

UNIVERZITET U BEOGRADU  
HEMIJSKI FAKULTET

Predrag M. Jovanović

**PIROLIDINSKI DERIVATI U  
ORGANOKATALITIČKIM  
TRANSFORMACIJAMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF CHEMISTRY

Predrag M. Jovanović

**PYRROLIDINE DERIVATIVES IN  
ORGANOCATALYTIC  
TRANSFORMATIONS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

**Mentori:**

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

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

**Članovi komisije:**

Dr Zorana Ferjančić, vanredni profesor,  
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr Veselin Maslak, vanredni profesor,  
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr Jasmina Nikodinović-Runić, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,  
Univerzitet u Beogradu

**Datum odbrane doktorske disertacije:** \_\_\_\_\_

Ova doktorska disertacija urađena je na Katedri za organsku hemiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, Hemijskom fakultetu u Beogradu i na Institutu za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo u Beogradu.

Temu rada predložili su mentori dr Vladimir Savić, redovni profesor Farmaceutskog fakulteta u Beogradu i dr Vele Tešević, vanredni profesor Hemijskog fakulteta u Beogradu koji su svojim savetima pomagali i usmeravali njenu izradu. Zahvaljujem se mentorima na uloženom vremenu, trudu i prenesenom znanju kao i pomoći tokom izrade i pisanja doktorske teze. Veoma sam zahvalan članovima komisije dr Jasmini Nikodinović-Runić naučnom savetniku, dr Veselinu Maslaku vanrednom profesoru, i dr Zorani Ferjančić vanrednom profesoru, na korisnim savetima i sugestijama tokom izrade i pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se dr Branki Ivković, dr Bojanu Markoviću, dr Milki Jadranin i dr Nini Todorović, Dejanu Vučetiću na pomoći u snimanju NMR (u Centru za hemiju IHTM-a) i tečno-masениh spektara (u Centru za hemiju IHTM-a i na Katedri za farmaceutsku hemiju Farmaceutskog fakulteta).

Takođe se zahvaljujem dr Milošu Petkoviću, dr Mileni Simić, dr Gordani Tasić, dr Jeleni Randelović i ostalim kolegama sa Katedre za organsku hemiju Farmaceutskog fakulteta.

Svojoj porodici i svim osobama iz bliskog okruženja se zahvaljujem za veliku podršku i razumevanje.

Autor

## Pirolidinski derivati u organokatalitičkim transformacijama

### Rezime:

Hiralni, polisupstituisani derivati pirolidina, dobijeni cikloadicionim reakcijama azometinskih ilida, proučavani su kao organokatalizatori u Michael-ovoj reakciji aldehida/ketona i vinil-sulfona. Pod optimalnim reakcionim uslovima, u kojima se koristilo 10 mol % katalizatora u vlažnom metilen-hloridu prinosi reakcija su generalno bili dobri dok je enantioselektivnost varirala dostižući 52 %.

Razvijen je efikasan biokatalizator za asimetričnu Michael-ovu adiciju acetaldehida na  $\beta$ -nitrostiren na bazi celih ćelija koja eksprimira 4-oksalkrotonat tautomerazu (4-OT). Utvrđen je optimalan odnos supstrata i biokatalizatora. Kada je kao supstrat korišćen  $\beta$ -nitrostiren dobijena je odlična enantioselektivnost (e.e. >99%) uz prinos reakcije do 60%. Biokatalizator je manje efikasan sa *p*-hlor-, *o*-hlor- i *p*-fluor- $\beta$ -nitrostirenom gde su dobijeni prinosi od 38%, 51%, 31% i e.e. 84%, 88%, 94%.

Postignuta je hemoselektivna redukcija aktivirane dvostruke veze konjugovanih nitroalkena upotrebom celih ćelija *Escherichia coli* BL21(DE3). Redukovano je devet različitih supstrata u umereno dobrim prinosima ali uz nisku enantioselektivnost. Utvrđeno je da elektronske osobine prstena koje utiču na polarnost dvostruke veze nemaju odlučujući uticaj na redukciju, ali je prisustvo nitro grupe od suštinskog značaja za ovu biotransformaciju.

Dizajniran je novi tip tioureidnog organokatalizatora koji sadrži 3,5-bis(trifluorometil)fenil grupu koja učestvuje u dodatnom građenju vodoničnih veza umesto tipične N-H veze tiouree. Strukturnom varijacijom heterocikličnog prstena pirolidina dobijeni su različiti tiourea organokatalizatori koji su dalje proučavani. Rezultati su pokazali da stereoselektivnost veoma zavisi od supstitucije. Ovi jedinstveni katalizatori daju proizvode u reakcijama  $\alpha$ -aminacije i Michael-ove adicije u odličnim prinosima (do 99%) i visokom stereoselektivnošću (do 99%). Iako su neophodne dodatne studije za uspostavljanje punog

potencijala katalizatora i njegove šire primene, prikazani rezultati ukazuju na alternativne pravce za dalje istraživanje tiourea organokatalizatora.

**Ključne reči:** organokataliza, derivati prolina, derivati tiouree, 4-oksalkrotonat tautomeraza, Michael-ova reakcija, enantioselektivnost, biokataliza, *Escherichia coli*.

**Naučna oblast:** Hemija

**Uža naučna oblast:** Organska hemija

**UDK:** 547

## Pyrrolidine derivatives in organocatalytic transformations

### Resume:

Chiral, polysubstituted pyrrolidines derivatives, obtained *via* cycloaddition reactions of azomethine ylides, were studied as organocatalysts in the Michael reaction of aldehydes/ketones and vinylsulphones. Under optimised reaction conditions employing 10 mol % of the catalyst in wet CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the yields of the products were generally good while the enantioselectivity varied, reaching up to 52 %.

A novel whole cell system based on recombinantly expressed 4-oxalocrotonate tautomerase (4-OT) was developed and shown to be an effective biocatalyst for the asymmetric Michael addition of acetaldehyde to  $\beta$ -nitrostyrenes. Optimal ratio of substrates and biocatalyst was determined. Excellent enantioselectivity (>99% ee) and product yields of up to 60% were obtained with  $\beta$ -nitrostyrene substrate. The biocatalyst exhibited lower reaction rates with *p*-chloro-, *o*-chloro- and *p*-fluoro- $\beta$ -nitrostyrenes with product yields of 38%, 51%, 31% and ee values of 84%, 88% and 94% respectively.

Chemoselective reduction of activated carbon-carbon double bond in conjugated nitroalkenes was achieved using *Escherichia coli* BL21(DE3) whole cells. Nine different substrates have been used furnishing the reduced products in moderate to good yields and low enantioselectivity. It was shown that electronic properties of the aromatic ring, which affected polarity of the double bond, were not highly influential factors in the reduction process, but the presence of the nitro functionality was essential for the reaction to proceed.

A novel thiourea organocatalyst was rationally designed by altering a typical H-bonding pattern of thiourea derivatives and utilising the potential of the 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl motif to participate in the H-bond formation. Structural variations of the heterocyclic ring of the pyrrolidine derived thiourea organocatalysts have been studied. The results showed that the stereoselectivity is highly dependent on the substitution. These unique catalysts afforded the

products of the  $\alpha$ -amination and Michael reaction in excellent yields and with a high level of stereoselectivity. Although additional studies are necessary to establish the full potential of the catalyst and to broaden its application further, the presented results may indicate alternative routes for further exploration of the thiourea class of organocatalysts.

**Keywords:** organocatalysis, proline derivatives, thiourea derivatives, 4-Oxalocrotonate tautomerase, Michael reaction, enantioselectivity, biocatalysis, *Escherichia coli*.

**Academic Expertise:** Chemistry

**Field of Academic Expertise:** Organic chemistry

**UDK:** 547



## Skraćenice

Ac	acetil
Ar	aril
Boc	<i>tert</i> -butoksikarbonil
Bn	benzil
Bu	butil
Bz	benzoil
COSY	homonuklearna H; H-korelisana 2D NMR spektroskopija
Cy	cikloheksil
d	dublet
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
dd	dublet dubleta
d.e.	diastereomerni višak
DEAD	dietilazo-dikarboksilat
DFT	metode funkcionala elektronske gustine
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamin
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	dimetil-formamid
DMSO	dimetil-sulfoksid

DMSO- $d_6$	deuterisani dimetil-sulfoksid
d.r.	diastereomerni odnos
$\delta$	hemijsko pomeranje
$\Delta$	zagrevanje
$E^+$	elektrofil
e.e.	enantiomerni višak
EI	elektronska jonizacija
ekv	ekvivalent
$Et_3N$	triethyl amin
ESI	elektrosprej jonizacija
Et	etil
GC/MS	gasna hromatografija/masena spektroskopija
HBTU	O-benzotriazol-1-yl-N,N,N2,N2 –tetrametiluronium
	heksafluorofosfat
HPLC	visoko efikasna tečna hromatografija
HRMS	maseni spektar visokog razlaganja
HSQC	heteronuklearna korelacija preko jednostrukih kvantnih prelaza
Hz	herc
<i>i</i> Pr	izopropil
IR	infracrvena spektroskopija

<i>J</i>	konstanta kuplovanja
m	multiplet
Me	metil
MeCN	acetonitrile
Ment	mentil
Ms	mezil (metansulfonil)
NADH	nikotinamid adenin dinukleotid
NMR	nuklearna magnetna rezonancija
NOESY	dvodimenzionalna NOE spektroskopija
Np	naftil
Nu	nukleofil
$\nu$	frekvenca
Ph	fenil
PMB	4-metoksibenzil
PMP	4-metoksifenil
Pr	propil
p-TSA	p-toluensulfonska kiselina
Py	piridin
q	kvartet
R	alkil

Rf	faktor zadržavanja u hromatografiji (Retention factor)
s	singlet
s. t.	sobna temperatura
t	triplet
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butil
Tf	trifluorometansulfonil
TFA	trifluorosirćetna kiselina
THF	tetrahidrofuran
TIPS	triizopropilsilil
TLC	tankoslojna hromatografija
TMS	trimetilsilil
Ts	<i>p</i> -metilfenilsulfonil (tozil)
T.t.	tačka topljenja

# SADRŽAJ

<b>1. OPŠTI DEO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Prolinski katalizatori u organokatalizi .....</b>	<b>2</b>
1.2.1. Prolinamidi .....	4
1.2.2. Prolinamini .....	6
1.2.3. Prolin-tetrazoli.....	8
1.2.4. Sulfonamidi prolinamina .....	10
1.2.5. Tiourea-prolinamini i slični katalizatori .....	12
1.2.6. Diaril-prolinoli.....	13
<b>1.3. Mehanizmi aktivacije u organokatalizi.....</b>	<b>17</b>
1.3.1. Kovalentna organokataliza.....	17
1.3.1.1. Formiranje enamina u katalitičkom ciklusu.....	17
1.3.1.2. Prolin u enaminskom katalitičkom ciklusu .....	21
1.3.1.3. Diarilprolinol-etri u enaminskom katalitičkom ciklusu .....	31
1.3.1.4. Formiranje iminijum jona u katalitičkom ciklusu .....	33
1.3.1.5. Redoks kataliza.....	35
1.3.2. Nekovalentna organokataliza .....	39
1.3.2.1. Vodonične veze u organokatalizi.....	39
<b>1.4. Odabrani primeri organokatalitičkih transformacija .....</b>	<b>41</b>
1.4.1. Michael-ova reakcija.....	41
1.4.1.1. Adicija aldehida na vinil-sulfon .....	42
1.4.2. $\alpha$ -Funkcionalizacija.....	46

1.4.2.1.	<i>α</i> -Aminacija aldehida i ketona .....	47
1.5.	<b>Organokataliza u sintezi prirodnih proizvoda</b> .....	48
<b>2.</b>	<b>NAŠI RADOVI</b> .....	<b>52</b>
2.1.	<b>Uvod</b> .....	52
2.2.	<b>Višesupstituisani pirolidini u organokatalizi</b> .....	53
2.2.1.	<i>Sinteza polisupstituisanih pirolidina</i> .....	53
2.2.2.	<i>Reakcija Michael-ove adicije aldehida i ketona na vinil-sulfon katalizovana pirolidinom</i> 2.3.....	55
2.2.3.	<i>Proučavanje uticaja supstituenata višesupstituisanih pirolidina na stereoselektivnost</i> .....	59
2.2.4.	<i>DFT studija prelaznog stanja</i> .....	67
2.2.5.	<i>α</i> -Aminacija aldehida sa dietil-azodikarboksilatom.....	68
2.2.6.	<i>Primena katalizatora u fotokatalizi</i> .....	70
2.3.	<b>Prolin u biokatalizi</b> .....	71
2.3.1.	<i>Michael-ova adicija acetaldehida na β-nitrostiren katalizovana pomoću Escherichia coli BL21 (4OT)</i> .....	72
2.3.2.	<i>Poboljšanje procesa biokatalize za sintezu 4-nitro-3-fenil- butanala</i> .....	79
2.3.3.	<i>Transformacija proizvoda biokatalize do aminoalkohola</i> .....	81
2.3.4.	<i>Mehanizam katalize 4-OT i posledice strukturnih promena na biokatalizu</i> .....	81
2.3.5.	<i>Biokatalitička redukcija konjugovanih nitroalkena pomoću E. coli BL21(DE3)</i> .....	86
2.3.6.	<i>Određivanje enantioselektivnosti biokatalitičke reakcije</i> .....	91
2.3.7.	<i>Proučavanje drugih bakterija kao biokatalizatora u reakciji bioredukcije</i> .....	92
2.4.	<b>Tiourea derivati višesupstituisanih pirolidina u organokatalizi</b> .....	93
2.4.1.	<i>Sinteza nove klase tiourea katalizatora</i> .....	97
2.4.2.	<i>Primena derivata tiouree 2.80 kao organokatalizatora u Michael-ovoj reakciji</i> .....	99
2.4.2.1.	<i>Optimizacija uslova reakcije</i> .....	99
2.4.2.2.	<i>Proučavanje uticaja supstituenata na enantioselektivnost</i> .....	101

2.4.2.3.	Varijacije aldehydne komponente .....	104
2.4.3.	Uporedni prikaz višesupstituisanih pirolidinskih i tiourea katalizatora .....	105
<b>2.5.</b>	<b>Tiourea derivati monosupstituisanih pirolidina u organokatalizi.....</b>	<b>107</b>
2.5.1.	Reakcija Michael-ove adicije aldehida na vinil-sulfon katalizovana derivatom tiouree 2.100.....	109
2.5.2.	$\alpha$ -Aminacija aldehida sa dietil-azodikarboksilatom katalizovana derivatom tiouree 2.100. .....	110
2.5.3.	Proučavanje strukture derivata tiouree 2.100. ....	114
2.5.4.	Proučavanje mehanizma katalize derivata tiouree 2.100. pomoću $^1\text{H}$ NMR-a.....	118
2.5.5.	Pretpostavljeno prelazno stanje u reakciji Michael-ove adicije katalizovane derivatom tiouree 2.100 .....	119
<b>3.</b>	<b>EKSPERIMENTALNI DEO .....</b>	<b>121</b>
3.1.	Opšti podaci.....	121
3.2.	Eksperimentalni postupci i spektralni podaci.....	121
<b>4.</b>	<b>ZAKLJUČAK.....</b>	<b>185</b>
<b>5.</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>189</b>
<b>6.</b>	<b>BIOGRAFIJA .....</b>	<b>202</b>

# 1. OPŠTI DEO

## 1.1. Uvod

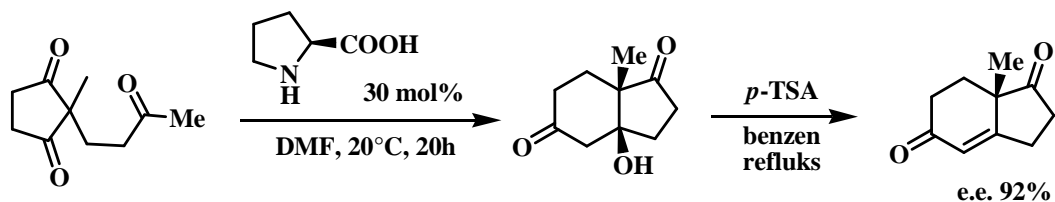
Pod organokatalizom podrazumeva se upotreba malih organskih molekula koji katalizuju organske transformacije (**shema 1.1**). Termin organokataliza prvi je upotrebio David W.C. MacMillan na početku dvadeset prvog veka, koji je bio i začetnik intenzivnijeg istraživanja u ovoj oblasti. Tokom poslednjih godina ovo područje je izraslo u jednu od tri stuba asimetrične katalize, pored bio- i metalo-katalize. Brz razvoj organokatalize može se objasniti prednostima koje ona ima: (a) reakcije se lako izvode, (b) neosetljivost katalizatora na vlagu i vazduh, (c) organokatalizatori se često mogu dobiti iz prirode, ili su jeftini za sintezu, (d) procesi su često ekološki, prihvatljiviji nego slični procesi katalizovani metalima.



**Shema 1.1** Opšta shema organokatalize.

Ubrzan razvoj organokatalize se vezuje za početak dvadeset prvog veka, ali primena malih organskih molekula kao katalizatora može se videti u najranijim radovima E. Knoevenagel-a.<sup>1</sup> U ovim radovima Knoevenagel je proučavao primenu primarnih i sekundarnih amina i njihovih soli kao katalizatora u aldolnim kondenzacijama  $\beta$ -ketoestara i alkil-malonata sa aldehydima i ketonima. Važan doprinos u organokatalizi dao je i G. Stork<sup>2</sup> radeći na hemiji enamina čiji su radovi verovatno doveli do jednog od značajnih prvih rezultata u organokatalizi, Hajos–Parrish-ove reakcije (1974 g.). Ovo je prva asimetrična aldolna reakcija katalizovana pomoću prolina (**shema 1.2**).<sup>3</sup>





**Shema 1.2** Hajos–Parrish–ova reakcija.

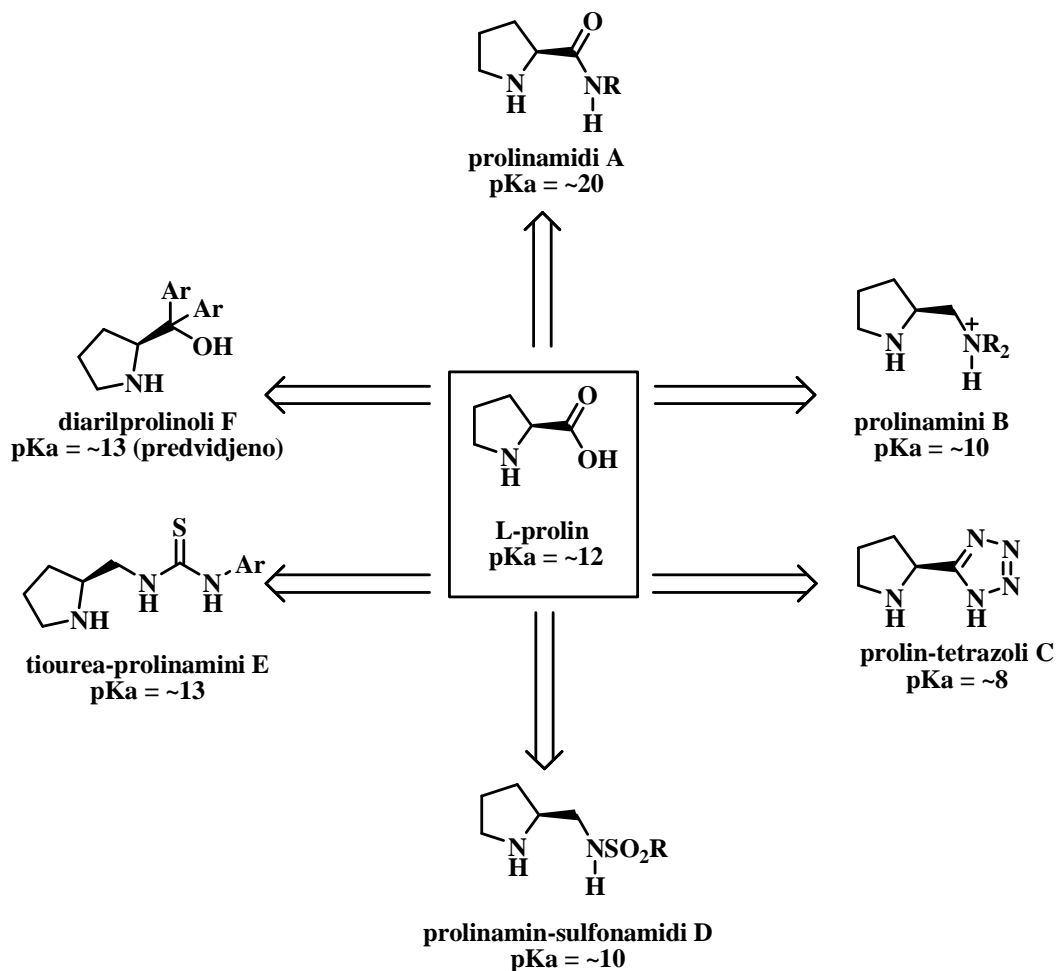
Nakon ovih rezultata bilo je više doprinosa u ovoj oblasti ali oni su imali ograničen uticaj u organskoj hemiji. Početak naglog razvoja u organokatalizi omogućili su radovi List-a, Barbas-a, i Lerner-a<sup>4</sup> u oblasti enaminske katalize, kao i radovi MacMillan-a<sup>5</sup> vezani za iminijumsku katalizu 2000 g. Od tada je uloženo mnogo truda od strane hemičara u razvoju novih katalizatora i katalitičkih procesa koji ne koriste metale.

Zahvaljujući velikom broju reakcija i metodologija teško je istaći najvažnija dostignuća. Međutim, neki od najznačajnijih rezultata u oblasti organokatalize su: Friedel–Crafts-ova reakcija koju je razvio MacMillan<sup>6</sup> (2001 g.), razvoj bifunkcionalnih katalizatora derivata tiouree (Takemoto<sup>7</sup>, 2003 g.), redukcija enala koju su odvojeno razvili List i MacMillan<sup>8</sup> (2005 g.), prve organokaskadne reakcije (MacMillan<sup>9</sup>, 2005 g.), enantioselektivna reduktivna aminacija koju su gotovo istovremeno razvili Rueping, List, i MacMillan<sup>10</sup> (2005 g.), epoksidacija enala (Jorgensen<sup>11</sup>, 2005 g.), prva adicija aldehida na nitroalkene (Hayashi<sup>12</sup>, 2005 g.), razvoj SOMO (*singly occupied molecular orbital*) katalize (MacMillan<sup>13</sup>, 2007 g.), kao i razvoj fotokatalize (MacMillan<sup>14a</sup>, 2009 g.).

## 1.2. Prolinski katalizatori u organokatalizi

L-Prolin je verovatno jedan od najpoznatijih organokatalizatora.<sup>14b,c</sup> Iako se prirodni L oblik uobičajeno koristi, dostupan je i D enantiomer. Od početka primene L-prolina uloženi su veliki naponi da se osmisle novi katalizatori koji se baziraju na njegovoj strukturi. Derivati prolina su našli primenu u mnogim sintetički korisnim transformacijama sa visokim stepenom hemijske i stereohemijske efikasnosti. Hiralnost pirolidinskog dela i prisustvo karboksilne grupe igraju bitnu ulogu, a kao glavni koncept u sintezi novih katalizatora primenjuje se zamena karboksilne grupe drugim funkcionalnim grupama koje poseduju slične osobine. Organokatalizatori dobijeni modifikacijom prolina se mogu podeliti u šest glavnih klasa: (a)

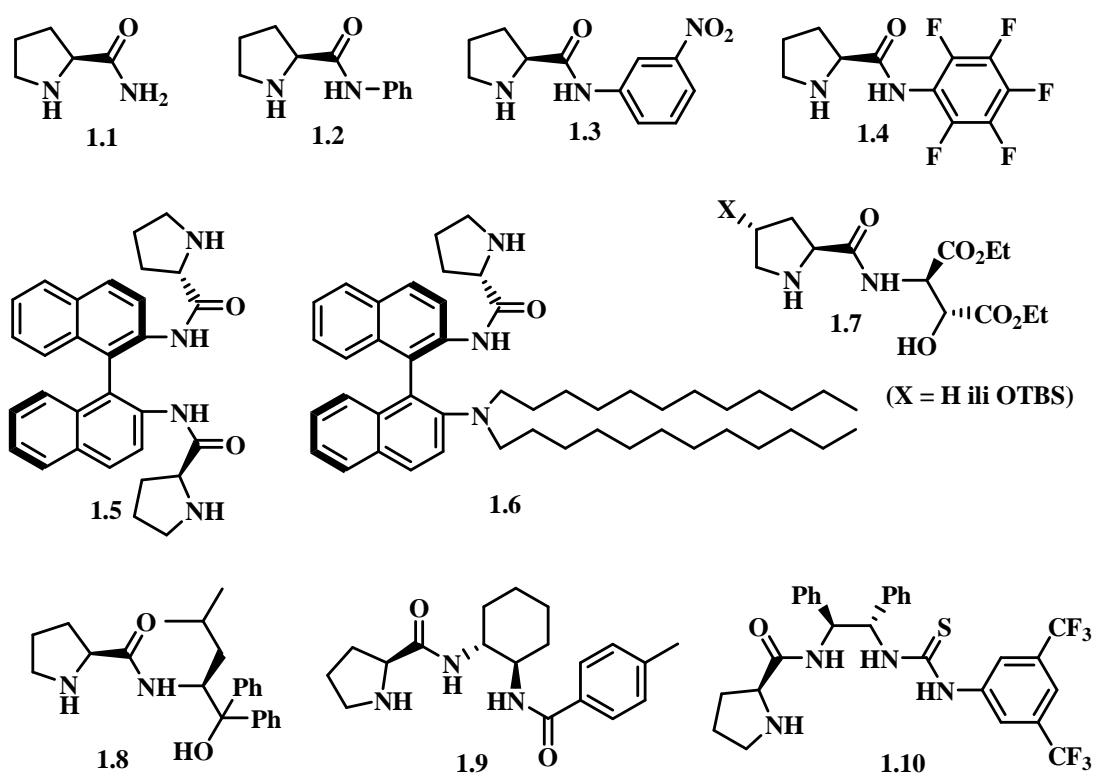
prolinamidi, (b) prolinamini, (c) prolin-tetrazoli, (d) prolinamin-sulfonamidi, (e) tiourea-prolinamini, i (f) diarilprolinoli (**slika 1.1**). Zamena karboksilne grupe drugim funkcionalnostima može dovesti do promene pKa vrednosti u opsegu od 8-20, što ima značajan uticaj na katalitičku aktivnost i selektivnost.<sup>15</sup>



**Slika 1.1** Glavne klase prolinskih katalizatora u organokatalizi.

### 1.2.1. Prolinamidi

Zahvaljujući lakoj sintezi ovih derivata, koja se obično zasniva na direktnoj kondenzaciji prolina sa aminima, ova klasa organokatalizatora čini veliku grupu.<sup>16</sup> Na **slici 1.2** su neki od primera prolinamidskih katalizatora. Ovi katalizatori su veoma korisni u širokom spektru reakcija. Najviše su primenjivani u asimetričnim aldolnim reakcijama, koje je proučavalo nekoliko istraživačkih grupa, a odabrani primeri su prikazani u **tabeli 1.1**.

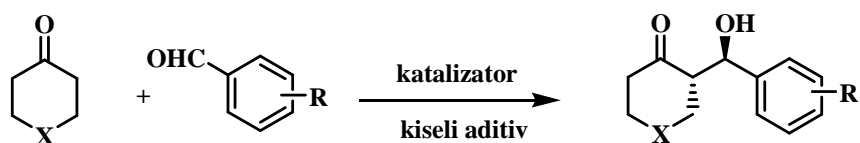


**Slika 1.2** Primeri prolinamidskih katalizatora.

U tom kontekstu su razvijeni prolinamid **1.1**<sup>17</sup> i njegovi N-aril supstituisani homolozi kao što su **1.2-1.4**.<sup>18</sup> Prolinamidi **1.3** i **1.4** poseduju elektrondeficitarni aromatični prsten koji povećava kiselost amidne veze, što utiče na enantioselektivnost reakcije. Rezultati koji su postignuti sa derivatom **1.4** su među najboljima za prolinamide koji u bočnom nizu ne sadrže dodatni sterni centar ili dodatnu grupu koja gradi vodoničnu vezu. Analogno ovim primerima izvedena su binaftil diaminska jedinjenja kao što su **1.5** i **1.6**, koji se koriste u vodi kao

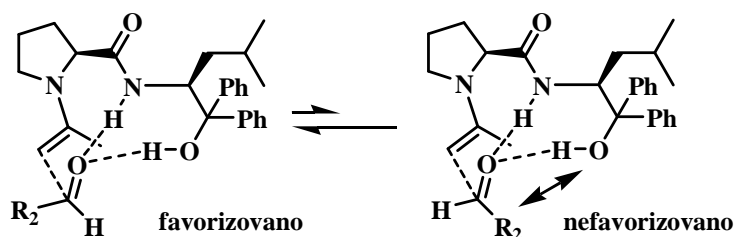
rastvaraču, što ima dosta prednosti sa stanovišta zelene hemije.<sup>19</sup> Pretpostavka je da binaftil grupa može formirati neku vrstu hidrofobnog džepa gde se reakcija odvija. Na primer, Benaglia i saradnici su sintetisali prolinamidski katalizator **1.6** sa lipofilnim bočnim lancem koji je pokazao efikasnu katalitičku aktivnost u vodi.<sup>20</sup> Alifatični lanci verovatno doprinose izgradnji lipofilne šupljine koja je okružena molekulima vode.

