinjenja **295**.

(*Trans*-1-tozil-4-vinilpirolidin-3-il)-metanol (300)

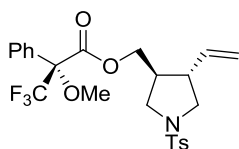


NaBH₄ (13,2 mg; 0,336 mmol) je dodat iz dva puta u hladan (0 °C) rastvor aldehida **295** (46,8 mg; 0,168 mmol) u smesi rastvarača metanol (2 mL) i THF (2 mL) uz mešanje u atmosferi argona. Nakon 15 min smesa je razblažena zasić. rastvorom NaCl (20 mL) i ekstrahovana EtOAc-om (40 mL+30 mL+20 mL). Organski sloj je nakon sušenja iznad anh. MgSO₄, koncentrovan i prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂: toluen/etil-acetat=2/1). Dobijeno je 33,7 mg (71%) alkohola **300** u vidu braon ulja.

$[\alpha]_D^{25}$ -15.0 (*c* 1.00, EtOAc). IR_{film}: 3522, 3079, 2924, 2882, 1339, 1161, 1032, 815, 664. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.62 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 5.57-5.40 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 2H), 3.58-3.31 (m, 4H), 3.07 (dd, *J*¹=9.8, *J*²=8.2, 1H), 2.89 (t, *J*=9.2, 1H), 2.48-2.24 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H). ¹³C NMR (50 MHz,

CDCl₃): δ 143.6 (C), 136.8 (CH), 133.4 (C), 129.7 (CH), 127.5 (CH), 117.2 (CH₂), 62.4 (CH₂), 52.6 (CH₂), 50.5 (CH₂), 46.2 (CH), 44.7 (CH), 21.4 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₄H₂₀NO₃S [M+H]⁺: 282.1158, nađeno: 282.1162. Optički aktivni **300**, dobijen je po istoj proceduri iz optički aktivnog **295**.

Mosher-ov estar (*trans*-1-tozil-4-vinilpirolidin-3-il)-metanola (**301**)

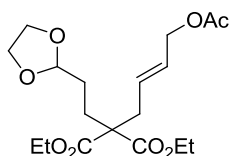


Oksalil-hlorid (100 μ L; 0,57M rastvor u DCM; 0,057 mmol) dodat je u rastvor (*R*)- α -metoksi- α -(trifluormetil)-fenilsirćetne kiseline (14,8 mg.; 0,064 mmol) u DCM-u (100 μ L) koji se meša u atmosferi argona. Dodata je kap DMF i mešanje je nastavljeno još 30 min pošto je prestalo izdvajanje gasa. Ovaj rastvor je dodat u rastvor racemata **300** (5,2 mg; 18 μ mol), DMAP (0,3 mg) i Et₃N (33 μ L, 0,235 mmol) u DCM-u (0,180 mL) i mešanje je nastavljeno još 1 h na s.t. Reakciona smesa je razblažena DCM-om, isprana 1M HCl i zasić. rastvorom NaHCO₃, osušena iznad anh. MgSO₄ i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=2/1) dobijeno je 7,6 mg (83%) Mosher-ovog estra **301** u vidu bezbojnog, viskoznog ulja. Mosher-ov estar optički obogaćenog **300** dobijen je na isti način.

IR_{film}: 3064, 2952, 2851, 1751, 1165, 1023, 664. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.66 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 5H), 7.34-7.29 (m, 2H), 5.55-5.45 (m, 1H), 5.08-4.97 (m, 2H), 4.34 (dd, $J^1=11.3$, $J^2=4.2$, 1H, OCH_aH_b-, *trans*, glavni izomer), 4.25 (dd, $J^1=11.3$, $J^2=4.2$, 1H, OCH_aH_b-, *trans*, sporedni izomer), 4.18 (dd, $J^1=11.2$, $J^2=6.3$, 1H, OCH_aH_b-, *cis*, glavni izomer), 4.13 (dd, $J^1=11.3$, $J^2=7.1$, 1H, OCH_aH_b-, *trans*, sporedni), 4.04 (dd, $J^1=11.3$, $J^2=7.4$, 1H, OCH_aH_b-, *trans*, glavni), 3.99 (dd, $J^1=11.1$, $J^2=8.1$, 1H, OCH_aH_b-, *cis*, glavni), 3.89 (dd, $J^1=11.2$, $J^2=8.5$, 1H, OCH_aH_b-, *cis*, sporedni), (ukupni integral u regionu 4.35-3.87 odgovara 2H), 3.52-3.43 (m, 5H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.44-5.43 (m, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H). **¹³C NMR** *trans*-izomera (125 MHz, CDCl₃): δ 165.3, 143.7, 135.6 (glavni), 135.5 (sporedni), 133.4, 131.8, 129.8, 129.7, 128.5, 127.5, 127.2, 123.2 (q, J = 287.5), 118.3, 84.7 (sporedni), 84.5 (glavni), 65.1 (glavni), 64.9 (sporedni), 55.4, 52.41 (sporedni), 52.36 (glavni), 50.3, 45.0 (glavni), 44.9 (sporedni), 43.1 (sporedni), 43.0 (glavni), 21.5. **¹⁹F NMR** (476 MHz, CDCl₃): δ 71.43 (sporedni *cis*-izomer), 71.46 (*trans*, glavni), 71.48 (*cis*, glavni), 71.54 (*trans*, sporedni). **HRMS** (ESI): izračunato za C₂₄H₂₇F₃NO₅S [M+H]⁺: 498.1556, nađeno: 498.1558. Odnos *cis/trans*

izomera proizvoda **301** određen je iz ^1H NMR, po formuli **301-trans/301-cis**=[Integ (4.13 ppm)+Integ (4.04 ppm)]/[Integ (3.99 ppm)+Integ (3.89 ppm)]. Za racemski **301**: trans/cis=10/1. Za optički obogaćeni **301**: trans/cis=9/1. Optička čistoća proizvoda ciklizacije **295** određena je iz ^{19}F NMR **301** integriranjem signala koji odgovaraju CF_3 grupama stereoizomernih Mosher-ovih estara **301** i odgovara vrednosti od 59% *ee*.

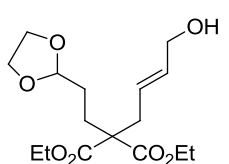
(E)-dietil-2-(2-(1,3-dioksolan-2-il)etil)-2-(4-acetoksibut-2-enil)-malonat (302)



Na način opisan u I fazi sinteze **257**: alkilovanjem **253** pomoću (*E*)-4-brombut-2-enil-acetata **255c**¹⁵⁴ nakon 2 h na s.t. dobijen je sirovi proizvod **302** koji je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petroleter/etil-acetat=4/1). Dobijeno je 670 mg (70%) proizvoda alkilovanja **302** u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 2979, 2883, 1725, 1630, 1447, 1365, 1227, 1187, 1140, 1023, 969, 859. **^1H NMR** (200 MHz, CDCl_3): δ 5.66-5.61 (m, 2H), 4.86 (t, $J=4.5$, 1H); 4.49-4.47 (m, 2H); 4.18 (q, $J=6.7$, 4H); 4.00-3.80 (m, 4H); 2.65-2.62 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.03- 1.94 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.24 (t, 6H, $J=6.7$). **^{13}C NMR** (50 MHz, CDCl_3): δ 170.9 (C), 170.7 (C), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 103.9 (CH), 64.9 (CH_2), 64.5 (CH_2), 61.2 (CH_2), 56.9 (C), 35.6 (CH_2), 28.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 20.8 (CH_3), 14.0 (CH_3). **HRMS** (ESI): izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 395.1676; nađeno: 395.1675.

(E)-dietil-2-(2-(1,3-dioksolan-2-il)etil)-2-(4-hidroksibut-2-enil)-malonat (303)

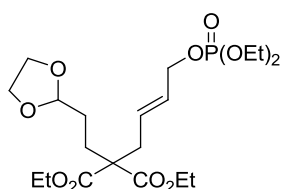


Rastvor **302** (75 mg; 0,201 mmol) i K_2CO_3 (28 mg; 0,201 mmol) u 1:1 smesi voda:metanol (1,5 mL) je nakon 2 h mešanja na 0 °C razblažen DCM-om (20 mL), organski sloj je ispran vodom (2 × 5 mL), osušen iznad anh. MgSO_4 i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petroleter/etil-acetat=4/1) dobijeno je 58 mg (88%) alilnog alkohola **303** u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 3442, 2979, 2876, 1724. 1625, 1448, 1368, 1264, 1185, 1141, 1094, 1022, 971, 858. **^1H NMR** (200 MHz, CDCl_3): δ 5.80-5.67 (m, 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 4.85 (t, $J=3.9$, 1H), 4.18 (q, $J=7.2$, 4H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 2.63 (d, $J=7.3$, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.76 (bs, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.2$, 6H). **^{13}C NMR** (50 MHz, CDCl_3): δ 171.0 (C), 133.7 (CH), 126.0 (CH), 104.0 (CH), 64.9

(CH₂), 63.2 (CH₂), 61.2 (CH₂), 56.8 (CH₂), 35.3 (CH₂), 28.2 (CH₂), 26.1 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₆H₂₆O₇Na⁺ [M+Na]⁺: 353.1571, nađeno: 353.1561.

(E)-dietil-2-(2-(1,3-dioksolan-2-il)etil)-2-(4-(dietoksifosforiloksi)but-2-enil)-malonat (304)



Dietil-hlorfosfat (56,4 mg; 47 μL; 0,327 mmol) je dodat u hladan (0 °C) rastvor **303** (108 mg; 0,327 mmol), trietilamina (49,5 mg; 68 μL; 0,49 mmol) i DMAP (2 mg; 16,3 μmol) u THF-u (1 mL).

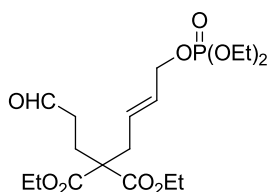
Nakon 5 h mešanja, reakciona smesa je razblažena DCM-om (20 mL), isprana je vodom, osušena je iznad anh. MgSO₄ i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja ostatka vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: toluen/etanol=9/1) dobijeno je 135 mg (89%) alilnog fosfata **304** u vidu bezbojnog ulja.

IR_{film}: 2981, 2937, 2906, 1726, 1610, 1447, 1369, 12645, 1189, 1021, 971, 943, 858, 802.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.70-5.66 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 8H), 3.97-3.83 (m, 4H); 2.67-2.64 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 12H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 170.8 (C), 129.0 (CH, d, *J*_{P-1}=34.0), 128.8 (CH), 104.0 (CH), 67.3 (CH₂, d, *J*_{P-2}=16.0), 64.9 (CH₂), 63.8 (CH₂), 61.3 (CH₂), 56.8 (C), 35.5 (CH₂), 28.5 (CH₂), 26.5 (CH₂), 16.1 (CH₃, d, *J*_{P-3}=20.6), 14.0 (CH₃).

HRMS (ESI): izračunato za C₂₀H₃₅O₁₀PNa⁺ [M+Na]⁺: 489.1860; nađeno: 489.1847.

(E)-dietil-2-(4-(dietiloksifosforiloksi)but-2-enil)-2-(3-oksopropil)-malonat (305)



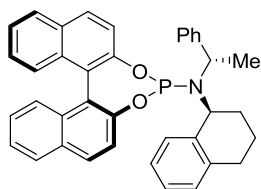
Na način opisan u II fazi sinteze **257**: deprotekcijom **304** (100 mg; 0,214 mmol) nakon 4,5 h na s.t. dobijen je sirovi proizvod koji je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: toluen/etanol=9/1). Dobijeno je 69,5 mg (77%) aldehida **305**.

Jedinjenje je nestabilno i odmah je korišćeno u koraku ciklizacije.

IR_{film}: 2982, 1725, 1620, 1445, 1368, 1257, 1187, 1094, 1018, 973, 857,802. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (s, 1H), 5.79-5.57 (m, 2H), 4.50-4.43 (m, 2H), 4.30-4.03 (m, 8H), 2.66 (d, *J*=5.8, 2H), 2.50 (t, *J*=7.9, 2H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.42-1.19 (m, 12H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 200.5 (CH), 170.4 (C), 129.1 (CH, d, *J*_{P-1}=20.3), 128.6 (CH), 67.0 (CH₂, d, *J*_{P-2}=16.5), 63.7 (CH₂, d, *J*_{P-3}=17.7), 61.4 (CH₂), 56.2 (C), 38.8 (CH₂), 36.2

(CH₂), 24.8 (CH₂), 15.9 (CH₃, d, $J_{P-4}=20.6$), 13.8 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₈H₃₁O₉PK⁺ [M+K]⁺: 461.1337; nađeno: 461.1308.

(S)-Dinaftalen-2-il-N-(S)-1-feniletil-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-fosforamidit (306)

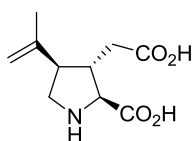


Rastvor (S)-N-((S)-1-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina¹⁵⁵ (754 mg; 0,3 mmol) u THF-u (1,5 mL) dodat je u hladan (0 °C) rastvor smese trietilamina (152 mg; 1,5 mmol) i fosfortrihlorida (412 mg; 0,3 mmol).¹⁵⁶ Smesa je potom mešana 3 h na s.t. i ohlađena na 0 °C pa je ukapan rastvor (S)-BINOL (859 mg; 0,3 mmol) u THF (1 mL). Nakon mešanja preko noći na s.t. reakciona smesa je razblažena toluenom (3 mL) i procedena kroz tanak sloj neutralnog aluminijum-oksida i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Dobijeni sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: toluen/etil-acetat=9/1) i dobijeno je 862 mg (51%) liganda **306** u vidu bezbojnog ulja

$[\alpha]_D^{25}$ -42.8 (*c* 0.8, CHCl₃). **IR**_{film}: 3056, 2925, 2861, 1618, 1588, 1459, 1326, 1228, 1200, 1069, 938, 819, 745, 695, 657. **¹H NMR** (200 MHz): δ 8.00 (m, 2H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.43-7.20 (m, 13H), 7.12-6.92 (m, 3H), 4.82-4.21 (m, 2H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H); 1.74 (d, $J=7.4$, 3H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 150.6 (C), 149.8 (C), 143.9 (C), 138.5 (C), 137.0 (C), 132.9 (C), 132.7 (C), 131.3 (C), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 125.2 (CH), 124.8 (CH), 124.3 (CH), 122.3 (CH), 55.8 (CH), 55.4 (CH), 32.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 22.3 (CH₃), 22.0 (CH₂). **HRMS** (ESI): izračunato za C₃₈H₃₃NO₂P⁺ [M+H]⁺: 566.2243, nađeno: 566.2222.

4.1.3. Ciklizacija kontrolisana supstratom – totalna sinteza alokainata

(+)-alokainska kiselina (307)

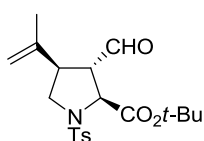


3M LiOH (220 μL) dodat je rastvoru estra **321b** (26,0 mg; 0,066 mmol) u MeOH (330 μL) u atmosferi argona i rastvor je refluktovan 1 h. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, reakciona smesa je zakišeljena 2M HCl (oko 0,3 mL) do pH≈2 pri čemu se javio beli talog. Reakcija je razblažena zasićenim

rastvorom NaCl (0,8 mL) i ekstrahovana je EtOAc-om (6 × 1,4 mL). Kombinovani organski ekstrakt je koncentrovan i sušen na visokom vakuumu do konstantne mase, a ostatak (24,0 mg (99%) dikiseline u vidu kristala krem boje) je rastvoren u atmosferi argona u suvom THF-u (0,2 mL, 0,3 M) i rastvor je ohlađen na - 78 °C. Kondenzovan je tečni NH₃ (oko 0,8 mL) i dodat je komad sveže zasečenog Li (13,0 mg; 1,9 mmol). Odmah se pojavila intenzivna tamno plava boja i mešanje je nastavljeno 1 h na temperaturi od -70 °C kako bi konverzija bila potpuna. Reakcija je prekinuta dodatkom izoprena (1,3 mL), a žuta reakciona smesa je, uz mešanje, postepeno ugrijana do s.t. Jakom stujom Ar (oko 1 h) otparene su komponente niske tačke ključanja (tragovi NH₃, izopren i THF), a čvrst ostatak bele boje je rastvoren u H₂O (1,0 mL), rastvor je zakišljen hladnom 2M HCl do pH≈5-6 i nanet na aktiviranu i ekvilibrisanu kolonu Dowex MARATHON C (6 mL wet bead volume). Kolona je isprana destilovanom vodom dok pH frakcija nije postao skoro neutralan (oko 20 mL), a zatim je aminokiselina eluirana 3% rastvorom NH₃ (oko 20 mL). Frakcije koje sadrže aminokiselinu (ninhidrin) su spojene i uparene pod sniženim pritiskom. Beli ostatak je rastvoren u H₂O (0.5 mL), rastvor je nanet na drugu prethodno aktiviranu i ekvilibrisanu kolonu Amberlite CG-50 (1.5 mL wet bead volume) i kolona je eluirana destilovanom vodom. Frakcije koje sadrže proizvod (ninhidrin) su spojene, koncentrovane i sušene na 35 °C/0,1 mm Hg do konstantne mase. Dobijeno je 14,5 mg (95%, računato da je monohidrat) željenog jedinjenja u vidu lepljive čvrste supstance bele boje t.t. 227-234 °C (dec.).