**Tabela 1.1** Asimetrična aldolna reakcija sa različitim prolinamidskim katalizatorima.



katalizator	prinos (%)	de. (%)	e.e. (%)
<b>1.3</b> <sup>18b</sup>	86-92	60-92	88-96
<b>1.4</b> <sup>18e</sup>	42-90	92-98	90-98
<b>1.5</b> <sup>19a</sup>	98-99	62-81	90-93
<b>1.6</b> <sup>20</sup>	35-100	80-98	53-93
<b>1.7</b> <sup>21d</sup>	50-99	92-98	92-98
<b>1.8</b> <sup>21e</sup>	69-85	72-98	83-99
<b>1.9</b> <sup>22a</sup>	41-94	60-98	77-97
<b>1.10</b> <sup>22c</sup>	61-100	86-96	88-99

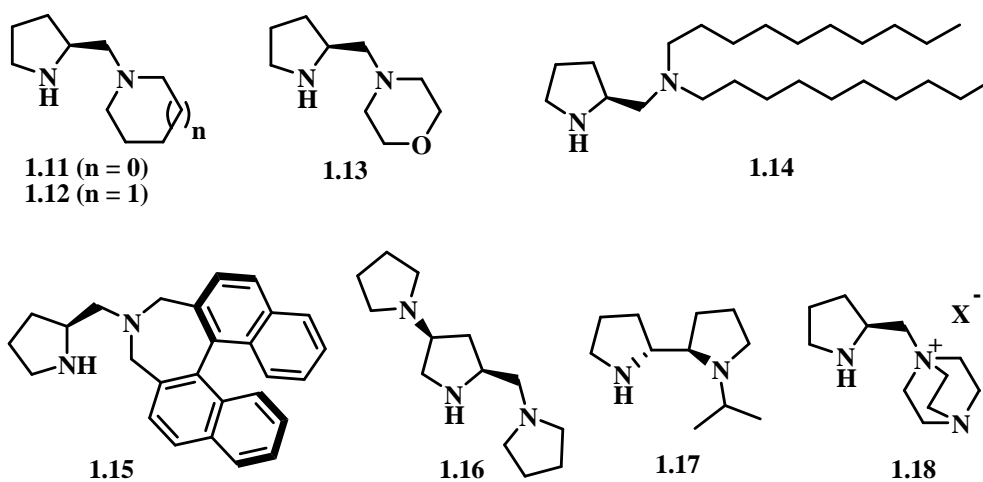
Uspešan pristup u ovoj oblasti je dizajn više funkcionalizovanih katalizatora kao što su **1.7** i **1.8** dodavanjem aminoalkohola i sličnih funkcionalnih grupa u bočnom lancu.<sup>21</sup> Visoka katalitička aktivnost i enantioselektivnost katalizatora **1.7** može se objasniti dvostrukom stabilizacijom prelaznog stanja sa dve vodonične veze. Naime, u prelaznom stanju koje se formira u aldolnoj reakciji, aldehid je aktiviran vodoničnim vezama sa NH i OH grupom iz katalizatora, tako da dolazi do formiranja nove C-C veze sa *re* strane (**slika 1.3**).<sup>21e</sup> Alternativna *si* strana je nefavorizovana zbog nevezujućih interakcija između R<sub>2</sub> i hidroksilne grupe. Prisustvo *gem*-difetil grupa na β-ugljeniku ograničava promenu konformacije i čini OH grupu boljim donorem vodonične veze. U nekim slučajevima i hiralni diaminski katalizatori mogu biti efikasni kao što su **1.9** i **1.10**.<sup>22</sup> Katalizator **1.10** koji poseduje i tioureu kao funkcionalnu grupu, ima mogućnost za građenje dodatne vodonične veze što vodi visokoj stereoselektivnosti.



Slika 1.3 Prelazno stanje u aldolnoj reakciji stabilizovano sa dve vodonične veze.

## 1.2.2. Prolinamini

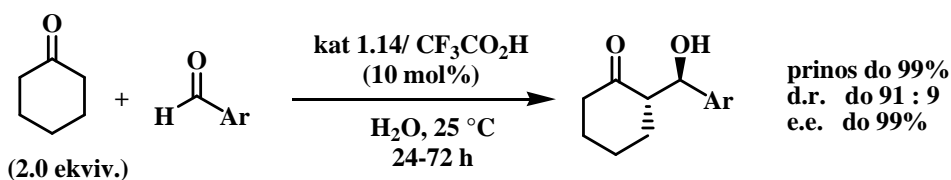
Hiralni prolidin-tercijarni amini predstavljaju značajnu i korisnu grupu katalizatora u asimetričnim sintezama.<sup>23</sup> Kawara i Taguchi su 1994 g. objavili pionirski rad gde su primenjivali takve katalizatore u asimetričnim Michael-ovim reakcijama.<sup>24</sup> Od tada je razvijeno još srodnih katalizatora, na **slici 1.4** su dati neki od predstavnika iz ove grupe.



Slika 1.4 Primeri prolinaminskih katalizatora.

Yamamoto i saradnici su 2001 g. godine nakon skrininga nekoliko asimetričnih diamina i kiselina kao aditiva došli do zaključka da triflatna so katalizatora **1.11** može efikasno promovisati asimetrične aldolne reakcije.<sup>25</sup> Korišćenje ove klase katalizatora u obliku soli daje bolje prinose reakcija uz često znatno bolju enantioselektivnost proizvoda. Prednost soli je i veća stabilnost i lakše rukovanje u odnosu na baze. U sličnim studijama korišćeni su i hiralni diamini

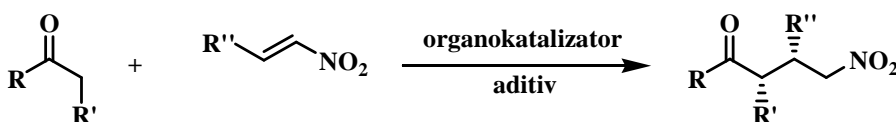
**1.12** i **1.13**.<sup>26</sup> Daljim istraživanjem otkriveno je da prolinamin **1.14** sa lipofilnim bočnim lancem pokazuje efikasnu katalitičku aktivnost u vodi (**shema 1.3**).<sup>27</sup> Lipofilni lanci katalizatora omogućuju formiranje emulzije, i njegovu agregaciju sa ostalim organskim molekulima što omogućuje odvijanje reakcije u vodenoj sredini. Cikloheksanon reaguje sa različitim aldehidima u vodi pri čemu se dobijaju željeni proizvodi u visokim prinosima s odličnom diastereo- i enantio-selektivnošću. Zanimljivo je da u ovoj reakciji upotrebom TFA soli katalizatora **1.14** dobijena enantioselektivnost od 94%, dok sam katalizator **1.14** daje racemat.<sup>27a</sup> Prolinamin **1.15** se takođe može koristiti u iste svrhe.<sup>28</sup>



**Shema 1.3** Asimetrična aldolna kondenzacija u vodi.

Pored upotrebe u aldolnim reakcijama, prolinaminski katalizatori se uspešno koriste i u reakcijama Michael-ove adicije. U **tabeli 1.2** je prikazan uporedni pregled sa različitim katalizatorima.

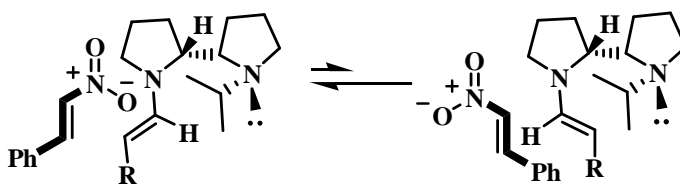
**Tabela 1.2** Asimetrična Michael-ova reakcija katalizovana različitim prolinaminima.



katalizator	aditiv	prinos (%)	d.r. <i>sin/anti</i>	e.e. (%)
<b>1.11</b> <sup>32a</sup>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	do 96	do 89:11	do 91
<b>1.13</b> <sup>32b</sup>	/	do 96	do 98:2	do 78
<b>1.14</b> <sup>33</sup>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	do 99	do 98:2	do 97
<b>1.15</b> <sup>34</sup>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	do 98	do 99:1	do 99
<b>1.16</b> <sup>29b</sup>	Tf <sub>2</sub> NH	do 99	do 99:1	do 98
<b>1.17</b> <sup>30a</sup>	p-TsOH	do 99	do 96:4	do 85

Pored diaminskih razvijeni su i triaminski katalizatori kao što je **1.16**<sup>29</sup>. Alexakis i saradnici su otkrili da je 2,2'-bipirolidinski katalizator **1.17** pokazao odličnu katalitičku aktivnost

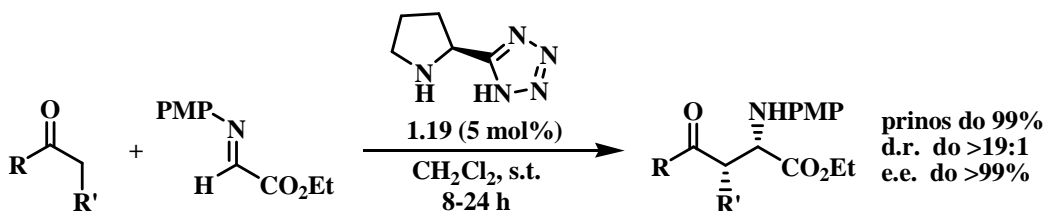
u nekoliko različitih reakcija Michael-ove adicije.<sup>30</sup> Uloga izopropil grupe je dvojaka, da blokira pristup Michael-ovog akceptora sa jedne strane, kao i da pomera ravnotežu ka jednom od dva moguća rotamera u prelaznom stanju (**slika 1.5**).<sup>30a</sup> Postoji još različitih vrsta katalizatora poput **1.18** koji su se pokazali korisnim u ovim reakcijama.<sup>31</sup> Derivat **1.18** koji je hiralna kvaternarna amonijumova so katalizuje reakciju Michael-ove adicije ketona na nitrostirene u [Bmim][BF<sub>4</sub>] kao rastvaraču pri čemu se dobija visoka diastereo i enantioselektivnost.<sup>31a</sup> Prednost ovog katalizatora je mogućnost da se on lako reciklira, i ponovno koristi u reakciji i više od pet puta bez gubitka stereoselektivnosti.



**Slika 1.5** Pretpostavljeno prelazno stanje Michael-ove reakcije katalizovane prolinaminom **1.17**.

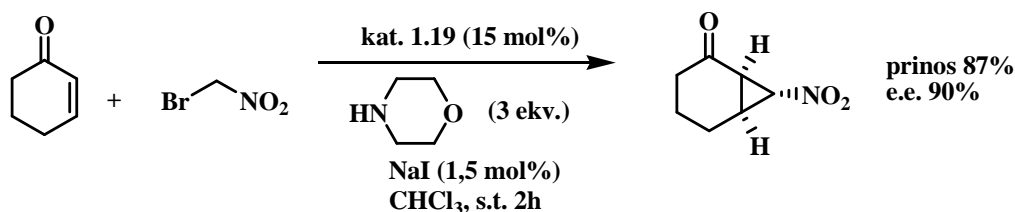
### 1.2.3. Prolin-tetrazoli

Prolin-tetrazolski katalizatori se lako dobijaju iz L-prolina u nekoliko koraka.<sup>35</sup> Pored toga prednost tetrazolskih katalizatora je njihova lipofilna priroda u odnosu na L-prolin, kao i činjenica da ne podležu sporednim reakcijama.<sup>36</sup> Yamamoto i Arvidsson su nezavisno 2004 g. objavili katalitičku aktivnost L-prolin-tetrazolskog katalizatora **1.19** u asimetričnim aldolnim reakcijama ketona sa aldehidima.<sup>37</sup> Istovremeno je Ley sa saradnicima objavio rad u kome opisuje asimetričnu Mannich-ovu i Michael-ovu adiciju (**shema 1.4**).<sup>38a,b</sup>



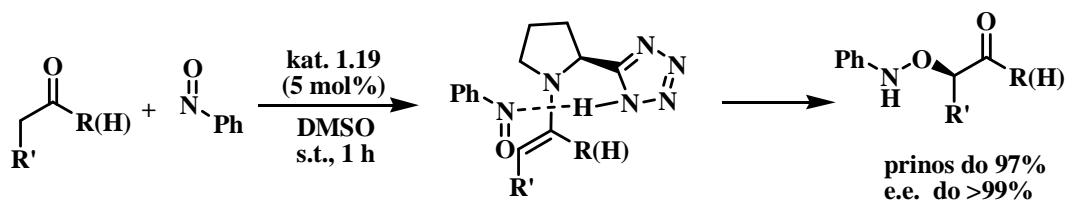
**Shema 1.4** Asimetrična Mannich-ova reakcija katalizovana prolin-tetrazolom.

Interesantna je i primena ovog katalizatora u reakciji Michael-ove adicije bromnitrometana na ciklične ili aciklične enone. Ova metoda predstavlja pogodan način za sintezu ciklopropananskog prstena uz umereno dobru enantioselektivnost (**shema 1.5**).<sup>38c,d</sup>



**Shema 1.5** Asimetrično ciklopropanovanje.

Pored toga što se katalizator **1.19** koristi u mnogim reakcijama Michael-ove adicije sa različitim akceptorima i donorima, treba naglasiti i sintetsku korisnost  $\alpha$ -oksidacije karbonilnih jedinjenja.<sup>39</sup> Ovaj metod je veoma atraktivan pošto se oksidacija vrši bez prisustva metala. Na primer Yamamoto sa saradnicima je utvrdio da se reakcija aminooksilacije ketona ili aldehida izvodi sa gotovo perfektnom enantioselektivnošću (e.e. 97-99%) u prisustvu **1.19** kao katalizatora (**shema 1.6**).<sup>40</sup> Nitrozo jedinjenja poseduju dva elektrofilna centra, to jest atome azota i kiseonika, ali isključivo se dobija O-alkilovani proizvod. Ovo se može objasniti prelaznim stanjem reakcije gde dolazi do formiranja vodonične veze između nitrozo azota i tetrazolske NH veze. Kao dodatak ovome isti autori su razvili asimetričnu domino-Michael-aldolnu reakciju, u kojoj se na pogodan način dobijaju derivati 3-oksa-2-aza-bicikloketona, uz visoku enantioselektivnost.<sup>41</sup>

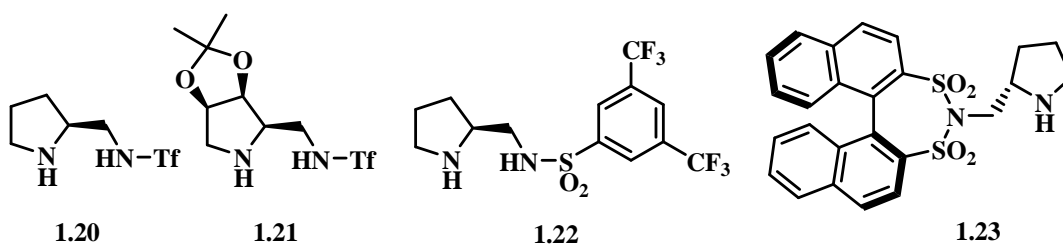


**Shema 1.6** Asimetrična aminooksilacija ketona i aldehida.



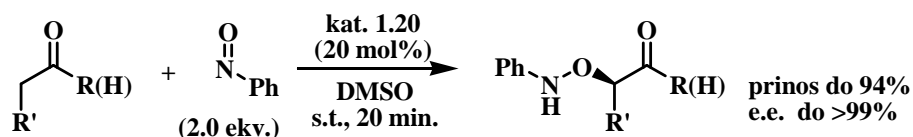
### 1.2.4. Sulfonamidi prolinamina

Sulfonamidi prolinamina čine značajnu grupu organokatalizatora koji se lako sintetišu i katalizuju brojne asimetrične reakcije. Katalitička aktivnost ovih jedinjenja može se pripisati njihovoj kiselosti koja je slična kao kod prolina. Naime polarnost NH veze sulfonamida omogućuje bolje vodonično vezivanje u katalitičkom ciklusu kao i lakši transfer protona. Proton karboksilne kiseline iz prolina igra važnu ulogu u povećanju reaktivnosti i selektivnosti ovog katalizatora. Nasuprot tome, L-prolinamid nije efikasan katalizator, što se pripisuje znatno nižoj kiselosti NH protona L-prolinamida u odnosu na karboksilnu grupu prolina. Za razliku od prolinamida pKa trifluorometansulfonamida u vodi je 6,3, što je uporedivo sa sirćetnom kiselinom (pKa 4,76).<sup>42a</sup> Međutim, u DMSO-u trifluorometansulfonamid ima još veću kiselost (pKa 9,7) u odnosu na sirćetnu kiselinu (pKa 12,3). Ove osobine čine sulfonamid-prolinamine efikasnim u organokatalitičkim reakcijama. Na **slici 1.6** su prikazani odabrani primeri ovih katalizatora.



**Slika 1.6** Primeri sulfonamid-prolinaminskih katalizatora.

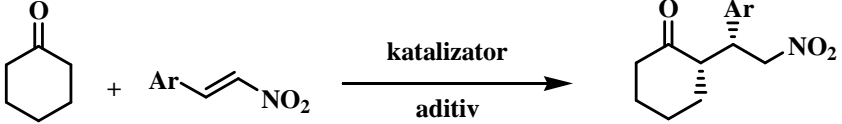
Wang i saradnici su 2004 g. otkrili seriju asimetričnih transformacija, u kojima su koristili pirolidin-trifluorometansulfonamid **1.20**, kao što su  $\alpha$ -aminooksilacija, Mannich-ova reakcija,  $\alpha$ -sulfenilacija. Prinosi ovih reakcija, kao i diastereo- i enantio-selektivnost, su prilično dobri u većini slučajeva.<sup>42</sup> Primer jedne od ovih reakcija je dat na **shemi 1.7**.



**Shema 1.7.** Asimetrična aminooksilacija ketona i aldehida katalizovana sulfonamidom **1.20**.

Ista grupa je proširila upotrebu ovog katalizatora u asimetričnim Michael-ovim adicijama i aldolnim reakcijama. I drugi sulfonamidni katalizatori poput **1.21-1.23** su korišćeni u iste svrhe.<sup>43</sup> Funkcionalizovani sulfonamid prolina **1.21**, ima dodatnu grupu koja mu povećava rastvorljivost u organskim rastvaračima ali daje nešto slabiju selektivnost u reakcijama Michael-ove adicije.<sup>43d</sup> Ligand **1.22** poseduje dve elektron-privlačne trifluorometil grupe u aromatičnom prstenu, što u kombinaciji sa sulfonil grupom povećava kiselost sulfonamidnog protona. Ovo dovodi do lakšeg transfera protona i dobre selektivnosti koja se postiže sa ovim katalizatorom.<sup>43b</sup> Binaftil sulfonamid **1.23** nema katalitičku aktivnost bez dodatka Brønsted-ove kiseline kao aditiva, od kojih se kao najefikasnija pokazala benzoeva kiselina. Ovaj rezultat je očekivan s obzirom na to da katalizator **1.23** nema kiselu NH sulfonamidnu vezu.<sup>43c</sup> U **tabeli 1.3** je prikazana enantioselektivna Michael-ova adicija cikloheksanona sa nitroolefinima katalizovana različitim prolinamin sulfonamidima.

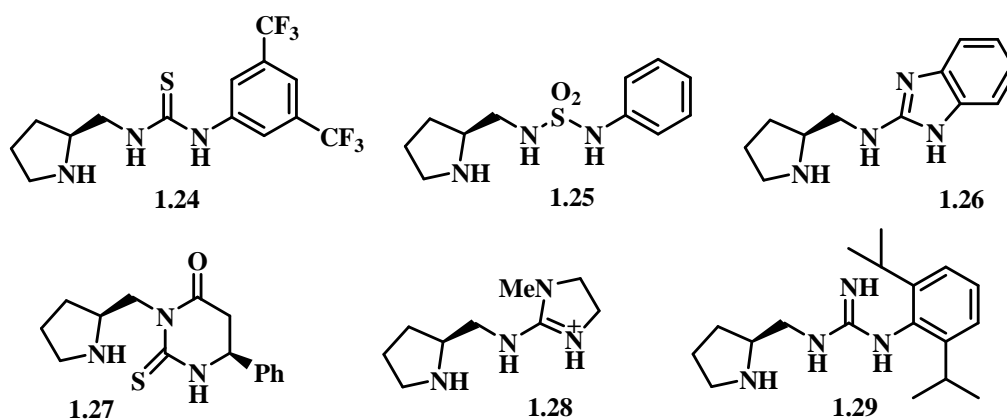
**Tabela 1.3** Asimetrična Michael-ova adicija cikloheksanona na nitrolefine.



katalizator	aditiv	prinos (%)	d.r. <i>sin/anti</i>	e.e. (%)
<b>1.20</b> <sup>43a</sup>	/	do 96	do 50:1	do 99
<b>1.22</b> <sup>43b</sup>	/	do 93	do 99:1	do 99
<b>1.23</b> <sup>43c</sup>	PhCO <sub>2</sub> H	do 97	do 99:1	do 96

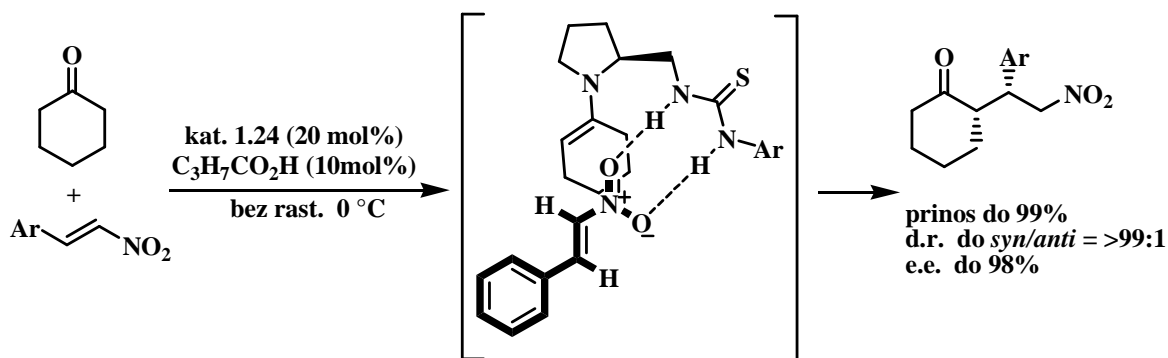
## 1.2.5. Tiourea-prolinamini i slični katalizatori

Tiourea-prolinaminski katalizatori su prvenstveno uvedeni u cilju kreiranja novih bifunkcionalnih katalizatora koji sadrže bazni centar i dodatnu funkcionalnu grupu koja može da gradi vodonične veze.<sup>44</sup> Na **slici 1.7** prikazani su neki od primera ovih katalizatora.



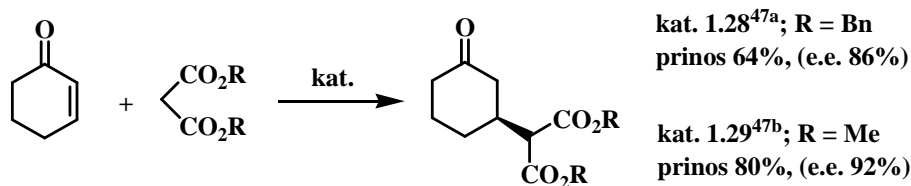
**Slika 1.7** Primeri tiourea-prolinaminskih i sličnih katalizatora.

Tang i saradnici su otkrili da bifunkcionalni tiourea-katalizator **1.24** može efikasno promovisati reakcije asimetrične Michael-ove adicije ketona ili  $\alpha$ -račvastih aldehida sa različitim Michael-ovim akceptorima (**shema 1.8**).<sup>45</sup> Posebna pokretačka snaga u ovom sistemu su jake vodonične veze koje se formiraju između tioamidnih protona iz tiouree i nitroolefinskog akceptora, što je prikazano u prelaznom stanju.



**Shema 1.8** Asimetrična Michael-ova adicija cikloheksanona na nitrolefine katalizovana tiourea-prolinaminom **1.24**.

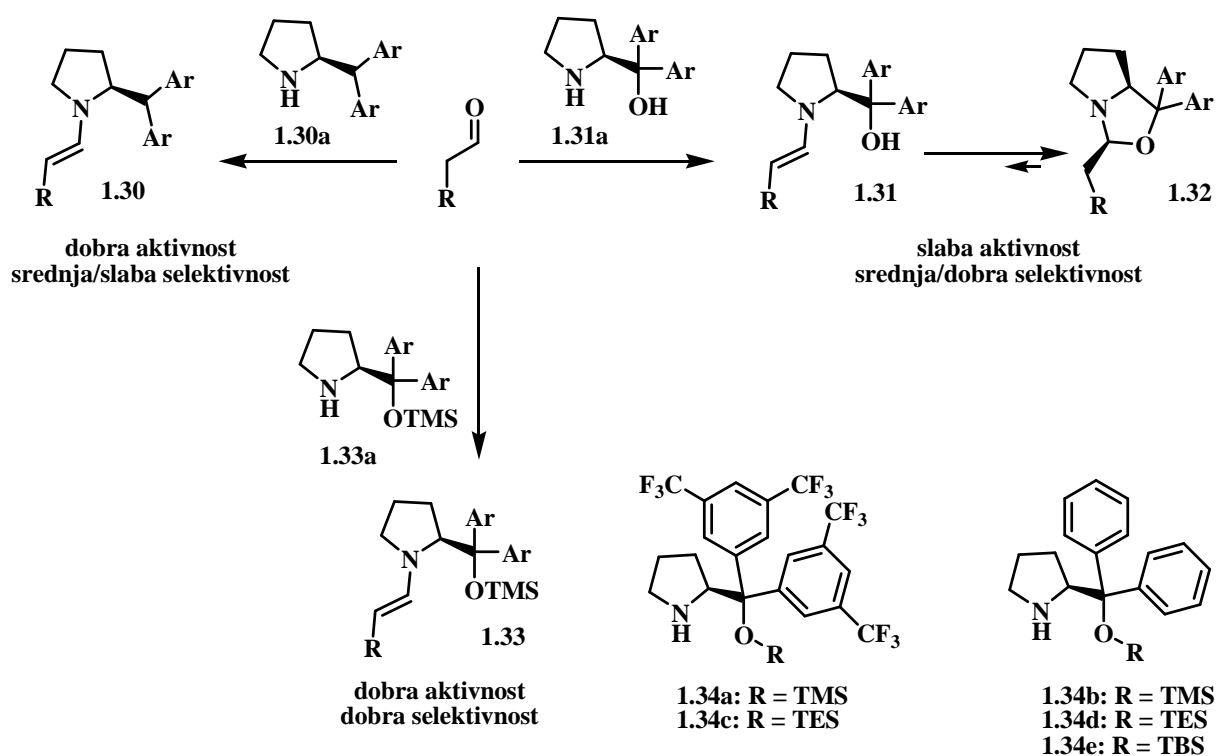
Od tada su uloženi veliki naponi da se modifikacijom **1.24** osmisle novi katalizatori kao što su **1.25-1.27**, mada je u većini slučajeva dobijena slična ili manja efikasnost.<sup>46</sup> Guanidiniil katalizatori poput **1.28** i **1.29** katalizuju reakcije adicije malonata ili nitroalkana na  $\alpha,\beta$ -nezasićene enone, sa visokom enantioselektivnošću ali uz manji broj primera. (shema 1.9).<sup>47</sup>



**Shema 1.9** Asimetrična adicija malonata na cikloheksenon.

### 1.2.6. Diaril-prolinoli

Diaril-prolinolski katalizatori su danas najviše korišćeni u organokatalizi.<sup>48</sup> Oni su veoma efikasni u širokom spektru reakcija  $\alpha$ - i  $\beta$ -funkcionalizacije aldehida i ketona sa raznovrsnim elektrofilima i nukleofilima. Međutim, prilikom razvoja i dizajniranja ovih organokatalizatora javili su se problemi koji su se odnosili na ograničenu reaktivnost katalizatora i supstrata i stereoselektivnost. Ovo se može ilustrovati na primeru intermedijernih enamina diarilmetilpirolidina **1.30** i diarilprolinola **1.31** (shema 1.10).<sup>49</sup> Nivo stereoselektivnosti koju daje diarilmetilpirolidin **1.30a** je obično nedovoljan i samo u retkim slučajevima rezultati su zadovoljavajući, dok daje dobru reaktivnost u različitim transformacijama. Nasuprot tome, diarilprolinol **1.31a** pokazuje dobru stereokontrolu, ali ima slabu reaktivnost. Glavni razlog za inhibiciju katalizatora verovatno je formiranje oksazolidin vrste **1.32**. U pokušaju da se izbegne ovaj neželjeni ishod, alkoholna grupa diarilprolinola **1.31a** prevedena je u odgovarajući silil-etar **1.33a**.<sup>50</sup> Takav pristup se pokazao kao veoma uspešan, obezbeđujući sterno zahtevan, ali vrlo aktivan aminski katalizator. Iako je ovaj katalizator u početku dizajniran da promovise reakcije  $\alpha$ -funkcionalizacije aldehida i ketona, njegova uloga je proširena i na druge enantioselektivne reakcije. Silil-etri **1.34a** i **1.34b** su se pokazali kao veoma korisni i imaju široku primenu (shema 1.10).<sup>51</sup>

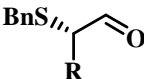
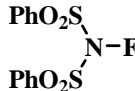
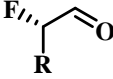

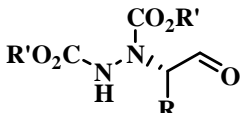
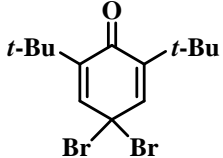
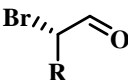

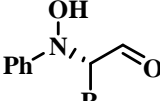
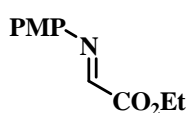
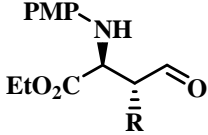
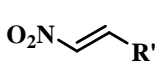
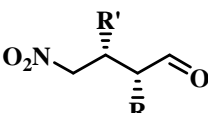


**Shema 1.10** Racionalni dizajn diarilprolinolskih katalizatora i najšire primenjivani katalizatori.

Silil-etri diarilprolinola su prvobitno korišćeni u reakciji asimetrične  $\alpha$ -sulfenilacije aldehida, a kasnije su urađene reakcije sa velikim brojem heteroatomskih i ugljeničnih elektrofila. Neki od primera su dati u **tabeli 1.4**.<sup>49, 50, 52</sup>, gde su prikazane reakcije:  $\alpha$ -sulfenilacije-,  $\alpha$ -fluorovanja-,  $\alpha$ -aminacije-,  $\alpha$ -bromovanja-,  $\alpha$ -oksiaminacije-aldehida, Manichova reakcija, Michaelova adicija aldehida i nitrostirena.

**Tabela 1.4** Primeri  $\alpha$ -funkcionalizacije aldehida katalizovani silil-etrima diarilprolinola.

\*Izolovano nakon redukcije.

reaktant	proizvod	katalizator	prinos (%)	d.r.	e.e. (%)
BnSH		<b>1.34a</b>	60-94*	/	95-98
		<b>1.34a</b>	90-95*	/	91-97
		<b>1.34a</b>	79-88	/	90-97
		<b>1.34a</b>	71-74	/	94-95
		<b>1.34b</b>	40-75*	/	91-99
		<b>1.34a</b>	79-84	8:1 do 12:1	94-98
		<b>1.34b</b>	52-85	84:16 do 96:4	99

Silil-etri diarilprolinola se takođe dosta koriste za aktivaciju  $\alpha,\beta$ -nezasićenih aldehida. Primena ovih katalizatora je prikazana u **tabeli 1.5**. Sumporni,<sup>53</sup> kiseonični,<sup>54</sup> fosforni,<sup>55</sup> azotni<sup>56</sup> i ugljenični<sup>57</sup> nukleofili mogu se efikasno adirati na  $\alpha,\beta$ -nezasićene aldehide. U većini slučajeva dobijeni su visoki prinosi, pa čak i sa nukleofilima kao što su oksimi. Osim toga ove reakcije se odlikuju i velikom hemoselektivnošću. Uprkos mogućnosti da dođe do 1,2-adicije, ovaj katalitički sistem omogućava selektivno formiranje isključivo proizvoda 1,4-adicije. Konačno, u većini slučajeva postiže se odlična enantioselektivnost.