$[\alpha]_D^{25}$ 1.7 (*c* 0.60, H₂O). **IR**_{ATR}: 3462, 3214, 3081, 1723, 1614, 1388, 1332, 1119, 1041, 903, 824. (smesa dva diastereoizomera u odnosu 10 : 1 = glavni (alokainska kiselina) : sporedni (kainska kiselina); spektralni podaci za glavni) **¹H NMR** (500 MHz, D₂O): δ 5.04-5.03 (m, 1H), 5.03-5.02 (m, 1H), 4.03 (d, *J*=9.3, 1H), 3.58 (dd, *J*¹=11.8, *J*²=7.9, 1H), 3.36 (t, *J*=11.5, 1H), 2.94 (dt, *J*¹=10.7, *J*²=8.0, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H) 1.76 (bs, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, D₂O): δ 177.9 (C), 173.5 (C), 140.4 (C), 115.0 (CH₂), 64.7 (CH), 51.4 (CH), 48.1 (CH₂), 42.2 (CH), 38.1 (CH₂), 17.6 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₀H₁₆NO₄⁺ [M+H]⁺: 214.1074, nađeno 214.1068; izračunato za C₁₀H₁₉N₂O₄⁺ [M+NH₄]⁺: 231.1339, nađeno 231.1333; izračunato za C₁₀H₁₅NO₄K⁺ [M+K]⁺: 252.0633, nađeno 252.0629.

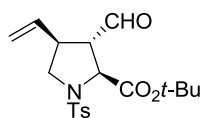
(2S,3S,4R)-terc-butyl-3-formil-4-(prop-1-en-2-il)-1-tozilpirolidin-2-karboksilat (308b)



Posle 10 minuta mešanja Pd(PPh₃)₄ (12,7 mg; 0,011 mmol) i **309b** (74,2 mg; 0,156 mmol) u suvom THF-u (3,2 mL) u atmosferi argona, na sobnoj temperaturi, dodati su pirolidin (5,7 mg; 0,079 mmol) i Et₃N (19,6 mg; 0,194 mmol). (Talog se formirao posle 5 minuta mešanja.) Nakon 2,5 h na s.t. dodat je SiO₂ (280 mg), reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i prečišćena hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=4/1). Dobijeno je 43,3 mg (70%) željenog jedinjenja **308b** u vidu zlatnožutog ulja.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.60-0.55 (benzen/etil-acetat=9/1). $[\alpha]_D^{25}$ -39.7 (*c* 0.4, EtOAc). IR_{ATR}: 2979, 2934, 1730, 1598, 1456, 1369, 1350, 1162, 1092, 816, 667. (smesa dijastereoizomera 10:1:1, spektrani podaci za glavni dijastereoizomer) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.51 (d, *J*=2.5, 1H), 7.80 (d, *J*=8.5, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0, 2H), 4.89-4.82 (m, 2H), 4.60 (d, *J*=7.0, 1H), 3.73 (dd, *J*¹=10.8, *J*²=7.8, 1H), 3.29 (izgled t, *J*=10.5, 1H), 3.05 (ddd, *J*¹=10.0, *J*²=7.0, *J*³=2.5, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.70 (s, 3H) 1.47 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 196.9 (CH), 169.4 (C), 144.0 (C), 140.0 (C), 135.7 (C), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 114.3 (CH₂), 82.8 (C), 60.8 (CH), 58.7 (CH), 52.0 (CH₂), 47.1 (CH), 27.9 (3×CH₃), 21.6 (CH₃), 20.3 (CH₃). HRMS (ESI): izračunato za C₂₀H₂₇NO₅SK⁺ [M+K]⁺: 432.1241, nađeno 432.1240.

(2S,3S,4S)-terc-butyl 3-formil-1-tozil-4-vinilpirolidin-2-karboksilat (308a)

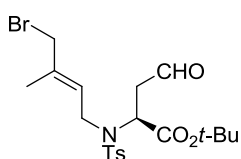


Po propisu za **308b**: polazeći od **309a** (144,5 mg; 0,314 mmol) nakon 1,5 h sat reakcija je bila gotova. Dodat je SiO₂ (750 mg), reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i prečišćena hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=10/3). Dobijeno je 84,2 mg (71%) željenog jedinjenja **308a** u vidu zlatnožutog ulja.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.33-0.17 (petroletar/etil-acetat=3/1). $[\alpha]_D^{25}$ -39.7 (*c* 0.42, EtOAc); IR_{film}: 2979, 2927, 1730, 1645, 1598, 1348, 1160, 1095, 817; (smesa dijastereoizomera 10:1:1, spektrani podaci za glavni dijastereoizomer) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.53 (d, *J*=2.5, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0, 2H), 5.72-5.65 (m, 1H), 5.14-5.11 (m, 2H), 4.60 (d, *J*=7.0, 1H), 3.68 (dd, *J*¹=10.5, *J*²=7.5, 1H), 3.25 (dd,

$J^1=11.0$, $J^2=9.0$, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 196.6 (CH), 169.4 (C), 144.0 (C), 135.6 (C), 134.4 (CH), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 118.7 (CH_2), 82.9 (C), 60.6 ($2\times\text{CH}$), 52.7 (CH_2), 44.2 (CH), 27.9 ($3\times\text{CH}_3$), 21.6 (CH_3). **HRMS** (ESI): izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 402.1346, nađeno 402.1340.

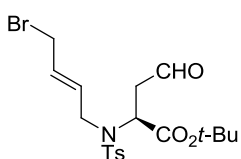
(*S,E*)-*terc*-butil-2-(*N*-(4-brom-3-metilbut-2-enil)-4-metilfenilsulfonamid)-4-oksobutanoat (309b)



Rastvor jedinjenja **318b** (114,0 mg, 0,219 mmol) i PPTS (14,0 mg, 0,056 mmol) u smesi aceton:H₂O=95:5 (v:v) (4,4 mL) zagrevan je na 60 °C narednih 27 h u balonu koji je napunjen argonom i dobro zapušten. Sadržaj balona je uparen pod sniženim pritiskom, ostatku je dodat zasićeni rastvor NaHCO_3 (50 mL) i rastvor je ekstrahovan Et_2O -om (2×50 mL), a potom ispran zasić. rastvorom NaCl (50 mL). Etarski ekstrakt je zatim osušen nad anh. MgSO_4 i koncentrovan, a ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 : eluent petroletar/etil-acetat=3/1), pri čemu je dobijeno 77,4 mg (74%) aldehida **309b** u vidu bezbojnog, veoma viskoznog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.44-0.20 (petroletar/etil-acetat=3/1). $[\alpha]_D^{25}$ -52.3 (c 0.43, EtOAc). **IR**_{film}: 2978, 2930, 2833, 2731 1726, 1597, 1451, 1368, 1341, 1303, 1156, 1095, 815, 660. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 9.71 (bs, 1H), 7.73 (d, $J=7.8$, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$, 2H), 5.62-5.56 (m, 1H), 4.87 (dd, $J^1=7.8$, $J^2=6.2$, 1H), 4.00-3.73 (m, 4H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.78 (s, 3H) 1.37 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 198.3 (CH), 168.6 (C), 143.7 (C), 137.2 (C), 135.4 (C), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 82.9 (C), 55.4 (CH), 45.1 (CH_2), 44.3 (CH_2), 39.7 (CH_2), 27.7 (CH_3), 21.5 (CH_3), 14.8 (CH_3). **HRMS** (ESI): izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{BrNO}_5\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 496.0764, nađeno 412.0757.

(*S,E*)-*terc*-butil-2-(*N*-(4-brombut-2-enil)-4-metilfenilsulfonamido)-4-oksobutanoat (309a)

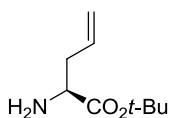


Po propisu za **309b**: polazeći od **317a** (156,0 mg; 0,308 mmol) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 : eluent

petroletar/etil-acetat=3/1), dobijeno je 114,1 mg (80%) aldehida **309a** u vidu bezbojnog, veoma viskoznog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.44-0.33 (petroletar/etil-acetat=3/1). $[\alpha]_D^{25}$ -52.2 (c 0.59, EtOAc) IR_{film} : 2978, 2930, 2730, 1726, 1597, 1339, 1157, 1094, 815. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.71 (bs, 1H), 7.73 (d, $J=8.4$, 2H), 7.30 (d, $J=9.0$, 2H), 5.92-5.67 (m, 2H), 4.87 (dd, $J^1=8.0$, $J^2=5.6$, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.89 (d, $J=6.2$, 2H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 198.2 (CH), 168.4 (C), 143.7 (C), 137.0 (C), 131.3 (CH), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 127.5 (CH), 82.9 (C), 55.4 (CH), 47.7 (CH_2), 45.2 (CH_2), 31.3 (CH_2), 27.7 ($3 \times CH_3$), 21.5 (CH_3). **HRMS** (ESI): izračunato za $C_{19}H_{30}BrN_2O_5S^+$ $[M+NH_4]^+$: 477.1053, nađeno 477.1055.

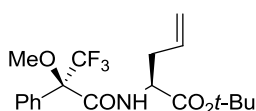
(*S*)-*terc*-butil 2-aminopent-4-enoat (**310**)



U rastvor *terc*-butil-*N*-(difenilmetilen)-glicinata **231** (2,78 g; 9,41 mmol) u toluenu (95 mL) dodat je *N*-9-antracenilmetilcinhonidinijum-hlorid **311** (493,1 mg, 0,94 mmol), sveže predestilovan alil-bromid (1,43 g; 11,82 mmol) i 50% KOH (19 mL). Nakon 18 h veoma intenzivnog mešanja na s.t. toluenski sloj je odvojen, a vodeni sloj je ekstrahovan EtOAc-om (3×90 mL). Kombinovani organski sloj je osušen nad anh. $MgSO_4$ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Ostatak je rastvoren u THF-u (57 mL), dodat je 15% vodeni rastvor limunske kiseline (95 mL) i intenzivno mešanje je nastavljeno na s.t. naredna 3 h. Reakcija je razblažena vodom (90 mL), ekstrahovana Et_2O -om (2×90 mL) da se udalje benzofenon i alil-bromid, a vodeni sloj ($pH \approx 2-3$) pažljivo je zaalkalisan dodatkom K_2CO_3 (oko 21 g, izdvaja se CO_2) do $pH \approx 10-11$ pri čemu se rastvor zamutio i došlo je do fomiranja uljastih kapi. Smesa je ekstrahovana EtOAc-om (3×95 mL), organski sloj je osušen nad anh. $MgSO_4$, pažljivo koncentrovan (produkt je isparljiv) i ostatak prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 : eluent petroletar/etil-acetat=1/1). Dobijeno je 1024 mg materijala koji sadrži 5% EtOAc (na osnovu 1H NMR), tj. dobijeno je 973 mg (60%) amina **310** optičke čistoće 80% *ee* (videti Mosher-ov amid **312**).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.86-5.65 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 2H), 3.41 (dd, $J^1=7.1$, $J^2=5.3$, 1H), 2.54-2.28 (m, 2H), 1.58 (bs, 2H), 1.47 (s, 9H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 174.5 (C), 133.5 (CH), 118.4 (CH₂), 81.0 (C), 54.2 (CH), 39.2 (CH₂), 28.0 (3×CH₃).

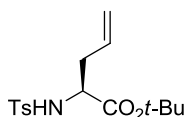
(S)-*tert*-butil-2-((R)-3,3,3-trifluor-2-metoksi-2-fenilpropanamido)pent-4-enoat (312)



Rastvoru *R*-(+)-MTPA (44,0 mg, 0,188 mmol) u suvom DCM-u (0,25 mL) dodat je rastvor (COCl)₂ (0,3 mL, 0,57 M u DCM, 0,171 mmol) i kap DMF. Posle 5 min izdvajanje gasa je prestalo i mešanje je nastavljeno još 45 min na s.t. Dobijeni rastvor hlorida kiseline ukapan je u rastvor **310** (10,5 mg, 0,061 mmol), Et₃N (58,1 mg, 0,574 mmol) i DMAP (0,5 mg, 0,004 mmol) u suvom DCM-u (0,5 mL) u atmosferi argona. Nakon 1 h mešanja na s.t. reakcija je razblažena DCM-om (20 mL), isprana zasić. rastvorom NaHCO₃ (20 mL), osušena nad anh. MgSO₄ i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja ostatka hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=2/1) dobijeno je 17,8 mg (75%) Mosher-ovog amida **312** u vidu ulja.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.35 (petroletar/etil-acetat=7/1). $[\alpha]_D^{25}$ 12.7 (*c* 0.7, CHCl₃). **IR**_{film}: 3415, 3344, 2981, 2849, 1735, 1697, 1644, 1509, 1267, 1162, 1106. Smesa dijastereoizomera (glavni/sporedni=10/1), spektralni podaci za glavni (*R,S*)-izomer: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.57-7.55 (m, 2H), 7.40-7.39 (m, 3H), 5.76-5.67 (m, 1H), 5.18-5.14 (m, 2H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.38-3.37 (m, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (C), 165.7 (C), 132.0 (C), 131.9 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 123.8 (q, $J=290.6$, C), 119.3 (CH₂), 84.1 (q, $J=26.4$, C), 82.5 (C), 54.9 (CH₃), 52.1 (CH), 36.4 (CH₂), 28.0 (3×CH₃). Spektralni podaci za sporedni (*R,R*)-izomer: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.57-7.55 (m, 2H), 7.40-7.39 (m, 3H), 5.62-5.53 (m, 1H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.51-3.50 (m, 3H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₉H₂₄F₃NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 410.1550, nađeno 410.1542.

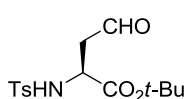
(S)-tert-butyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)pent-4-enoat (313)



Po propisu za dobijanje **277**: polazeći od **310** (800,0 mg; 4,672 mmol), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: eluent petroletar/acetone=6/1) dobijeno je 1227 mg (81%) **313** u vidu bele kristalne supstance t.t. 88-89 °C.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.35 (petroletar/acetone=3/1). $[\alpha]_D^{25}$ 25.3 (*c* 0.54, CHCl₃). **IR**_{KBr}: 3280, 2983, 2929, 1719, 1642, 1599, 1348, 1164, 1086, 713, 559. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, *J*=7.8, 2H), 7.28 (d, *J*=8.0, 2H), 5.77-5.56 (m, 1H), 5.23 (d, *J*=9.0, 1H), 5.13-5.04 (m, 2H), 3.89 (dt, *J*¹=9.0, *J*²=5.6, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 169.9 (C), 143.5 (C), 136.9 (C), 131.5 (CH), 129.6 (CH), 127.3 (CH), 119.4 (CH₂), 82.6 (C), 55.4 (CH), 37.9 (CH₂), 27.6 (3×CH₃), 21.4 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato C₁₆H₂₃NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 348.1240, nađeno 348.1233.

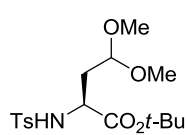
(S)-tert-butyl-2-(4-metilfenilsulfonamido)-4-oksobutanoat (314)



U hladan (-78 °C) rastvor **313** (40,1 mg, 0,123 mmol) i MeOH (39,6 mg; 1,23 mmol) u DCM-u (4,0 mL) tokom 5 h uveden je O₃ do pojave stabilne plave boje. Nakon barbotiranja argona, dodat je Me₂S (2,54 g; 40,8 mmol), mešanje je nastavljeno preko noći, a potom je reakciona smesa koncentrovana pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (SiO₂: eluent petroletar/etil-acetat=2/1) dobijeno je 35,1 mg (87%) aldehida **314** u vidu belih kristala t.t. 80-82 °C.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.22 (petroletar/etil-acetat=2/1). $[\alpha]_D^{25}$ -1.7 (*c* 0.51, CHCl₃); **IR**_{KBr}: 3441, 3276, 2981, 1730, 1599, 1455, 1343, 1161, 564. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (bs, 1H), 7.75 (d, *J*=8.2, 2H), 7.31 (d, *J*=8.0, 2H), 5.56 (d, *J*=7.6, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 2.98 (d, *J*=4.4, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 198.5 (CH), 168.7 (C), 143.8 (C), 136.5 (C), 129.7 (CH), 127.3 (CH), 83.4 (C), 51.2 (CH), 46.8 (CH₂), 27.5 (3×CH₃), 21.4 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₅H₂₅N₂O₅S⁺ [M+NH₄]⁺: 345.1479, nađeno 345.1468.