**Tabela 1.5** Primeri  $\beta$ -funkcionalizacije  $\alpha,\beta$ -nezasićenih aldehida katalizovani silil-etrima diarilprolinola.

\*Izolovano nakon redukcije.

reaktant	proizvod	katalizator	prinos (%)	e.e. (%)
$R^1SH$		<b>1.34a</b>	73-87*	89-97
$HO-N=CH-Ph$		<b>1.34a</b>	60-75*	88-97
$H-P(Ph)_2$		<b>1.34a ili 1.34b</b>	70-87*	83-99
		<b>1.34a</b>	76-87	92-94
$CO_2R^1$ $CO_2R^1$		<b>1.34a</b>	31-95	86-95
		<b>1.34a ili 1.34b</b>	48-95	87-97
$CH_3NO_2$		<b>1.34b</b>	53-94	91-95
		<b>1.34a</b>	61-93	92-99

### 1.3. Mehanizmi aktivacije u organokatalizi

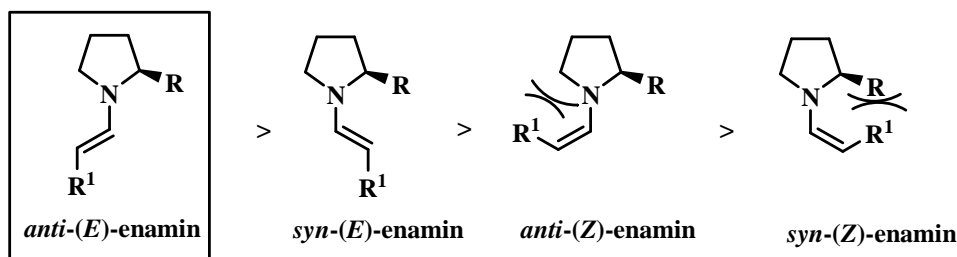
Ako posmatramo sa mehanističkog stanovišta, načini aktivacije u organokatalizi se mogu podeliti na one kod kojih se formira kovalentna veza između supstrata i katalizatora, i one kod kojih dolazi do građenja slabijih, nekovalentnih veza. U kovalentnoj organokatalizi u najvećem broju slučajeva dolazi do nastanka enamina ili iminijum jona u katalitičkom ciklusu. Kod nekovalentne organokatalize najzastupljenije je građenje vodoničnih veza. Drugi način klasifikacije je na osnovu hemijske prirode organokatalizatora na Lewis-ove baze, Lewis-ove kiseline, Brønsted-ove baze, Brønsted-ove kiseline. Treba imati u vidu i da mnogi organokatalizatori mogu imati i kovalentne i nekovalentne interakcije (npr. aminokiselinski katalizatori) ili kiselo-bazne osobine (bifunkcionalni katalizatori). Zbog velikog broja različitih mehanizama i mnoštva reakcija u kojim učestvuju, u daljem tekstu će biti prikazani opšti mehanizmi katalize koji su najzastupljeniji i koji se tiču prolinskih derivata.

#### 1.3.1. Kovalentna organokataliza

##### 1.3.1.1. Formiranje enamina u katalitičkom ciklusu

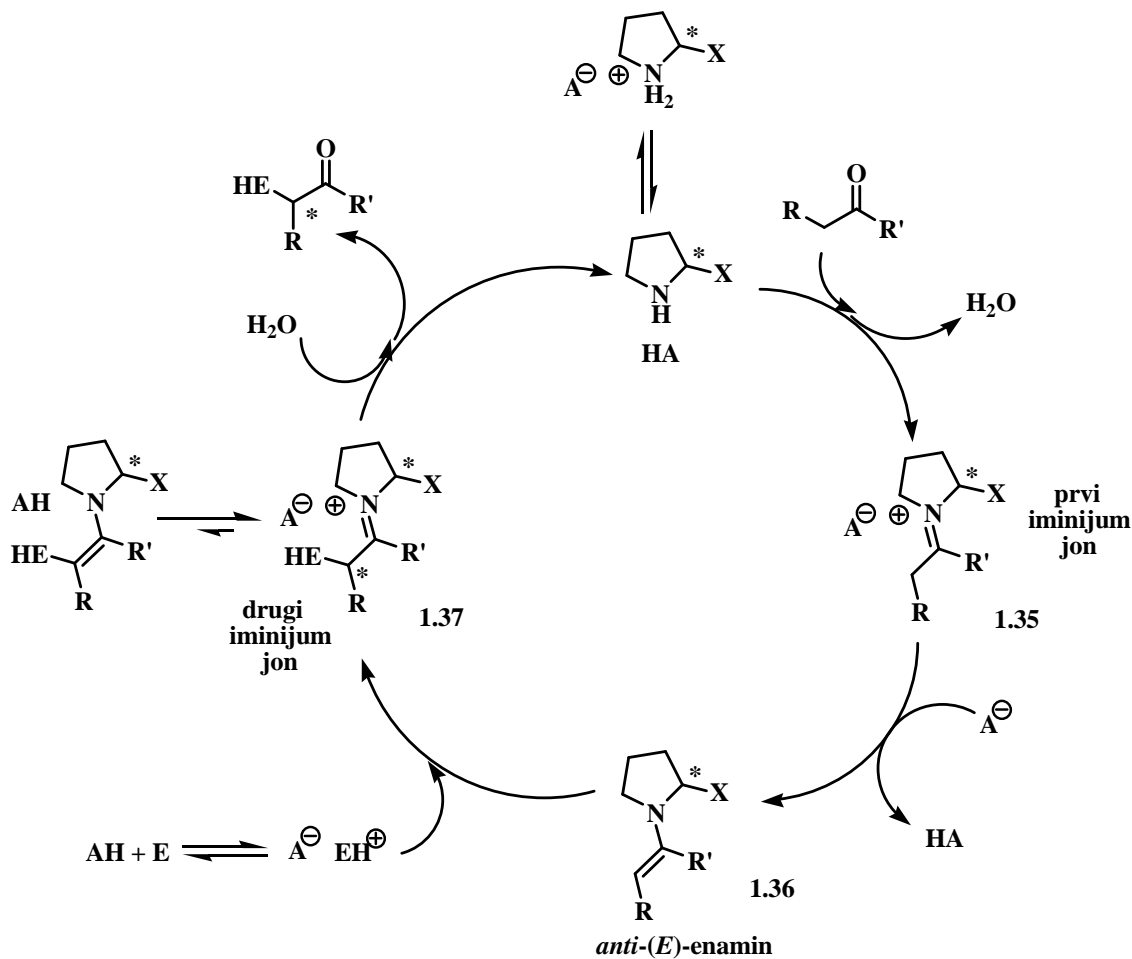
Formiranje enamina u katalitičkom ciklusu je jedan od najzastupljenijih načina aktivacije u organokatalizi i omogućava enantioselektivnu  $\alpha$ -funkcionalizaciju enolizabilnih aldehida i ketona sa velikim brojem različitih elektrofila. Mehanizam i stereohemijski tok reakcije zavisi od strukture enamina koji se dobija iz katalizatora i aldehida/ketona. U principu mogu nastati četiri različita enamina kao što je prikazano na **slici 1.8**. Oba (*Z*) oblika imaju značajno višu energiju od odgovarajućih (*E*) izomera, što se pripisuje sternim interakcijama između  $R^1$  supstituenta i pirolidinskog prstena. (*E*) Konformeri imaju uporedive energije što ukazuje na to da oni preovlađuju u katalizi, ali je NMR studijama dokazano da je često jedini primećen konformer *anti-(E)*-enamin.





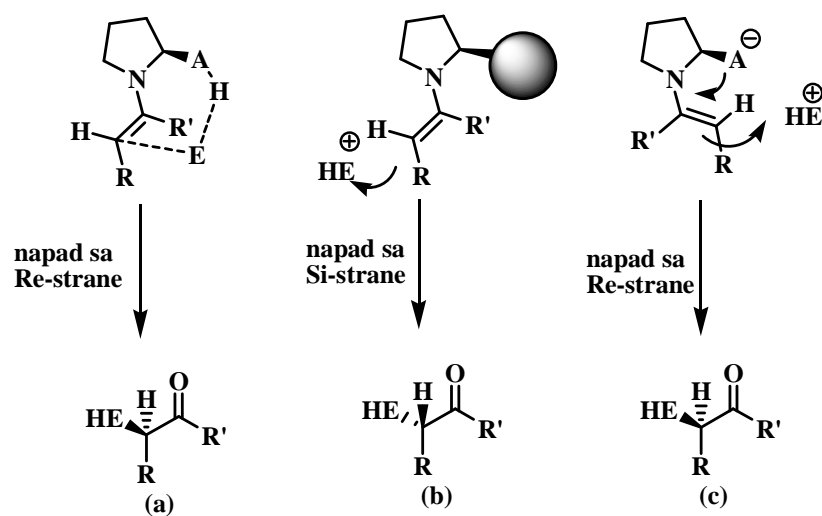
**Slika 1.8** Mogući enaminski intermedijeri poređani po stabilnosti.

Standardni katalitički ciklus asimetrične  $\alpha$ -funkcionalizacije karbonilnih jedinjenja katalizovan hiralnim aminom prikazan je na **shemi 1.11**. Hiralni 2-supstituisani pirolidin je izabran kao najrepresentativnija vrsta katalizatora delujući zajedno sa Brønsted-ovom kiselinom (AH) kao ko-katalizatorom. Enaminski mehanizam u prvom koraku uključuje kondenzaciju karbonila sa aminom, pri čemu nastaje prvi iminijum jon **1.35**. Zatim dolazi do deprotonovanja  $\alpha$  položaja iminijum jona sa odgovarajućom konjugovanom bazom kiseline AH, pri čemu se dobija ključni nukleofilni enaminski intermedijer **1.36**. Reakcijom elektrofila sa enaminom nastaje drugi iminijum jona **1.37** čijom se hidrolizom dobija krajnji proizvod. Brønsted-ova kiselina može biti protični rastvarač (voda, alkohol), karboksilna ili mineralna kiselina koja je dodata ili može biti funkcionalna grupa koja je već prisutna u katalizatoru. Efikasnost ovog katalitičkog ciklusa se oslanja na tri važna faktora: a) brzo i kvantitativno generisanje prvog iminijum jona; b) regio i stereoselektivnu konverziju ovog iminijum jona u *anti-(E)*-enaminski intermedijer; i c) visoku stereoheмиjsku kontrolu pri elektrofilnom napadu. Priroda karbonilnog jedinjenja, hiralnog aminskog katalizatora i kiselog ko-katalizatora su od ključnog značaja za prva dva koraka. Stoga su visoko reaktivni 2-supstituisani pirolidini dobri katalizatori za  $\alpha$ -funkcionalizacije  $\alpha$ -nesupstituisanih aldehida u protičnim rastvaračima;<sup>58</sup> dok manje nukleofilni hiralni imidazolidinoni zahtevaju relativno jaku kiselinu kao ko-katalizator. Očigledan uslov za katalitički ciklus je i brza hidroliza drugog iminijum jona **1.37** koja obično nije problematična (barem u slučaju sekundarnih amino katalizatora) zbog povećanog sternog nagomilavanja nakon napada elektrofila. Na kraju, takođe je važno da moguća reakcija između nukleofilnog aminskog katalizatora i elektrofila bude veoma spora ili reverzibilna.



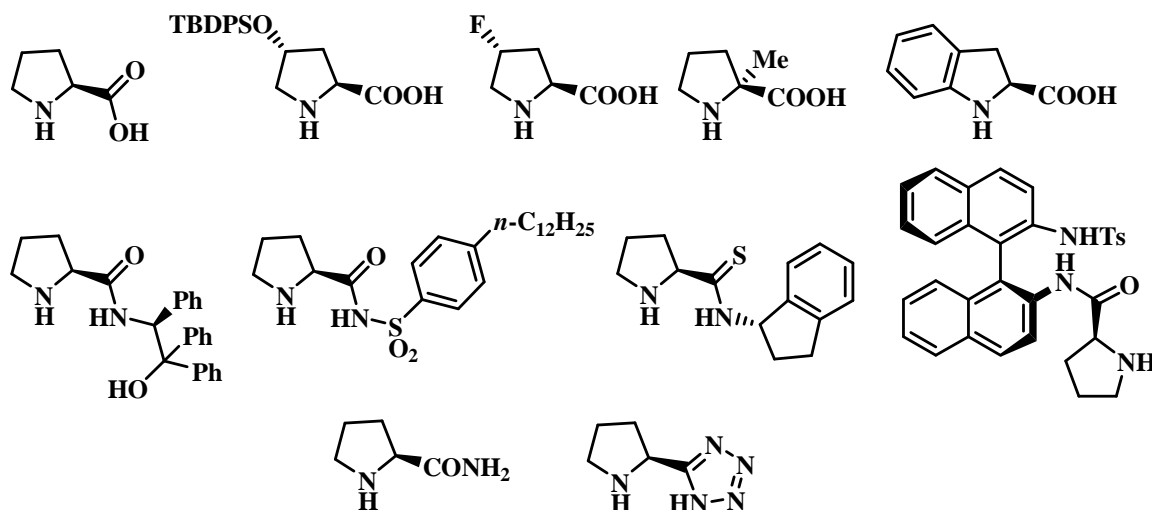
**Shema 1.11** Standardni katalitički ciklus asimetrične  $\alpha$ -funkcionalizacije karbonilnih jedinjenja katalizovan hiralnim aminom.

Stereohemijski ishod reakcije enamina sa elektrofilom se lako može predvideti u reakcijama koje su katalizovane pomoću 2-supstituisanih pirolidinskih katalizatora. Ukoliko hiralni amin poseduje neku grupu koja je donor vodonične veze (karboksilnu kiselinu, amid ili tioamid, protonovani amin) napad elektrofila se odvija preko intramolekulskog cikličnog prelaznog stanja (Houk–List-ov model, **slika 1.9a**); sa druge strane ako jeaminski supstituent veliki i bez kiselih protona on usmerava napad elektrofila na suprotnu stranu gde su manje sterne smetnje (**slika 1.9b**). Seebach, Eschenmoser i saradnici su predložili alternativno prelazno stanje za prvi slučaj u kojem je elektrofilni napad praćen intramolekulskom reakcijom konjugovane baze supstituenta A (**slika 1.9c**).<sup>59</sup>

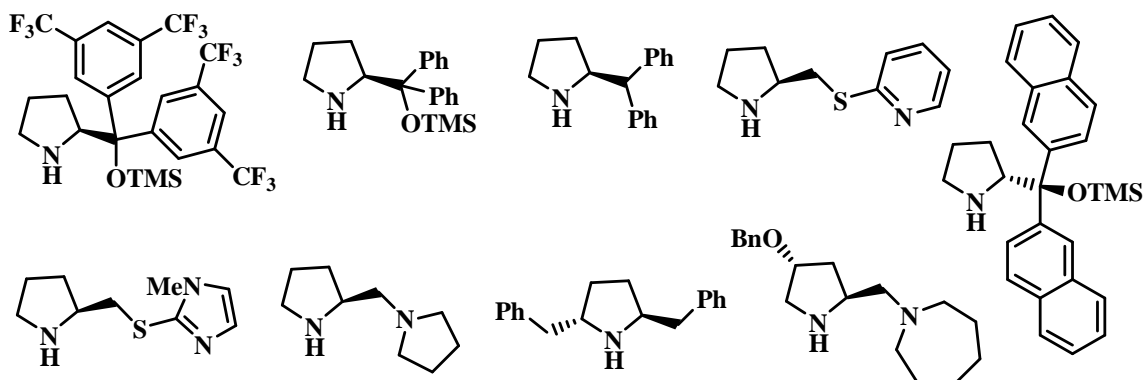


**Slika 1.9** Različita prelazna stanja pri napadu elektrofila na enamin (a) Houk-List-ov model, (b) Sterni model, (c) Seebach-Eschenmoser-ov model.

Primeri derivata prolina sa karboksilnom ili nekom drugom grupom koja je donor vodonične veze koji se koriste u organokatalizi su prikazani na **slici 1.10**, dok su derivati prolina sa sterno velikim supstituentom prikazani na **slici 1.11**. Neki od katalizatora sa voluminoznim supstituentom, poseduju tercijarni azot koji se može protonovati u kiseljoj sredini i biti donor za vodonične veze.



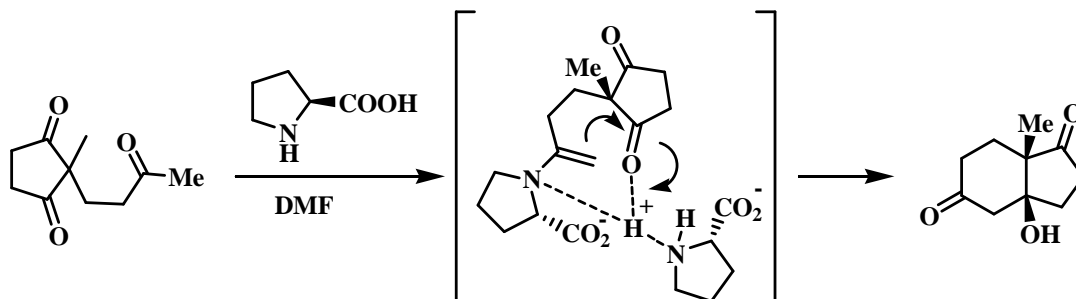
**Slika 1.10** Primeri prolinskih katalizatora koji se koriste u organokatalizi, a koji poseduju grupe koje su donori vodoničnih veza.



**Slika 1.11** Primeri prolinskih katalizatora sa stereo voluminoznim supstituentom koji se koriste u organokatalizi.

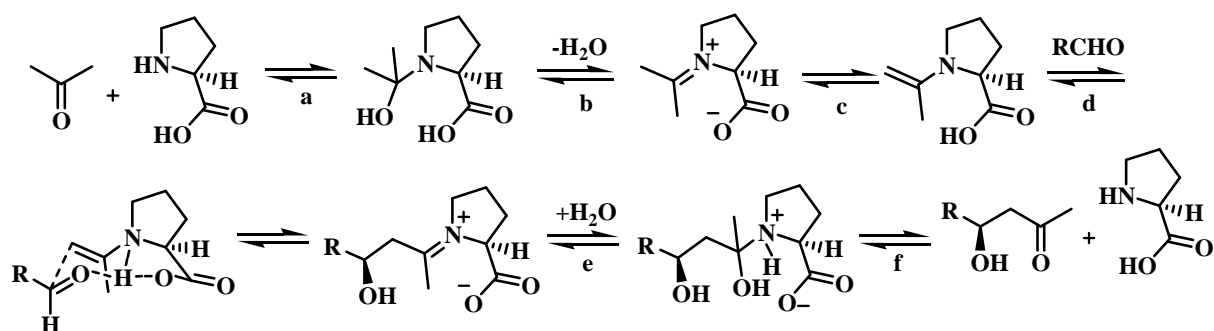
### 1.3.1.2. Prolin u enaminskom katalitičkom ciklusu

Prolin je verovatno najčešće primenjivan asimetrični organokatalizator.<sup>14b,c</sup> Mehanizam reakcija katalizovanih prolinom je bio predmet brojnih eksperimentalnih i teorijskih istraživanja. Prve mehanističke studije prolinom katalizovane aldolne reakcije (**shema 1.2**) urađene su od strane Hajos-a i Parrish-a 1974 g.<sup>60</sup> Na prvom mestu ovi autori su pokazali da su i sekundarni amin kao i karboksilna kiselina važni za reakciju. Oni su predložili dva moguća mehanizma reakcije.<sup>60</sup> Ovom problematikom su se dalje bavili i Jung<sup>61</sup> i Brown<sup>62</sup> sa saradnicima. Nakon toga je Agami sa saradnicima predložio mehanizam u kome učestvuju dva molekula prolina, gde jedan gradi enamin sa supstratom, a drugi je posrednik pri prenosu protona (**Slika 1.12**).<sup>63</sup>



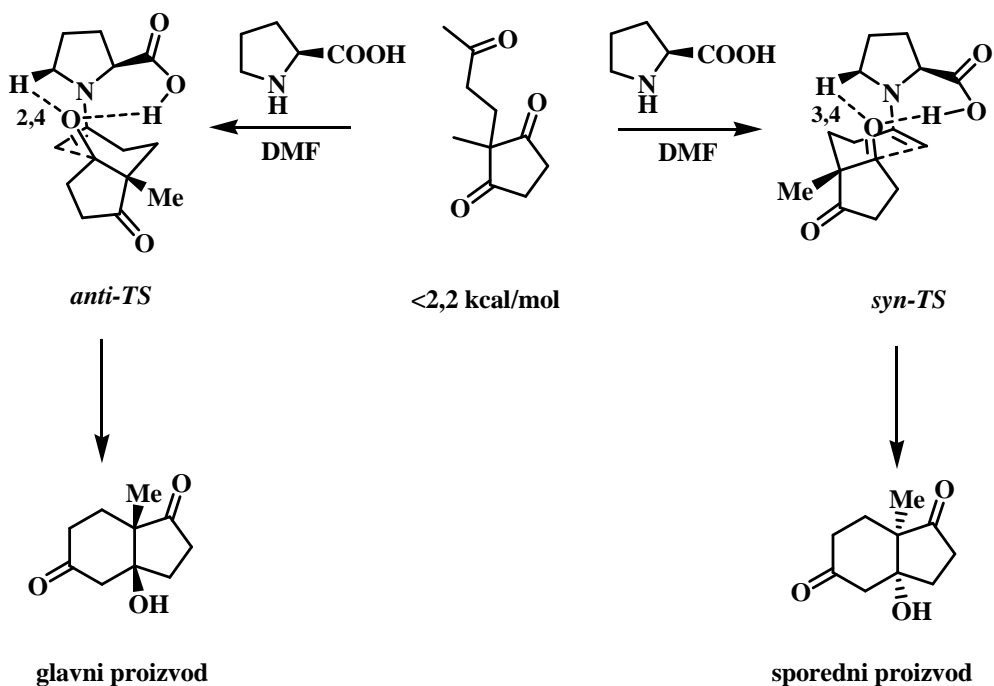
**Slika 1.12** Agami-jevo prelazno stanje sa dva prolina u Hajos-Parrish-ovoj reakciji (1986 g.).

Agami-jev model su kasnije osporili List, Lerner i Barbas 2000 g, kada su predložili enaminski mehanizam sa jednim molekulom prolina, u intramolekulskoj aldolnoj reakciji između ketona i aldehida (**shema 1.12**).<sup>64</sup> Prolin poseduje nukleofilnu amino grupu i kiseli/bazni kokatalizator u formi karboksilata koji može olakšati svaki pojedinačni korak mehanizma: a) nukleofilni napad amino grupe, (b) dehidrataciju nastalog intermedijera, (c) deprotonovanje iminijum jona (d) formiranje nove ugljenik-ugljenik veze i oba koraka hidrolize iminijum-aldolnog intermedijera.



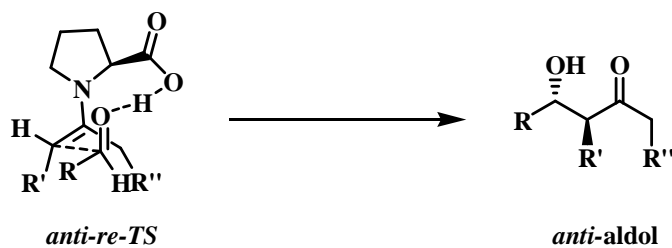
**Shema 1.12** Pretpostavljeno prelazno stanje prolinom katalizovane aldolne reakcije.

Houk sa saradnicima je ubrzo nakon toga na osnovu DFT (*density functional theory*) proračuna predložio veoma sličan mehanizam za Hajos–Parrish-ovu intramolekulsku aldolnu reakciju.<sup>65</sup> Oni su izračunali energetska razliku (2.2 kcal/mol) između dve moguće konformacije stolice u prelaznom stanju, koje se razlikuju po orijentaciji enamina (**slika 1.13**). Niža energija *anti*-prelaznog stanja se objašnjava uticajem dva faktora: 1) vodonične veze u *anti*-TS omogućuju formiranje iminijum dvostruke veze koja je gotovo u ravni sa N-C<sup>5</sup> vezom prolina (ugao veze 3,0°), dok u *syn*-TS postoji značajno odstupanje od planarnosti pri građenju ove veze, koja je pod uglom od 28,0° sa N-C<sup>2</sup>, 2) povoljna elektrostatička interakcija <sup>δ+</sup>NCH- -O<sup>δ-</sup> takođe doprinosi nižoj energiji *anti*-TS (rastojanje <sup>δ+</sup>NCH- -O<sup>δ-</sup> iznosi 2,4 Å, a kod *syn*-TS 3,4 Å). Velika deformacija ugla između iminijum i N-C<sup>2</sup> veze, kao i veoma slaba interakcija <sup>δ+</sup>NCH- -O<sup>δ-</sup> koja je na značajnom rastojanju od 3,4 Å kod *syn*-TS čini ovo prelazno stanje manje stabilnim. Iz ovih prelaznih stanja se dobijaju i različiti enantiomeri. Njihovi proračuni se podudaraju sa eksperimentalno utvrđenom enantioselektivnošću reakcije. List i Houk su utvrdili da postoji savršena linearnost između enantiomernog viška prolina koji se koristi kao katalizator i e.e. proizvoda reakcije.<sup>65</sup>



Slika 1.13 Houk-List-ov model Hajos-Parrish-ove reakcije.

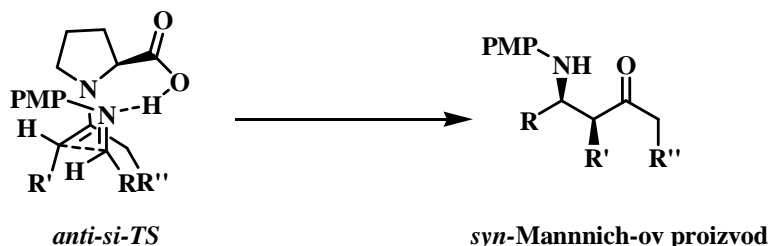
Houk-Listov model se takođe primenjuje da se objasni poreklo stereoselektivnosti u prolin-katalizovanoj intermolekularnoj aldolnoj reakciji.<sup>65d</sup> Zanimljivo je da teoretski proračuni favorizuju *anti*-enamin prolinsku strukturu, kao i napad karbonilnog ugljenika aldehida sa *re*-strane, minimizirajući prostorne interakcije između enamina i aldehidnog supstituenta (slika 1.14). Ovaj model predviđa formiranje *anti*-aldolnog proizvoda.



Slika 1.14 Houk-List-ov model intermolekulske prolinom katalizovane aldolne reakcije.

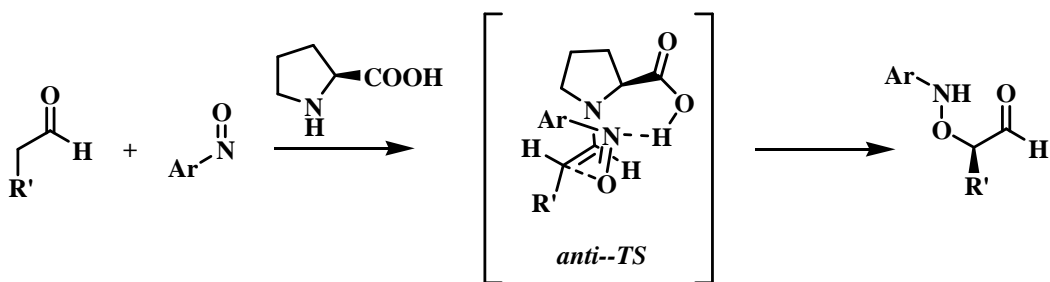
Stereoselektivnost kod L-prolinom katalizovane intermolekulske Mannich-ove reakcije je suprotna od aldolne reakcije.<sup>66</sup> Reakcija se odvija sa *si*-strane imina, a glavni Mannich-ov proizvod ima *sin* relativnu konfiguraciju. Proračuni Bahmanyar-a i Houk-a pokazuju da je

stabilniji *trans*-iminski akceptor postavljen tako da primi proton na azot koji ima slobodni elektronski par koji je *cis* u odnosu na iminski C-supstituent (R).<sup>67</sup> Zbog toga je ugljenični supstituent (R) primoran da zauzme pseudo-aksijalni položaj (**slika 1.15**). Po proračunu *anti-re* prelazno stanje je za 3 kcal/mol manje stabilno od *anti-si*. U ovoj reakciji najbolja enantioselektivnost se dobija kada je R supstituent na iminu aril grupa koja je planarna.



**Slika 1.15** Houk-List-ov model prolinom katalizovane Mannich-ove reakcije.

Prolinom katalizovana nitrozo aldolna reakcija aldehida i nitrozobenzena, pokazala se kao vrlo korisna za enantioselektivno formiranje ugljenik-kiseonik veze.<sup>68</sup> Predložena su različita prelazna stanja, ali teorijski proračuni pokazuju da najpovoljnija struktura uključuje prenos protona sa karboksilne kiseline na atom azota nitrozo jedinjenja, uz adiciju kiseonika na enamin (**slika 1.16**).<sup>69</sup>



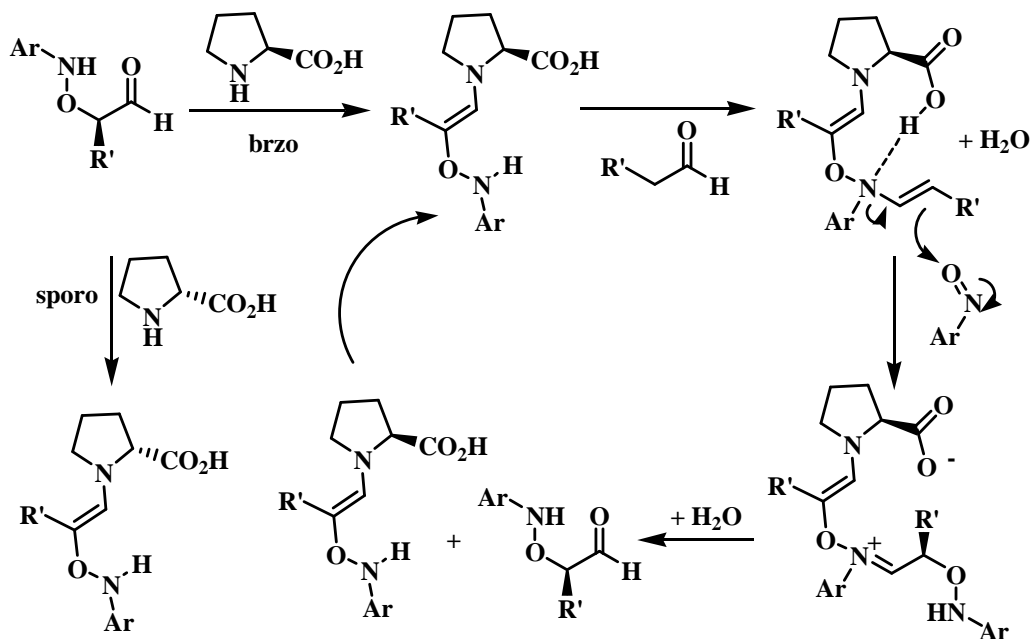
**Slika 1.16** Prelazno stanje prolinom katalizovane nitrozo aldolne reakcije.