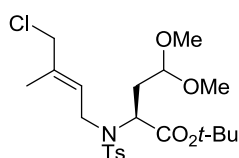
(S)-terc-butyl-4,4-dimetoksi-2-(4-metilfenilsulfonamido)butanoat (315)



Rastvoru aldehida **314** (34,0 mg; 0,1 mmol) u MeOH (0,35 mL) dodat je $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (106,7 mg; 1 mmol), a nakon njegovog rastvaranja (5 min) dodat je i $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (106,7 mg, 1 mmol). Mešanje je nastavljeno narednih pet dana, pri čemu su dodate nove količine $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (106,7 mg; 1 mmol) i $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (106,7 mg, 1 mmol) drugog i četvrtog dana. Reakciona smesa je razblažena zasić. rastvorom NaHCO_3 (12 mL) i ekstrahovana je Et_2O -om (2×12 mL). Organski ekstrakti isprani su zasić. rastvorom NaCl , osušeni iznad anh. MgSO_4 i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja ostatka hromatografijom na koloni (SiO_2 : eluent petroleter/etil-acetat=4/1) izolovano je 27,4 mg (71%) acetala **315** u vidu belog praha t.t. 68 °C.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.52 (petroleter/etil-acetat=2/1). $[\alpha]_D^{25}$ 26.0 (*c* 0.53, CHCl_3). IR_{KBr} : 3432, 3282, 2989, 2834, 1727, 1703, 1600, 1437, 1344, 1163, 1123, 1091, 1056, 579. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J=8.4$, 2H), 7.29 (d, $J=7.8$, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 4.53 (dd, $J^1=6.5$, $J^2=4.7$, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.09-1.79 (m, 2H), 1.26 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 170.1 (C), 143.5 (C), 136.5 (C), 129.6 (CH), 127.3 (CH), 102.0 (CH), 82.5 (C), 54.2 (CH), 53.7 (CH₃), 53.1 (CH₃), 36.4 (CH₂), 27.5 (3×CH₃), 21.4 (CH₃). HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.1451, nađeno 396.1436.

(S,E)-terc-butyl-2-(N-(4-brombut-2-enil)-4-metilfenilsulfonamido)-4,4-dimetoksibutanoat (317b)

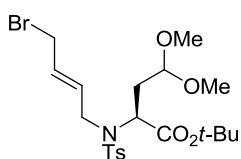


Na način opisan u I fazi sinteze **278**: polazeći od **315** (230,1 mg; 0,616 mmol) i **316b** (230,1 mg; 1,254 mmol) uz inverzno dodavanje; sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 : eluent petroleter/etil-acetat=4/1). Izolovano je 272,5 mg (93%) **317b** u vidu bezbojnog viskoznog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.60 (petroleter/etil-acetat=2/1). $[\alpha]_D^{25}$ -51.0 (*c* 0.84, CHCl_3). IR_{film} : 2979, 2937, 2834, 1732, 1597, 1449, 1368, 1343, 1159, 1073, 900, 659. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, $J=8.4$, 2H), 7.28 (d, $J=7.8$, 2H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.07-3.82 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.12 (m,

1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.76 (s, 3H) 1.33 (s, 9H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 169.6 (C), 143.3 (C), 137.3 (C), 133.8 (C), 129.4 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 101.8 (CH), 82.1 (C), 57.2 (CH), 54.0 (CH_3), 53.2 (CH_3), 51.1 (CH_2), 43.4 (CH_2), 34.0 (CH_2), 27.7 ($3\times\text{CH}_3$), 21.4 (CH_3), 14.1 (CH_3). HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClNO}_6\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 498.1688, nađeno 498.1677.

(*S,E*)-*terc*-butil-2-(*N*-(4-brombut-2-enil)-4-metilfenilsulfonamido)-4,4-dimetoksibutanoat (317a)

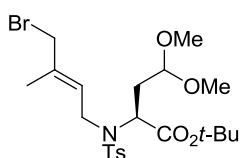


Na način opisan u I fazi sinteze **278**: polazeći od **315** (126,7 mg; 0,339 mmol) i **316a** (156,9 mg; 0,733 mmol) uz inverzno dodavanje; sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 : eluent petroletar/etil-acetat=4/1). Izolovano je 114,7 mg (67%) **317a** u vidu bezbojnog viskoznog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.66 (petroletar/etil-acetat=2/1). $[\alpha]_D^{25}$ -49.4 (c 0.63, EtOAc).

IR_{film} : 2978, 2936, 2833, 1732, 1598, 1449, 1342, 1159, 1074, 899. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, $J=8.4$, 2H), 7.28 (d, $J=7.8$, 2H), 5.86-5.81 (m, 2H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.08-3.72 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 169.5 (C), 143.4 (C), 137.2 (C), 132.3 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 127.5 (CH), 101.8 (CH), 82.1 (C), 57.3 (CH), 54.0 (CH_3), 53.2 (CH_3), 47.0 (CH_2), 34.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), 27.7 ($3\times\text{CH}_3$), 21.4 (CH_3). HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{BrNO}_6\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 528.1026, nađeno 528.1013.

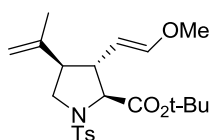
(*S,E*)-*terc*-butil-2-(*N*-(4-brom-3-metilbut-2-enil)-4-metilfenilsulfonamido)-4,4-dimetoksibutanoat (318b)



Nakon sedam dana mešanja rastvora jedinjenja **317b** (242,1 mg; 0,508 mmol) i LiBr (442,1 mg; 5,090 mmol) u suvom acetonu (5.0 mL) na s.t. u atmosferi argona, reakciona smesa je uparena i raspodeljena između Et_2O (100 mL) i H_2O (100 mL). Organski sloj je osušen nad anh. MgSO_4 , koncentrovan pod sniženim pritiskom i prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 : eluent petroletar/etil-acetat=3/1) pri čemu je izolovano 235,1 mg (89%) bromida **318b** u vidu bezbojnog, viskoznog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.60 (petroletar/etil-acetat=2/1). $[\alpha]_D^{25}$ -56.6 (*c* 0.52, EtOAc). IR_{ATR} : 2979, 2936, 2833, 1731, 1598, 1450, 1368, 1343, 1159, 1092, 1074, 902, 659. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, $J=8.4$, 2H), 7.28 (d, $J=7.8$, 2H), 5.66 (t, $J=6.1$, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.79 (s, 3H) 1.33 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 169.6 (C), 143.3 (C), 137.3 (C), 134.1 (C), 129.5 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 101.8 (CH), 82.1 (C), 57.2 (CH), 54.0 (CH_3), 53.2 (CH_3), 43.6 (CH_2), 39.9 (CH_2), 34.1 (CH_2), 27.7 ($3\times\text{CH}_3$), 21.4 (CH_3), 14.7(CH_3). HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{BrNO}_6\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 542.1182, nađeno: 542.1176.

(2*S*,3*R*,4*R*)-*tert*-butil-3-((*E*)-2-metoksivinil)-4-(prop-1-en-2-il)-1-tozilpirolidin-2-karboksilat (319b)

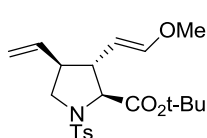


Hladnoj (-78 °C) suspenziji (metoksimetil)trifenilfosfonijum-hlorida (10,1 mg; 0,301 mmol) (prethodno sušenog 4 h na 80 °C/0,1 mm Hg) u THF-u (1,5 mL) u atmosferi argona uz mešanje je ukapan *t*-BuLi (0,12 mL; 1,7M u pentanu; 0,204 mmol). Formirala se postojana crveno-oranž boja i nakon 15 min ukapan je **308b** (36,9 mg; 0,094 mmol) rastvoren u suvom THF-u (0,5 mL). Reakciona smesa je uz mešanje ugrejana do sobne temperature tokom 2,5 h, nakon čega je ohlađena na 0 °C i reakcija je prekinuta dodatkom zasić. rastvora NH_4Cl (2 mL). Nakon mešanja 5 min na 0 °C i još 5 min na sobnoj temperaturi, reakciona smesa je raspodeljena između zasić. rastvora NH_4Cl (10 mL) i EtOAc (15 mL). Vodeni sloj je ekstrahovan EtOAc-om (2×10 mL), kombinovani organski sloj je ispran zasić. rastvorom NaCl (15 mL), osušen nad anh. MgSO_4 i koncentrovan sa SiO_2 (480 mg). Prečišćavanjem ostatka hromatografijom na koloni (SiO_2 : eluent petroletar/etil-acetat=4/1) dobijeno je 30,7 mg (78%) jedinjenja **319b** u vidu bezbojnog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.32 (petroletar/etil-acetat=4/1). $[\alpha]_D^{25}$ -43.0 (*c* 0.53, EtOAc). IR_{film} : 2977, 1741, 1656, 1456, 1367, 1352, 1220, 1161, 1106, 936, 816, 669. (smesa dijastereoizomera, spektrani podaci za glavni dijastereoizomer) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, $J=8.5$, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$, 2H), 6.28 (d, $J=12.5$, 1H), 4.83-4.72 (m, 2H), 4.40 (dd, $J^1=12.5$, $J^2=9.0$, 1H), 3.74 (d, $J=9.5$, 1H), 3.61 (dd, $J^1=10.5$, $J^2=8.0$ 1H), 3.49 (s, 3H), 3.25 (izgled t, $J=10.5$, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.48 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 170.4 (C), 149.7 (CH),

143.6 (C), 140.6 (C), 135.3 (C), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 114.0 (CH₂), 99.7 (CH), 81.7 (C), 67.3 (CH), 56.0 (CH₃), 51.95 (CH₂), 51.91 (CH), 48.4 (CH) 28.0 (3×CH₃), 21.6 (CH₃), 19.7 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₂₂H₃₁NO₅SNa⁺ [M+Na]⁺: 444.1815, nađeno 444.1818.

(2S,3R,4S)-*tert*-butil-3-((*E*)-2-metoksivinil)-1-tozill-4-vinilpirolidin-2-karboksilat (319a)

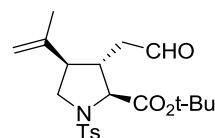


Na način opisan za dobijanje **319b**: polazeći od **308a** (9,7 mg; 0,025 mmol), reakcija je trajala 1 h. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: eluent petroletar/etil-acetat=7/1) dobijeno je 7,8 mg (79%) jedinjenja **319a** u vidu bezbojnog ulja.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.44 (petroletar/etil-acetat=3/1). $[\alpha]_D^{25}$ -34.3 (c 0.46, EtOAc).

IR_{film}: 2976, 2934, 1739, 1656, 1598, 1367, 1353, 1220, 1161, 1107, 936. (smesa dijastereoizomera, spektrani podaci za glavni dijastereoizomer) **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, *J*=8.5, 2H), 7.32 (d, *J*=8.0, 2H), 6.28 (d, *J*=12.5, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 5.08-4.98 (m, 2H), 4.41 (dd, *J*¹=12.5, *J*²=9.5, 1H), 3.76 (d, *J*=9.5, 1H), 3.67 (dd, *J*¹=10.5, *J*²=7.5, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.20 (izgled t, *J*=10.5, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (C), 150.0 (CH), 143.6 (C), 135.4 (C), 134.9 (CH), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 118.0 (CH₂), 99.4 (CH), 81.8 (C), 67.3 (CH), 56.1 (CH₃), 52.6 (CH₂), 50.5 (CH), 49.2 (CH) 28.0 (3×CH₃), 21.6 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₂₁H₂₉NO₅SNa⁺ [M+Na]⁺: 430.1659, nađeno 430.1653.

(2S,3S,4R)-*tert*-butil-3-(2-oksoetil)-4-(prop-1-en-2-il)-1-tozilpirolidin-2-karboksilat (320b)

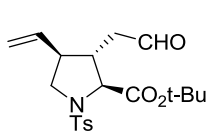


Hg(OAc)₂ (22,2 mg; 0,070 mmol) je dodat u hladan (-10 °C) rastvor jedinjenja **319b** (28,0 mg; 0,066 mmol) i H₂O (190,0 mg; 10,5 mmol) u THF-u (1,90 mL) u atmosferi argona. Mešanje žute reakcione smese je nastavljeno preko noći, pri čemu se ona spontano ugrejala do s.t. i postala bezbojna. Reakciona smesa je ohlađena na 0 °C i reakcija je prekinuta dodatkom hladnog, sveže pripremljenog zasić. rastvora KI (2,2 mL). Nakon intenzivnog mešanja 5 min na 0 °C i 5 min na s.t., dobijena smesa je odmah ekstrahovana Et₂O-om (5×4 mL). Kombinovani

etarski ekstrakt je ispran zasić. rastvorom NaCl (25 mL), osušen nad anh. MgSO₄ i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂: eluent eluent petroletar/etil-acetat=35/10). Izolovano je 19,0 mg (70 %) aldehida **320b** u vidu bezbojnog ulja.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.55-0,40 (petroletar/etil-acetat=2/1). $[\alpha]_D^{25}$ -33.9 (*c* 0.59, EtOAc). **IR**_{film}: 2977, 2932, 2728, 1726, 1646, 1598, 1453, 1347, 1234, 1160, 1092, 818, 667. (smesa dijastereoizomera 10:1:1, spektrani podaci za glavni dijastereoizomer) **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (t, *J*=1.5, 1H), 7.78 (d, *J*=8.0, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0, 2H), 4.86-4.77 (m, 2H), 3.88 (d, *J*=8.5, 1H), 3.63 (dd, *J*¹=10.8, *J*²=7.8, 1H), 3.24 (izgled t, *J*=10.8, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.65 (bs, 3H), 1.48 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 199.1 (CH), 170.3 (C), 143.7 (C), 140.3 (C), 135.7 (C), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 115.3 (CH₂), 82.4 (C), 66.4 (CH), 52.1 (CH), 51.4 (CH₂), 45.3 (CH₂), 41.4 (CH), 27.9 (CH₃), 21.5 (CH₃), 18.8 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₂₁H₂₉NO₅SNa⁺ [M+Na]⁺: 430.1659, nađeno 430.1663.

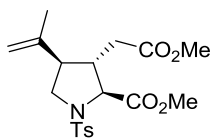
(2*S*,3*S*,4*S*)-*terc*-butil 3-(2-oksoetil)-1-tozil-4-vinilpirolidin-2-karboksilat (**320a**)



Na način opisan za dobijanje **320b**: polazeći od **319a** (26,5 mg; 0,065 mmol), reakcija je trajala 2 h. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: eluent petroletar/etil-acetat=3/1) dobijeno je 18,7 mg (73%) jedinjenja **320b** u vidu bezbojnog ulja.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.32-0.18 (petroletar/etil-acetat=3/1). $[\alpha]_D^{25}$ -40.3 (*c* 0.53, EtOAc). **IR**_{film}: 2979, 1726, 1453, 1345, 1156, 1094, 1050, 1050, 820, 588. (smesa dijastereoizomera 10:1:1, spektrani podaci za glavni dijastereoizomer) **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (t, *J*=1.3, 1H), 7.78 (d, *J*=8.5, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0, 2H), 5.56-5.48 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 2H), 3.89 (d, *J*=8.5, 1H), 3.67 (dd, *J*¹=11.0, *J*²=7.5, 1H), 3.18 (izgled t, *J*=10.5, 1H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 199.2 (CH), 170.2 (C), 143.7 (C), 135.6 (C), 134.9 (CH), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 119.2 (CH₂), 82.4 (C), 66.3 (CH), 52.5 (CH₂), 49.4 (CH), 44.9 (CH₂), 43.7 (CH), 27.8 (3×CH₃), 21.5 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₂₀H₂₇NO₅SNa⁺ [M+Na]⁺: 416.1502, nađeno 416.1512.

(2*S*,3*S*,4*R*)-metil-3-(2-metoksi-2-oksoetil)-4-(prop-1-en-2-il)-1-tzilpirolidin-2-karboksilat (321b)



Jones reagens:¹⁵⁷ Rastvoren je CrO₃ (673 mg) u H₂O (1,25 mL) i u kapima lagano dodavana koncentrovana H₂SO₄ (0,55 mL). Formirani talog rastvoren je dodatkom H₂O (0,45 mL). Dobijeni ≈2,7 M reagens najbolje je koristiti svež, a najkasnije 7 do 10 dana posle pripremanja.

Hladnom (0 °C) rastvoru aldehida **320b** (18,0 mg; 0,044 mmol) u acetonu (2,2 mL) pod plaštom argona ukapan je ledeno hladni Jones (70,0 μL; 0,188 mmol). Nakon 10 min mešanja na 0 °C reakcija je prekinuta dodatkom *i*-PrOH (0,2 mL). Formirao se zeleni talog, mešanje je nastavljeno još 5 min na 0 °C, a potom je reakcija ekstrahovana EtOAc-om (5×4 mL) u balonu, uz intenzivno mešanje. Bledozeleni organski supernatanti su kombinovani, isprani zasić. rastvorom NaCl (2×4 mL), osušeni nad anh. MgSO₄ i koncentrovani. Ostatak je ponovo rastvoren u Et₂O (2-3 mL) i proceden kroz tanak sloj celita kako bi se udaljila jedinjenja hroma. Etarski rastvor je koncentrovan pod sniženim pritiskom i sušen do konstantne mase. Dobijeno je 18,6 mg (99%) monokiseline koja je bez prečišćavanja korišćena u narednoj fazi.

Hladnom (0 °C) rastvoru sirove monokiseline (iz prethodne faze; 18,6 mg) u suvom DCM-u (1,0 mL) ukapana je TFA (1,0 mL) u atmosferi argona. Nakon 1 h mešanja na 0 °C TLC (eluent DCM:MeOH=19:1+par kapi AcOH, *R_f*(monokiseline)=0,73, *R_f*(dikiseline)=0,38, UV/CAM) je pokazao potpunu konverziju, pa je reakciona smesa koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je rastvoren u PhMe (3 mL) i ponovo koncentrovan pod sniženim pritiskom, kako bi se udaljili tragovi TFA. Ostatak u balonu (dikiselina) braon boje sušen je do konstantne mase na visokom vakuumu i korišćen je u narednoj fazi bez prečišćavanja. Dobijeno 16,1 mg (kvantitativan prinos).