Houk–List-ov model prolinom katalizovanih asimetričnih  $\alpha$ -funkcionalizacija karbonilnih jedinjenja sa elektrofilima, poseduje tri važna i opšta strukturna elementa: (a) *anti* konformacija između karboksilne kiseline i alenske grupe u intermedijernom enamenu; (b) (*E*) geometrija

dvostruke veze enamina; (c) protonovanje dolazećeg elektrofila od strane karboksilne kiseline koja ubrzava reakciju i diktira stereoselektivni napad.

Važno je pomenuti da su uočeni i nelinearni efekti kod aldolnih i drugih prolinom katalizovanih reakcija, kad prolin nije potpuno rastvoran u reakcionom medijumu. Ova pojava je posledica različite rastvorljivosti racemskog i enantiomernog prolina, koju su nezavisno otkrili Hayashi, Blackmond, i Breslow,<sup>70,71</sup> što je predloženo kao mogući mehanizam koji je doveo do hiralnosti u probiotskoj hemiji.<sup>72</sup>

Blackmond sa saradnicima je primetio da se pri reakciji  $\alpha$ -aminooksilacije aldehida katalizovane prolinom koji nije enantiomerno čist, dobija enantiomerni višak proizvoda koji je viši nego što bismo očekivali iz linernog odnosa kada se koristi optički čist prolin.<sup>73a</sup> Ovaj enantiomerni višak raste tokom trajanja reakcije. Ovi rezultati su objašnjeni uz pretpostavku da dolazi do autoindukcionog ponašanja proizvoda  $\alpha$ -aminooksilacije koji gradi novu katalitičku vrstu putem formiranja enamina sa prolinom (**shema 1.13**).

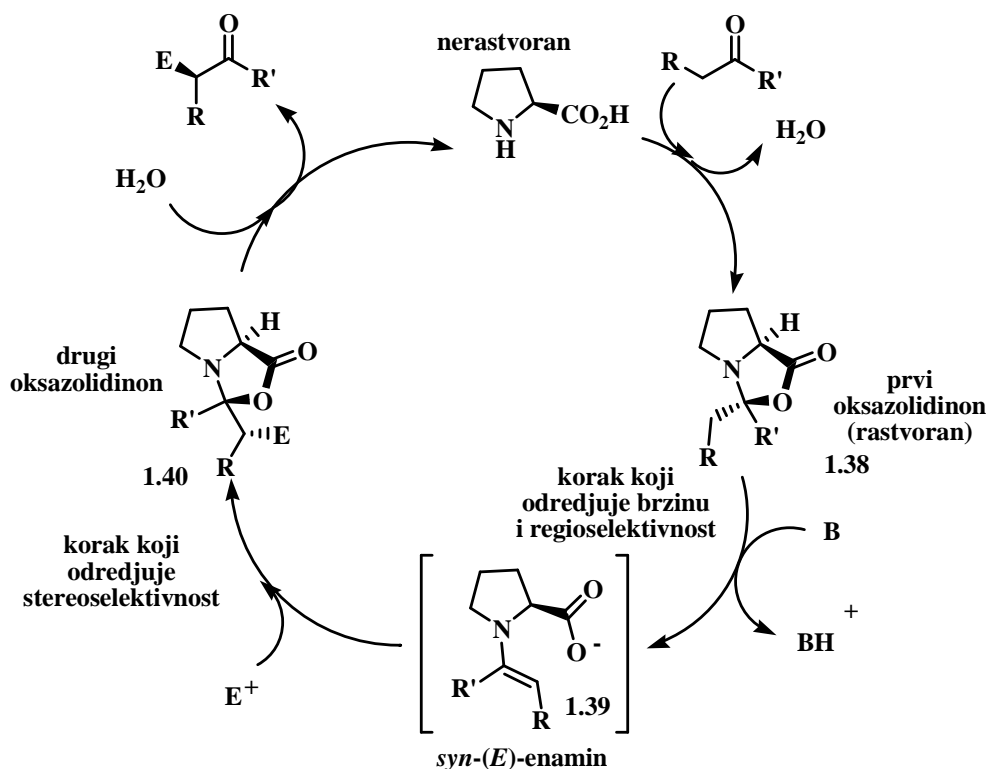


**Shema 1.13** Blackmond-ov mehanizam prolinom katalizovane  $\alpha$ -aminooksilacije aldehida.

Seebach sa saradnicima 2007 g, predlaže alternativu „standardnom“ enaminskom mehanizmu opisanom u **shemi 1.11**, gde umesto enamina ključnu ulogu igra oksazolidinon izveden iz prolina (**shema 1.14**).<sup>73b</sup> U ovom mehanizmu, uz pretpostavku da se odvija u organskom rastvaraču, inicijalno se formira oksazolidinon **1.38** reakcijom između prolina i



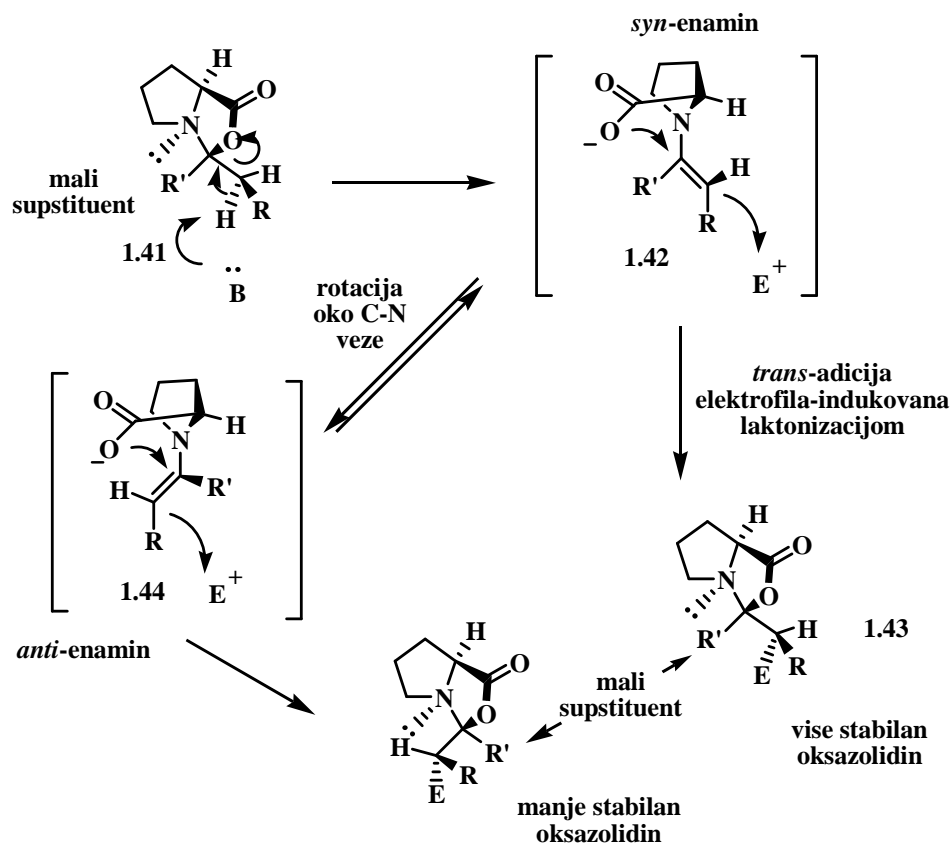
karbonilnog jedinjenja. Ovo je praćeno sporom transformacijom oksazolidinona u nestabilni intermedijereri enamin karboksilat **1.39**,  $\beta$ -eliminacijom pomoću baze. U sledećem koraku, koji je ključan za stereoselektivnost reakcije, dolazi do *trans* adicija elektrofila na dvostruku vezu enamina pri čemu nastaje drugi oksazolidinon **1.40**. Na kraju hidrolizom oksazolidinona se regeneriše prolin i dobija  $\alpha$ -funkcionalizovano karbonilno jedinjenje.



**Shema 1.14** Seebach-ov oksazolidinski mehanizam prolin katalize.

Ovaj model uspešno predviđa da će u slučaju nesimetričnog ketona manji supstituent ( $R'$ ) biti smešten u sterno zaklonjeniju konkavnu stranu bicikličnog oksazolidinonskog intermedijera **1.41**, tako da je formiranje enamin-karboksilata **1.42** visoko regioselektivno (**shema 1.15**). Eliminacija se odvija sa većeg supstituenta na konveksnoj strani (ako se koristi aldehid, atom vodonika kao manji se nalazi u konkavnoj strani oksazolidinona). Enamin-karboksilat **1.42** koji se dobije nalazi se u *syn*-konformaciji i zatim dolazi do *trans* adicije elektrofila, pri čemu nastaje oksazolidinon **1.43** sa najmanjim karbonilnim supstutentom na konkavnoj strani. Ovaj oksazolidinon (čijom hidrolizom se oslobađa proizvod koji je i eksperimentalno potvrđen kao

glavni) je stabilniji od onog koji bi nastao iz *anti*-konformera enamin-karboksilata **1.44** (shema **1.15**).

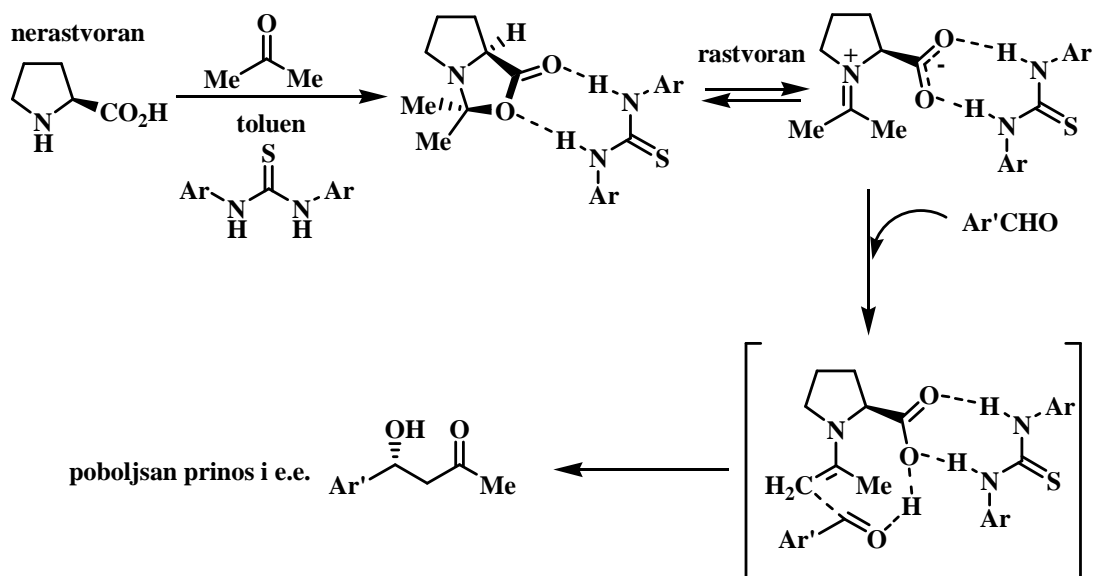


**Shema 1.15** Regio- i stereoselektivnost prolinom katalizovane α-elektrofilne supstitucije na nesimetričnom ketonu, prema Seebach-ovom modelu.

Formiranje Seebach-ovog oksazolidinona umesto enaminskog ili iminijum-jonskog intermedijera, iz ketona i prolina u DMSO-u opisao je List, ali on je zaključio da je to „parazitska“ ravnoteža koja dovodi do neproduktivnog intermedijera.<sup>73c</sup> S druge strane, oksazolidinonski produkt u reakciji prolin-katalizovane α-aminacije propanala sa dietil-azadikarboksilatima bio je izolovan i pokazao se kao katalitički kompetentna vrsta.<sup>74</sup> Seebach je pokazao da su ovi prolinski derivati oksazolidinona mnogo rastvorljiviji u organskim rastvaračima nego sam prolin.<sup>59</sup>

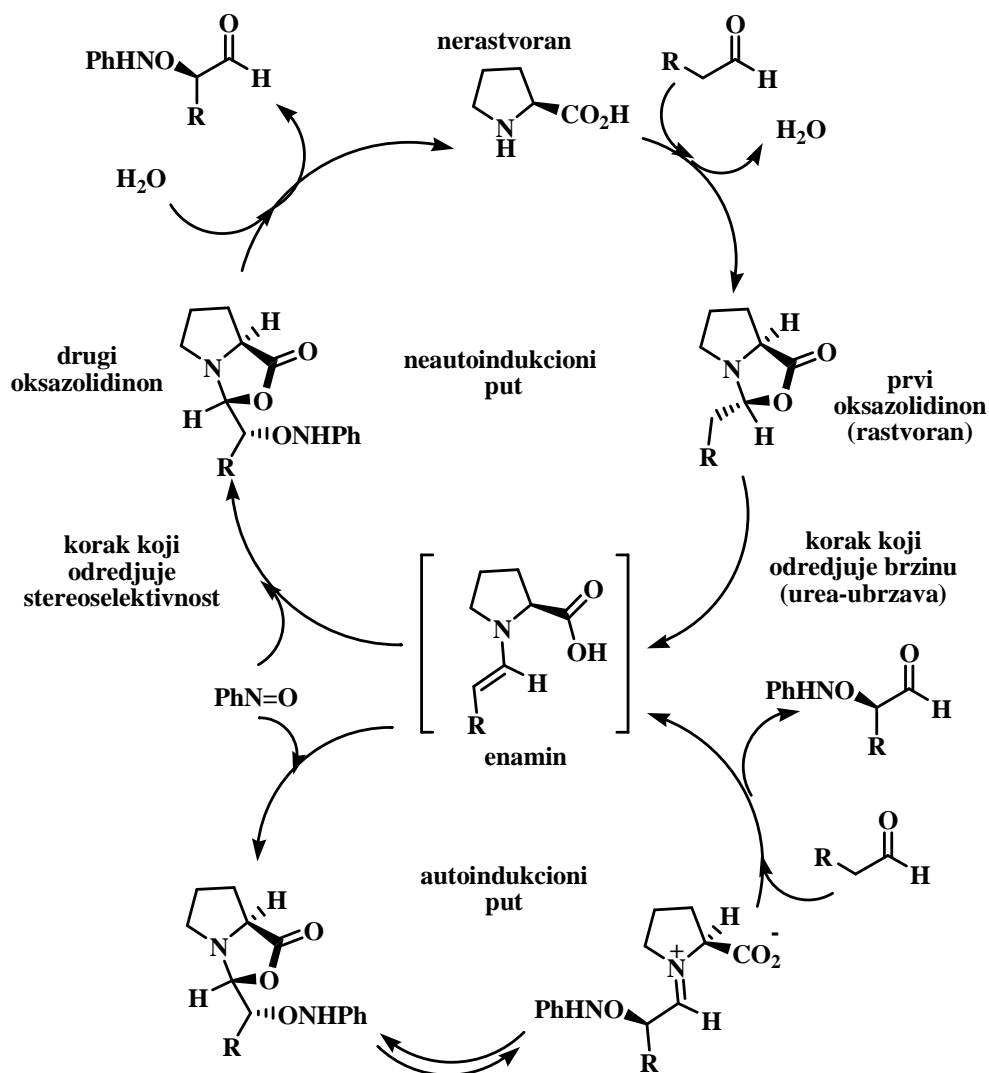
Moyano, Rios i saradnici su pokazali blagotvorno dejstvo vodoničnih veza na prolinom katalizovanu aldolnu reakciju u nepolarnim rastvaračima.<sup>75,76</sup> Uticaj je dvostruk, kako na olakšano rastvaranje prolina koji gradi oksazolidinon sa ketonom, tako i na stabilizaciju

iminijum-karboksilat cviter jona, koji je direktan prekursor reaktivnog enaminskog intermedijera (shema 1.16).<sup>77</sup>



**Shema 1.16** Aldolna reakcija u nepolarnom rastvaraču katalizovana prolinom uz dodatak tiouree.

McQuade sa saradnicima je ustanovio da se brzina prolinom katalizovane  $\alpha$ -aminoksilacije aldehida u hloroformu ili etil-acetatu značajno povećava prisustvom bifunkcionalne uree.<sup>78</sup> Ovaj efekat nije zabeležen kada je katalizator 2-pirolidin-tetrazol koji ne može formirati oksazolidinon. NMR studije su pokazale da je uloga uree da ubrzava formiranje enamina interakcijom sa oksazolidinonskim intermedijerom. Štaviše, kinetičke analize su pokazale da su autoinduktivni efekti koje je ranije otkrio Blackmond potisnuti prisustvom uree.<sup>73a</sup> Ovi rezultati su podrška Blackmond-ovoj autoindukcionoj hipotezi (shema 1.13), gde autori ukazuju na koegzistenciju dva reakciona puta (shema 1.17). U odsustvu uree, generisanje enamina iz oksazolidinona je sporo, i dolazi do autoindukcije (detaljno objašnjeno na shemi 1.13). Kada je urea prisutna brzina generisanja enamina je povećana i „standardni” neindukcioni put je favorizovan.



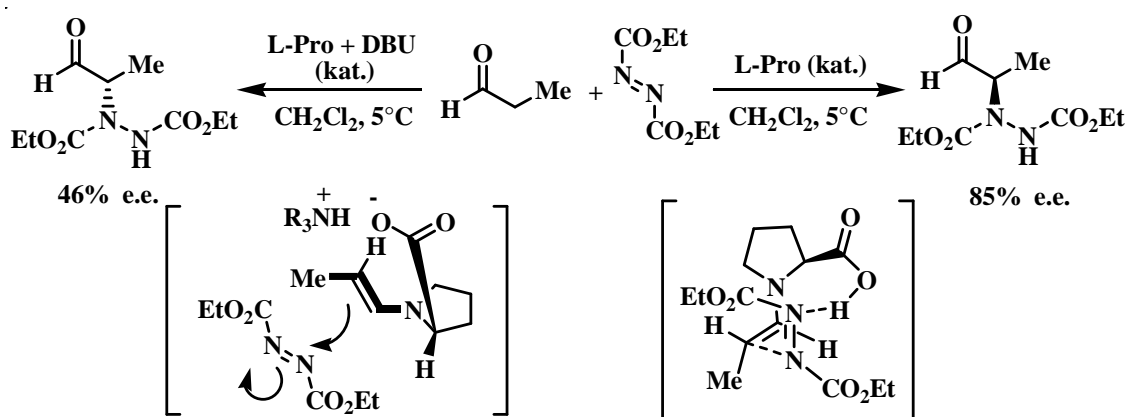
**Shema 1.17** McQuade-ovi spojeni putevi Seebach-ove i Blackmond-ove prolin-katalize.

Dominguez sa saradnicima je eksperimentalno proučavao uticaj organokatalizatora na ishod aldolne reakcije između acetona i izobutiraldehida.<sup>79</sup> Sa organokatalizatorima koji su u stanju da formiraju biciklične oksazolidinone (prolin i prolinol) kao proizvod se uglavnom dobija aldol. Dok organokatalizatori koji nisu u stanju da formiraju oksazolidin (pirolidin, O-metil prolinol i prolin *terc*-butil estar) daju nešto više aldolnog u odnosu na  $\alpha,\beta$ -nezasićeni proizvod. Ukratko većina eksperimentalnih dokaza ukazuje na jasnu katalitičku ulogu oksazolidinskog intermedijera u prolin-katalizovanim reakcijama. Međutim treba istaći da se iz DFT proračuna prolin-katalizovane aldolne kondenzacije propanala, u kojim su upoređeni enaminski Houk-List-ov i oksazolidinski mehanizam, zaključeno da Seebach-ov model nije adekvatan za

racionalizaciju stereohemijskog ishoda reakcije. On predviđa formiranje aldola koji je *sin* diastereoizomer.<sup>80</sup>

Blackmond, Armstrong i saradnici su ispitivali uticaj baze na prolinom katalizovanu  $\alpha$ -aminaciju propanala.<sup>81</sup> U prisustvu 0,9 moljskih ekvivalenata DBU-a u odnosu na prolin, kinetika reakcije je izmenjena, što ukazuje na odsustvo procesa autoindukcije. Štaviše prisustvo DBU-a indukuje promenu apsolutne konfiguracije glavnog proizvoda od e.e. 85% (*R*) do 46% (*S*) (**shema 1.18**).

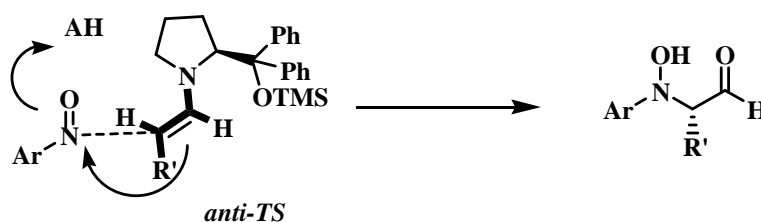
Ova inverzija konfiguracije se objašnjava uticajem tercijarnog amina kao aditiva na mehanizam reakcije koji se više ne odvija po List-Houk-ovom modelu. Moguće prelazno stanje može biti kompatibilno ili sa sternim modelom (**slika 1.9b**), ili može doći do *trans* adicije elektrofila (**shema 1.14**) kao što je predložio Seebach.<sup>59</sup> Teorijske<sup>82</sup> i NMR<sup>83</sup> studije daju podršku sternom uticaju karboksilatne grupe u prisustvu baze, koja usmerava elektrofil na suprotnu stranu u odnosu na List-Houk-ov model što je prikazano na **shemi 1.18**



**Shema 1.18** Promena enantioselektivnosti kod prolinom katalizovane  $\alpha$ -aminacije aldehida indukovana tercijarnim aminom.

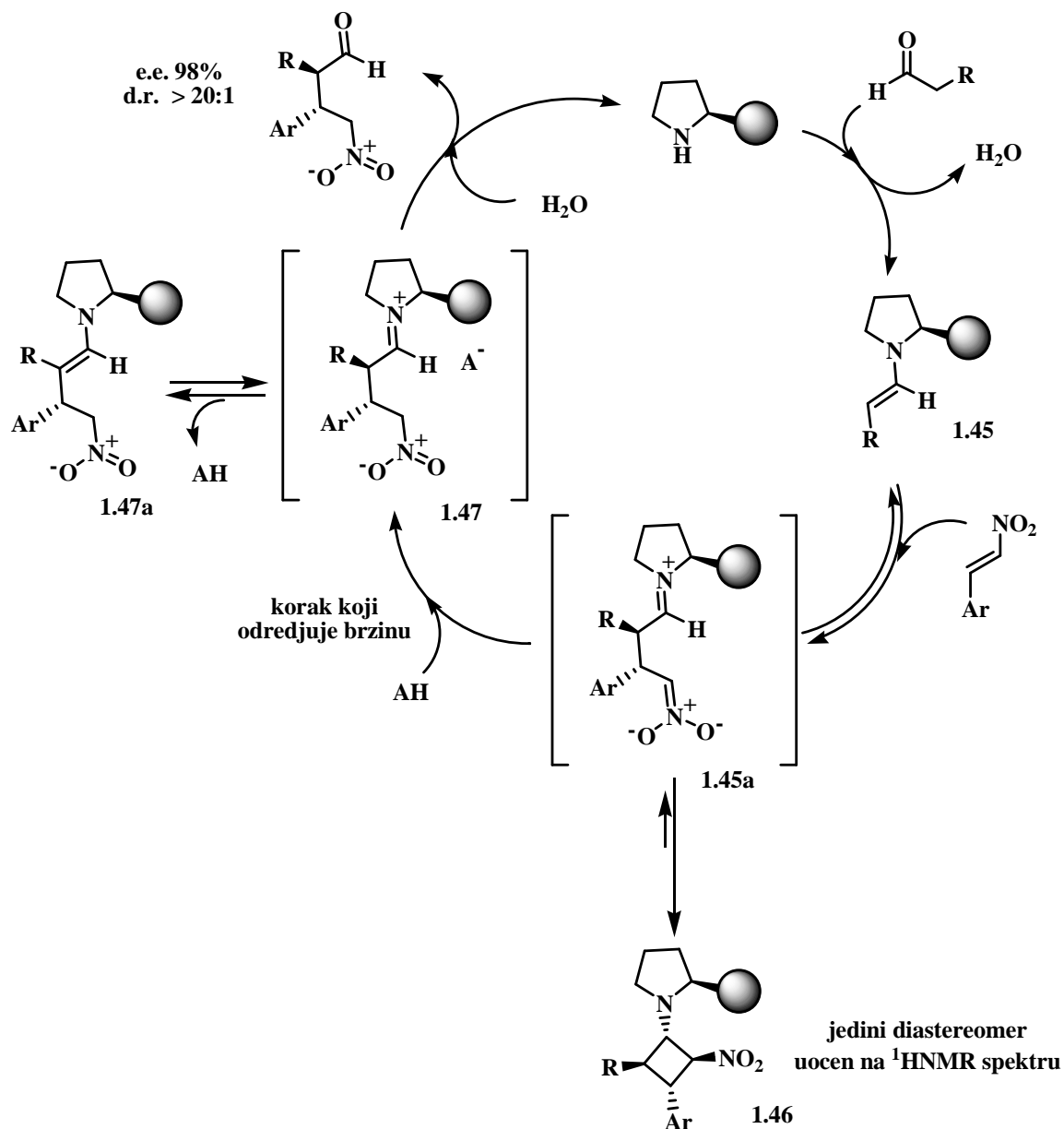
### 1.3.1.3. Diarilprolinol-etri u enaminskom katalitičkom ciklusu

Silil-etri diaril prolinola su veoma efikasni organokatalizatori, nezavisno su ih otkrili Hayashi i Jørgensen 2005 g.<sup>50</sup> Uloga ovih katalizatora je formiranje enamina ili iminijum jona u katalitičkom ciklusu, pri čemu aktiviraju karbonilna jedinjenja za napad elektrofila ili nukleofila. Stereohemijski ishod elektrofilne  $\alpha$ -funkcionalizacije aldehida, katalizovane difenilprolinoltrimetilsilil-etrom je suprotan onome koji se dobija sa prolinom, prolinamidom i srodnim katalizatorima iste apsolutne konfiguracije. Ovo se može objasniti pomoću „sternog modela” (slika 1.9.b). U nekim slučajevima se i tok reakcije drastično menja. Stoga kada se nitrozo aldolna reakcija aldehida vrši u prisustvu diarilprolinol trimetilsililetra kao katalizatora, mogućnost prenosa vodonika sa karboksilatne grupe na atom azota nitrozobenzena se gubi, i elektrofilni napad na enamin vrši atom azota, dajući proizvod  $\alpha$ -oksiaminacije (slika 1.17).<sup>84</sup>



Slika 1.17 Prelazno stanje difenilprolinoltrimetilsilil-etrom katalizovane  $\alpha$ -oksiaminacije aldehida.

Konformacije enamina izvedenih iz prolinola, diarilprolinola, prolinoletara, diarilprolinoletara, i njihovi hiralni imidazolidinoni su eksperimentalno proučavani NMR-om.<sup>85</sup> Ove studije su pokazale da sterno zahtevni enamini diarilprolinola i diarilprolinol-etara postoje isključivo u *anti-(E)*-konformaciji, dok se prolinoli i prolinoletri u maloj količini nalaze i u manje stabilnoj *sin-(E)*-konformaciji.<sup>85a</sup> U slučaju enamina izvedenog iz 2,2,3-trimetil-5-benzil-1,3-imidazolidin-4-ona i 3-fenilpropanala detektovan je samo *anti-(E)*-konformer na NMR-u.<sup>85b</sup>



**Shema 1.19** Revidiran mehanizam diarilprolinol-etar-katalizovane Michael-ove adicije aldehida na  $\beta$ -nitrostiren.