[Rastvor diazometana u Et₂O je pripremljen laganim dodavanjem *N*-nitrozo-*N*-metilkarbamida (160 mg) u rastvor KOH (400 mg) u H₂O (0,4 mL) nadslojen sa Et₂O (3 mL) na 0 °C uz mešanje. Nakon 30 min mešanja na 0°C gornji etarski sloj žute boje je odvojen, prosušen dva do tri minuta nad anh. MgSO₄ i odmah korišćen za esterifikaciju.] Hladnom (0 °C) rastvor sirove dikiseline (iz prethodne faze; 16,1 mg) u Et₂O (3,0 mL) na 0 °C pod plaštom argona ukapavan je rastvor diazometana u Et₂O do stabilne žute boje. Nakon 30 min mešanja reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom

i prečišćena hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=2/1). Izolovano je 14,5 mg (83% kroz sve tri faze) željenog jedinjenja **321b** u vidu bezbojnog ulja.

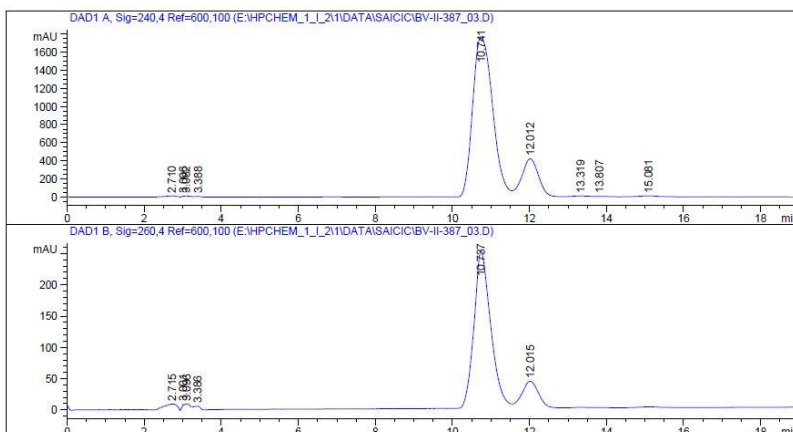
TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.28 (petroletar/etil-acetat=3/1). $[\alpha]_D^{25}$ -44.6 (*c* 0.53, EtOAc).

IR_{film}: 2953, 1739, 1646, 1598, 1438, 1348, 1201 1162, 1118, 1037, 816, 667. (smesa dijastereoizomera 10:1:1, spektrani podaci za glavni dijastereoizomer) **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, *J*=8.0, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0, 2H), 4.86-4.85 (m, 1H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=9.0, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (dd, *J*¹=10.8, *J*²=7.8, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.29 (izgled t, *J*=10.8, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.26 (dt, *J*¹=8.0, *J*²=11.0, 1H), 1.66 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): 171.8 (C), 171.4 (C), 143.8 (C), 140.2 (C), 135.2 (C), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 115.1 (CH₂), 65.6 (CH), 52.5 (CH₃), 51.7 (CH₃), 51.7 (CH₂), 51.5 (CH), 43.4 (CH), 35.5 (CH₂), 21.6 (CH₃), 18.8 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₉H₂₆NO₆S⁺ [M+H]⁺: 396.1475, nađeno 396.1478.

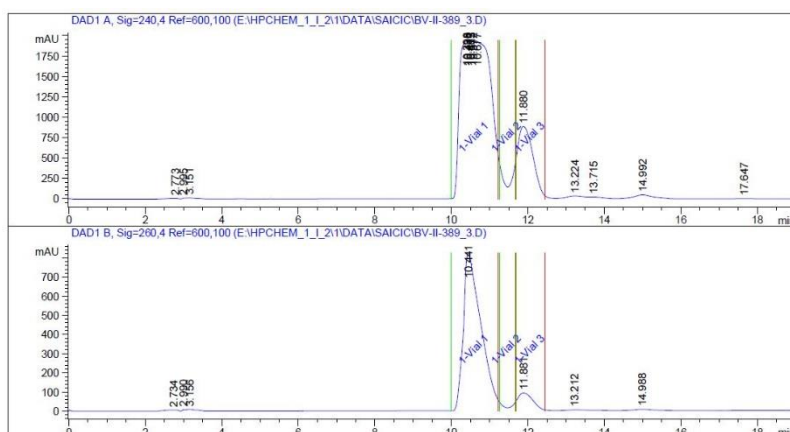
Semi-preparativna HPLC razdvajanja

Tri dijastereomerna estra **321b** su razdvojena semi-preparativnom HPLC na koloni Zorbax Eclipse XDB-C18 (250×9,4 mm, 5 μm), eluiranjem sa smesom MeCN/H₂O (linearni gradijent: za t = 0 min sastav mobilne faze MeCN/H₂O=55/45, za t = 25 min sastav mobilne faze MeCN/H₂O=68/32), pri protoku od 4mLmin⁻¹. Temperatura kolone 25 °C, UV detekcija na 240 nm i 260 nm. Injekciona zapremina 200 μL (koncentracija uzorka 15 mg/mL u MeOH).

Analički HPLC hromatogram:

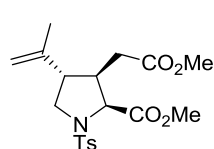


Semi-preparativni HPLC chromatogram:



Na retencionom vremenu $R_t=10,8$ min je smesa dva diastereomera **321b-I** (zaštićen derivat alokainske kiseline) i **321b-II** (zaštićen derivat kainske kiseline, poznat u literaturi) u odnosu **321b-I:321b-II**=10:1. Navedena dva diastereomera se ne mogu razdvojiti ovom metodom i njihova smesa je podvrgnuta deprotekciji u poslednjem koraku sinteze alokainske kiseline. Na retencionom vremenu $R_t=12,0$ min je diastereoizomer **321b-III** koji je na ovaj način odvojen i kompletno okarakterisan.

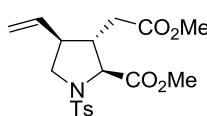
(2*S*,3*R*,4*S*)-metil-3-(2-metoksi-2-oksoetil)-4-(prop-1-en-2-il)-1-tosilpirolidin-2-karboksilat (321b-III**)**



$[\alpha]_D^{25} -7.4$ (c 0.35, EtOAc); **IR**_{film}: 2953, 1740, 1648, 1598, 1437, 1349, 1217, 1165, 1118, 1046, 816, 667. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, $J=8.5$, 2H), 7.33 (d, $J=8.5$, 2H), 4.86-4.85 (m, 1H), 4.79-4.78 (m, 1H), 4.60 (d, $J=8.5$, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (dd, $J^1=9.0$, $J^2=8.0$, 1H), 3.12 (dd, $J^1=10.0$, $J^2=9.0$, 1H), 2.79 (ddd, $J^1=12.0$, $J^1=10.0$, $J^1=8.0$, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (dd, $J^1=17.0$, $J^2=4.0$, 1H) 2.00 (dd, $J^1=17.0$, $J^2=10.0$, 1H), 1.66 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 171.6 (C), 170.9 (C), 143.8 (C), 140.2 (C), 135.1 (C), 129.7 (CH), 127.4 (CH), 115.2 (CH₂), 62.6 (CH), 52.0 (CH₃), 51.8 (CH₃), 50.8 (CH₂), 49.4 (CH), 41.0 (CH), 33.0 (CH₂), 21.6 (CH₃), 18.4 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₉H₂₆NO₆S⁺ [M+H]⁺: 396.1475, nađeno 396.1491; izračunato za C₁₉H₂₅NO₆SN⁺ [M+Na]⁺: 418.1295, nađeno 418.1287; izračunato za C₁₉H₂₅NO₆SK⁺ [M+K]⁺: 434.1034, nađeno 434.1026.

(2*S*,3*S*,4*S*)-metil-3-(2-metoksi-2-oksoetil)-1-tosil-4-vinilpirolidin-2-karboksilat

(321a)



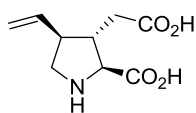
Na način opisan za dobijanje **321b**: polazeći od **320a** (18,7 mg; 0,048 mmol), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: eluent petroletar/etil-acetat=2/1) dobijeno je 13,9 mg (77% kroz sve tri faze)

jedinjenja **321b** u vidu bezbojnog ulja.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.32 (petroletar/etil-acetat=2/1). $[\alpha]_D^{25}$ -49.5 (*c* 0.45, EtOAc).

IR_{film}: 2953, 1739, 1643, 1598, 1438, 1348, 1203 1162, 1040; (smesa dijastereoizomera 10:1:1, spektrani podaci za glavni dijastereoizomer) **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J*=8.0, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0, 2H), 5.55-5.48 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 2H), 4.02 (d, *J*=8.5, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (dd, *J*¹=10.5, *J*²=0.5, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.21 (izgled t, *J*=10.5, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 1H) 2.26-2.19 (m, 1H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 171.7 (C), 171.3 (C), 143.8 (C), 135.2 (C), 134.8 (CH), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 119.0 (CH₂), 65.5 (CH), 52.6 (CH₂), 52.5 (CH₃), 51.7 (CH₃), 48.9 (CH), 45.7 (CH), 35.2 (CH₂), 21.6 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₈H₂₄NO₆S⁺ [M+H]⁺: 382.1319, nađeno 382.1333.

(+)-demetilalokainska kiselina, (2*S*,3*S*,4*S*)-3-(karboksimetil)-4-vinilpirolidin-2-karboksilna kiselina (322)

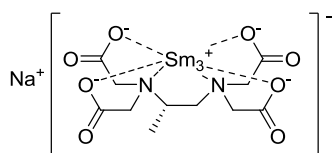


Na način opisan za dobijanje **307**: polazeći od **321a** (18,0 mg; 0,047 mmol), dobijeno je 9,5 mg (100%) jedinjenja **322** u vidu bleđožutih kristala t.t. 178-186 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ 4.0 (*c* 0.3, H₂O); **IR**_{KBr}: 3428, 3133, 1722, 1630, 1384, 1250, 937, 828. (smesa dijastereoizomera 10:1:1, spektrani podaci za glavni dijastereoizomer) **¹H NMR** (500 MHz, D₂O): δ 5.76-5.69 (m, 1H), 5.35-5.26 (m, 2H), 4.17 (d, *J*=9.5, 1H), 3.64 (dd, *J*¹=11.8, *J*²=7.8, 1H), 3.30 (izgled t, *J*=11.3, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H). **¹³C NMR** (125 MHz, D₂O): δ 178.2 (C), 174.4 (C), 136.6 (CH), 122.5 (CH₂), 66.2 (CH), 51.8 (CH₂), 50.8 (CH), 46.4 (CH), 37.2 (CH₂); **HRMS** (ESI): izračunato za C₉H₁₄NO₄ [M+H]⁺: 200.0917, nađeno 200.0919

4.1.3.1. Određivanje optičke čistoće (+)-alokainske kiseline

Dobijanje 0,15 M rastvora Sm-(S)-PDTA u D₂O



Vodenom rastvoru natrijumove soli (S)-PDTA, pripremljenog iz (S)-PDTA×2HCl (38,0 mg; 0,1 mmol) i NaOH (3,0 mL; 0,2 M rastvor u H₂O; 0,6 mmol), dodat je SmCl₃ (0,8 mL; 0,125 M rastvor u H₂O, 0,1 mmol). Nakon

uparavanja vode pod sniženim pritiskom i sušenja na visokom vakuumu do konstantne mase, ostatku (75,5 mg) u čvrstom agregatnom stanju, bele boje, dodata je D₂O (660 μL) pod Ar i dobijen je 0,15 M rastvor Sm-(S)-PDTA u D₂O koji je korišćen kao shift-reagens u NMR eksperimentima.

Detalji NMR eksperimenata sa Sm-(S)-PDTA

Rastvor racemata alokainske kiseline rac-**307** (250 μL; 0,062 M rastvor u D₂O; sadrži 3,3 mg amino-kiseline; 15,5 μmol) odmeren je u Shigemi NMR mikrokiveti i pH podešen na oko 10 dodatkom 1 M rastvora NaOD u D₂O (20 μL) i dodatkom 0,25 M rastvora NaOD u D₂O za fino podešavanje. U inkrementima je dodavan Sm-(S)-PDTA (5 μL; 0,15M rastvor u D₂O; 0,75 μmol, ≈ 5 mol % shift-reagens), a nakon svakog dodatka sniman je ¹H NMR spektar. Po dodatku ukupno 15 mol % Sm-(S)-PDTA H_α signali D i L izomera **307** su se potpuno razdvojili, integraljeni su i pokazali su očekivani odnos od L/D=1/1.

Dodavanjem Sm-(S)-PDTA (na način identičan opisanom) u rastvor optički obogaćene alokainske kiseline **307** nije dobijen ¹H NMR spektar podesan za integraljenje.

Rastvor racemata alokainske kiseline rac-**307** (62 μL; 0,062 M rastvor u D₂O; sadrži 0,82 mg aminokiseline, 3,84 μmol) i rastvor optički aktivne alokainske kiseline **307** (188 μL; 0,062 M rastvor u D₂O; sadrži 2,5 mg aminokiseline, 11,66 μmol) su odmereni u Shigemi NMR mikrokivetu i pH podešen na oko 10 dodatkom 1 M rastvora NaOD u D₂O (20 μL) i dodatkom 0,25 M rastvora NaOD u D₂O za fino podešavanje. U inkrementima je dodavan Sm-(S)-PDTA (5 μL; 0,15M rastvor u D₂O; 0,75 μmol, ≈ 5 mol % shift-reagens), a nakon svakog dodatka sniman je ¹H NMR spektar. Po dodatku ukupno 15 mol % H_α signali D-izomera su se preklapili sa signalima shift-reagens. U inkrementima je dodavan 0,25 M rastvor NaOD u D₂O, kako bi se H_α signali pomerili u oblast podesnu

za integraljenje. Po dodatku ukupno 19 μL 0,25 M NaOD, H_α signali D i L izomera **307** su se potpuno razdvojili, integraljeni su i pokazali su odnos od L/D=4,22/1.

Teorijski odnos L/D za smesu optički obogaćen/racemat = 3/1 (obračun):

racemat	optički obogaćen
62 μL	188 μL
3,84 μmol	11,66 μmol
(1,92 μmol /1,92 μmol)	(10,60 μmol /1,06 μmol)
L / D	L / D

$$L = 1,92 + 10,60 = 12,52 \mu\text{mol}$$

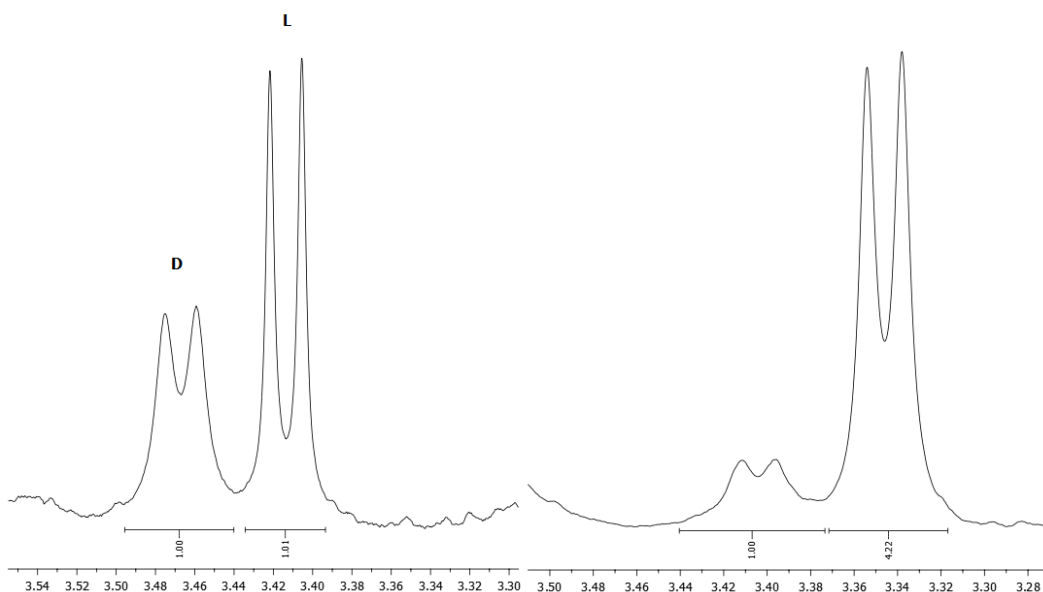
$$D = 1,92 + 1,06 = 2,98 \mu\text{mol}$$

$$L/D = 12,52 \mu\text{mol} / 2,98 \mu\text{mol} = 4,20/1$$

Odlično slaganje eksperimentalno utvrđenog (4,22/1) i teorijski izračunatog (4,20/1) L/D odnosa ukazuje na odnos enantiomera alokainske kiseline od 10/1 (stepen optičke čistoće od 80% *ee*). Ovo je u odličnoj saglasnosti sa optičkim obogaćenjem (80% *ee*) polaznog *terc*-butil-alilglicinata.