Nezavisne kinetičke i *in situ* NMR studije sprovedene od strane Seebach-a, Hayashi-a i saradnika<sup>86</sup> i Blackmond-a i saradnika<sup>87</sup> na O-trimetilsilildifenilprolinolom katalizovanoj Michael-ovoj adiciji aldehida na  $\beta$ -nitrostiren dovele su do detekcije aminonitrociklobutanskog intermedijera **1.46**. Na osnovu ovih studija, predložen je katalitički ciklus kao alternativa onom koji je opisan u **shemi 1.11**. Najpre dolazi do kondenzacije katalizatora i aldehida pri čemu

nastaje enamin **1.45** koji reaguje sa nitroalkenom dajući cviterjonski intermedijer **1.45a** (**shema 1.19**). Dalje se intermedijer **1.45a** može ciklizovati u ciklobutanski derivat **1.46**, ili se protonuje do iminijum jona **1.47**. Na kraju se iminijum jon može deprotonovati do enamina **1.47a** ili hidrolizovati do konačnog proizvoda Michael-ove adicije pri čemu se regeneriše organokatalizator. Kako je prikazano u **shemi 1.19**, korak koji određuje brzinu nije formiranje enamina **1.45** ni elektrofilni napad na enamin, već konverzija ciklobutanskog intermedijera **1.46** u proizvod Michael-ove adicije. Vicario sa saradnicima je izolovao ove ciklobutanske intermedijere formiranjem poluacetalu koristeći  $\alpha$ -hidroksimetil- $\alpha$ -nitroalken kao Michael-ov acceptor.<sup>88</sup>

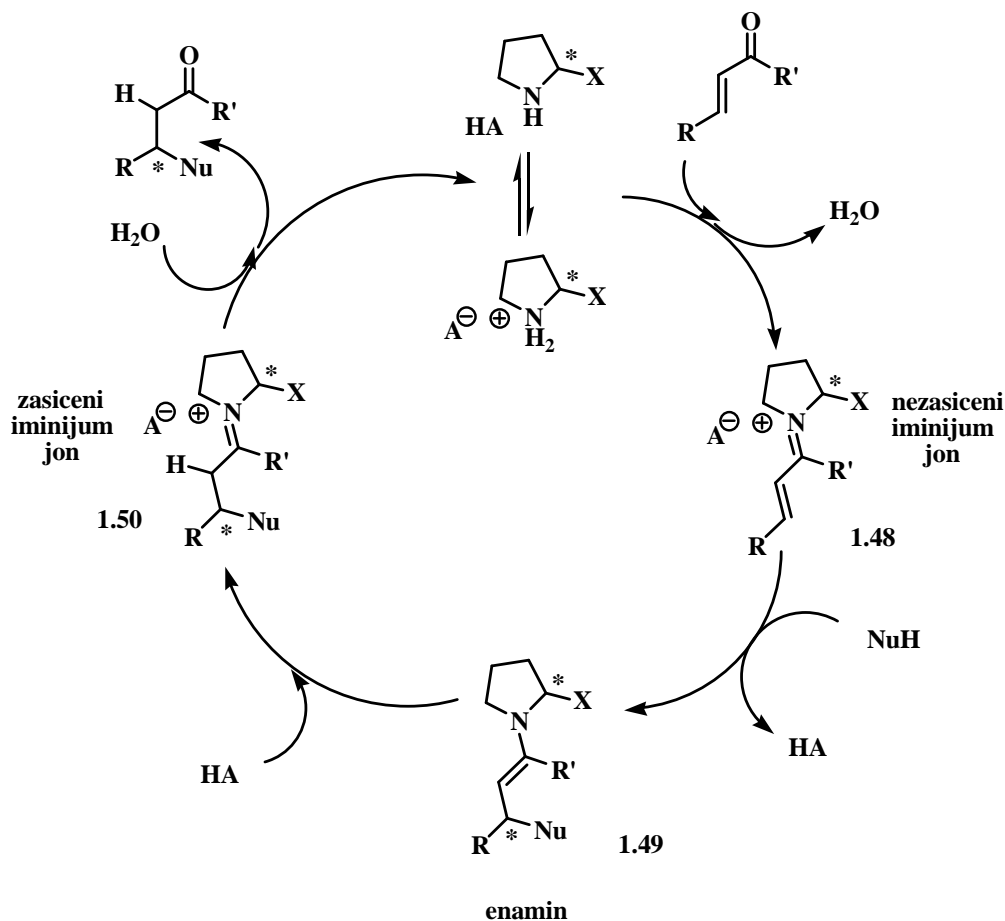
U ovom mehanističkom scenariju, enantioselektivnost reakcije ne zavisi od različite energije aktivacije za elektrofilni napad na dve diastereotopne strane enaminskog intermedijera **1.46**, već po Curtin–Hammett-ovom principu od relativne stabilnosti i reaktivnosti diastereomernih intermedijera (ciklobutan **1.46** i enaminski Michael-ov adukt **1.47a**) u katalitičkom ciklusu.<sup>87, 89</sup> Mehanistička studija  $\alpha$ -hlorovanja aldehida sa N-hlorsukcinimidom katalizovana sa silil-etrom diaril prolinola, takođe sugeriše da stereohemijski ishod ove reakcije ne određuje napad elektrofila na enamin, već je povezan sa relativnom stabilnošću i reaktivnošću diastereomernih 1,2 adicionih proizvoda što dovodi do iminijumskog intermedijera.<sup>89</sup>

### 1.3.1.4. Formiranje iminijum jona u katalitičkom ciklusu

Pored procesa u kojima dolazi do formiranja enamina, u organokatalizi veoma su zastupljene i reakcije u kojima dolazi do građenja iminijum jona u katalitičkom ciklusu. Početni radovi u ovoj oblasti bili su cikloadicija<sup>90</sup>, i Michael-ova adicija<sup>91</sup> dok je danas iminijumski katalitički ciklus generalno strategija za asimetričnu adiciju nukleofila u  $\beta$ -položaj  $\alpha,\beta$ -nezasićenih karbonilnih jedinjenja. Standardni katalitički ciklus za hiralnu prolinom katalizovanu  $\beta$ -funkcionalizaciju  $\alpha,\beta$ -nezasićenih aldehida i ketona je prikazan na **shemi 1.20**. Mehanizam započinje kiselo promovisanom kondenzacijom aldehida/ketona sa aminom i dobijamo nezasićeni iminijum jon **1.48**, koji je elektrofilniji od početnog nezasićenog karbonila. Zatim dolazi do reakcije ovog reaktivnog intermedijera sa nukleofilom u  $\beta$ -položaju, što dovodi do nastanka  $\beta$ -funkcionalizovanog enamina **1.49** koji je u ravnoteži sa iminijum jonom **1.50**.

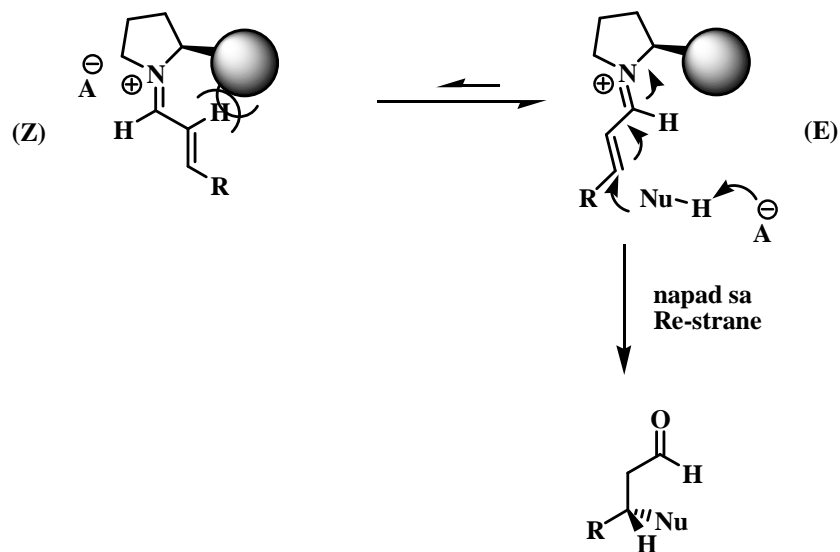


Njegovom hidrolizom dobijamo proizvod, i hiralnu amonijumovu so koja opet ulazi u katalitički ciklus.



**Shema 1.20** Opšti mehanizam asimetrične  $\beta$ -funkcionalizacije  $\alpha,\beta$ -nezasićenih karbonilnih jedinjenja katalizovan prolinom.

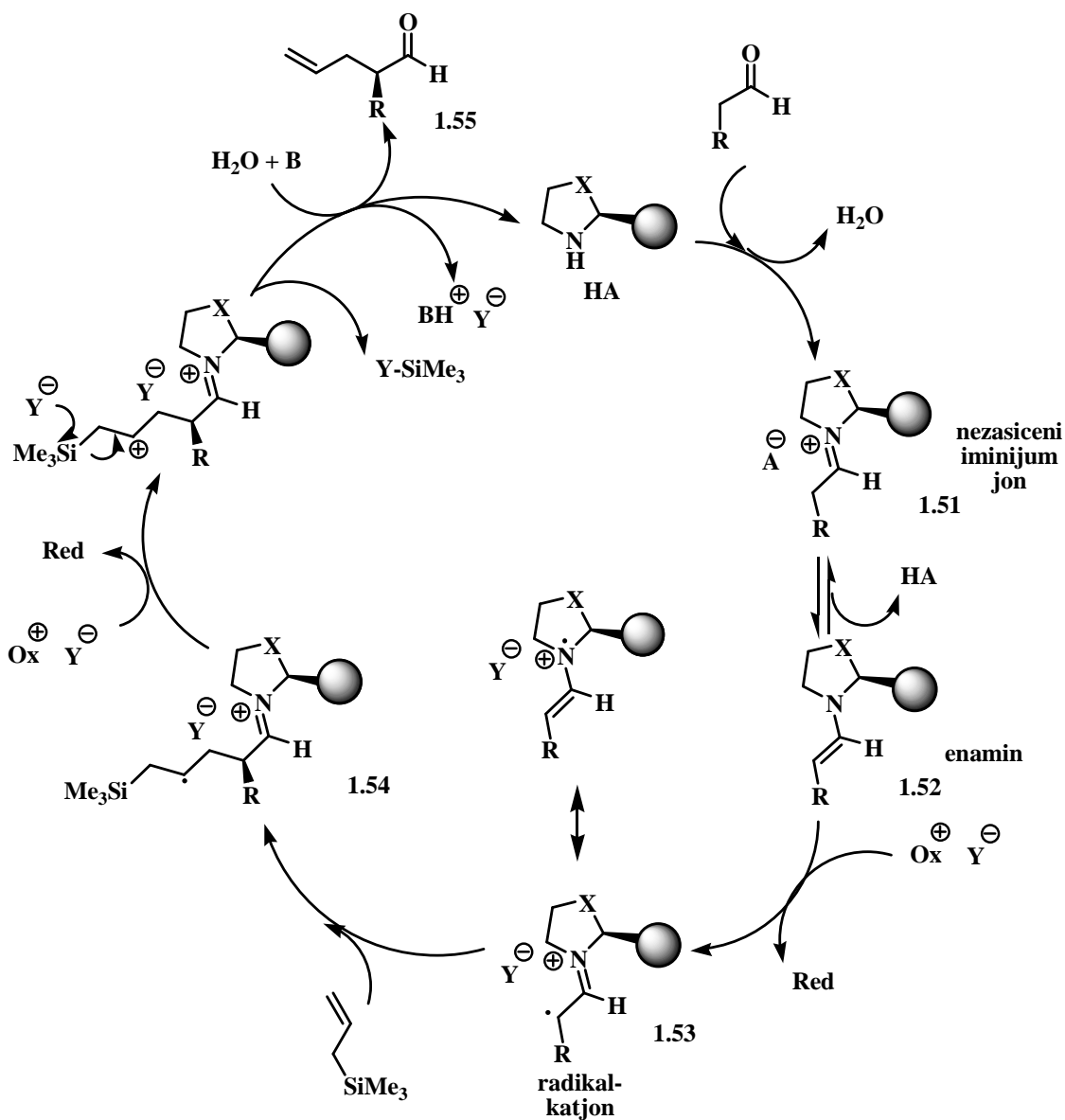
Hiralni prolini koji poseduju grupu koja je donor vodonične veze mogu se koristiti u iminijum katalizi<sup>92</sup>, ali se obično najbolji rezultati postižu sa katalizatorima koji su supstituisani stereo zahtevnim grupama. U ovom slučaju stereochemija proizvoda se obično može predvideti iz prelaznog stanja prikazanog na **slici 1.18**, koja podrazumeva napad nukleofila sa suprotne strane od stereo glomaznog amskog supstituenta i to na energetski favorizovaniji (*E*)-konformer nezasićenog iminijum jona.<sup>93</sup>



Slika 1.18 Stereohemijski ishod aminom katalizovane Michael-ove adicije na enal.

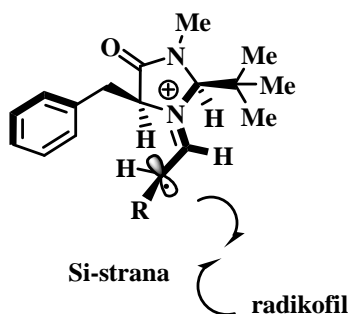
### 1.3.1.5. Redoks kataliza

Pod redoks katalizom do sada podrazumevamo dva moguća katalitička procesa: SOMO (*singly occupied molecular orbital*) i fotoredoks katalizu. SOMO kataliza je alternativni put za asimetričnu  $\alpha$ -funkcionalizaciju karbonila sa radikofilima koju je otkrio MacMillan sa saradnicima 2007 g.<sup>94</sup> Osnova ovog koncepta je da se u prisustvu pogodnog oksidanta iz imidazolidinskog enamina transferom jednog elektrona može dobiti radikal-katjon **1.53**, koji dalje može reagovati sa radikofilom. Selektivna oksidacija enamina **1.52** je moguća jer je njegov jonizacioni potencijal ( $\sim 7.2$  eV) mnogo niži od polaznog aldehida ( $\sim 9.8$  eV) i od imidazolidinona ( $\sim 8.8$  eV). Mehanizam alkilovanja prikazan na **shemi 1.21** je jedan od prvih primera ove vrste. Kondenzacijom sekundarnog aaminskog katalizatora i aldehida/ketona dobija se prvo iminijum jon **1.51**, a zatim enamini **1.52**. U prisustvu blagog oksidacionog sredstva (obično prelaznog metala poput cerijum (IV)), enamini se prevode u iminijum katjon radikal **1.53**, koji onda reaguje sa radikofilom (u ovom slučaju alil-silanom) i formira novi katjon radikalski intermedijer **1.54**. Nakon oksidacije ovog intermedijera i hidrolize oslobađa se  $\alpha$ -funkcionalizovani karbonil **1.55** i katalizator. Pri oksidaciji su utrošena dva elektrona kao i dva ekvivalenta baze.



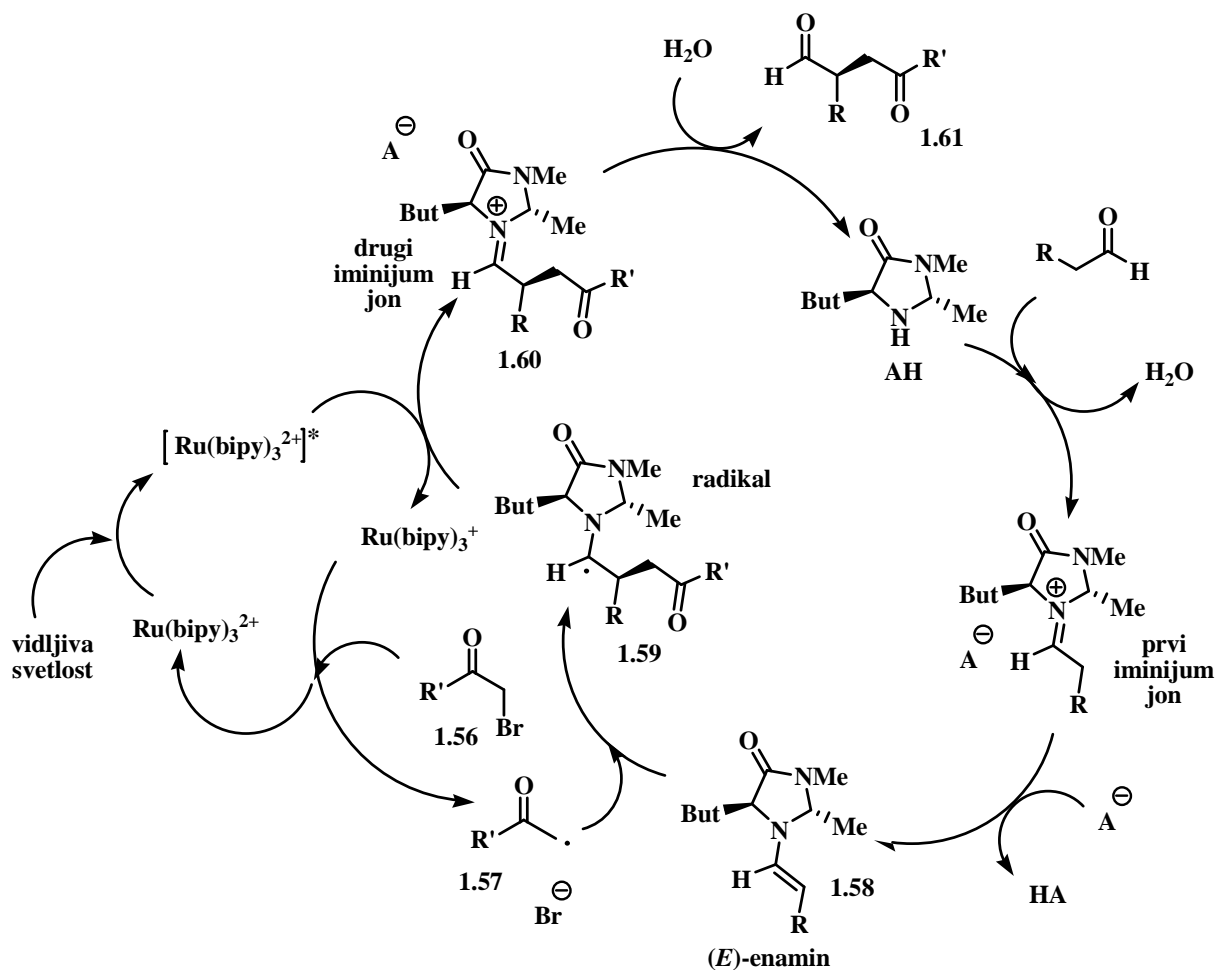
Shema 1.21 Mehanizam asimetrične SOMO katalize.

Teoretskim proračunima je utvrđeno da se u intermedijeru pozitivno naelektrisanje uglavnom nalazi na azotu, a nespareni elektron na  $\alpha$ -ugljeniku, što je i prikazano u **shemi 1.21**.<sup>95</sup> Stereohemijski aspekt reakcije objašnjen je na prelaznom stanju (**slika 1.19**) u kome benzil grupa na C5 imidazolidinona blokira *Re*-stranu za napad radikofila, pa se reakcija odvija preko *Si*-strane.<sup>96</sup>



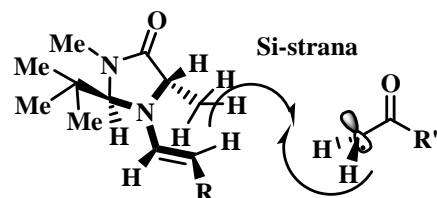
**Slika 1.19** MacMillan-ov model prelaznog stanja SOMO katalize.

Pored pomenutog načina za izvođenje redoks organokatalitičkih reakcija moguće je i inkorporiranje fotosenzitivnih kompleksa u organokatalitički ciklus. Sposobnost nekih jedinjenja kao što je rutenijum(II) tris(bipiridil) kompleks ( $\text{Ru}(\text{bipy})_3^{2+}$ ), da absorbuje vidljivu svetlost pri čemu se dobija kinetički relativno stabilna ekscitovana vrsta sa poboljšanim redoks osobinama, omogućuje njihovu primenu u fotoredoks katalizi. Spajanje fotoredoks katalize i asimetrične organokatalize prvi su realizovali MacMillan i Nicewicz 2008 g.<sup>97</sup> Početna studija je posvećena imidazolidinon katalizovanoj  $\alpha$ -funkcionalizaciji aldehida sa  $\alpha$ -brom ketonom i estrom (**shema 1.22**). Kao što je ranije objašnjeno kondenzacijom aldehida sa organokatalizatorom nastaje prvi iminijum jon, čijim se deprotonovanjem dobija nukleofilni enamin **1.58**. Rutenijum (I) u obliku  $\text{Ru}(\text{bipy})_3^+$  je jako redukciono sredstvo ( $E_{\text{red}} = -1.35 \text{ V}$ ), i predaje jedan elektron  $\alpha$ -bromkarbonilu **1.56** pri čemu se dobija bromidni anjon, elektrofilni  $\alpha$ -acil radikal **1.57** i polazni  $\text{Ru}(\text{bipy})_3^{2+}$ . Zatim acil radikal reaguje sa enaminom **1.58**, dobija se novi radikal **1.59** koji se oksiduje sa  $\text{Ru}(\text{bipy})_3^{2+}$  ( $E_{\text{red}} = +0.67 \text{ V}$ ), stvarajući iminijum katjon **1.60** i regeneriše  $\text{Ru}(\text{bipy})_3^+$ . Nakon hidrolize iminijum jon daje  $\alpha$ -acilovani aldehyd **1.61** i katalizator. U slučaju benzilbromida je potrebno jače redukciono sredstvo, kao što je  $\text{Ir}(\text{ppy})_3^{3+}$  čije ekscitovano stanje ima redukcionu potencijal  $-1.73 \text{ V}$ .<sup>98</sup>



Shema 1.22 Mehanizam fotoredoks organokatalize.

Sterehemiju reakcije diktira napad elektrofilnog radikala sa manje zaštićene Si-strane enamina koji ima (*E*) konfiguraciju (slika 1.20).



Slika 1.20 Sterehemija fotoredoks organokatalitičke reakcije  $\alpha$ -acilovanja aldehida.

### 1.3.2. Nekovalentna organokataliza

Hiralni katalizatori sa kiselim vodonicima koji stupaju u interakciju sa supstratima koji sadrže bazne funkcionalne grupe su u stanju da katalizuju veliki broj reakcija, i veoma su korisni u organokatalizi.<sup>99</sup> U zavisnosti od stepena prenosa protona u prelaznom stanju može doći do stvaranja vodonične veze (kada je vodonik još kovalentno vezan za katalizator), potpunog transfera protona sa katalizatora na supstrat (Brønsted-ova kiselina) i više mogućih prelaznih stanja (**tabela 1.6**).<sup>100</sup>

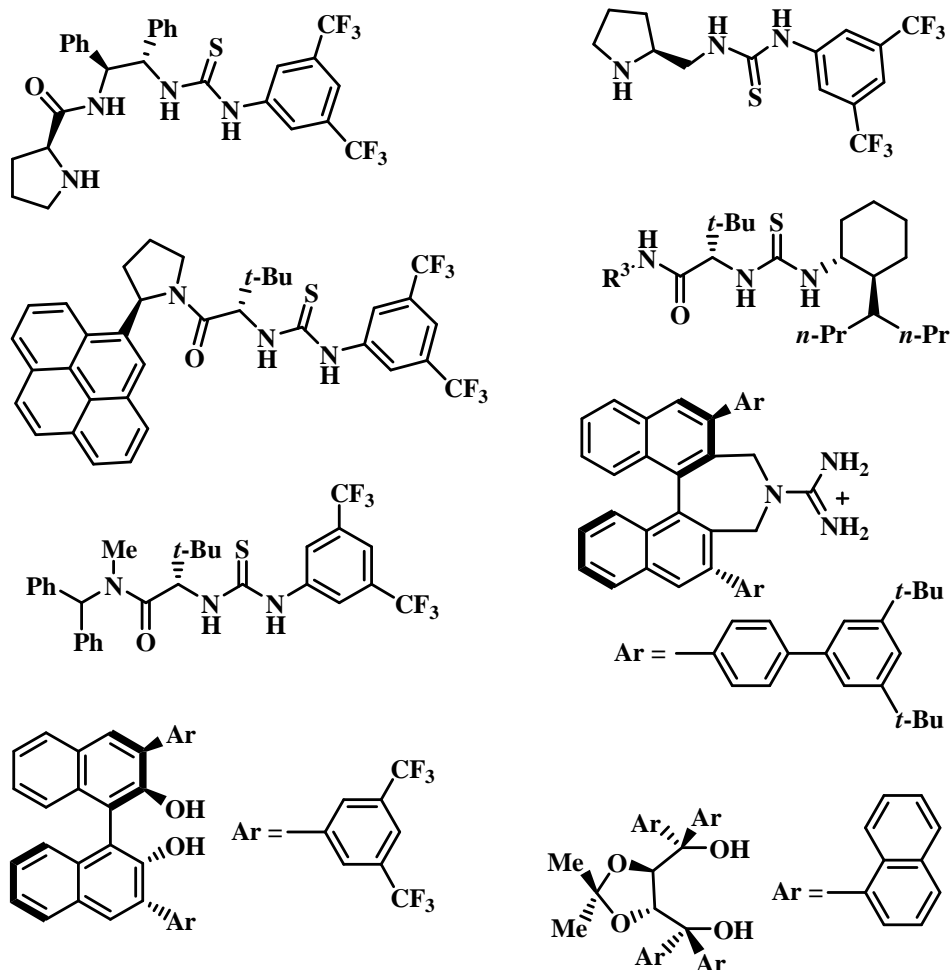
**Tabela 1.6** Vrste vodoničnih veza.

A-H-----B	A-H----B	A---H---B	A-----BH
slaba vodonična veza	umerena vodonična veza	jaka vodonična veza	jonska veza
dužina veze >2.2 Å	1.5-2.2 Å	1.2-1.5 Å	
energija veze < 4 kcal mol <sup>-1</sup>	4–15 kcal mol <sup>-1</sup>	15-40 kcal mol <sup>-1</sup>	

#### 1.3.2.1. Vodonične veze u organokatalizi

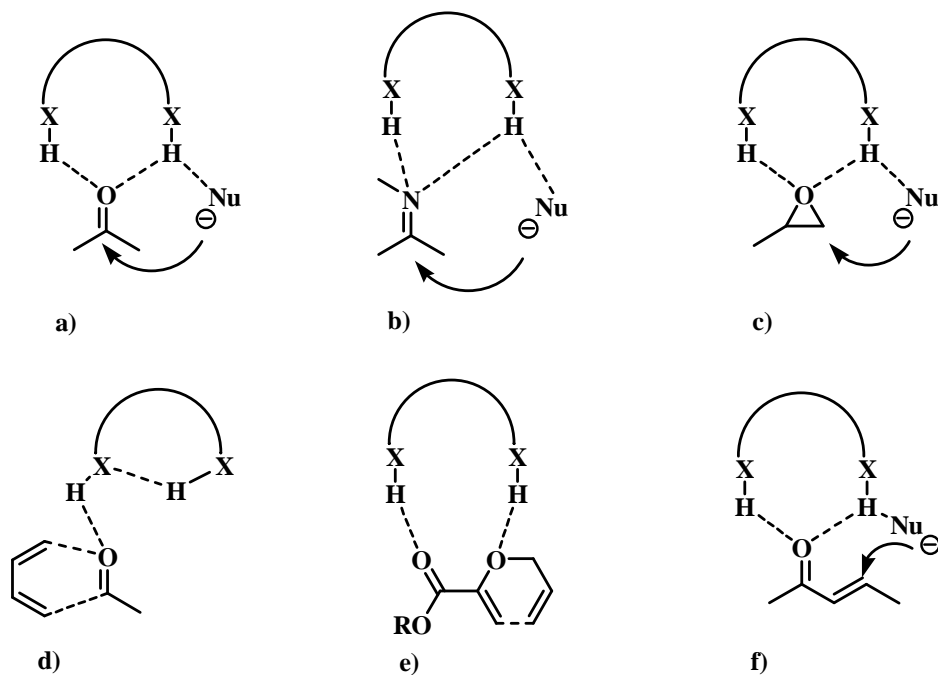
Mogućnost da vodonična veza ubrzava organske reakcije prvi put je uočio Wassermann 1942 g. katalizujući Diels–Alder-ovu reakciju pomoću fenola i karboksilnih kiselina.<sup>101</sup> Pun potencijal ove katalize u asimetričnim sintezama nije realizovan sve do 1998 g. kada su Sigman i Jacobsen opisali korišćenje peptid-tiourea katalizatora u Strecker-ovoj reakciji.<sup>102</sup> Danas je u ovoj oblasti u upotrebi veliki broj različitih katalizatora, koji imaju visoku efikasnost u stereoselektivnim reakcijama. Neki od njih u svojoj strukturi poseduju i prolinski deo pored drugih funkcionalnih grupa koje mogu graditi vodonične veze. Najviše se koriste hiralni urea i tiourea katalizatori, kao i amidinijum ili guanidinijum soli, i hiralni dioli (TADDOL i binaftol derivati). Odabrani primeri koji su široko primenjivani u ovom tipu katalize su prikazani na **slici 1.21**. Derivati tiouree su su bile predmet proučavanja i ove doktorske disertacije, ali su generalno veoma korisne u organokatalizi. Tiouree imaju dosta prednosti u odnosu na odgovarajuće derivate uree iz više razloga: a) tiourea je kiselija (oko 6 pKa jedinica), b) tiouree su manje

sklone dimerizaciji zbog niže elektronegativnosti sumpora u poređenju sa kiseonikom i c) tiouree su bolje rastvorne u organskim rastvaračima i lakše se sintetišu.



**Slika 1.21** Odabrani primeri katalizatora koji grade vodonične veze.

Vodonične veze učestvuju u različitim organokatalitičkim transformacijama: a) aktiviranju karbonila<sup>103</sup>, imina<sup>102</sup> i epoksida<sup>104</sup> za nukleofilni napad, b) stabilizacija prelaznog stanja u Diels–Alder-ovoj i hetero-Diels–Alder-ovoj cikloadiciji,<sup>105</sup> c) 1,3 dipolarne cikloadicije,<sup>106</sup> d) Claisen-ovo premeštanje,<sup>107</sup> e) Michael-ove reakcije<sup>108</sup> (**slika 1.22**).



**Slika 1.22** Reakcije kod kojih su supstrati aktivirani vodoničnim vezama: nukleofilna adicija na a) karbonilna jedinjenja, b) imine, c) epoksidge, d) hetero Diels–Alder-ova reakcija, e) Claisen-ovo premeštanje, f) Michael-ove adicije.

## 1.4. Odabrani primeri organokatalitičkih transformacija

Zbog velikog broja reakcija u literaturi koje su urađene organokatalitički, u ovom tekstu će biti prikazane samo reakcije Michael-ove adicije i  $\alpha$ -funkcionalizacije koje su bile predmet proučavanja ove doktorske disertacije.

### 1.4.1. Michael-ova reakcija

Jedan od najvažnijih načina za formiranje ugljenik-ugljenik veze u organskoj hemiji je Michael-ova reakcija, koja pokazuje veliku raznovrsnost i ima značajnu primenu u sintezi. Širok spektar ugljeničnih nukleofila uspešno se koristi u asimetričnim inter- i intramolekulskim reakcijama Michael-ove adicije na različite  $\alpha,\beta$ -nezasićene sisteme.<sup>109,110</sup> Adicija aldehida i ketone na različite Michael-ove akceptore kao što su  $\alpha,\beta$ -nezasićeni ketoni, alkiliden malonati,  $\beta$ -

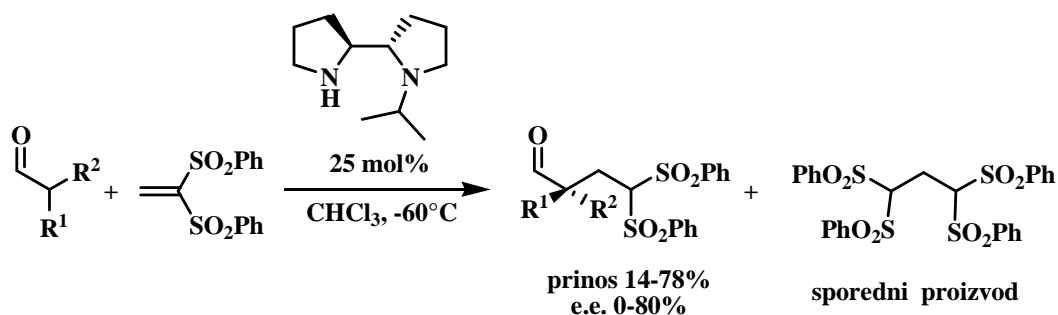


nitrostireni i vinil-sulfoni spadaju u reakcije koje su najviše proučavane. Formiranje enamina u katalitičkom ciklusu je najčešći vid organokatalitičke aktivacije u ovoj reakciji. Ranija istraživanja u ovoj oblasti su uglavnom bila fokusirana na razvoj novih organokatalizatora i korišćenje jednostavnijih supstrata, dok se danas dosta radi i na primeni u sintezi komplikovanijih molekula.

### 1.4.1.1. Adicija aldehida na vinil-sulfon

Veoma jake elektron privlačne osobine sulfona, čine vinil-sulfon idealnim akceptorom u organokatalitičkim enantioselektivnim Michael-ovim reakcijama. S druge strane, sulfonska funkcionalna grupa se može ukloniti na razne načine, pri čemu se dobija širok spektar različitih hiralnih jedinjenja.

Prvu organokatalitičku Michael-ovu adiciju aldehida na vinil-sulfon publikovao je Alexakis 2005 g.<sup>111</sup> Korišćenjem izopropil-supstituisanog bipirolidina (iPBP) kao katalizatora postignuta je enantioselektivnost do 80%. Pored toga što je korišćeno 25 mol % katalizatora, i veliki višak aldehida (10 ekvivalenata), problem u ovoj reakciji je i nastanak sporednog proizvoda dimerizacije sulfona (**shema 1.23**).

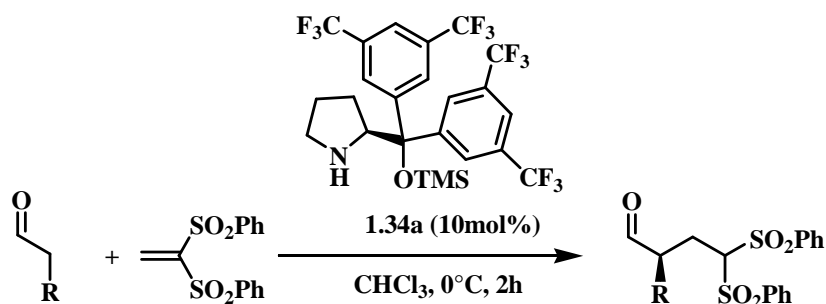


**Shema 1.23** Adicija aldehida na vinil-sulfon.

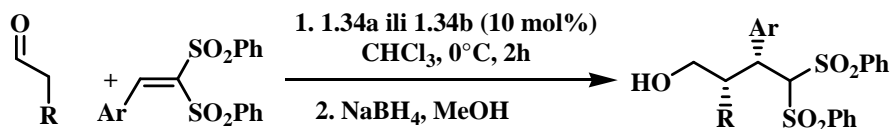
Kasnije su istovremeno objavljeni poboljšani rezultati od strane dve grupe Alexakis-a<sup>112</sup> i Lu-a<sup>113</sup> koji su koristili silil-etar difenilprolinol **1.34b** i trifluormetil-supstituisani difenilprolinol silil-etar **1.34a**, što je prikazano u **tabeli 1.7**. Lu i saradnici su utvrdili da je u odnosu na katalizator **1.34b**, katalizator **1.34a** efikasniji za adicije aldehida na vinil-sulfon dajući  $\gamma$ -bis-

sulfonil aldehida sa odličnim prinosom i enantioselektivnošću. Zanimljivo je da nije primećeno dobijanje sporednog proizvoda prikazanog u **shemi 1.23**. Zhu i Lu su takođe utvrdili da se uspešno mogu primeniti i supstituisani  $\alpha,\beta$ -nezasićeni sulfoni dajući kao proizvode alkohole *sin*-konfiguracije, pri čemu je u reakciji postignuta visoka diastereo- i enantio-selektivnost.

**Tabela 1.7** Michael-ova adicija aldehida na  $\alpha,\beta$ -nezasićeni sulfon katalizovana silil-etar diaril prolinolom.

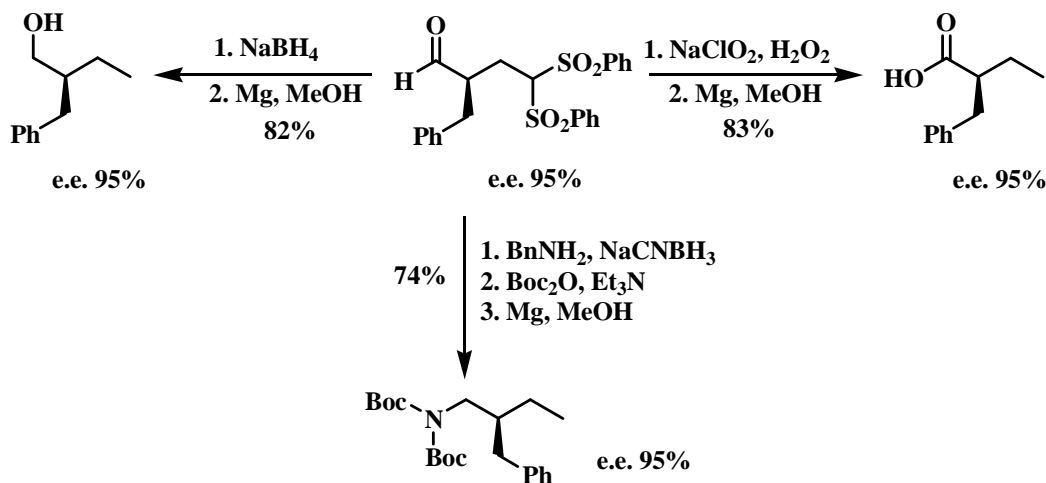


katalizator	R	prinos (%)	e.e. (%)
<b>1.34a</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	94	>99
<b>1.34a</b>	<i>t</i> Bu	93	94
<b>1.34a</b>	Bn	94	95



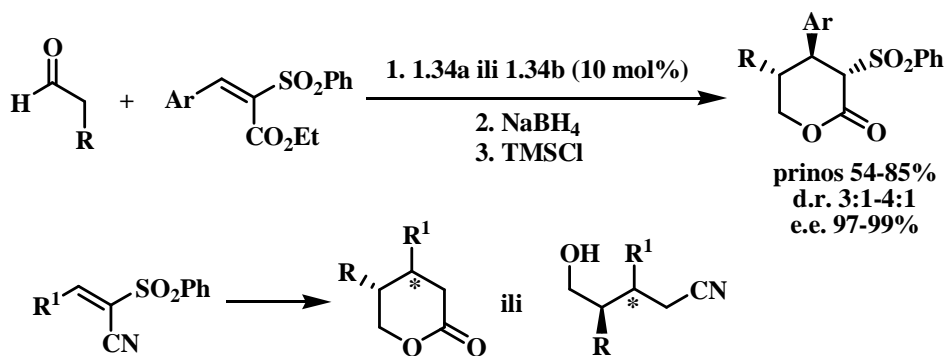
katalizator	R	Ar	prinos (%)	d.r.	e.e. (%)
<b>1.34a</b>	Me	Ph	91	15:1	98
<b>1.34a</b>	Me	<i>p</i> MeOPh	94	10:1	>99
<b>1.34b</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph	94	6:1	99

Aril sulfonska grupa se može ukloniti, pri čemu stereochemija na hirlnim centrima ostaje očuvana, tako da ova reakcija nudi mogućnost i za asimetričnu sintezu  $\alpha$ -alkilovanih aldehida i njihovih derivata (**shema 1.24**).<sup>113</sup> Daljim proučavanjem ove reakcije sintetisana su jedinjenja koja sadrže kvaternerni ugljenikov centar iz  $\alpha,\alpha$ -supstituisanih aldehida koje je uradila ista grupa.<sup>114</sup>



**Shema 1.24** Sinteza  $\alpha$ -alkilovanih aldehida i njihovih derivata.

Supstituisani  $\alpha,\beta$ -nezasićeni monosulfoni sa nekom drugom aktivirajućom grupom kao što su cijano ili estarska se takođe mogu primeniti u Michael-ovim reakcijama sa aldehydima. Palomo je koristio  $\alpha$ -etoksikarbonilvinil-sulfon u reakciji sa aldehydima u prisustvu katalizatora **1.34a** i **1.34b**, nakon redukcije i ciklizacije dobijao je odgovarajuće laktonske proizvode u skoro optički čistom obliku sa umerenom diastereoselektivnošću.<sup>115</sup> Slični rezultati su dobijeni i za  $\alpha$ -cijanovinil-sulfonom (**shema 1.25**).



**Shema 1.25** Michael-ova adicija aldehida sa supstituisanim mono(sulfonom).

I drugi akceptori se dosta koriste u enantioselektivnoj Michael-ovoj adiciji sa aldehydima. Najviše korišćeni su nitroalkeni,<sup>116</sup>  $\alpha,\beta$ -nezasićeni enoni,<sup>117</sup> maleimidi,<sup>118</sup> vinil-fosfonati,<sup>119</sup>

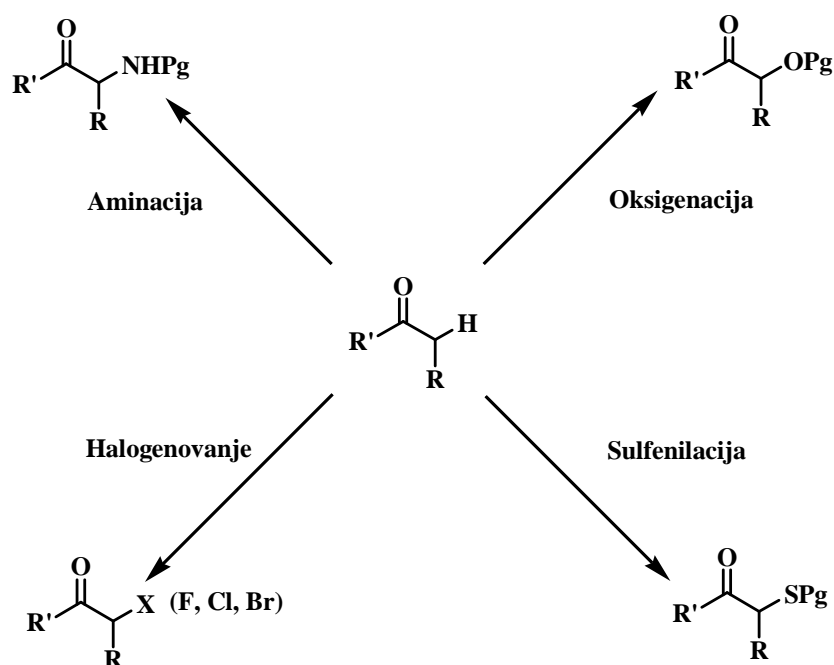
alkiliden malonati,<sup>120</sup> etil-2-(dietoksifosforil) akrilat,<sup>121</sup>  $\alpha$ -keto- $\alpha,\beta$ -nezasićeni estri,<sup>122</sup>  $\gamma$ -keto- $\alpha,\beta$ -nezasićeni estri,<sup>123</sup> i  $\alpha,\beta$ -nezasićeni tioestri<sup>124</sup> (odabrani primeri su prikazani u **tabela 1.8**).

**Tabela 1.8** Enantioselektivna adicija aldehida na različite Michael-ove akceptore.

akceptor	proizvod	kat.	prinos (%)	d.r.	e.e. (%)
		1.34b	54-77	/	92-99
		1.34b	52	/	97
		1.34b	78	5:1	97
		1.34b	80	/	90
		1.34b	96	7:1	97
		1.34b	74	11:1	98
		1.34b	100	7:1	99

## 1.4.2. $\alpha$ -Funkcionalizacija

Organokataliza je našla svoju ulogu i u enantioselektivnim  $\alpha$ -funkcionalizacijama aldehida i ketona. Najčešće transformacije su: aminacije, oksigenacije, halogenovanja i sulfenilacije (**shema 1.26**), pri čemu se dobijaju optički aktivni proizvodi koji mogu imati značajnu primenu. Direktna aktivacija i transformacija C-H veze pored karbonilne grupe u C-X vezu može se odvijati preko različitih mehanizama, zavisno od organokatalizatora koji se primenjuje. Najčešće se koriste sekundarni amini kao katalizatori tako da je mehanizam u najvećem broju slučajeva enaminski.

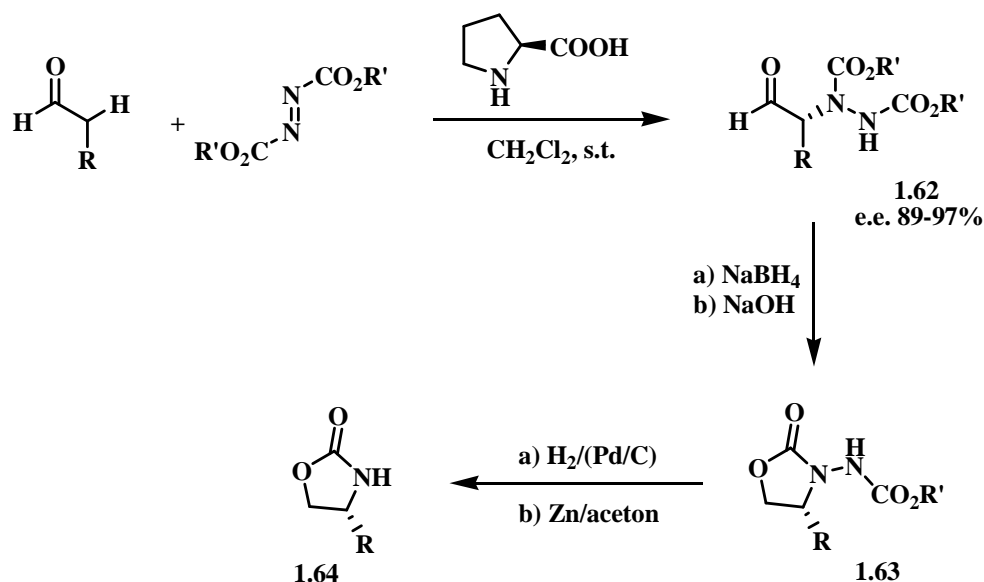


**Shema 1.26**  $\alpha$ -Heteroatom funkcionalizacija karbonilnih jedinjenja.

### 1.4.2.1. $\alpha$ -Aminacija aldehida i ketona

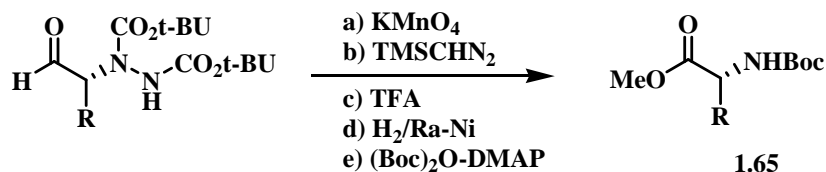
Enantioselektivnim uvođenjem azota u  $\alpha$ -položaj aldehida i ketona mogu se dobiti optički aktivne aminokiseline i aminoalkoholi koji imaju veliki značaj u organskoj hemiji. Reagensi koji se koriste mogu imati azot koji ima elektrofilne ili nukleofilne osobine. Oni koji sadrže azot sa elektrofilnim osobinama i koji se uspešno koriste u ovim reakcijama su azodikarboksilatni estri, tozil i nozil azidi, nitrozobenzeni.

Direktna  $\alpha$ -aminacija aldehida sa azodikarboksilatnom kao elektrofilom može biti katalizovana L-prolinom, pri čemu se dobija  $\alpha$ -hidrazino aldehyd **1.62** (*R*-konfiguracije u umereno dobrom prinosu i odličnom enantioselektivnošću (e.e. 89-97%) (**shema 1.27**).<sup>125</sup>  $\alpha,\alpha$ -Disupstituisani aldehidi se takođe mogu koristiti u ovoj reakciji.<sup>126</sup> Optički aktivni  $\alpha$ -hidrazino aldehydi **1.62** su sklони racemizaciji, pa se redukcijom sa  $\text{NaBH}_4$  prevode u stereohemijski stabilna jedinjenja, koja tretmanom sa  $\text{NaOH}$  ciklizuju i daju N-amino oksazolidinone **1.63**. N-amino grupa u položaju 5 se može transformisati pomoću smeše  $\text{Zn}/\text{aceton}$  pri čemu se dobija oksazolidinon **1.64** (**shema 1.27**).



**Shema 1.27** Direktna enantioselektivna  $\alpha$ -aminacija aldehida katalizovana sa L-prolinom, i dalja transformacija do oksazolidinona.

Optički aktivni  $\alpha$ -hidrazino aldehidi se mogu direktno prevesti u derivate  $\alpha$ -aminokiselina **1.65** u dobrim prinosima, oksidacijom aldehida u karboksilat sa  $\text{KMnO}_4$ , zatim esterifikacijom i redukcijom (**shema 1.28**).<sup>125a</sup>



**Shema 1.28** Prevođenje  $\alpha$ -hidrazino aldehida u derivate  $\alpha$ -aminokiselina.

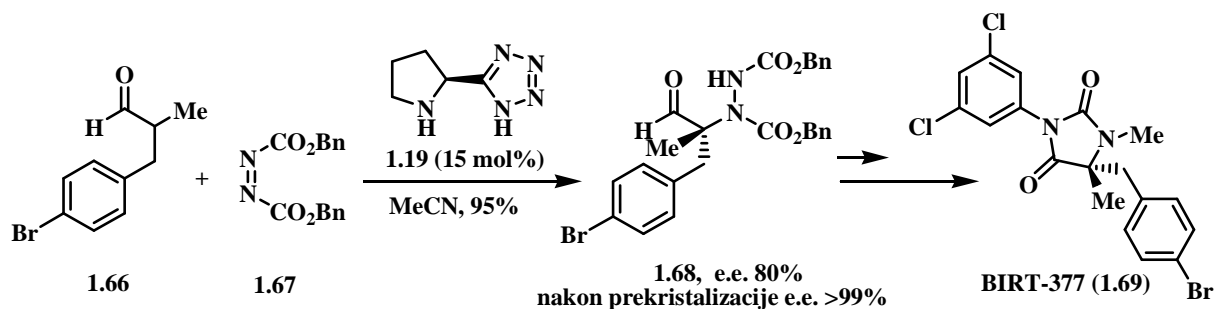
Ketoni su takođe supstrati za direktne  $\alpha$ -aminacije katalizovane L-prolinom.<sup>127</sup> Kada se kao izvor azota koristi dietil-azodikarboksilat i L-prolin kao katalizator dobija se odlična enantioselektivnost za aciklične ketone u rasponu od 94-98 %, dok cikloheksanon daje e.e. 84 %. Reakcija je visoko regioselektivna i odvija se na višesupstituisanom atomu ugljenika. Stereocentri formirani  $\alpha$ -aminacijom ketona manje su skloni racemizaciji u poređenju sa srodnim aldehydima. Optički aktivni  $\alpha$ -amino ketoni se mogu diastereoselektivno redukovati sa  $\text{NaBH}_4$  do *sin*- $\alpha$ -aminoalkohola, a upotrebom  $\text{Et}_3\text{SiH-TiCl}_4$  dobijaju se anti- $\alpha$ -aminoalkoholi.<sup>128</sup>

## 1.5. Organokataliza u sintezi prirodnih proizvoda

Složenost, strukturna raznolikost i biološki značaj prirodnih proizvoda uvek su inspirisali hemičare da istražuju nove vrste sintetskih metodologija koje mogu biti korisne u njihovoj brznoj i efikasnoj sintezi. Jedan od stalnih izazova je sinteza novih stereohemijski složenih molekula. Zbog mnogih prednosti koje poseduje organokataliza se sve više koristi u sintezi složenih prirodnih proizvoda. Često upotreba organokatalizatora čini ključnu fazu u sintezi ovih složenih molekula. U literaturi postoje mnogobrojni primeri efikasne primene organokatalize u stereoselektivnoj sintezi prirodnih proizvoda. U daljem tekstu je predstavljeno nekoliko primera primene organokatalize u sintezi kompleksnih molekula.

Chowdari i Barbas su objavili enantioselektivnu totalnu sintezu inhibitora ćelijske adhezije BIRT-377 (**1.69**), koji ima potencijal u lečenju određenog broja zapaljenskih i imunih poremećaja.<sup>129</sup> Asimetrična sinteza kvaternernih aminokiselina je izazovan zadatak za hemičare.

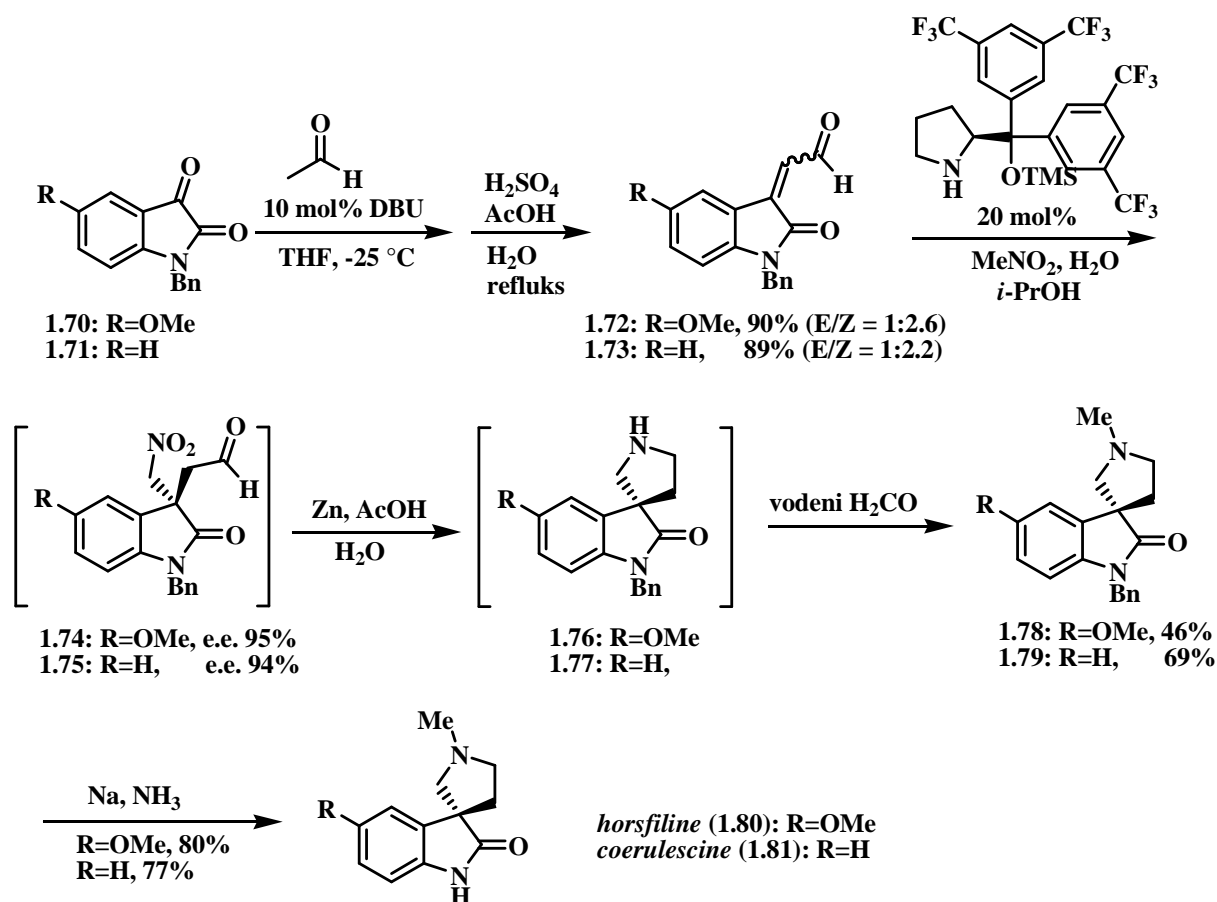
Barbas je opisao efikasnu asimetričnu sintezu  $\alpha$ -aminacijom aldehida **1.66** uz pomoć L-prolin-tetrazolskog katalizatora (**1.19**) pri čemu se dobija jedinjenje **1.68** koje poseduje aminosubstituisani kvaternerni stereocentar, iz kog se daljom transformacijom dobija BIRT-377 (shema 1.29).



**Shema 1.29** Asimetrična organokatalitička sinteza BIRT-377 (**1.69**).

Nedavno su Hayashi i saradnici sintetisali *horsfiline* (**1.80**) i *coerulescine* (**1.81**) (shema 1.30).<sup>130</sup> Prva ključna reakcija je bila sinteza 2-oksoindolin-3-iliden acetaldehida **1.72** i **1.73** iz N-benzil izatinskih derivata **1.70** i **1.71** sa acetaldehidom. Izatinski derivati **1.70** i **1.71** se kondenzuju sa acetaldehidom u prisustvu katalitičke količine DBU-a, i naknadnom obradom sa sumpornom kiselinom dolazi do dehidratacije pri čemu se dobijaju **1.72** i **1.73** kao smeša (*E*) i (*Z*) oblika u odličnom prinosu. Drugi ključni korak je organokatalitička Michael-ova reakcija za uvođenje hiralnog kvaternernog centra na C3 sa nitrometanom pri čemu je kao katalizator korišćen diarilprolinolsilil-etar **1.34a**. Interesantno je da su proizvodi **1.74** i **1.75** nastali u visokom prinosu i enantioselektivnošću, bez obzira na početni odnos *E/Z* izomera. Autori su dokazali da u toku reakcije dolazi do *in situ* izomerizacije između (*E*) i (*Z*) izomera što obezbeđuje nastanak samo jednog enantiomera. Dalje se u isti balon dodaje cink i sirćetna kiselina pri čemu se nitro grupa redukuje do amino, zatim ciklizuje putem reduktivne aminacije sa aldehydним ostatkom. Dodavanjem vodenog formaldehida dobija se željeno jedinjenje **1.78** ili **1.79** u odličnom prinosu. Naknadnim uklanjanjem benzil grupe dobijaju se prirodni proizvodi *horsfiline* (**1.80**) i *coerulescine* (**1.81**). Postignuta je efikasna totalna sinteza **1.80** i **1.81** u samo tri koraka sa izolovanim prinosima od 33 i 46%.

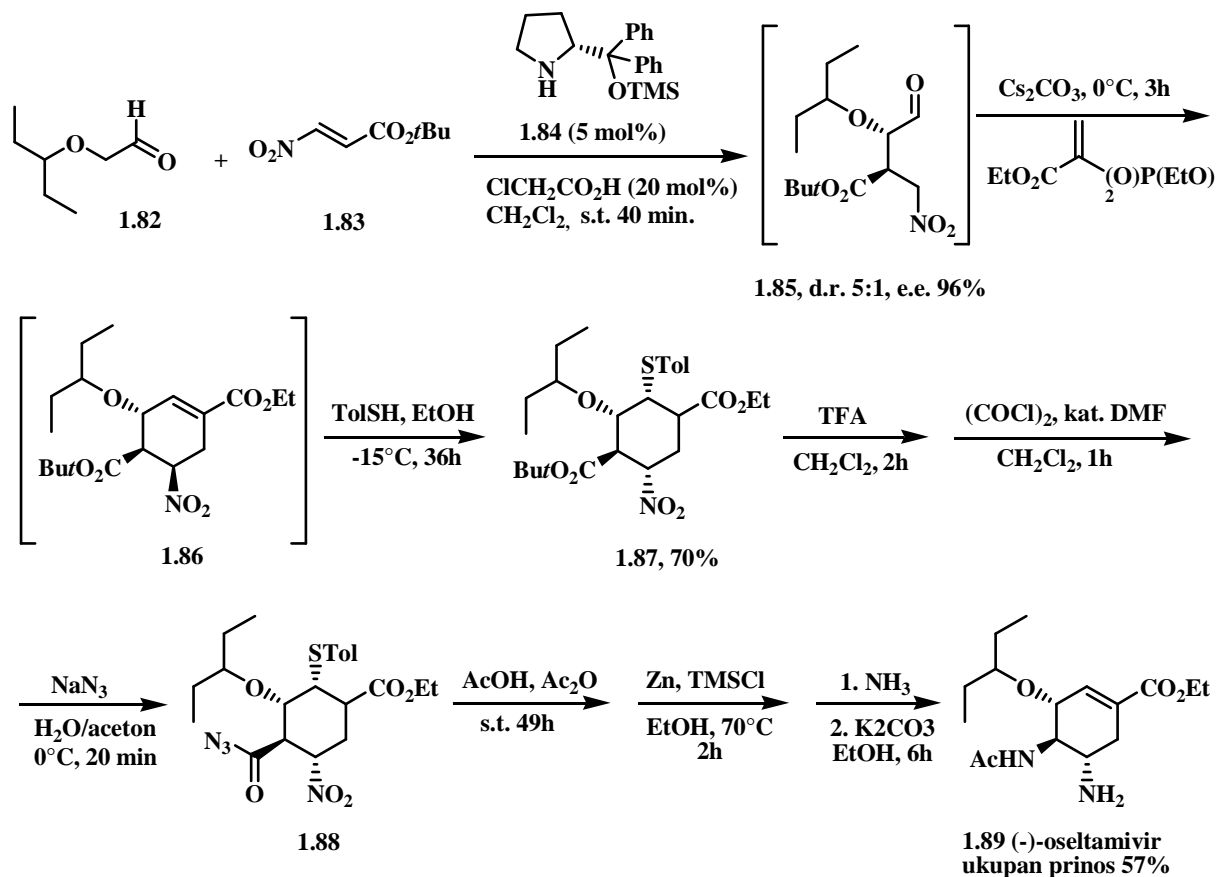




**Shema 1.30** Asimetrična sinteza *horsfiline* i *coerulescine*.

Hayashi i saradnici su razvili veoma efikasnu asimetričnu totalnu sintezu (-)-*oseltamivir-a* (*Tamiflu*<sup>®</sup>) (**1.89**).<sup>131</sup> Upotreba *Tamiflu*-ua, inhibitora neuramidaze, je odobrena u tretmanu humanog virusa influence od strane Svetske zdravstvene organizacije. Sintaza (-)-*oseltamivir-a* započinje organokatalitičkom Michael-ovom adicijom aldehida **1.82** na nitroalken **1.83**. Ovaj ključni korak je katalizovan diarilprolinolsilil-etrom **1.84** (5 mol%) uz upotrebu hlorsirćetne kiseline kao aditiva pri čemu se dobija proizvod **1.85** (e.e. 96%, d.r. 5:1). Dobijeni adukt **1.85** je korišćen bez prečišćavanja u narednim koracima, uključujući Michael-ovu adiciju i Horner-Wadsworth-Emmons-ovu reakciju. Dalje se tiol-Michael-ovom adicijom i bazno-katalizovanom izomerizacijom **1.86** dobija više stabilan izomer **1.87** u visokom prinosu od 70%. Prevođenje *terc*-butil-estra **1.87** u odgovarajući acil azid **1.88** postiže se u jednom koraku. Sledeći korak je sinteza finalnog molekula **1.89** koja se sastoji iz tri reakcije: Curtius-ovog premeštnja, redukcije nitro grupe u amino u prisustvu zinka, i retro-Michael-ove reakcije promovisane kalijum-

karbonatom. Postignuta je efikasna totalna sinteza **1.89** u tri koraka sa finalnim prinosom od 57%.