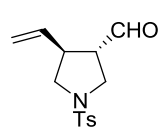
BV-II-490-456
15% SmPDTA

BV-II-490-393-456
3/1 + 15% SmPDTA + 19 ul NaOD



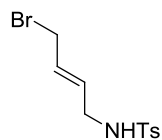
4.1.3.2. Kontrolni eksperimenti ključnog koraka ciklizacije

Trans-1-tozill-4-vinilpirolidin-3-karbaldehid (**295**) – iz alilnog acetata **332**



Pd(PPh₃)₄ (4,2 mg; 3,6 μmol; 7 mol %) je dodat u rastvor aldehida **332** (17,1 mg; 50 μmol) u THF-u (0,950 mL), a nakon 10 min dodat je i pirolidin (1,8 mg; 2,1 μL; 25 μmol; 50 mol %). Nakon 1 h dodato je još Pd(PPh₃)₄ (1,0 mg; 0,9 μmol; 1,7 mol %). Dodavanje istih količina Pd(PPh₃)₄ (1,0 mg; 0,9 μmol; 1,7 mol %) ponovljeno je još tri puta na svakih sat vremena, kako bi se reakcija kompletirala. Nakon 6 h od dodatka pirolidina, TLC je ukazao na kraj reakcije, dodat je SiO₂ (100 mg), reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i ostatak prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂: benzen/etil-acetat=9/1). Dobijeno je 7 mg (50%) jedinjenja **295** u vidu žutog ulja.

(*E*)-*N*-(4-brombut-2-enil)-4-metilbensulfonamide (**323**)



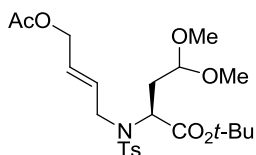
Pirolidin (0,8 mg; 12 μmol) i Et₃N (2,9 mg; 29 μmol) su dodati u rastvor **309a** (11,2 mg; 24 μmol) u THF (0,5 mL) pod Ar. Nakon 1,5 h dodat je SiO₂ (60 mg), reakciona smesa koncentrovana pod sniženim pritiskom i ostatak prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=3/1). Izolovano je 6,4 mg smese proizvoda ciklizacije **308a** i **323**. Odnos **308a**/**323** = 1,5/1 određen je na osnovu ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) što odgovara prinosu od 45% proizvoda **308a** i prinosu od 30% fragmenta **323**.

Struktura jedinjenja **323** je potvrđena sintezom na način opisan u I fazi sinteze **263**: ukrštenom olefinskom metatezom iz tozil-alilamina (23,1 mg; 0,109 mmol) i alil-bromida (28,0 mg; 0,231 mmol). Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=4/1) izolovano je 14,6 mg (44%) jedinjenja **323**.

TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.24 (petroletar/etil-acetat=4/1). IR_{ATR}: 3283, 3056, 2977, 2867, 1598, 1435, 1326, 1267, 1160, 1094, 1042, 970, 815, 738. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, *J*=8.3, 2H), 7.32 (d, *J*=8.0, 2H), 5.84-5.77 (m, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 4.68 (t, *J*=6.2, 1H), 3.84 (dd, *J*=7.4, *J*=0.9, 2H), 3.61 (ddd, *J*=6.5, *J*=1.4, *J*=0.7, 2H), 2.43 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 143.7 (C), 136.8 (C), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 127.1 (CH), 44.2 (CH₂), 31.2 (CH₂), 21.5 (CH₃). HRMS (ESI): izračunato

za $C_{11}H_{15}BrNO_2S^+$ $[M+H]^+$: 304.0001, nađeno 304.0010; izračunato za $C_{11}H_{18}BrN_2O_2S^+$ $[M+NH_4]^+$: 321.0267, nađeno 321.0273.

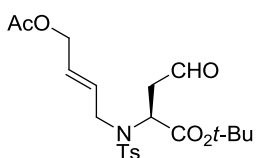
(E)-terc-butil-2-(N-(4-acetoksibut-2-enil)-4-metilfenilsulfonamido)-4,4-dimetoksibutanoat (324)



Na način opisan u I fazi sinteze **278**: polazeći od *rac*-**315** (100,1 mg; 0,268 mmol) i (*E*)-4-brombut-2-enil-acetata (72,1 mg; 0,373 mmol), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: petroleter/etil-acetat=3/1) izolovano je 124,1 mg (95%) jedinjenja **324** u vidu bezbojnog, viskoznog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.40 (petroleter/etil-acetat=2/1). IR_{ATR} : 2980, 2937, 2834, 1738, 1598, 1449, 1368, 1343, 1246, 1159, 1127, 1074, 897, 723. 1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, $J=8.3$, 2H), 7.27 (d, $J=7.8$, 2H), 5.84-5.79 (m, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.56-4.47 (m, 4H), 4.01 (ddd, $^1J=16.5$, $^2J=5.1$, $^3J=1.0$, 1H), 3.79 (dd, $^1J=16.5$, $^2J=7.2$, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (C), 169.5 (C), 143.3 (C), 137.3 (C), 131.5 (CH), 129.4 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 101.9 (CH), 82.1 (C), 63.9 (CH₂), 57.3 (CH), 54.0 (CH₃), 53.2 (CH₃), 47.3 (CH₂), 34.1 (CH₂), 27.7 (3×CH₃), 21.4 (CH₃), 20.8 (CH₃). $HRMS$ (ESI): izračunato za $C_{23}H_{35}NO_8SNa^+$ $[M+Na]^+$: 508.1976, nađeno 508.1969.

(E)-terc-butil-2-(N-(4-acetoksibut-2-enil)-4-metilfenilsulfonamido)-4-oksobutanoat (325)



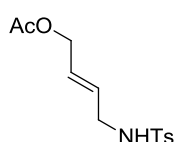
Na način opisan u sintezi **309**: polazeći od **324** (60,0 mg; 0,123 mmol), reakcija je gotova posle 28 h. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: petroleter/etil-acetat=2/1) izolovano je 37,4 mg (70%) jedinjenja **325** u vidu bezbojnog,

viskoznog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.37-0.23 (petroleter/etil-acetat=2/1). IR_{ATR} : 2979, 2935, 2730, 1736, 1599, 1368, 1341, 1245, 1158, 1092, 1028, 818. 1H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.70 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.2$, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$, 2H), 5.82-5.63 (m, 2H), 4.87 (dd, $J^1=7.9$, $J^2=5.9$, 1H), 4.59-4.43 (m, 2H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.22 (dd, $J^1=17.7$,

$J^2=8.0$, 1H), 2.78 (dd, $J^1=17.7$, $J^2=5.8$, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.2 (CH), 170.6 (C), 168.4 (C), 143.6 (C), 137.1 (C), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 82.8 (C), 63.7 (CH_2), 55.4 (CH), 48.1 (CH_2), 45.0 (CH_2), 27.6 ($3\times\text{CH}_3$), 21.5 (CH_3), 20.7 (CH_3). HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 457.2003, nađeno 457.200.

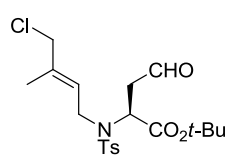
(E)-4-(4-metilfenilsulfonamido)but-2-enil-acetat (326)



Na način opisan u sintezi **308**: polazeći od **325** (10,1 mg; 23 μmol), reakcija je gotova posle 6 h na s.t. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 : petroletar/etil-acetat=2/1) izolovano je 3 mg (50%) jedinjenja **326** u vidu bezbojnog, viskoznog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.26 (petroletar/etil-acetat=2/1). IR_{ATR} : 3278, 2925, 2872, 1738, 1598, 1438, 1329, 1238, 1160, 1094, 1026, 970, 817. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J=8.3$, 2H), 7.32 (d, $J=8.5$, 2H), 5.73-5.62 (m, 2H), 4.47 (dd, $J^1=5.4$, $J^2=0.9$, 2H), 4.42 (t, $J=6.2$, 1H), 3.61 (td, $J^1=6.0$, $J^2=1.0$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 170.6 (C), 143.6 (C), 136.9 (C), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 63.7 (CH_2), 44.6 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.8 (CH_3). HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 301.1216, nađeno 301.1217.

(S,E)-terc-butyl-2-(N-(4-hlor-3-metilbut-2-enil)-4-metilfenilsulfonamido)-4-oksobutanoat (328)

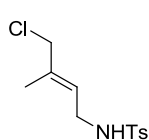


Na način opisan u sintezi **309**: polazeći od **317b** (50,0 mg; 0,105 mmol), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 : petroletar/etil-acetat=2/1) izolovano je 33,8 mg (75%) jedinjenja **328** u vidu bezbojnog, viskoznog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.70-0.40 (petroletar/etil-acetat=2/1). $[\alpha]_D^{25}$ -54.2 (c 0.56, EtOAc). IR_{film} : 2979, 2925, 1726, 1598, 1454, 1341, 1341, 1156, 1094, 815, 682. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 9.71 (bs, 1H), 7.73 (d, $J=7.8$, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$, 2H), 5.61-5.50 (m, 1H), 4.88 (dd, $J^1=7.8$, $J^2=6.0$, 1H), 4.00-3.75 (m, 4H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 198.2 (CH), 168.5 (C), 143.6 (C), 137.2 (C), 135.1 (C), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH),

82.9 (C), 55.3 (CH), 50.9 (CH₂), 45.0 (CH₂), 44.1 (CH₂), 27.7 (3×CH₃), 21.4 (CH₃), 14.2 (CH₃).

(E)-N-(4-hlor-3-metilbut-2-enil)-4-metilbensulfonamid (329)

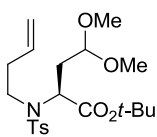


Na način opisan u sintezi **308**: polazeći od **328** (31,2 mg; 72 μmol), reakcija je bila gotova posle 2 h na s.t. i nastala je komplikovana smesa proizvoda. Nakon nekoliko prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/acetone=6/1) izolovano je 4,0 mg (20%) jedinjenja **329**. Izolovano je i 2,4 mg (9%) proizvoda ciklizacije **308b**, koji je bio smesa diastereoizomera, u relativnom odnosu 10:1:1, identično kao i kada je odlazeća grupa bila bromid.

Podaci za **329**: TLC *R_f* vrednost (eluent): 0.20 (petroletar/acetone=5/1). **IR**_{film}: 3278, 2924, 1598, 1434, 1327, 1158, 1094, 1049, 664. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J*=8.5, 2H), 7.31 (d, *J*=8.5, 2H), 5.44-5.41 (m, 1H), 4.37 (t, *J*=5.5, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 143.6 (C), 136.9 (C), 136.3 (C), 129.8 (CH), 127.2 (CH), 124.5 (CH), 50.7 (CH₂), 40.8 (CH₂), 21.5 (CH₃), 14.4 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₂H₂₀ClN₂O₂S [M+NH₄]⁺: 291.0928, nađeno: 291.0936.

(S,E)-terc-butil-2-(N-(5-brompent-3-enil)-4-metilfenilsulfonamido)-4-oksobutanoat (330)

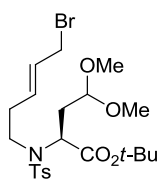
I faza: *N*-alkilovanje



Na način opisan u sintezi **282**: polazeći od **315** (201,1 mg; 0,538 mmol), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etilacetat=7/1) izolovano je 118, 7 mg (52%) *N*-alkilovanog proizvoda.

[α]_D²⁵-36.1 (*c* 0.51, EtOAc). **IR**_{film}: 2979, 2935, 2833, 1733, 1598, 1455, 1343, 1159, 1128, 1075, 910. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J*=8.0, 2H), 7.28 (d, *J*=8.0, 2H), 5.82-5.61 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 2H), 4.56-4.46 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.31 (s, 9H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 169.5 (C), 143.2 (C), 137.2 (C), 132.3 (CH), 129.4 (CH), 127.4 (CH), 116.9 (CH₂), 101.8 (CH), 82.0 (C), 57.3 (CH), 54.0 (CH₃), 52.8 (CH₃), 45.9 (CH₂), 35.2 (CH₂), 34.3 (CH₂), 27.6 (CH₃), 21.3 (CH₃).

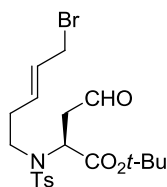
II faza: ukrštena olefinska metateza



Na način opisan u I fazi sinteze **263**: polazeći od *N*-alkilovanog proizvoda (iz prethodne faze; 61,1 mg; 0,538 mmol), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=8/1) izolovano je 30,1 mg (41%) alilnog bromida. Izolovano još 31,0 mg polaznog terminalnog alkena, pa je prinos sračunat u odnosu na konvertovani polazni supstrat 82%. Smesa *E/Z*=5,16/1 (na osnovu ¹H NMR).

$[\alpha]_D^{25}$ -40.8 (*c* 0.40, EtOAc). **IR**_{film}: 2978, 2936, 2833, 1732, 1598, 1454, 1342, 1159, 1075, 970. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, *J*=8.0, 2H), 7.28 (d, *J*=8.0, 2H), 5.82-5.61 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.90 (d, *J*=7.0, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.31 (s, 9H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 169.5 (C), 143.2 (C), 137.2 (C), 132.3 (CH), 129.4 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 101.7 (CH), 82.0 (C), 57.5 (CH), 54.0 (CH₃), 52.8 (CH₃), 45.7 (CH₂), 34.4 (CH₂), 33.6 (CH₂), 32.6 (CH₂), 27.7 (3×CH₃), 21.3 (CH₃).

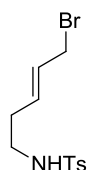
III faza: deprotekcija



Na način opisan u sintezi **309**: polazeći od alilnog bromida (iz prethodne faze; 30,1 mg; 0,058 mmol), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=3/1) izolovano je 21,5 mg (78%) aldehida **330**.

TLC **R_f** vrednost (eluent): 0.58 (benzen/etil-acetat=9/1). $[\alpha]_D^{25}$ -35.0 (*c* 0.50, EtOAc). **IR**_{film}: 2978, 2930, 2732, 1726, 1598, 1340, 1158, 1094, 815. **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ 9.72 (bs, 1H), 7.73 (d, *J*=8.4, 2H), 7.32 (d, *J*=9.0, 2H), 5.80-5.52 (m, 2H), 4.81 (dd, *J*¹=8.0, *J*²=5.6, 1H), 3.88 (d, *J*=6.6, 2H), 3.41-3.08 (m, 4H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.35 (s, 9H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (CH), 168.5 (C), 143.7 (C), 136.9 (C), 131.7 (CH), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 83.0 (C), 55.8 (CH), 46.4 (CH₂), 45.2 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.6 (CH₂), 27.7 (3×CH₃), 21.5 (CH₃).

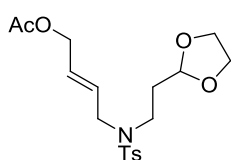
(E)-N-(5-brompent-3-enil)-4-metilbensulfonamid (331)



Na način opisan u sintezi **308**: polazeći od **330** (6,8 mg; 14 μ mol), nakon 3 h reakcija je prečišćena hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=3/1) izolovano je 1,2 mg (25%) jedinjenja **331**.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.47 (benzen/etil-acetat=9/1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, $J=8.5$, 2H), 7.32 (d, $J=8.5$, 2H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 4.33 (t, $J=6.0$, 1H), 3.90 (dd, $J'=7.5$, $J''=1.0$, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H).

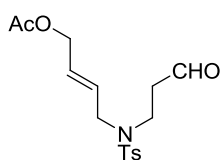
(E)-4-(N-(2-(1,3-dioksolan-2-il)etil)-4-metilfenilsulfonamido)but-2-enil-acetat (332)



Na način opisan u I fazi sinteze **278**: polazeći od **277** (76,2 mg; 0,281 mmol) i (*E*)-4-brombut-2-enil-acetata (72,1 mg; 0,373 mmol), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=6/4) izolovano je 100,1 mg (93%) jedinjenja **332** u vidu bezbojnog, viskoznog ulja.

TLC R_f vrednost (eluent): 0.24 (petroletar/etil-acetat=6/4). IR_{ATR} : 2955, 2885, 2833, 1739, 1598, 1451, 1339, 1234, 1160, 1027, 972, 897. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, $J=8.2$, 2H), 7.30 (d, $J=7.9$, 2H), 5.79-5.51 (m, 2H), 4.84 (t, $J=4.5$, 1H), 4.50 (d, $J=5.3$, 2H), 3.97-3.74 (m, 6H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (C), 143.2 (C), 136.8 (C), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 102.2 (CH), 64.8 (CH₂), 63.7 (CH₂), 49.4 (CH₂), 42.6 (CH₂), 32.6 (CH₂), 21.4 (CH₃), 20.8 (CH₃). HRMS (ESI): izračunato za C₁₈H₂₉N₂O₆S⁺ [M+NH₄]⁺: 401.1741, nađeno 401.1738.