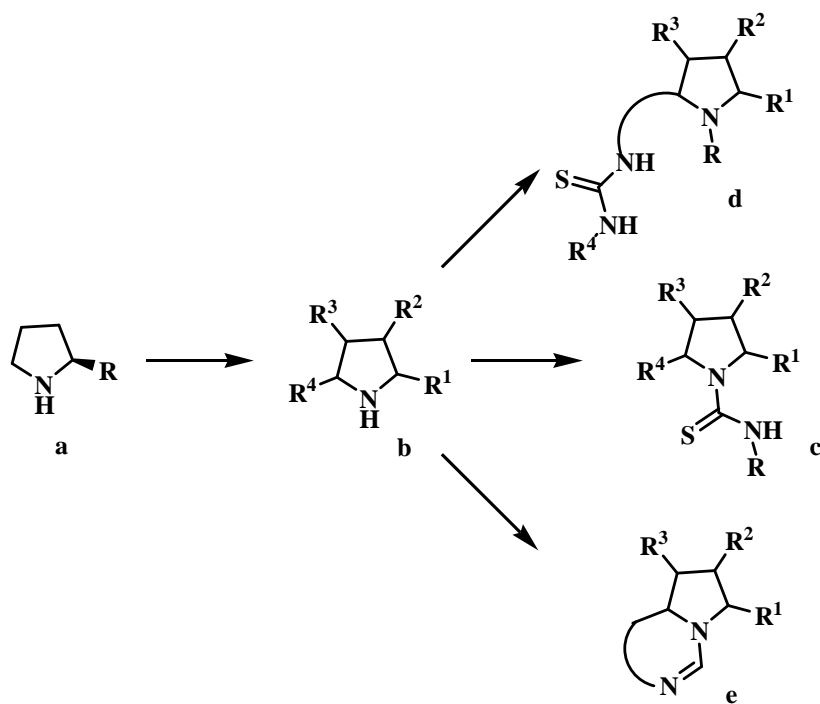


Shema 1.31 Asimetrična totalna sinteza (-)-oseltamivir.

## 2. NAŠI RADOVI

### 2.1. Uvod

Derivati prolina su široko korišćeni u organokatalizi, gde su našli veliku primenu u mnogim sintetički korisnim transformacijama.<sup>14b,c</sup> Kao što je već spomenuto, oni se koriste sa visokim stepenom hemijske i stereohemijske efikasnosti. Iako je poznat veliki broj organokatalizatora sa pirolidinskom strukturom, većina njih je monosupstituisana (**struktura a, slika 2.1**) i dobija se transformacijom karboksilne grupe prolina, dok vrlo malo primera poseduje više supstituenata na prstenu (**struktura b, slika 2.1**). U okviru ove doktorske disertacije proučavan je efekat dodatnih supstituenata na efikasnost prolinskih derivata kao organokatalizatora u različitim reakcijama. Pre svega, trebalo je razviti efikasnu sintezu ovih jedinjenja, koja bi omogućila varijacije grupa u različitim položajima pirolidinskog prstena. Ovo bi omogućilo pristup širokom spektru derivata i detaljnije proučavanje efekata supstituenata na različite reakcione parametre, a posebno na stereoselektivnost. Sintetisani prolinski derivati bi bili osnova za dobijanje drugih klasa organokatalizatora, kao što su derivati tiouree i karbeni (**strukture c-e, slika 2.1**). U okviru ove teze proučavane su i biokatalitičke reakcije katalizovane enzimima koji sadrže prolin u aktivnom centru.



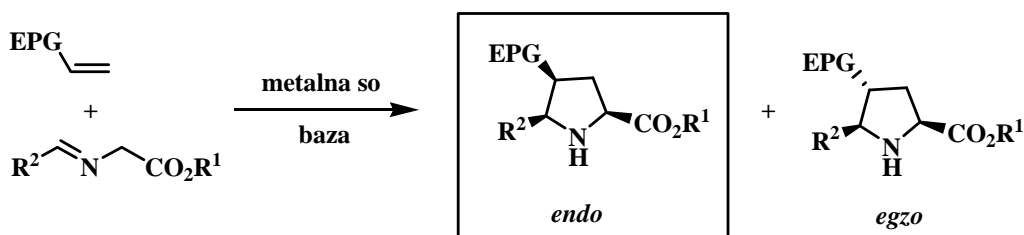
**Slika 2.1** Višesupstituisani pirolidinski katalizatori i derivati.

## 2.2. Višesupstituisani pirolidini u organokatalizi

### 2.2.1. Sinteza polisupstituisanih pirolidina

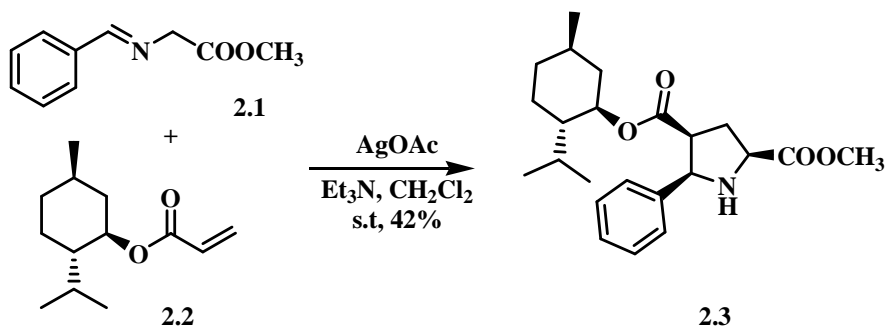
Jedan od ciljeva našeg istraživanja bio je proučavanje uticaja dodatnih supstituenata na organokatalitičku efikasnost prolinskih jedinjenja. Kako pirolidin može da ima četiri hiralna C atoma, očekivali smo da varijacija supstituenata i njihove stereochemije može voditi razvoju novih efikasnih katalizatora. Pretpostavljeno je da bi se supstituisani pirolidini mogli sintetisati na direktan način putem visoko stereoselektivne 1,3-dipolarne cikloadicije azometinskih ilida (**shema 2.1**).<sup>132</sup> Ovu reakciju može promovisati širok spektar metalnih soli od kojih se u asimetričnim sintezama najčešće koriste Ag(I), Cu(I), Cu(II) i Zn(II). Poznato je da se u srebrno-katalizovanim cikloadicijama imina, koji su derivati aminoestara, isključivo dobijaju *endo* cikloadukti (u čijem stvaranju učestvuje *sin* ilid). Ova strukturna karakteristika može biti iskorišćena u organokatalitičkim procesima, pri čemu se dobija pirolidinski prsten kome je jedna

strana bolje stereo zaštićena. Kod dosta reakcija, stereoselektivna sinteza derivata prolina se postiže dodatkom pomoćnog hiralnog sredstva ili hiralne Lewis-ove kiseline.<sup>133</sup> Stereoselektivnost proizvoda može biti kontrolisana i strukturnim varijacijama imina (1,3-dipol) i alkena (dipolarofil).



**Shema 2.1** Visoko stereoselektivna 1,3-dipolarna cikloadicija azometinskih ilida.

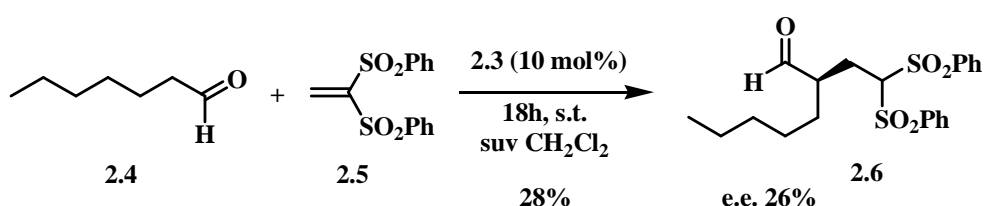
Početni korak u našem istraživanju bila je sinteza polisupstituisanog prolina **2.3**. Kako bi prolinski derivat bio sintetisan isključivo kao jedan diastereoizomer, u reakciji su korišćeni optički aktivni (-)-mentil-akrilat **2.2** i imin **2.1**, u prisustvu AgOAc (**shema 2.2**).<sup>134</sup> Višesupstituisani prolin **2.3** dobijen je kao jedan diastereoizomer u prinosu od 42%.



**Shema 2.2** Sinteza katalizatora **2.3**.

## 2.2.2. Reakcija Michael-ove adicije aldehida i ketona na vinil-sulfon katalizovana pirolidinom 2.3.

U cilju proučavanja primene višesupstituisanog pirolidina **2.3** u asimetričnim sintezama, odabrana je Michael-ova reakcija koja je često promovisana sličnim katalizatorima. Kao što je već opisano u poglavlju 1.4.1.1, veoma jake elektron privlačne osobine sulfona, čine vinil-sulfon idealnim akceptorom u organokatalitičkim enantioselektivnim Michael-ovim reakcijama. Prolin-estar **2.3**. (10 mol%) je korišćen kao katalizator u Michael-ovoj reakciji aldehida **2.4** (3 ekv.) i vinil-sulfona **2.5** (1 ekv.) (**shema 2.3**). Reakcija je izvedena u suvom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  na sobnoj temperaturi. Inicijalni uslovi korišćeni u ovoj reakciji su izabrani na osnovu literaturnih podataka.<sup>112,113</sup> Proizvod reakcije **2.6** je izolovan u slabom prinosu od 28%, uz prilično nisku enantioselektivnost reakcije, e.e. 26%. Apsolutna stereochemija proizvoda određena je poređenjem  $[\alpha]_D$  vrednosti jedinjenja **2.6** sa literaturnim.<sup>113</sup>



**Shema 2.3** Michael-ova reakcija katalizovana prolinskim derivatom **2.3**.

Nakon početnih rezultata, optimizacija reakcije je urađena različitim modifikacijama reakcionih uslova. Prvo je ispitivan uticaj rastvarača na prinos i enantioselektivnost reakcije. Upotrebom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  koji nije dodatno sušen dobijen je nešto bolji prinos reakcije 42% u odnosu na 28% kada je korišćen suv rastvarač (**primer a, tabela 2.1**). Nakon ovog poboljšanja prinosa, kao rastvarač je korišćen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  koji je zasićen vodom (**primer b, tabela 2.1**). Kao što je poznato dodavanje vode može povećati efikasnost organokatalitičkih procesa.<sup>135</sup> Rastvarač je pripremljen mućkanjem vode sa metilen-hloridom, i zatim odvajanjem organskog sloja. Karl-Fischer-ovom titracijom je utvrđen sadržaj vode u reakciji i on je iznosio 0,16 %.<sup>136</sup> Prisustvo vode se pokazalo kao esencijalno i značajno poboljšalo prinos reakcije (97% nasuprot 28%), pri čemu je i vreme reakcije skraćeno na 2 h. Nažalost iako je proizvod izolovan gotovo

kvantitativno, enantioselektivnost je i dalje bila prilično niska. Upotrebom drugih rastvarača kao što su DMSO, DMF i toluen dobijeni su nešto niži prinosi 67-81%, bez poboljšanja selektivnosti reakcije (**primeri c-e tabela 2.1**).

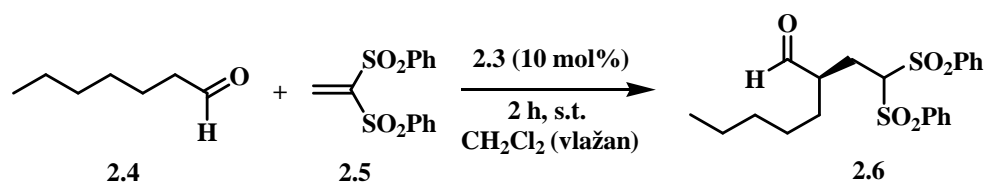
**Tabela 2.1** Optimizacija reakcionih uslova.

primer	rastvarač	temperatura	aditiv	prinos (%)	e.e. (%)
<b>a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	s.t.	/	42	27
<b>b</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vlažan</b>	<b>s.t.</b>	/	<b>97</b>	<b>28</b>
<b>c</b>	DMSO	s.t.	/	75	27
<b>d</b>	DMF	s.t.	/	67	25
<b>e</b>	toluen	s.t.	/	81	26
<b>f</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> vlažan	s.t.	PhCOOH	98	21
<b>g</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> vlažan	0 °C	/	96	23
<b>h</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> vlažan	-70°C	/	93	10

U organokatalizi aditivi često mogu poboljšati enantioselektivnost reakcije, ali u našem slučaju dodatak benzoeve kiseline nije dao željene rezultate (**primer f, tabela 2.1**). Sniženje reakcione temperature na 0°C (**primer g, tabela 2.1**), i -70°C (**primer h, tabela 2.1**) produženo je vreme reakcije na 4 h, pri čemu su takođe dobijeni dobri prinosi, ali uz sniženje e.e. Nakon optimizacije uslova, zaključeno je da se najbolji prinosi dobijaju u vlažnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, na sobnoj temperaturi, bez dodatka aditiva.

U cilju da se istraži opšti potencijal prolinskog estera **2.3** kao organokatalizatora, urađen je niz reakcija sa različitim aldehydima, pod optimizovanim uslovima (**tabela 2.2**).<sup>137</sup> Većina aldehyda dala je proizvode u odličnim prinosima, i reakcija je završena za dva sata (**primeri a, b, d-h tabela 2.2**). Adicija dodekanala na vinil-sulfon je sporija, reakcija je završena nakon 18h uz nešto lošiji prinos od 70% (**primer c, tabela 2.2**). Ovaj rezultat je verovatno posledica dužeg alifatičnog niza dodekanala i njegove lipofilnosti, što otežava interakcije sa katalizatorom. Iako su dobijeni odlični prinosi, svi aldehydi su dali slabu enantioselektivnost (**tabela 2.2**).

**Tabela 2.2** Adicija različitih aldehida na vinil-sulfon katalizovana prolinskim estrom **2.3**.



primer	aldehid	proizvod	prinos/e.e. %
a			97/28 (R)
b			99/28 (R)
c			70/20 (R)
d			99/22 (R)
e			98/24 (R)
f			99/12 (R)
g			99/18 (R)
h			77/18 (R)



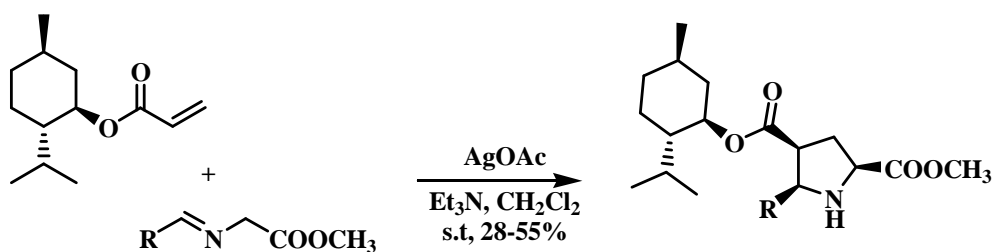
Kao sledeći korak planirana je upotreba ketona umesto aldehida u istoj reakciji. Pretpostavljeno je da bi ketoni kao sterno zahtevniji mogli dati bolju enantioselektivnost. Inicijalni eksperiment je izveden sa cikloheksanonom ali proizvod adicije nije nastao. Povećanje količine pirolidinskog katalizatora **2.3** sa 10 na 20 mol% uz zadržavanje ostalih uslova reakcije dao je željeni rezultat, dobijen je proizvod adicije cikloheksanona na vinil-sulfon (**tabela 2.3**). Pod ovim uslovima urađena je reakcija sa još nekoliko ketona. Reakciona vremena su bila 18 h, uz niže prinose u odnosu na aldehide, ali uz nezatno bolju stereoselektivnost osim u slučaju cikloheksanona (**primer a, tabela 2.3**). Apsolutna stereochemija proizvoda određena je poređenjem  $[\alpha]_D$  vrednosti jedinjenja **2.14** sa literaturnim.<sup>138</sup>

**Tabela 2.3** Adicija različitih ketona na vinil-sulfon katalizovana prolinskim estrom **2.3**.

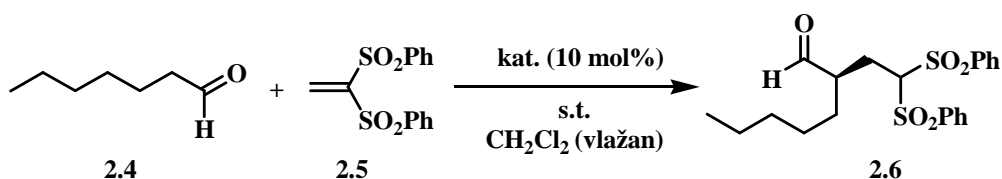
primer	keton	proizvod	prinos/e.e. %
a		 <b>2.14</b>	42/11 (S)
b		 <b>2.15</b>	56/33 (S)
c		 <b>2.16</b>	51/44 (S)

### 2.2.3. Proučavanje uticaja supstituenata višesupstituisanih pirolidina na stereoselektivnost

U cilju poboljšanja početnih rezultata i proučavanja uticaja supstituenata na ishod reakcije, sintetisana je serija prolinskih katalizatora. Početni fokus je bio na promeni supstituenta C(5) prolina, i utvrđivanja njegovog efekta na enantioselektivnost Michael-ove reakcije, dok su metil-estar na C(2) i mentil-estar na C(4) bili konstantni. Svi višesupstituisani derivati pirolidina su sintetisani Ag-katalizovanom 1,3-dipolarnom cikloadicijom kao što je već prikazano u **shemi 2.2**. Varijacija R grupe sa C(5) pirolidina može se postići sintezom iz različitih imina, koji su prekursori azometinskih ilida u cikloadicionom koraku (**shema 2.4**).

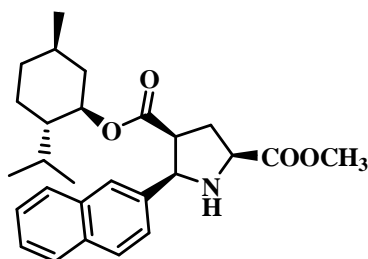


Da bi se ispitao uticaj supstituenata na stereoselektivnost, svi sintetisani derivati su korišćeni u organokatalitičkoj Michael-ovoj adiciji heptanala **2.4** na vinil-sulfon **2.5** pod već optimizovanim uslovima (**shema 2.5**).



Najpre je sintetisan katalizator **2.17** (**slika 2.2**) koji za razliku od derivata **2.3** poseduje naftil umesto fenil grupu u položaju C(5). Namera je bila da se uvođenjem naftil-grupe koja je sterno zahtevnija poboljša selektivnost reakcije. Upotreba liganda **2.17** u Michael-ovoj adiciji

kao što je prikazano na **shemi 2.5** dovela je do blagog porasta enantioselektivnosti od 28 do 38%, pri čemu je takođe dobijen proizvod u skoro kvantitativnom prinosu.

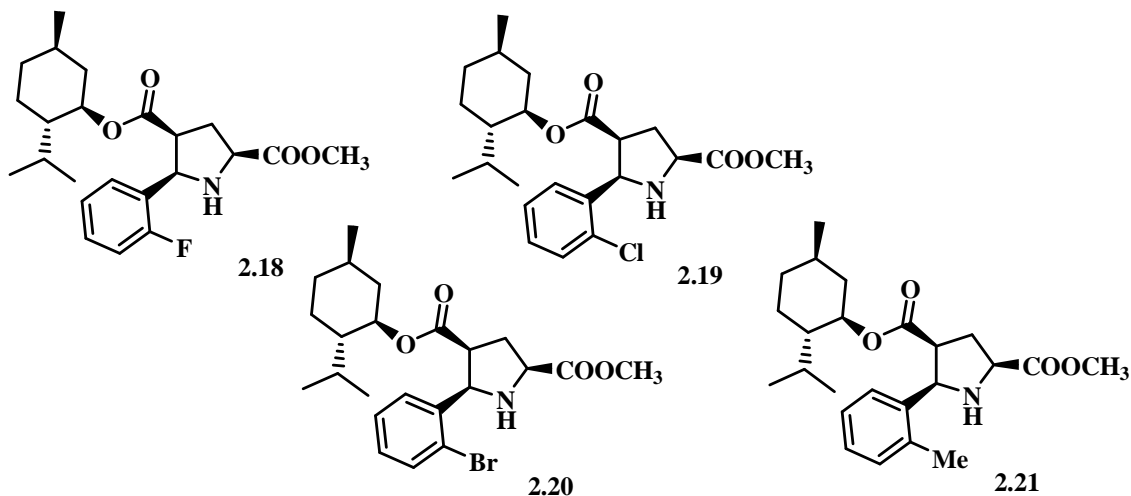


**Slika 2.2** Pirolidinski derivat **2.17**

Nakon ovog blagog poboljšanja selektivnosti, proučavan je uticaj *orto* supstituenta fenil grupe na C(5), u cilju povećanja sternih smetnji u pirolidinskim derivatima što bi moglo dovesti do boljih rezultata. U tu svrhu napravljena su četiri katalizatora (**2.18-2.21**). Nažalost, uvođenjem *orto* supstituenta došlo je do snižavanja e.e. (**tabela 2.4**). Zanimljivo je da se upotrebom derivata **2.20** kao glavni proizvod reakcije dobija enantiomer *S* konfiguracije (**primer c, tabela 2.4**). Iz prethodnog se može uočiti, da sa povećanjem *orto* supstituenta od fluora (e.e. 10% *R*), preko hlora (e.e. 1% *R*) do broma (e.e. 14% *S*) dolazi do pomeranja ravnoteže ka proizvodu *S* konfiguracije.

**Tabela 2.4** Michael-ova adicija heptanala na vinil-sulfon katalizovana derivatima **2.18-2.21**.

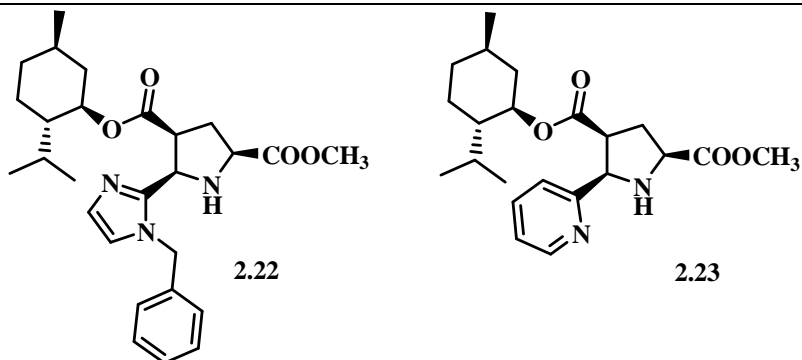
primer	katalizator	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
a	<b>2.18</b>	2	99	10 ( <i>R</i> )
b	<b>2.19</b>	2	99	racemat
c	<b>2.20</b>	2	99	14 ( <i>S</i> )
d	<b>2.21</b>	2	97	10 ( <i>R</i> )



Pored grupa koje su stereo zahtevne proučavani su i supstituenti koji imaju mogućnost građenja vodoničnih veza. Kako bi uticaj heterocikličnih supstituenata bio ispitan sintetisani su pirolidinski katalizatori **2.22** i **2.23**. Oni bi mogli da grade vodonične veze u prelaznom stanju, što može imati uticaja i na enantioselektivnost. Ali ni ovi primeri nisu rezultirali značajnim poboljšanjem enantioselektivnosti (**tabela 2.5**). Piridinski derivat **2.22** se pokazao kao efikasniji (e.e. 34%), u odnosu na stereo nešto zahtevniji imidazolski ligand **2.23** (e.e. 10 %).

**Tabela 2.5** Michael-ova adicija heptanala na vinil-sulfon katalizovana derivatima **2.22** i **2.23**.

primer	katalizator	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
a	<b>2.22</b>	18	99	10 ( <i>R</i> )
b	<b>2.23</b>	18	99	34 ( <i>R</i> )

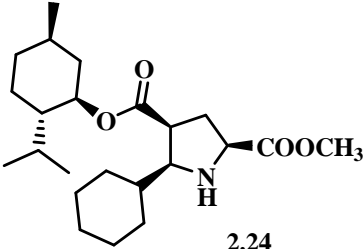


Kako su svi prethodni ligandi imali planarnu grupu u C(5), sledeći cilj je bio da se ispita uticaj alifatičnih supstituenata u ovom položaju na reakciju, pri čemu su sintetisana jedinjenja **2.24** i **2.25**. Testirana su u Michael-ovoj reakciji, pri čemu su pokazala nešto bolju efikasnost (**tabela 2.6**). Katalizator **2.25** koji poseduje izopropil grupu u položaju C(5) daje Michael-ov adukt u skoro kvantitativnom prinosu i 42% e.e. Nasuprot većini katalizatora prolina **2.24** i **2.25** koji poseduju alifatični supstituent daju produkt **2.6** S konfiguracije. Suprotna konfiguracija koja je dobijena u Michael-ovoj reakciji sa ovim ligandima je verovatno posledica neplanarnosti supstituenata u C(5), što ove grupe čini sterno zahtevnijim. Pretpostavka je da one pomeraju ravnotežu prelaznog enaminskog stanja u suprotnom smeru, što kao posledicu ima i promenu konfiguracije. Kao što je primećeno i kod jedinjenja **2.20** (**primer c, tabela 2.4**), može se zaključiti da sterno zahtevnije grupe u položaju C(5) daju proizvod S konfiguracije.

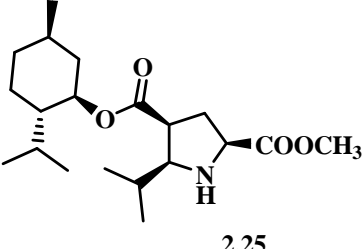
**Tabela 2.6** Michael-ova adicija heptanala na vinil-sulfon katalizovana derivatima **2.24** i **2.25**.

primer	katalizator	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
a	<b>2.24</b>	2	70	34 (S)
b	<b>2.25</b>	2	93	42 (S)



**2.24**

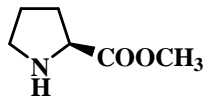


**2.25**

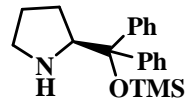
Radi poređenja, reakcija opisana u **shemi 2.5** izvedena je i sa estrom prolina **2.26** (**primer a, tabela 2.7**) i komercijalno dostupnim pirolidinom **2.27** (**primer b, tabela 2.7**). Dok je većina supstituisanih derivata prolina pokazala bolju efikasnost od matičnog estra **2.26** (e.e. 10%), katalizator **2.27** pokazao je značajno bolju enantioselektivnost (78%) od sintetisanih prolina.

**Tabela 2.7** Michael-ova adicija heptanala na vinil-sulfon katalizovana derivatima **2.26** i **2.27**.

primer	katalizator	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
a	<b>2.26</b>	2	99	10 ( <i>R</i> )
b	<b>2.27</b>	2	77	78 ( <i>R</i> )

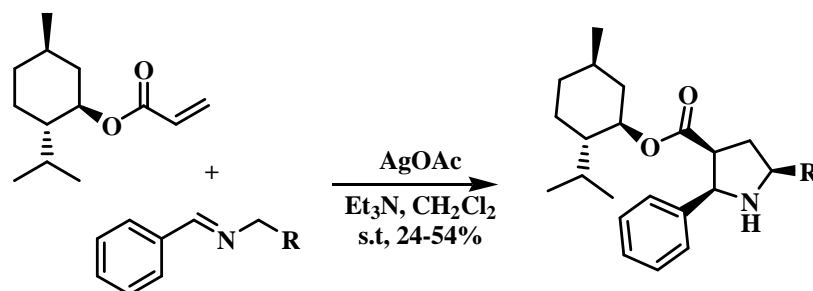


**2.26**



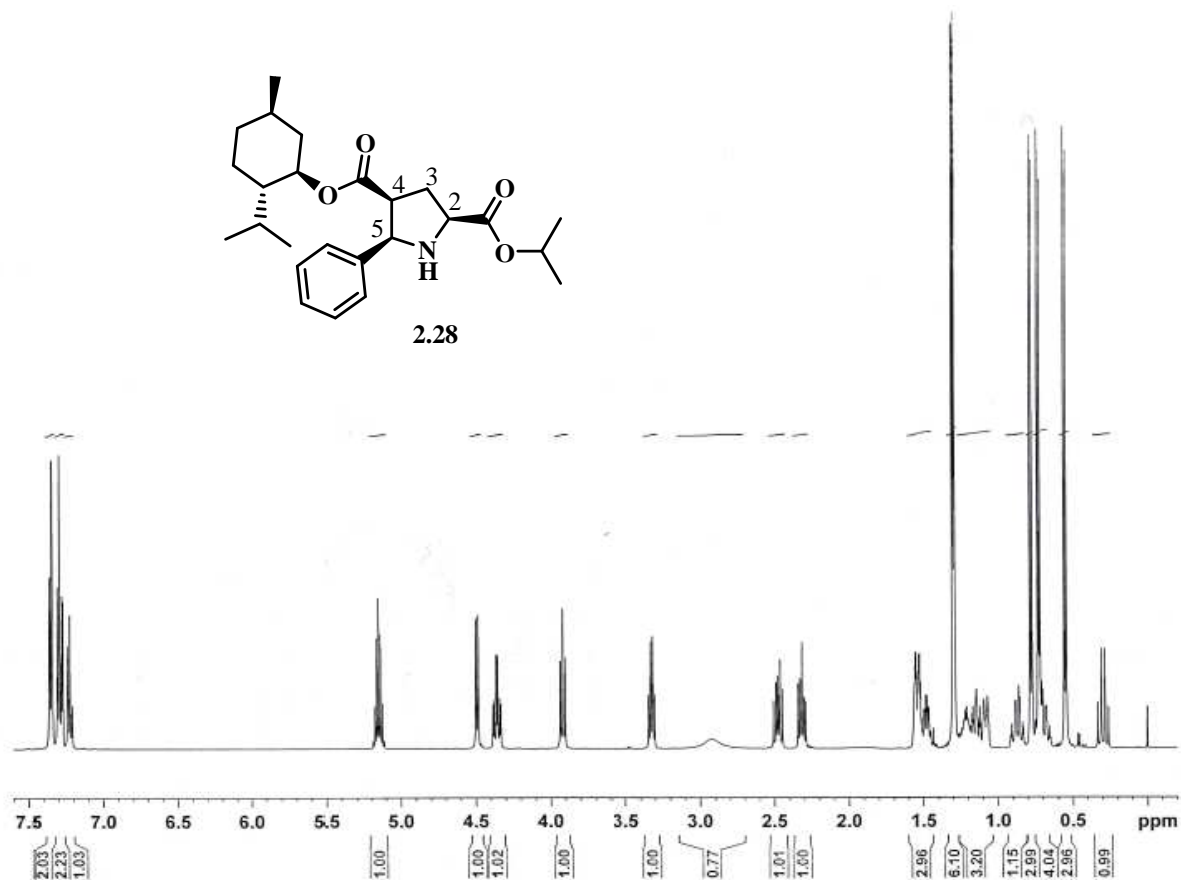
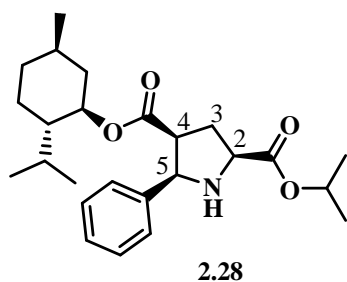
**2.27**

Dalji pokušaji su vezani za promenu estarske funkcionalne grupe na C(2) prolina (**shema 2.6**), kako bi se istražio uticaj ovog supstituenta na stereoselektivnost. Sintetisana su jedinjenja **2.28-2.33**, na kojima je menjana grupa na C(2), osim derivata pirolidina **2.33**, kome je promenjen i supstituent na C(5).