(E)-4-(4-metil-N-(3-oksopropil)fenilsulfonamido)but-2-enil-acetat (333)



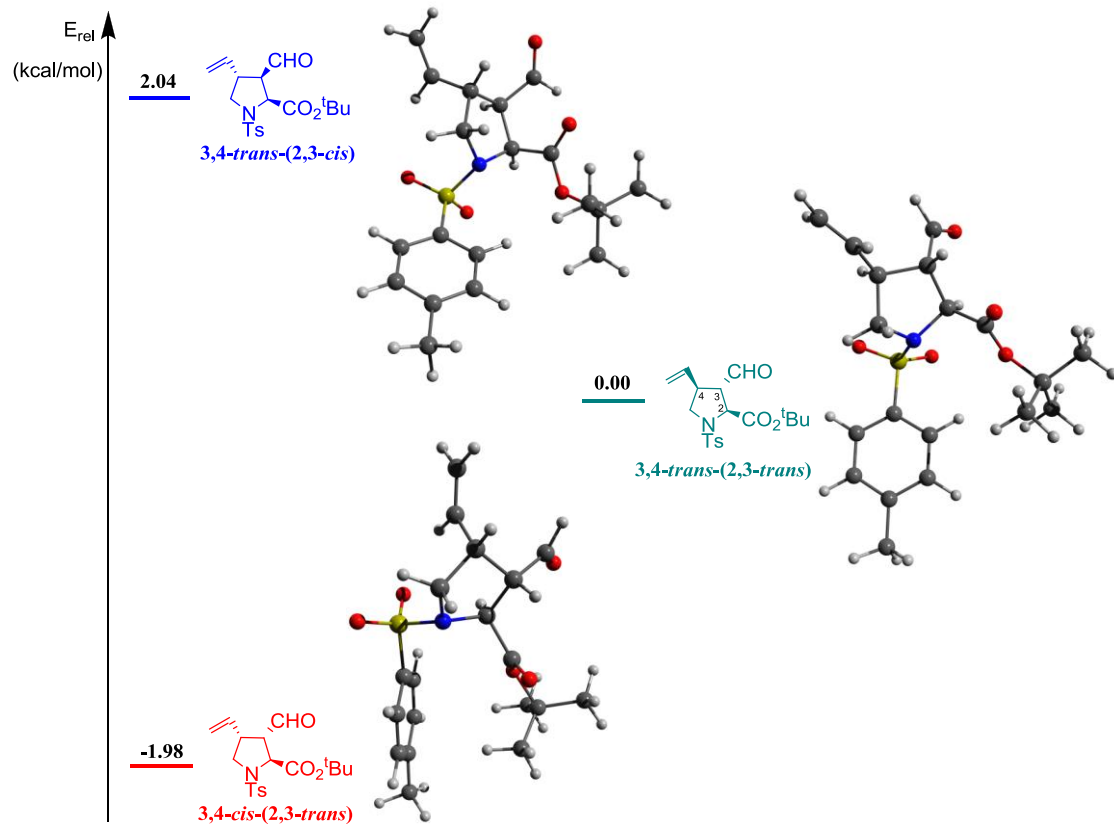
Na način opisan u II fazi sinteze **278**: polazeći od **332** (31,0 mg; 0,081 mmol), reakcija je gotova posle 2,5 h. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂: petroletar/etil-acetat=1/1) izolovano je 20,3 mg (74%) jedinjenja **333** u vidu bezbojnog ulja

TLC R_f vrednost (eluent): 0.47 (benzen/etil-acetat=4/1). IR_{ATR} : 2934, 2877, 2735, 1738, 1598, 1450, 1338, 1233, 1160, 1089, 1025, 972, 817, 550. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl₃):

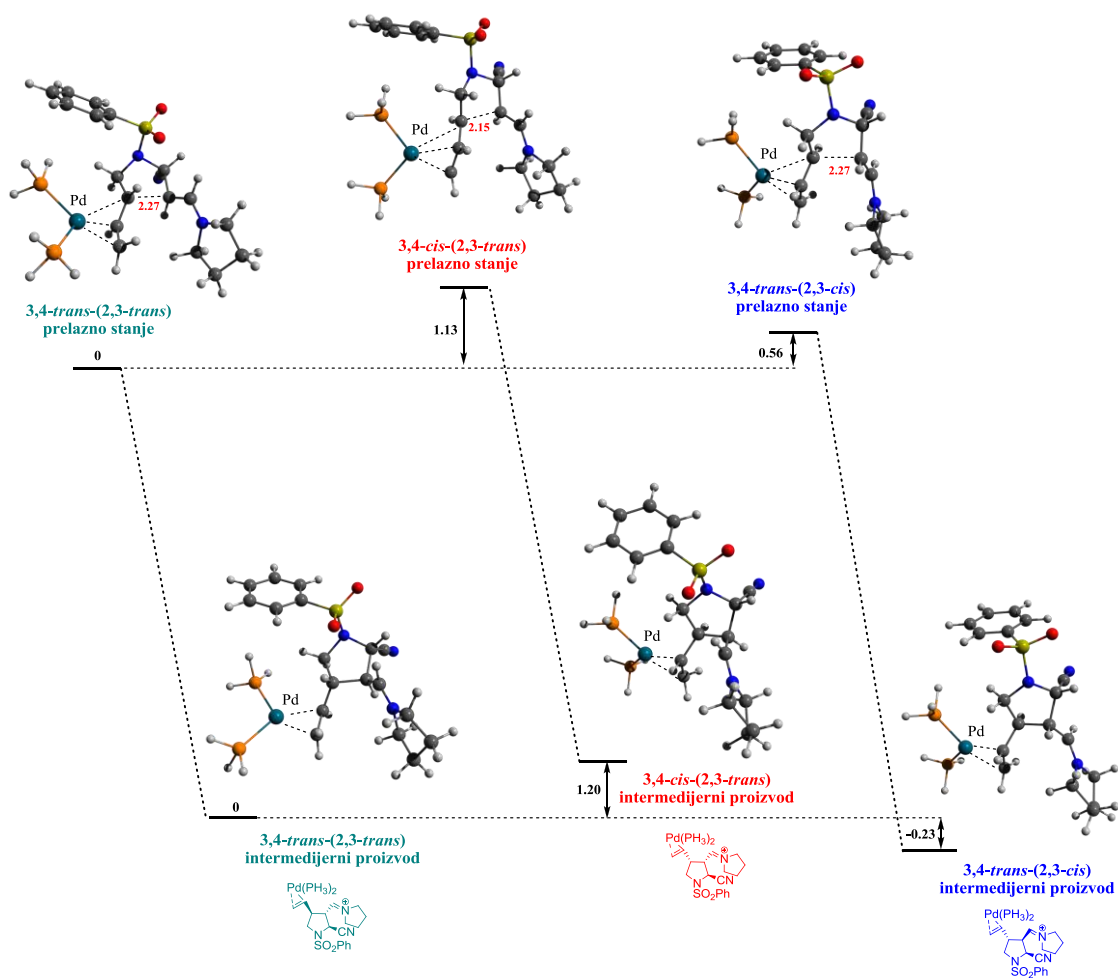
δ 9.75 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$, 2H), 7.32 (d, $J=8.1$, 2H), 5.78-5.48 (m, 2H), 4.49 (d, $J=5.3$, 2H), 3.80 (d, $J=5.9$, 2H), 3.40 (t, $J=7.0$, 2H), 2.81 (t, $J=7.0$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 200.2 (CH), 170.6 (C), 143.7 (C), 136.1 (C), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 63.6 (CH_2), 50.4 (CH_2), 43.8 (CH_2), 41.0 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.8 (CH_3). HRMS (ESI): izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 357.1479, nađeno 357.1476.

4.1.3.3. Teorijska izračunavanja

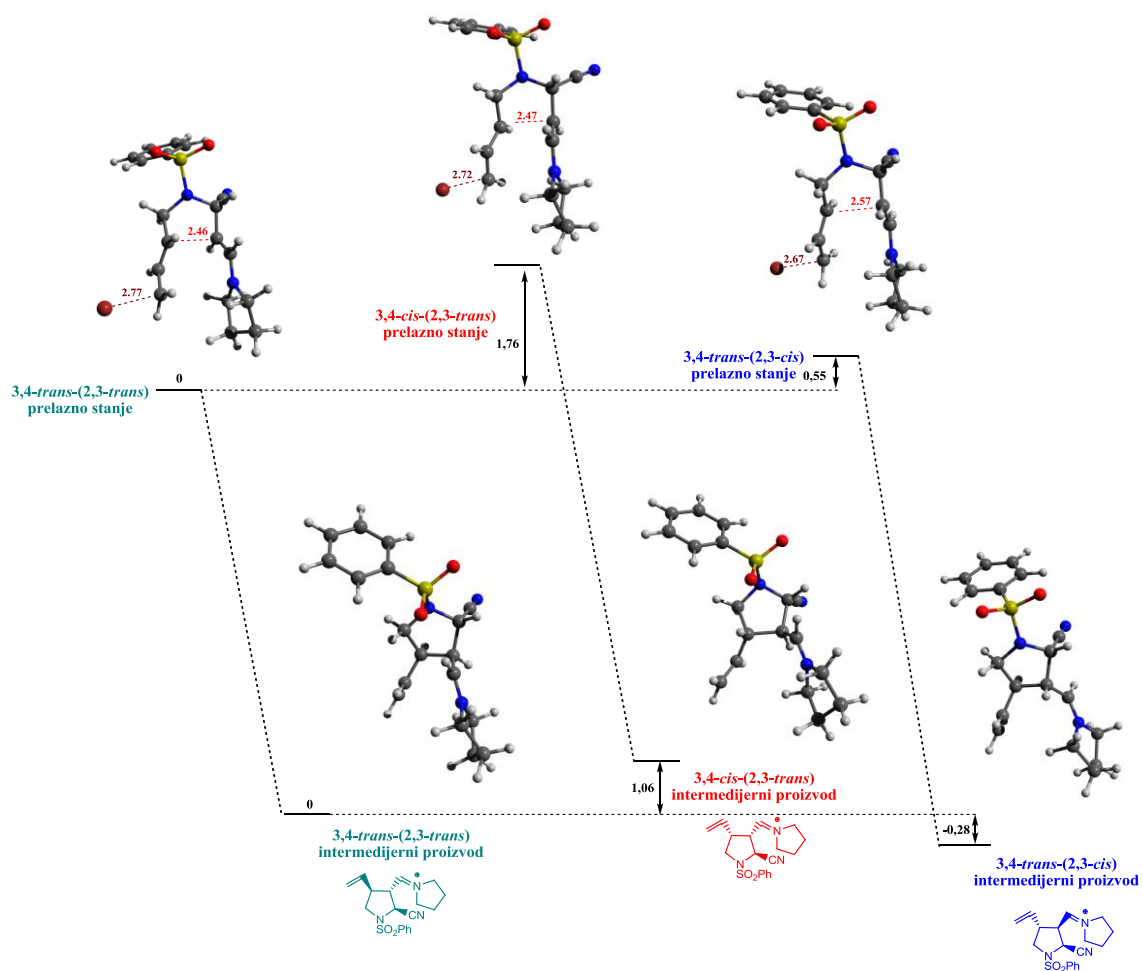
Optimizacije geometrija osnovnih i prelaznih stanja urađene su korišćenjem QUILD programa, verzija 2010.01,¹⁵⁸ koji se nalazi u Amsterdam Density Functional programskom paketu, ADF2010.01.,^{159,160,161} sa opštom aproksimacijom gradijenta BLYP^{162,163} uključujući i disperziju¹⁶⁴ (BLYP-D3). Triple-zeta Slater-type orbitale (STO) sa polarizacionom funkcijom (TZP) osnovnog set-a sa malim zamrznutim jezgrom ("small frozen core") su korišćene za sve atome. Usled prisustva paladijuma, skalarnne relativističke korekcije su bile samo-saglasno uključene korišćenjem "zeroth-order regular approximation" (ZORA).¹⁶⁵ "Conductor like screening" solvatacioni model (COSMO), implementiran u ADF, je bio uključen u geometrijske optimizacije¹⁶⁶ teorije funkcionala gustine ("density functional theory", DFT), uz tetrahidrofur kao rastvarač. Pretrage prelaznih stanja su urađene sa pristupom reakcione koordinate sa prelaznim stanjem, implementiranim u QUILD. Izračunate su analitičke harmonijske frekvencije^{167,168} i u svim slučajevima je potvrđen globalni minimum odustvom modova imaginarnih frekvencija. Samo jedna imaginarna frekvencija koja odgovara reakcionoj koordinati dobijena je za svaku od diastereoizomernih struktura prelaznih stanja.



Slika 1. Izračunate energije i geometrije krajnjih proizvoda ciklizacije



Slika 2. Geometrije tri diastereoizomerna prelazna stanja i intermedijerna proizvoda model jedinjenja i njihove relativne energije (u kcalmol⁻¹) za kooperativno katalizovanu reakciju ciklizacije (sa paladijumom)



Slika 3. Geometrije tri diastereoizomerna prelazna stanja i intermedijerna proizvoda model jedinjenja i njihove relativne energije (u kcalmol⁻¹) za organokatalizovanu reakciju (bez paladijuma)

5. Zaključak

Cilj ove doktorske disertacije bio je razvoj nove metode za zatvaranje petočlanih i šestočlanih, karbo- i heterocikličnih prstenova, koja se zasniva na konceptualno novom principu kombinovanja organokatalize i katalize kompleksima prelaznih metala (objedinjavanjem dva različita katalitička mehanizma u jedan katalitički ciklus). Pored ispitivanja mogućnosti i ograničenja nove reakcije, cilj je bio i razvoj katalitičke asimetrične varijante ciklizacije, kao i primena reakcije u totalnoj sintezi prirodnog proizvoda - alokainske kiseline i njenog strukturnog analoga.

Pokazano je da aldehidi, koji u svojoj strukturi poseduju alil-bromidni fragment u odgovarajućem položaju, efikasno podležu intramolekulskom alilovanju (uz alilnu transpoziciju dvostruke veze), u prisustvu katalitičke količine sekundarnog amina i katalitičke količine Pd(PPh₃)₄. Katalitička količina sekundarnog amina dovodi do stvaranja enamina *in situ*, dok katalitička količina Pd(PPh₃)₄ formira *in situ* π -alil paladijumov kompleks na alil-bromidnom delu molekula. Nakon napada enaminskog nukleofila na elektrofilni π -alil paladijumov kompleks dolazi do stvaranja veze uljenik-ugljenik. Osmišljeni koncept podrazumeva kooperativno dejstvo prelaznog metala i amina u koraku stvaranja veze, odnosno istovremenu (mehanistički različitu) aktivaciju dva reakciona kraja unutar istog molekula. Ovo je ujedno i prvi primer organokatalizovane Tsuji-Trost-ove ciklizacije.

Novom metodom moguće je efikasno zatvaranje petočlanih i šestočlanih karbocikličnih i *N*-heterocikličnih prstenova, pri čemu proizvodi 5-egzo i 6-egzo-ciklizacija nastaju u visokim prinosima (do 95%) i sa dobrom dijastereoselektivnošću (do 11:1=*trans:cis*). Kao supstrati mogu se koristiti alilni bromidi, hloridi, acetati i fosfati. Alilni fragment se može uvesti u supstrat ukrštenom olefinskom metatezom. Kao najbolji rastvarač za reakciju ciklizacije pokazao se tetrahidrofuran, osim u slučaju alilnih acetata čija se ciklizacija najbolje odvija u dimetilsulfoksidu. Priroda i položaj supstituenata u supstratu ne utiču bitno na prinos i dijastereoselektivnost reakcije ciklizacije, čak i kada su supstituenti u neposrednoj blizini reakcionih centara. Prilikom pokušaja zatvaranja četvoročlanog prstena, umesto 4-egzo-ciklizacije desila se 6-egzo-heterociklizacija i dobijen je proizvod *O*-alkilovanja. Supstrati za heterociklizacije koji sadrže atom

sumpora nisu stabilni pod (baznim) uslovima za ciklizaciju, dok supstrati koji sadrže atom kisonika ne podležu ciklizaciji.

Korišćenjem hiralnih organokatalizatora nije postignut značajan stepen asimetrične indukcije i bolji rezultati su ostvareni kada je uloga asimetričnog induktora bila poverena kompleksu paladijuma. Nakon optimizacije uslova, ciklizacijom alilnog fosfata **305** u tetrahidrofuranu na 0 °C, u prisustvu viška *N*-cikloheksilmetilamina i 7 mol % kompleksa paladijuma sa aksijalno hiralnim Ph-MeOBIPHEP ligandom, dobijen je proizvod **268** optičke čistoće više od 98% ee, u prinosu od 76% i sa dijastereoselektivnošću od 7,4 : 1.

Izvršena je totalna sinteza (+)-alokainske kiseline **307** i njenog strukturnog analoga (+)-demetilalokainske kiseline **322**. Sintezom, koja obuhvata 11 linearnih koraka, dobija se (+)-alokainska kiselina u ukupnom prinosu od 13%, polazeći od poznatog *terc*-butilalilglicinata. Ključni korak totalne sinteze je organokatalizovana Tsuji-Trost-ova ciklizacija supstrata **309** koji poseduje stereocentar. Ciklizacijom prekursora **309**, čiji je stereohemijski ishod kontrolisan supstratom, dobijen je aldehid **308** u prinosu od 70% kao smesa tri dijastereoizomera u relativnom odnosu od 10:1:1.

Na osnovu dodatnih eksperimenata zaključeno je da u slučaju supstrata **309a** ciklizacija može da se odvija i u odsustvu Pd(PPh₃)₄ jednostavnim organokatalitičkim mehanizmom preko enamina, pri čemu proizvod ciklizacije **308a** nastaje u nižem prinosu (45%), a istovremeno dolazi do sporedne reakcije - β fragmentacije. Ciklizacija preko enamina je sporija od kooperativno katalizovane ciklizacije - u prisustvu sekundarnog amina i kompleksa paladijuma dolazi do brze kooperativno katalizovane reakcije ciklizacije, pri čemu nastaje jedino željeni proizvod **308a** u superiornom prinosu (70%) i nema fragmentacije.

Stereohemijski ishod ključnog koraka, ciklizacije aldehida **309**, objašnjen je DFT izračunavanjima. Izračunavanja energija dijastereoizomernih prelaznih stanja model-sistema potvrđuju da je ciklizacija kinetički kontrolisana i ispravno predviđaju: stereohemiju glavnog dijastereoizomera, relativan odnos dijastereoizomera **308** koji se formiraju kao i mogućnost sporije, organokatalizovane ciklizacije preko enamina.

6. Summary

The organotransition-metal catalysis has been established as one of the most useful and powerful tools in organic synthesis. Over the past two decades, organocatalysis (in which small organic molecules act as catalytically active species) has grown explosively to become one of the most exciting research areas in current organic chemistry. A concept of dual catalysis has emerged that uses a synergic combination of both types of catalyst in a single reaction. This concept enables improvements of existing transformations and the development of new, previously unattainable chemical transformations, i.e. unprecedented transformations that are not possible by use of either of the catalytic systems alone.

The subject of this Ph. D. thesis was the development of conceptually new method for the synthesis of carbo- and heterocyclic, five- and six-membered rings, based on the combination of organocatalysis and organotransition-metal catalysis. The subject was to study scope and limitations of the new transformation, development of asymmetric catalytic reaction and application of this reaction to natural product synthesis – (+)-allokainic acid and its structural analogue.

We showed that aldehydes containing a suitably positioned allylic moiety efficiently undergo intramolecular allylation in the presence of amounts of secondary amine and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Catalytic amount of a secondary amine lead to formation of enamine *in situ*, while catalytic amount of a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ formed π -allylpalladium complex *in situ* at the allylic end of the molecule. These two simultaneous processes resulted in creation of two reacting centers (nucleophilic enamine and electrophilic π -allylpalladium complex) in the same molecule and formation of carbon-carbon bond. A salient feature of the envisioned concept is synergistic catalysis, i.e. when the nucleophile and electrophile are simultaneously activated by two separate catalysts to effect the desired transformation. This represents the first example of the intramolecular organocatalyzed Tsuji-Trost cyclization.

This concept allows for the efficient cyclization of aldehydes containing a suitably positioned allylic moiety. Carbocyclic and *N*-heterocyclic, five- and six-membered rings were obtained in good yields (up to 95%) and with satisfactory diastereoselectivities (up to 11:1=*trans:cis*). Allylic bromides, chlorides, acetates and phosphates were good substrates for the cyclization reaction. A reactive allylic moiety could be introduced by cross-metathesis reaction. Tetrahydrofuran was found to be the solvent of choice, except for allylic-acetate substrates where cyclizations were performed in dimethyl-sulfoxide. Substituents and their position showed no influence on cyclization yields and diastereoselectivities, even when substituents were in close proximity of reaction centres. The attempt to produce the four-membered ring, interestingly, instead gave the alternative oxygen addition (*O*-allylation) product. Heterocyclization substrates containing sulphur atom were unstable under (basic) reaction conditions, while substrates containing oxygen atom failed to cyclize.

Asymmetric catalytic reaction was also developed. Various chiral secondary amines were tested, but all of them failed to provide good enantioselectivity. Better results were achieved when chiral phosphorous ligands on palladium were applied to adjust chiral environments of metal-activated electrophile. Under optimized reaction conditions: in tetrahydrofuran as a solvent at 0 °C, with chiral Ph-MeOBIPHEP ligand on palladium and excess of *N*-cyclohexylmethylamine, allylic phosphate substrate **305** gave cyclization product **268** with excellent enantioselectivity (more than 98% *ee*) in 76% yield and good diastereoselectivity (7.4:1).

Total synthesis of (+)-allokainic acid **307** and its non-natural analogue (+)-desmethylallokainic acid **322** has been completed. Synthesis of (+)-allokainic acid has been accomplished in 11 linear steps, starting from (*S*)-(-)-tert-butyl allylglycinate, in 13% overall yield. The key step was stereoselective substrate-controlled organocatalyzed Tsuji-Trost cyclization reaction. Under the reaction conditions aldehydes **309** cyclized efficiently to give **308** in 70% yield as a mixture of three diastereoisomers in a relative ratio of 10:1:1.

Additional experiments showed that in the case of substrate **309a** cyclization can occur in the absence of Pd(PPh₃)₄ by a simple organocatalytic enamine mechanism but is slower and give rise to a side reaction – β-fragmentation. However, in the presence of both organocatalyst and metal catalyst, the faster reaction which proceeds via a mechanism of synergistic catalysis gives only the desired product **308a**, in superior yield (70%).

The stereochemical outcome of the key step (organocatalyzed Tsuji-Trost reaction) can be explained on the basis of DFT calculations. Model calculations and calculated energies of diastereomeric transition-states confirmed that diastereoselectivity is kinetically controlled and successfully predicted: stereochemistry of major diastereoisomer, relative ratio of diastereoisomers and that organocatalyzed cyclization should be slower than dually catalyzed reaction.

7. Literatura

- ¹ Beller, M.; Bolm, C. *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; Vols. 1 and 2.
- ² (a) Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Powerful Methods for Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. (b) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
- ³ Za pregledni članak o dualnim katalitičkim sistemima videti: Patil, N. T.; Shinde, V. S.; Gajula, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211.
- ⁴ Za pregledne članke o kombinovanju organokatalize i katalize kompleksima prelaznih metala videti: (a) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745. (b) Zhong, C.; Shi, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999. (c) Du, Z.; Shao, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337.
- ⁵ Za pregledne članke o bifuncionalnoj katalizi videti: (a) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117; (b) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187. (c) M. Shibasaki, M.; Kanai, M. in *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, ed. Mikami, K.; Lautens, M. John Wiley & Sons, New Jersey, **2007**, p 383.
- ⁶ Xu, Z.; Daka, P.; Budik, I.; Wang, H.; Bai, F.-Q.; Zhang, H.-X. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *27*, 4581.
- ⁷ (a) Shi, Y.; Peterson, S. M.; Haberaecker, W. W.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2168. (b) Rubina, M.; Conley, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5818. (c) Park, Y. J.; Park, J.-W.; Jun, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222.
- ⁸ Jun, C.-H.; Lee, D.-Y.; Lee, H.; Hong, J.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3070.
- ⁹ (a) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182. (b) Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452. (c) primer domino katalize sa dva organokatalizatora: Simmons, B.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349. (d) primer domino katalize sa dva organokatalizatora: Lathrop, S. P.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13628. (e) ukoliko se drugi katalizator dodaje naknadno u reakcionu smesu reč je o sekvencionoj katalizi: Belot, S.; Vogt, K. A.; Besnard, C.; Krause, N. Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923.
- ¹⁰ Cai, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7428.
- ¹¹ Ibrahim, I.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952.
- ¹² Afwerki, S.; Ibrahim, I.; Rydfjord, J.; Breistein, P.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2972.
- ¹³ Zhao, X.; Liu, D.; Xie, F.; Liu Y.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1871.
- ¹⁴ Bihelovic, F.; Matovic, R.; Vulovic, B.; Saicic, R. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5063.
- ¹⁵ Usui, I.; Schmidt, S.; Breit, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1453.
- ¹⁶ Ding, Q.; Wu, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4959.
- ¹⁷ Binder, J. T.; Crone, B.; Haug, T. T.; Menz, H.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1025.
- ¹⁸ (a) Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Michelet V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2582. (b) Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal V.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8322.

- ¹⁹ (a) Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3723. (b) Montaignac, B.; Ostlund, V.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal V.; Michelet, V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2300.
- ²⁰ Montaignac, B.; Praveen, C.; Vitale, M. R.; Michelet V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6559.
- ²¹ Ikeda, M.; Miyake Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7289.
- ²² Yoshida, A.; Ikeda, M.; Hattori, G.; Miyake Y.; Nishibayashi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 592.
- ²³ Motoyama, K.; Ikeda, M.; Miyake Y.; Nishibayashi, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2239.
- ²⁴ Allen A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986.
- ²⁵ (a) Simonovich, S. P.; Van Humbeck, J. F.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 58. Za prethodne pokušaje korišćenjem katalizatora na bazi gvožđa videti: (b) Sibi M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124. (c) Akagawa, K.; Fujiwara, T.; Sakamoto S.; Kudo, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1804.
- ²⁶ Za odličan pregledni članak o fotoredoks katalizi videti: Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.
- ²⁷ Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2008**, *322*, 77.
- ²⁸ Za detalje o reduktivnom raskidanju veze alkil-halogenida fotoredoks-katalizom videti: Fukuzumi, S.; Mochizuki, S.; Tanaka, T. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 772.
- ²⁹ Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875.
- ³⁰ Shih, H.-W.; Vander Wal, M. N.; Grange, R. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600.
- ³¹ (a) Cozzi, P. G.; Benfatti, F.; Zoli, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313; (b) Brown, A. R.; Kuo, W.-H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286.
- ³² Flamigni, L.; Barbieri, A.; Sabatini, C.; Ventura, B.; Barigelletti, F. *Top. Curr. Chem.*, **2007**, *281*, 1431.
- ³³ Neumann, M.; Földner, S.; König B.; Zeitler, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 951.
- ³⁴ Pirnot, M. T.; Rankic, D. A.; Martin, D. B.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2013**, *339*, 1593.
- ³⁵ Petronijevic, F. R.; Nappi, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18323.
- ³⁶ Rueping, M.; Vila, C.; Koenigs, R. M.; Poschary, K.; Fabry, D. C. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 2360.
- ³⁷ Sud, A.; Sureshkumar, D.; Klausmann, M. *Chem. Commun.*, **2009**, 3169.
- ³⁸ (a) Janssen, J. P.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025. (b) Weix, D. J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7720.
- ³⁹ (a) Defieber, C.; Ariger, M. A.; Moriel, P.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139. (b) Roggen, M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5568.
- ⁴⁰ (a) Za pregledni članak o aktivaciji karbonilne grupe preimarnima aminima na bazi cinhona alkaloida videti: Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748. (b) McCooney, S. H.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599. (c) Xie, J.-W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-C.; Wu, Y.; Zhu, J.; Deng, J.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 389.
- ⁴¹ Krautwald, S.; Sarlah, D.; Schafroth, M. A.; Carreira, E. M. *Science*, **2013**, *340*, 1065,
- ⁴² Patil, N. T.; Raut, V. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6961.

- ⁴³ Upotreba PhMe₂SiB(pin) kao reagensa u enantioselektivnoj konjugovanoj adiciji katalizovanom solima bakra: Lee, K. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2898.
- ⁴⁴ Ibrahim, I.; Santoro, S.; Himo, F.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 245.
- ⁴⁵ Za asimetričnu konjugovanu adiciju bis-(pinakolato)-diboarana katalizovanu kompleksima bakra i hiralnih NHC karbena videti: O'Brien, J. M.; Lee, K.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10630.
- ⁴⁶ Ibrahim, I.; Breistein, P.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12036.
- ⁴⁷ Afewerski, S.; Breistein, P.; Pirttila, K.; Deiana, L.; Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8784.
- ⁴⁸ (a) Bräse, S.; Höfner, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7879; (b) Ay, S.; Nieger, M.; Bräse, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *14*, 11539; (c) Za asimetričnu konjugovanu adiciju organocinkovih reagenasa katalizovanu solima bakra, ali sa nižim stepenom asimetrične indukcije, videti: Palais, L.; Babel, L.; Quintard, A.; Belot, S.; Alexakis A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1988.
- ⁴⁹ Bergonzini, G.; Vera, S.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9685.
- ⁵⁰ Xia, A.-B.; Xu, D.-Q.; Luo, S.-P.; Jiang, J.-R.; Tang, J.; Wang, Y.-F.; Xu, Z.-Y. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 801.
- ⁵¹ Sammis, G. M.; Danjo, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9928.
- ⁵² Yang, T.; Ferrali, A.; Campbell L.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.*, **2008**, 2923.
- ⁵³ Zhao, G.; Ullah, F.; Deiana, L.; Lin, S.; Zhang, Q.; Sun, J.; Ibrahim, I.; Dziedzic P.; Cordova, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1585.
- ⁵⁴ Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Arroniz, C.; Kobbelgaard S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1750.
- ⁵⁵ Lin, S.; Zhao, G.; Deiana, L.; Sun, J.; Zhang, Q.; Leijonmarck H.; Cordova, A. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13930.
- ⁵⁶ Sun, W.; Zhu, G.; Hong L.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13958.
- ⁵⁷ Ma, G.; Afwerski, S.; Deiana, L.; Palo-Nieto, C.; Liu, L.; Sun, J.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6050.
- ⁵⁸ Za pregledne članke o katalizi Brønsted-ovim kiselinama videti: (a) Zhang Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187. (b) Doyle A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- ⁵⁹ Rueping, M.; Antonchick A. P.; Brinkmann, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903.
- ⁶⁰ Za pregledni članak o asimetričnim hidrogenizacijama videti: (a) Xie, J.-H.; Zhu S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- ⁶¹ Zhou, S.; Fleischer, S.; Junge K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5120.
- ⁶² Li, C.; Villa-Marcos B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967.
- ⁶³ Li, C.; Wang, C.; Villa-Marcos B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450.
- ⁶⁴ (a) Lu, C.-D.; Liu, H.; Chen, Z.-Y.; Hu W.-H.; Mi, A.-Q. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 83. (b) Wang, Y.; Zhu, Y.; Chen, Z.; Mi, A.; Hu W.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3923. (c) Huang, H.; Guo X.; Hu, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1337.
- ⁶⁵ Hu, W.; Xu, X.; Zhou, J.; Liu, W.-J.; Huang, H.; Hu, J.; Yang L.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782.
- ⁶⁶ Xu, X.; Zhou, J.; Yang L.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2008**, 6564.
- ⁶⁷ Qian, Y.; Jing, C.; Shi, T.; Ji, J.; Tang, M.; Zhou, J.; Zhai C.; Hu, W. *Chem. Cat. Chem.* **2011**, *3*, 653.

- ⁶⁸ Jiang, J.; Xu, H.-D.; Xi, J.-B.; Ren, B.-Y.; Lv, F.-P.; Guo, X.; Jiang, L.-Q.; Zhang Z.-Y.; Hu, W.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8428.
- ⁶⁹ Za revijalni rad videti: Moody, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 9148.
- ⁷⁰ (a) Buck, R. T.; Moody, C. J.; Pepper, A. G. *ARKIVOC*, **2002**, *viii*, 16; (b) García, C. F.; McKerverey, M. A.; Ye, T.; *Chem. Commun.* **1996**, *12*, 1465.
- ⁷¹ Xu, B.; Zhu, S.; Xie, X.; Shen, J.; Zhou, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11483.
- ⁷² Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193.
- ⁷³ Lacour, J.; Hebbe-Viton, V. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 373.
- ⁷⁴ Direktno asimetrično alilovanje pomoću alil-alkohola je retko i postoji još nekoliko primera: (a) Trost, B. M.; Quancard, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314. (b) Yamashita, Y.; Gopalarathnam, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7508.
- ⁷⁵ Jiang, G.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9471.
- ⁷⁶ Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336.
- ⁷⁷ Jedan od poznatijih primera je asimetrična Strecker-ova reakcija: Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.
- ⁷⁸ (a) Monge, D.; Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Lykke, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9478; (b) Loh, C. J.; Badorrek, J.; Raabe, G.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3409.
- ⁷⁹ Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1306.
- ⁸⁰ Za pregledni članak o katalizi Lewis-ovim bazama videti: Denmark S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560.
- ⁸¹ Jellerichs, B. G.; Kong, J.-R.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7758.
- ⁸² Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- ⁸³ Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292.
- ⁸⁴ Webber, P.; Krische, M. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9379.
- ⁸⁵ Ye, S.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6273.
- ⁸⁶ Gao, L.; Ye, S.; Ding, Q.; Chen, Z.; Wu, J. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2765.
- ⁸⁷ Za pregledni članak o kombinovanju katalizatora na bazi cinhona alkaloida sa katalizatorima na bazi metala videti: Stegbauer, L.; Sladojevich, F.; Dixon, D. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 942.
- ⁸⁸ France, S.; Wack, H.; Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Watsil D. R.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1603
- ⁸⁹ Alcaide, B.; Almendros P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437.
- ⁹⁰ France, S.; Shah, M. H.; Weatherwax, A.; Wack, H.; Roth J. P.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206.
- ⁹¹ Calter, M. A.; Tretyak O. A.; Flaschenriem, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1809.
- ⁹² Koch, F. M.; Peters, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2685.
- ⁹³ Furukawa, T.; Kawazoe, J.; Zhang, W.; Nishimine, T.; Tokunaga, E.; Matsumoto, T.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9684.
- ⁹⁴ (a) Paull, D. H.; Scerba, M. T.; Alden-Danforth, E.; Widger, L. R.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17260; (b) Za sintezu α -fluorovanih derivata biološki relevantnih jedinjenja videti: Erb, J.; Alden-Danforth, E.; Kopf, N.; Scerba, M. T.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 969; (c) Bolji prinosi sa hloridima alifatičnih kiselina mogu se postići dodatkom soli litijuma: Erb, J.; Paull, D. H.; Dudding, T.; L. Belding, ; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7536.
- ⁹⁵ Corey, E. J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4001.
- ⁹⁶ Chen, F.-X.; Feng, X.; Qin, B.; Zhang G.; Jiang, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 949.

- ⁹⁷ Chen, F.-X.; Zhou, H.; Liu, X.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang G.; Jiang, Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4790.
- ⁹⁸ Za pregledni članak o katalizi Brønstedovim bazama videti: Palomo, C.; Oiarbide M.; Lopez, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632.
- ⁹⁹ Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843.
- ¹⁰⁰ Knudsen, K. R.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362.
- ¹⁰¹ Yang, T.; Ferrali, A.; Sladojevich, F.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9140.
- ¹⁰² Kan, S. B. J.; Matsubara, R.; Berthiol, F.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2008**, 6354,
- ¹⁰³ Za pregledni članak o katalizi NHC-karbenima videti: Marion, N.; Díez-González S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2988.
- ¹⁰⁴ Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3561.
- ¹⁰⁵ (a) Patil, N. T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1759; (b) Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 53.
- ¹⁰⁶ Raup, D. E. A.; Cardinal-David, B.; Holte, D.; Scheidt, K. A. *Nat. Chem.*, **2010**, *2*, 766.
- ¹⁰⁷ Cardinal-David, B.; Raup, D. E. A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5345.
- ¹⁰⁸ Cohen, D. T.; Cardinal-David, B.; Roberts, J. M.; Sarjeant, A. A.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1068.
- ¹⁰⁹ Cohen, D. T.; Cardinal-David, B.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1678.
- ¹¹⁰ DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 8094.
- ¹¹¹ DiRocco, D. A.; Oberg, K. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6143.
- ¹¹² Nemoto, T.; Fukuda, T.; Hamada, Y. *Tet. Lett.*, **2006**, *47*, 4365.
- ¹¹³ Lebeuf, R.; Hirano, K.; Glorius, F. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4243.
- ¹¹⁴ (a) Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3329. (b) Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7418.
- ¹¹⁵ Chen, G.-S.; Deng, Y.-J.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Cui, X.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1567.
- ¹¹⁶ (a) Bihelovic, F.; Saicic, R. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5687. (b) Bihelovic, F.; Karadzic, I.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5413. (c) doktorska disertacija *Totalna sinteza (-)-atrop-abisomicina C*, Bihelovic, F. **2012**. Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet.
- ¹¹⁷ Primenjeni su uslovi za intermolekulsko alilovanje karbonilnih jedinjenja korišćenjem alil-actetata kao elektrofila u dimetil-sulfoksidu kao rastvaraču. Za originalne uslove videti referencu 11.
- ¹¹⁸ Ovaj koncept kooperativne katalize jeu vreme istraživanja, prema našim saznanjima, imao samo jedan literaturni presedan, videti referencu 81.
- ¹¹⁹ Claus, R. E.; Schreiber, S. L. *Org. Synth. Coll. Vol.* **7**, 168.
- ¹²⁰ Roulland, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3762.
- ¹²¹ Beshara, C. S.; Hall, A.; Jenkins, R. L.; Jones, K. L.; Jones, T. C.; Killeen, N. M.; Taylor, P. H.; Thomas, S. P.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5729.
- ¹²² Ivkovic, A.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *J. Serb. Chem. Soc.* **2002**, *67*, 141.

- ¹²³ Analogne heterociklizacije neaktiviranih aldehida nisu poznate. Slične ciklizacije jako aktiviranih enola (β -dikarbonilnih jedinjenja ili β -keto-estara) jesu poznate: (a) Tsuji, J.; Kobayashi, Y.; Kataoka, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1475. (b) Trost, B. M.; Jungheim, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7910.
- ¹²⁴ Prekursor je sintetisan *O*-alkilovanjem 1,4-butandiola pomoću 1,4-dibrombut-2-ena, za kojim sledi oksidacija pomoću Dess-Martin-ovim perjodinanom (DMP).
- ¹²⁵ Prekursor je sintetisan *O*-alkilovanjem *o*-alilfenola pomoću 1,4-dibrombut-2-ena, nakon čega terminalna dvostruka epoksidovana pomoću m-CPBA u metilen-hloridu i epoksid fragmentisan perjodnom kiselinom u dietil-etru.
- ¹²⁶ Weix, D. J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7720.
- ¹²⁷ Za pregledni članak o kainoidima videti: Parsons, A. F. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4149.
- ¹²⁸ Za pregledni članak o neuroekscitatornim aminokiselinama videti: Moloney, M. G. *Nat. Prod. Res.* **2002**, *19*, 597.
- ¹²⁹ (a) Oppolzer, W.; Robbiani, C.; Battig, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1391. (b) Baldwin, J. E.; Lee, C.-S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 166. (c) Barco, A.; Benetti, S.; Casolari, A.; Pollini, G. P.; Spalluto, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4917. (d) Barco, A.; Benetti, S.; Spalluto, G.; Casolari, A.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6279. (e) Hatakeyama, S.; Sugawara, K.; Takano, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 125. (f) Agami, C.; Cases, M.; Couty, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7937. (g) Ezquerra, J.; Estibano, A.; Rubio, A.; Remuinan, M. J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6149. (h) Hanessian, S.; Ninkovic, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5418. (i) Chevliakov, M. V.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11139. (j) Ma, D.; Wu, W.; Deng, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6929. (k) Cook, G. R.; Sun, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2481. (l) Yung, Y. C.; Yoon, C. H.; Turos, E.; Yoo, K. S.; Yung, K. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10114. (m) Yamada, K.-i.; Sato, T.; Hosoi, M.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1511. (n) Arena, G.; Chen, C. C.; Leonori, D.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4250
- ¹³⁰ (a) Kraus, G. A.; Nagy, J. O. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3537. (b) DeShong, P.; Kell, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3979. (c) Yoo, S.-E.; Lee, S.-H.; Yi, K.-Y.; Jeong, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6877. (d) Murakami, M.; Hasegawa, N.; Hayashi, M.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7356. (e) Mooiweer, H. H.; Hiemstra, H.; Specamp, W. N. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3451
- ¹³¹ Sieblum, A. H. G.; Woo, W. S.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4664.
- ¹³² Međufazni katalizator sintetisan po propisu iz: Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.
- ¹³³ Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.
- ¹³⁴ (a) za metodu određivanja apsolutne konfiguracije i optičke čistoće amina videti: Tomaso Jr., A. E.; Priest, O. P.; Hindson, D. F.; Hurlburt, J. L. *J. Chem. Edu.* **2008**, *85*, 698. (b) Mosher-ov amid je sintetisan po propisu za dobijanje Mosher-ovog estra: Chow, S.; Kitching, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 779.
- ¹³⁵ Smith, A. B., III; Fukui, M.; Vaccaro, H. A.; Empfield, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2071.
- ¹³⁶ Reagens sintetisan po propisu: Wittig, G.; Schlosser, M. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1373.
- ¹³⁷ (a) Scott, M. E.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3045.
- ¹³⁸ (b) Yoo, S.-e.; Lee, S. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6968.
- ¹³⁹ Takano, S.; Sugihara, T.; Shigeki, S.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6467.

- ¹⁴⁰ Vodič o razdvajanju enantiomera aminokiselina HPLC metodama „Amino Acid and Peptide Chiral Separations“, u .pdf formatu, kome se može pristupiti na http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Supelco/General_Information/1/astec-amino-acid--peptide-guide.Par.0001.File.tmp/astec-amino-acid--peptide-guide.pdf na strani 17.
- ¹⁴¹ Inamoto, A.; Ogasawara, K.; Omata, K.; Kabuto, K.; Sasaki, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3543.
- ¹⁴² Florini, N.; Arnaud, G. F.; Konya, B.; Zucchi, C.; Palyi, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1036.
- ¹⁴³ Vignola, A.; List, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450.
- ¹⁴⁴ Zahel, M.; Kesberg, A.; Metz, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5390.
- ¹⁴⁵ a) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd edition, Pergamon Press, **1988**. b) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th edition, Elsevier Science, **2003**.
- ¹⁴⁶ O tehnici vakuum-hromatografije (dry-flash) hromatografije: a) Harwood, M. L. *Aldrichimica Acta*, **1985**, *18*, 25. b) *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific and Technical, 5th edition, London, **1989**, str. 220. c) Pedersen, S. D.; Rosenbohm, C. *Synthesis*, **2001**, 2431.
- ¹⁴⁷ a) Beatig, K.; Dallaire, C.; Pitteloud, R.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5249. b) Marinier, A.; Beatig, K.; Dallaire, C.; Pitteloud, R.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1609.
- ¹⁴⁸ (a) Schreiber, S. L.; Claus, R. E.; Reagan, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867. (b) Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco, J. A.; Sammakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210.
- ¹⁴⁹ Lee, J. S.; Jeong, Y. C.; Ji, M.; Baik, W.; Lee, S.; Koo, S. *Synlett* **2004**, 1937.
- ¹⁵⁰ Yoshitake, M.; Yamamoto, M.; Kohmoto, S.; Yamada, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2161.
- ¹⁵¹ (a) Crumbie, R. L.; Nimitz, J. S.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4040. (b) Ohrlein, R.; Schwab, W.; Ehrler, R.; Jager, V. *Synthesis, Papers*, **1986**, July, 535.
- ¹⁵² Jedinjenje je već opisano: Hall, R. J.; Dharmasena, P.; Marchant, J.; Oliveira-Campos, A.-M. F.; Queiroz, M.-J. R. P.; Raposo, M. M.; Shannon, P. V. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 1879.
- ¹⁵³ Sintetisan po propisu Zhang, Y. *J. Label. Compd. Radiopharm*, **2002**, *45*, 1055. polazeći od kalijum-ftalimida i 1-brom-2,2-dietoksietana.
- ¹⁵⁴ 4- brombut-2-enil-acetat sintetisan iz 2-buten-1,4-diola: (a) Organ, M. G.; Cooper, J. T.; Rogers, L. R.; Soleymanzadeh, F.; Paul, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7959. (b) Zhao, L.; Lu, X.; Xu, W. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 4059.
- ¹⁵⁵ Salmi, C.; Letourneux, Y.; Brunel, J. M. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 384.
- ¹⁵⁶ Rimkus, A.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 79.
- ¹⁵⁷ Eisenbraun, E. J.; *Org. Synth.* **1965**, *Coll. Voll.* *45*, 28.
- ¹⁵⁸ Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. *J. Comp. Chem.* **2007**, *29*, 724.
- ¹⁵⁹ ADF2010.01. SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit Amsterdam, The Netherlands, <http://www.scm.com>, **2010**.
- ¹⁶⁰ Guerra, C. F.; Snijders, J. G.; te Velde, G.; Baerends, E. J. *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*, 391.
- ¹⁶¹ te Velde, G.; Bickelhaupt, F. M.; van Gisbergen, S. J. A.; Guerra, C. F.; Baerends, E. J.; Snijders, J. G.; Ziegler, T. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 931.
- ¹⁶² Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.

- ¹⁶³ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- ¹⁶⁴ Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. *J. Comp. Chem.* **2011**, 32, 1457.
- ¹⁶⁵ van Lenthe, E.; Ehlers, A. E. ; Baerends, E. *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 8943.
- ¹⁶⁶ Reinen, D.; Atanasov, M.; Köhler, P.; Babel, D. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 2703.
- ¹⁶⁷ Bérces, A.; Dickson, R. M.; Fan, L.; Jacobsen, H.; Swerhone, D.; Ziegler, T. *Comput. Phys. Commun.* **1997**, 100, 247.
- ¹⁶⁸ Jacobsen, H.; Bérces, A.; Swerhone, D.; Ziegler, T. *Comput. Phys. Commun.* **1997**, 100, 263.

8. Biografija autora

Bojan Vulović rođen je 8.8.1983. godine u Beogradu. Osnovnu školu završio je u Vlaškoj, a gimnaziju u Mladenovcu. Studije hemije na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je 2002. godine, a diplomirao je 2007. godine. Iste godine upisao je doktorske studije, u oblasti organske hemije, na Hemijskom fakultetu u Beogradu.

Za uspeh tokom školovanja u osnovnoj školi nagrađen je diplomom "Vuk Karadžić" (1998. godine), a u tom periodu dobitnik je 17 nagrada i pohvala na takmičenjima iz matematike, fizike, hemije i astronomije. Takođe, za uspeh u srednjoj školi nagrađen je diplomom "Vuk Karadžić" (2002. godine), kao i pohvalnicom Kraljevskog Doma Karađorđevića (2002.). U ovom periodu 6 puta je osvojio jedno od prvih 4 mesta na republičkim i gradskim takmičenjima iz hemije (u organizaciji SHD).

Tokom studija hemije, zbog izuzetnog uspeha na studijama, bio je stipendista fondacije Hemofarm i Hemofarm koncerna (2004/07.), stipendista opštine Mladenovac (školske 2005/06. godine), Stipendista Kongresa srpskog ujedinjenja i fondacije Studenica (školske 2006/07. godine). Studije hemije završio je sa prosečnom ocenom 9,77 (devet zapeta sedamdesetsedam), a diplomski rad odbranio je sa ocenom 10 (deset). Tokom studija, period jun-septembar 2006. godine proveo je na studijskom boravku u SAD, na Univerzitetu u Pitsburgu (Pensilvanija), u grupi profesora Pitera Vipfa. Pored naučno-istraživačkog rada na Fakultetu, Kandidat je od 2000. godine aktivan učesnik programa Hemije u istraživačkoj stanici Petnica, trenutno kao stručni saradnik.

Od 2007. godine zaposlen je u zvanju saradnika u nastavi pri Katedri za organsku hemiju Hemijskog fakulteta, a od 2009. godine u zvanju asistenta. Držao je vežbe iz predmeta Organske sinteze, Organska hemija 3 i Sinteze kompleksnih organskih molekula.

Kandidat je bio član ekipe Srpskog hemijskog društva, koja je osvojila prvo mesto na međunarodnom takmičenju u izvođenju hemijskih ogleda, koje je održano u Torinu, Italija, u okviru 2. Kongresa Euhem-a, (septembar 2008.). Od 2007-2011. godine učesnik je u manifestacijama za promociju i popularizaciju nauke, a od 2012. je koordinator programa Hemijskog fakulteta za popularizaciju nauke kroz manifestacije Noć Muzeja, Između magije i hemije i Festival nauke.

Govori engleski i francuski jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Bojan Vulović

Broj upisa DH05/2007

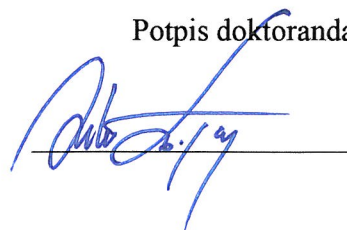
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Kooperativna kataliza: kombinacija organokatalize i katalize kompleksima prelaznih metala i njena primena u totalnoj sintezi alokainata

- 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,

7.4.2014.

Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Bojan Vulović

Broj upisa DH05/2007

Studijski program doktor hemijskih nauka

Naslov rada Kooperativna kataliza: kombinacija organokatalize i katalize kompleksima prelaznih metala i njena primena u totalnoj sintezi alokainata

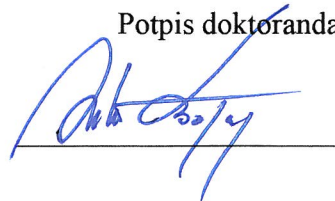
Mentor dr Radomir N. Saičić, redovni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dopisni član SANU

Potpisani Bojan Vulović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la 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,

7.4.2014.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

**Kooperativna kataliza: kombinacija organokatalize i katalize kompleksima
prelaznih metala i njena primena u totalnoj sintezi alokainata**

koja je moje autorsko delo.

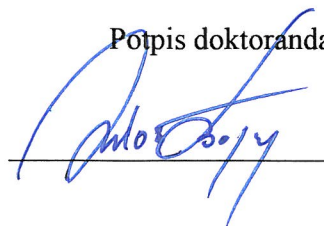
Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

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/la.

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, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Podpis doktoranda



U Beogradu,

7.4.2014.

Prilog 4.

Spisak radova i saopštenja proisteklih iz teze:

Radovi u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21):

1. Vulovic, B.; Bihelovic, F.; Matovic, R.; Saicic, R. N. Organocatalyzed Tsuji-Trost reaction: a new method for the closure of five and six-membered rings, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10485-10494; Corrigendum, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 3275. IF=3.219
2. Vulovic, B.; Gruden-Pavlovic, M.; Matovic, R.; Saicic, R. N. Substrate stereocontrol in the intramolecular organocatalyzed Tsuji-Trost reaction: enantioselective synthesis of allokinates, *Organic Letters*, **2014**, *16*, 34-37. IF=6.142

Saopštenja na skupovima međunarodnog značaja štampana u izvodu:

1. Bihelovic, F.; Vulovic, B.; Matovic, R.; Saicic, R. N. Organocatalyzed cyclizations of π -allyltransition metal complexes: a new method for the construction of five- and six-membered rings, poster presentation, 2nd EuCheMSChemistry Congress, Torino (Italy), 16. - 20. September, **2008**.
2. Vulovic, B.; Gruden-Pavlovic, M.; Zlatar, M.; Matovic, R.; Saicic, R. N. Substrate stereocontrol in the intramolecular organocatalyzed Tsuji-Trost reaction: enantioselective synthesis of allokinates, poster presentation, 14th Tetrahedron Symposium, Vienna (Austria), 25. - 28. June, **2013**.