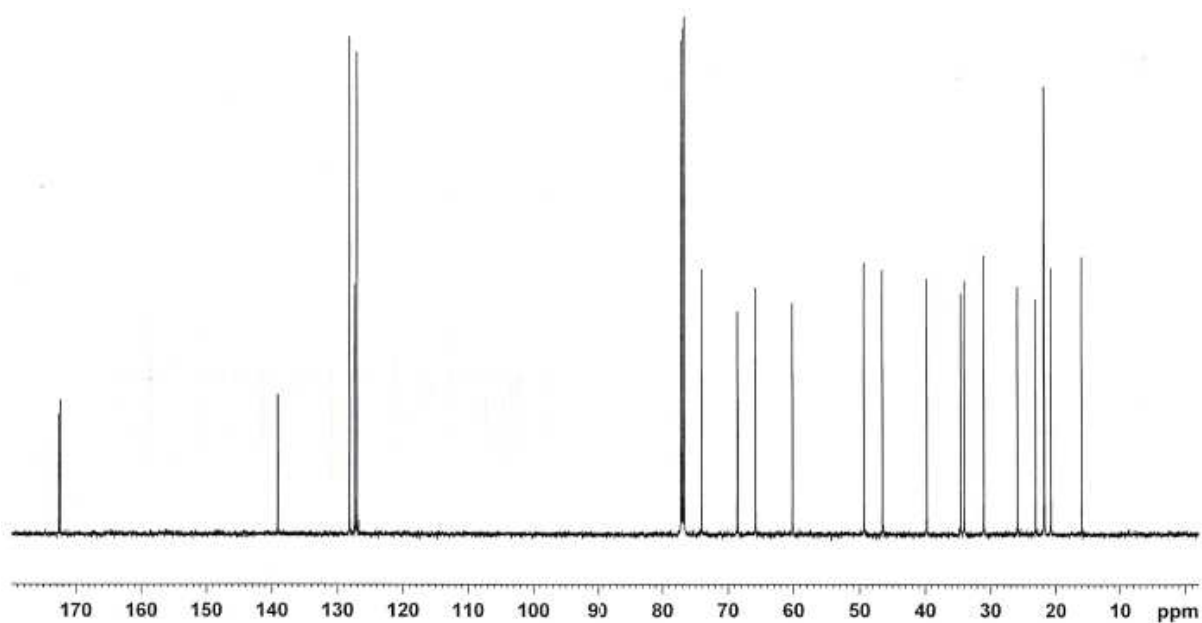


**Shema 2.6** Varijacija supstituenta na C(2).

Strukture svih prolinskih derivata su potvrđene i analizom  $^1\text{H}$  NMR spektara. Na **slikama 2.3** i **2.4** dati su NMR spektri jedinjenja **2.28**. U  $^1\text{H}$  NMR spektru jedinjenja **2.28** javljaju se signali pet protona u aromatičnom regionu  $\delta$  7,35-7,22, jedan proton na  $\delta$  5,18-5,13 (m, 1H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), multiplet iz mentil grupe na  $\delta$  4,38-4,33 (m, 1H, OCH). Signali koji potiču od pet protona pirolidinskog prstena nalaze se na:  $\delta$  3,92 (t, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 2-H), 2,50-2,44 (m, 1H, 3-H), 2,34-2,29 (m, 1H, 3-H), 3,34-3,30 (m, 1H, 4-H), 4,49 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, 5-H). Široki singlet koji potiče od NH se nalazi na  $\delta$  2,95 (bs, 1H). Signali šest protona sa izopropil grupe estra javljaju se kao dubleti na  $\delta$  1,30 i  $\delta$  1,29 (2xd, 2x3H,  $J = 2,5$  Hz,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), druga dva dubleta iz izopropil grupe mentola javljaju se na  $\delta$  0,78 i  $\delta$  0,73 (2xd, 2x3H,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). U spektru se vidi još jedan dublet koji potiče od metil grupe iz mentola  $\delta$  0,55 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), i signali koji potiču od preostalih devet alifatičnih protona iz mentola.



Slika 2.3  $^1\text{H}$  NMR spektar pirolidinskog derivata 2.28.

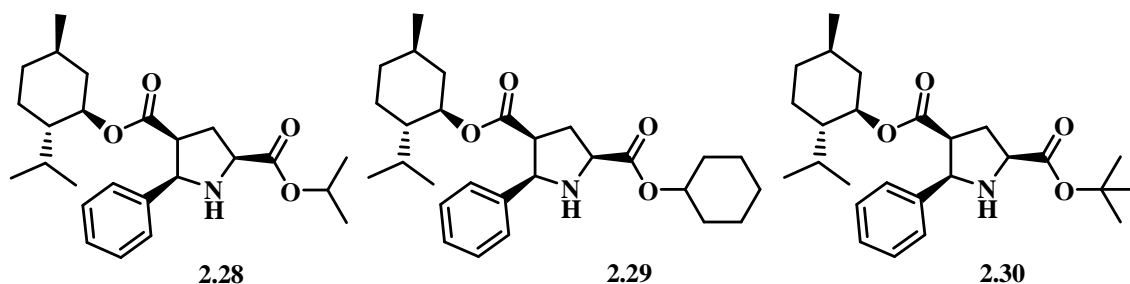


Slika 2.4  $^{13}\text{C}$  NMR spektar pirolidinskog derivata 2.28.

Izopropil-estar **2.28**, je dao nešto bolju enantioselektivnost od 42% (**primer a, tabela 2.8**). Zamenom izopropil sa cikloheksil-estrom (jedinjenje **2.29**), dobijena je e.e. na istom nivou (41%) (**primer b, tabela 2.8**). Ovaj rezultat sugerise da supstituent na ugljeniku, koji nije direktno vezan za estarski kiseonik nema značajan uticaj na reakcioni put. Stoga je sintetisan *t*-butil derivat **2.30** koji je upotrebljen u Michael-ovoj reakciji, pri čemu je dobijen proizvod **2.6** u odličnom prinosu i enantioselektivnošću od 52% (**primer c, tabela 2.8**).

**Tabela 2.8** Michael-ova adicija heptanala na vinil-sulfon katalizovana derivatima **2.28-2.30**.

primer	katalizator	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
a	<b>2.28</b>	2	93	42 ( <i>R</i> )
b	<b>2.29</b>	2	92	41 ( <i>R</i> )
c	<b>2.30</b>	3	97	52 ( <i>R</i> )

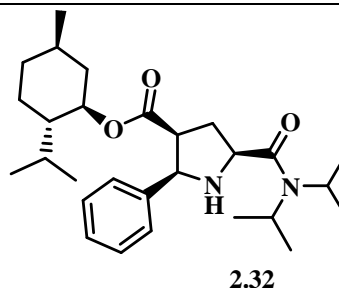
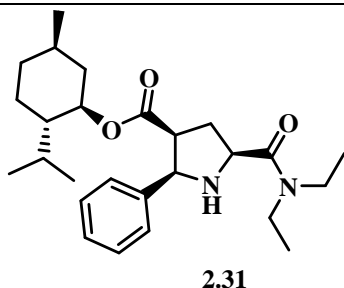


U nadi da će se dobiti bolja selektivnost, dalje je ispitivana i amidna funkcionalna grupa u položaju C(2), zbog njene veće voluminoznosti u odnosu na estar. Naime, kod amida račvanje je bliže C=O grupi nego što je slučaj sa ekvivalentnim estrima (npr. CON(Et)<sub>2</sub> i COOCH(Et)<sub>2</sub>). Dietil-amid **2.31** (**primer a, tabela 2.9**) dao je e.e. (47%) u opsegu onog koji je dobijen sa *t*-butil pirolidinom **2.30** (52%). Sintezom katalizatora **2.32** koji poseduje diizopropil-amidnu funkcionalnu grupu dobija se manja enantioselektivnost (26%), što ne bismo očekivali iz prethodnih rezultata koji upućuju na zaključak da se povećanjem sternih smetnji povećava selektivnost (**primer b, tabela 2.9**).



**Tabela 2.9** Michael-ova adicija heptanala na vinil-sulfon katalizovana derivatima **2.31** i **2.32**.

primer	katalizator	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
a	<b>2.31</b>	4	93	47 ( <i>R</i> )
b	<b>2.32</b>	18	90	26 ( <i>R</i> )

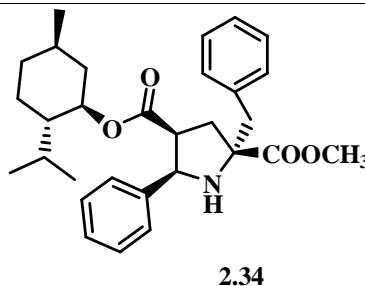
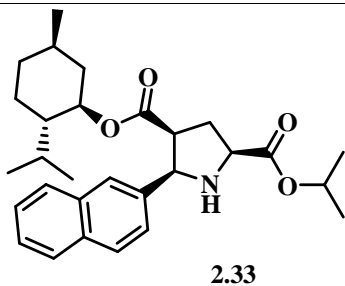


Sintetisan je i prolinski derivat **2.33** koji u odnosu na početni katalizator **2.3** ima promenjene supstituente na C(5) (naftil- umesto fenil-grupe) kao i na C(2) (izopropil- umesto metil-estra). Zamena ove dve grupe voluminoznijim nije dala značajno poboljšanje enantioselektivnosti (35 naspram 28%) (**primer a, tabela 2.10**). Ako uporedimo izopropil-estre **2.28** (e.e. 42%) i **2.33** (e.e. 35%) prvi daje nešto bolji rezultat.

Konačno pokušano je i sa uvođenjem dodatnog supstituenta u položaj C(2), derivat **2.34**, (**primer b, tabela 2.10**), pri čemu se značajno povećavaju sterne smetnje u katalizatoru, što kao posledicu ima značajno duže reakciono vreme (48 h) i znatno niži prinos reakcije, ali bez pozitivnog uticaja na enantioselektivnost (22%). Ovo  $\alpha$ -račvanje verovatno usporava nastanak enamina što može favorizovati sporedne reakcije.

**Tabela 2.10** Michael-ova adicija heptanala na vinil-sulfon katalizovana derivatima **2.33** i **2.34**.

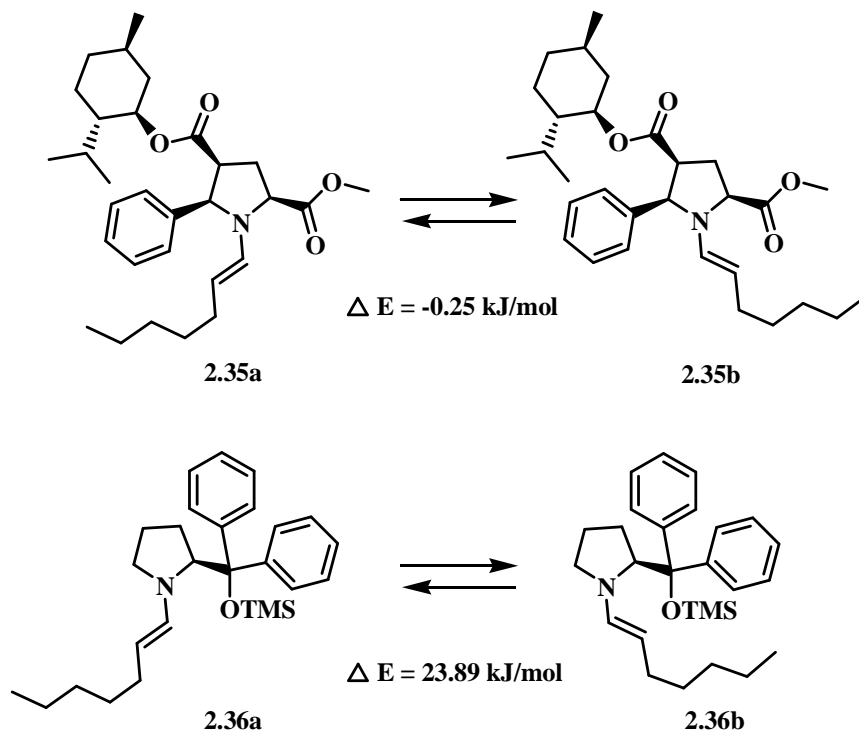
primer	katalizator	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
a	<b>2.33</b>	3	87	35 ( <i>R</i> )
b	<b>2.34</b>	48	24	22 ( <i>R</i> )



## 2.2.4. DFT studija prelaznog stanja

Metode računarske hemije se široko primenjuju u organskoj i neorganskoj hemiji kao dopuna eksperimentima u razumevanju hemijskih reakcija i struktura. Primena ovih metoda u našem slučaju imala je za cilj razjašnjavanje faktora koji kontrolišu enantioselektivnost.

Iako posmatrani rezultati u ovom trenutku nemaju sintetski značaj, pokušana je njihova racionalizacija, u nadi da će se dobiti neke dalje smernice za optimizaciju osobina katalizatora. U organokatalitičkim reakcijama aldehida i ketona promovisanim sekundarnim aminima (kao što je prikazano u **shemi 1.11**), prvi korak je formiranje enamina. Često formirana enaminska funkcionalna grupa nije planarna, dok su proučavanja pokazala da je azot značajno piramidalan.<sup>139</sup> Kod enamina se slobodni elektronski par azota nalazi u pseudo-aksijalnom položaju, a njegova orijentacija može da zavisi od sternih odbijanja između pseudo-ekvatorijalnog N-supstituenta i susednih C(2)/C(5) supstituenata. Kao što je već objašnjeno na **slici 1.8** mogu nastati četiri različita enaminska intermedijera (*anti-(E)-*, *syn-(E)-*, *anti-(Z)-*, *syn-(Z)-*), pri čemu *Z* oblici imaju značajno višu energiju od odgovarajućih *E* izomera. Zbog navedenih razloga u daljoj studiji je razmatran samo *E* intermedijer **2.35** koji se formira u reakciji prikazanoj na **shemi 2.5**. On može postojati u dva oblika **2.35a** (*anti*, u odnosu na C(2)-estar) i **2.35b** (*syn*, u odnosu na C(2)-estar) (**shema 2.7**). Pod pretpostavkom da je u oba slučaja gornja strana enamina bolje zaštićena zbog orijentacije pirolidinskih supstituenata, logično je očekivati da ravnoteža **2.35a/2.35b** utiče na stereoselektivnost reakcije. Razlika energije između dva enaminska oblika je izračunata računarskim metodama. Dva rotamera, **2.35a** i **2.35b** su strukturno optimizovana korišćenjem DFT metode sa B3LYP hibridnim funkcionalom i def2-SVP setom orbitala za sve atome u vakumu, i izračunata je razlika u njihovoj stabilnosti.<sup>140</sup> Izračunata razlika energije između **2.35a** i **2.35b** nije bila značajna ( $\Delta E = -0.25$  kJ/mol), pri čemu je favorizovan rotamer **2.35b**. Radi poređenja, dobijeno  $\Delta E$  je znatno veće za par **2.36a/2.36b**, dobijen iz efikasnijeg pirolidinskog katalizatora **2.27**. Nešto bolje efikasni pirolidini **2.28-2.31** imaju voluminoznije grupe u C(2), koje verovatno utiču na odnos dva rotamera, što može sugerisati da je ravnoteža, barem, jedan od faktora koji doprinosi stereoselektivnosti.

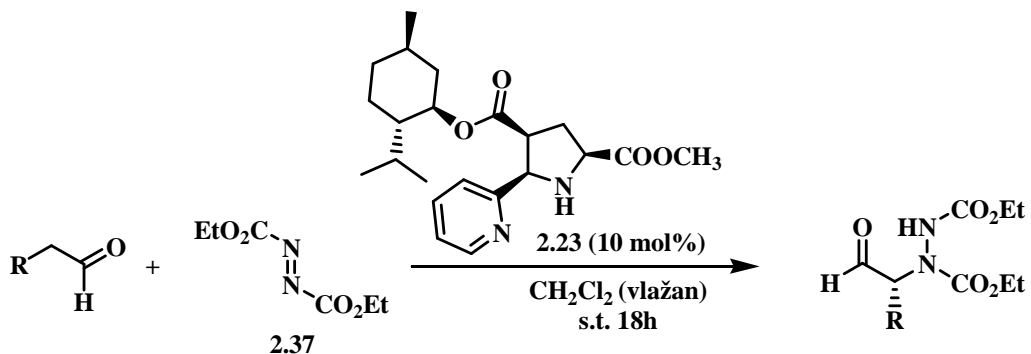


**Shema 2.7** Enamin ravnoteža

### 2.2.5. $\alpha$ -Aminacija aldehida sa dietil-azodikarboksilatom

Pored klasične Michael-ove reakcije aldehida i vinil-sulfona, kao Michael-ov akceptor korišćen je i dietil-azodikarboksilat (DEAD) (**2.37**). Ovakvi procesi omogućili bi aminaciju  $\alpha$ -položaja aldehida/ketona i dobijanje važne klase organskih jedinjenja. Katalizator koji je odabran za ovu reakciju je jedinjenje **2.23**, zbog piridinskog azota u položaju C(5) koji bi mogao da gradi vodonične veze sa DEAD-om. Reakcija je rađena pod identičnim uslovima kao i adicija aldehida na vinil-sulfon, uz razliku da je vreme reakcije 18 h (**tabela 2.11**). Proizvodi su dobijeni u odličnim prinosima (do 99%), i enantioselektivnošću od 18 do 32%. Apsolutna stereohemija proizvoda određena je poređenjem  $[\alpha]_D$  vrednosti jedinjenja **2.38** (**primer a, tabela 2.11**) sa literaturnim.<sup>141</sup> Zbog slabe enantioselektivnosti nije rađena dalja studija sa ostalim katalizatorima.

**Tabela 2.11** Adicija aldehida na DEAD, katalizovana derivatom **2.23**.

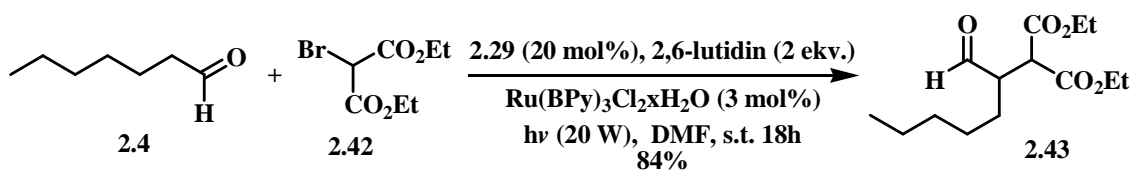


primer	aldehyd (R)	proizvod	prinos (%)	e.e. (%)
a	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	<p><b>2.38</b></p>	90	24 (R)
b	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<p><b>2.39</b></p>	99	25 (R)
c	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<p><b>2.40</b></p>	99	32 (R)
d		<p><b>2.41</b></p>	76	18 (R)

## 2.2.6. Primena katalizatora u fotokatalizi

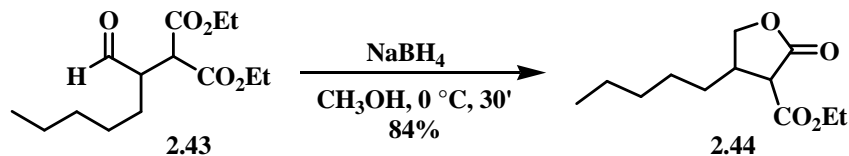
U cilju proširenja primene sintetisanih derivata pirolidina, pokušali smo da ustanovimo mogućnost njihove upotrebe u fotoredoks organokatalizi, promovisanoj jednim od važnijih katalizatora ovog tipa  $\text{Ru}(\text{BPy})_3\text{Cl}_2$ . Jedan od primera gde je ovaj koncept jako koristan je intermolekulsko alkilovanje aldehida, gde je primenom  $\text{Ru}(\text{BPy})_3\text{Cl}_2$  u kombinaciji sa imidazolidinonskim organokatalizatorom, dobijena visoka enantioselektivnost.<sup>97</sup>

Iako se u ovim reakcijama najčešće koriste soli imidazolidinona kao organokatalizatori, ideja je bila da se u istu svrhu upotrebe prolinski derivati. U reakciji alkilovanja heptanala (**2.4**) sa dietil-2-brommalonatom (**2.42**) kao katalizator je korišćen višesupstituisani prolinski derivat **2.29**, uz prisustvo  $\text{Ru}(\text{BPy})_3\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  i 2,6-lutidina kao baze (**shema 2.8**). Reakcija je rađena uz ozračivanje fluorescentnom sijalicom (20 W), u DMF-u kao rastvaraču. Nakon 18h, dobijen je proizvod **2.43** u odličnom prinosu od 84%.



**Shema 2.8**  $\alpha$ -Alkilovanje aldehida pomoću fotoredoks organokatalize.

Nakon više neuspešnih pokušaja da se utvrdi enantiomerni višak reakcije, pristupljeno je daljoj konverziji proizvoda **2.43** redukcijom pomoću  $\text{NaBH}_4$ . Dobijen je lakton **2.44** (**shema 2.9**), pri čemu je HPLC-metodom utvrđeno da se u reakciji dobija racemat.



**Shema 2.9** Redukcija **2.43** do laktona **2.44**.

Dalje je ispitano da li je moguće dobiti bolju enantioselektivnost reakcije, tako što je korišćen hidrohlorid kiseline **2.29**. Međutim u ovom eksperimentu proizvod je nastao u

tragovima, što je zanimljiv rezultat s obzirom da se u ovoj reakciji koriste katalizatori u obliku soli.

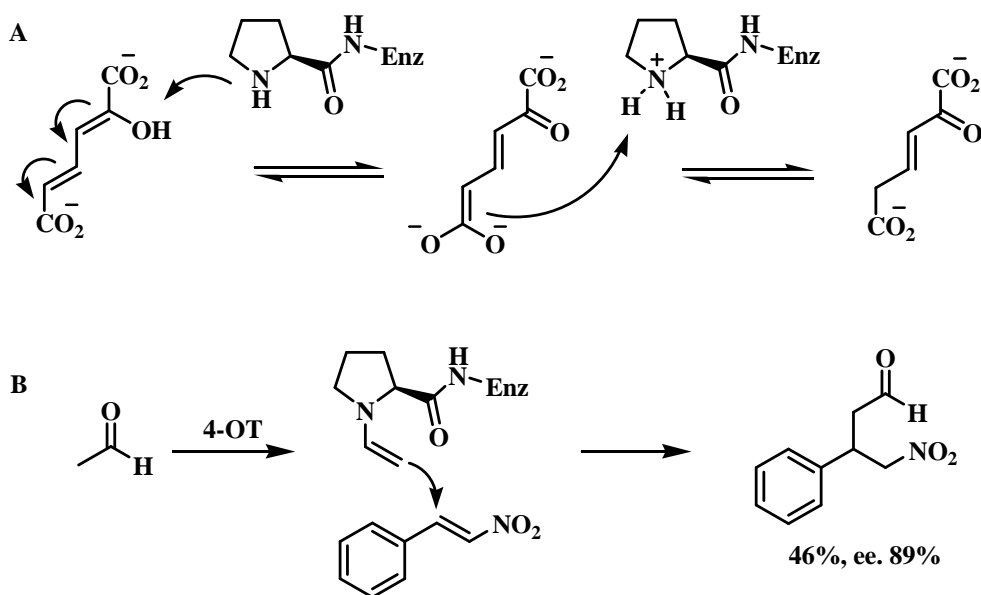
### 2.3. Prolin u biokatalizi

Biokatalitički procesi su bazirani na enzimima koji se mogu koristiti kao slobodni, imobilizovani, ili u sklopu celih ćelija. Sve više se koriste u velikom obimu u industriji jer su specifični, relativno brzi, često se ostvaruju uštede sirovina (voda, energija) u odnosu na sintetičke procese.<sup>142</sup> I u kontekstu zelene hemije biokataliza ima dosta prednosti kao što su blagi reakcioni uslovi, korišćenje vode kao uobičajenog reakcionog medijuma i izbegavanje aktivacije funkcionalnih grupa.<sup>143</sup> Ove osobine obezbeđuju kraće procese koji daju manje otpada, i samim tim su ekološki i ekonomski isplativiji nego konvencionalni putevi.

U prirodi postoji impresivan broj enzima koji katalizuju izgradnju kako jednostavnih metabolita, tako i složenih prirodnih proizvoda. Pored njihovih „standardnih“ uloga u organizmu oni se mogu iskoristiti i u nekim hemijskim transformacijama za koje nisu specifično evoluirali, što omogućava njihovu primenu u širokom spektru reakcija. Proteini mogu obezbediti izuzetnu kontrolu reakcionih puteva, kao i visoku regio-, diastereo-, i enantio-selektivnost, pa je u mnogim slučajevima dizajniranje malih molekula koji se koriste kao organokatalizatori ustvari inspirisano enzimima.

U sastav enzima ulazi dvadeset aminokiselina među kojima je i prolin, koji može da katalizuje transformacije karbonilnih jedinjenja. Jedan od enzima koji sadrži prolin na N-terminalnom kraju je 4-oksalkrotonat tautomeraza (4-OT) (E.C. 5.3.2.6) koja je građena od šest identičnih monomernih lanaca od po 62 aminokiseline, što je jedna od najmanjih poznatih subjedinica u proteinima.<sup>144</sup> Kod ovog enzima je takođe neobično što se N-terminalni prolinski ostatak (Pro1) nalazi u katalitičkom mestu, koje je od suštinske važnosti za biokatalitičke procese. Prirodna funkcija 4-OT, kod *Pseudomonas putida mt-2*, je da učestvuje u degradaciji aromatičnih jedinjenja gde katalizuje konverziju 2-hidroksiheksa-2,4-diendioata u 2-okso-3-heksendioat sa terminalnim prolinom (Pro1) koji služi kao baza za prenos protona (**shema 2.10A**).<sup>145</sup> U nastojanju da oponašaju strukturu i aktivnost prolinskih organokatalizatora Zandvoort sa saradnicima pretpostavlja da ovaj ostatak može funkcionisati kao katalizator kod procesa koji su katalizovani preko enamina. Oni su pokazali da 4-OT može da katalizuje i

Michael-ovu adiciju acetaldehida na  $\beta$ -nitrostirene (**shema 2.10B**),<sup>146</sup> što predstavlja važnu vezu između organo- i biokatalize. 4-OT pokazuje promiskuitetnu aktivnost i takođe katalizuje izomerizaciju *cis*-nitrostirena do *trans*-nitrostirena,<sup>147</sup> aldolnu kondenzaciju i dehidrataciju.<sup>148</sup> Iz priloženog vidimo da promena supstrata utiče na različitu funkciju N-terminalnog prolina koji može delovati kao baza ili kao nukleofilni katalizator. U ovim primerima se koristi slobodan enzim u vodenom puferu i dobija se dobra ili odlična enantioselektivnost. Kako prolinski ostatak na bilo kom drugom mestu osim na N-terminalnom kraju nema mogućnost da nagradi enamin, za Pro 1 se može reći da je nalik kofaktoru u smislu da nije raspostranjen u proteinima.



**Shema 2.10** Neke od reakcija koje katalizuje 4-oksalkrotonat tautomeraza preko N-terminalnog prolina.

### 2.3.1. Michael-ova adicija acetaldehida na $\beta$ -nitrostiren katalizovana pomoću *Escherichia coli* BL21 (4OT)

Asimetrična Michael-ova adicija je fundamentalna reakcija za formiranje ugljenik-ugljenik veze. Postizanje dobre hemijske i stereohemijske efikasnosti u ovim reakcijama je posebno interesantno za proizvodnju brojnih prekursora koji se koriste u hemijskoj i farmaceutskoj industriji.<sup>149</sup> Nitroaromatična jedinjenja kao što su  $\beta$ -nitrostireni su zanimljiva i

važna grupa industrijskih hemikalija. Pored toga, oni imaju antibakterijska svojstva, kao i širok spektar drugih bioloških aktivnosti.<sup>150</sup>

Postoje brojni radovi koji opisuju efikasnu Michael-ovu adiciju aldehida i ketona na  $\beta$ -nitrostiren koristeći organokatalitički pristup sa katalizatorima na bazi prolina.<sup>151,33</sup> Za razliku od njega biokatalitički pristup nije bio efikasan pri visokim koncentracijama i nije postignuta visoka enantioselektivnost. Na primer kisela proteinaza iz *Aspergillus usamii* je korišćena u reakciji Michael-ove adicije ketona na nitroolefine u organskim rastvaračima u prisustvu vode, sa reakcionim vremenom u rasponu od 100 h.<sup>152</sup>

Kako je pokazano, prečišćeni 4-OT enzim katalizuje formiranje 4-nitro-3-fenil-butanala **2.47** iz nitrostirena **2.45** i acetaldehida **2.46**.<sup>146</sup> Da bi se razvio ekonomičniji i efikasniji postupak naša ideja je bila da se razvije biokatalitički put za datu sintezu primenom celih bakterijskih ćelija u kojima je eksprimiran 4-OT enzim. Imajući u vidu da je jedna od strategija za poboljšanje biokatalitičkih procesa korišćenje celih ćelija umesto čistih enzima,<sup>153</sup> osmišljen je novi biokatalizator, rekombinantna *Escherichia coli* (BL21) koja eksprimira 4-OT sa plazmida pRSET-B (**tabela 2.12**).

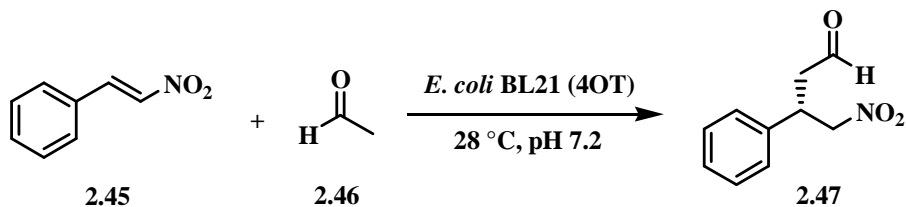
U Michael-ovoj adiciji acetaldehida na nitrostiren katalizovanoj čistim 4-OT enzimom, dobijen je prinos reakcije od 46%, pri čemu je postignuta enantioselektivnost od 89 % uz vreme reakcije od 3 h.<sup>146</sup> Nedostatak ove biotransformacije je korišćenje acetaldehida u velikom višku (25 ekvivalenata) u odnosu na nitrostiren. Takođe zajedničko ograničenje za biokatalitičke sisteme je inhibicija i toksičnost koju mogu izazvati supstrati ako se koriste u većoj koncentraciji,<sup>154</sup> što je problem i kod ove transformacije gde je nitrostiren korišćen u optimalnoj koncentraciji od 2mM.

U inicijalnom eksperimentu našeg istraživanja upotrebljeni su identični uslovi, stim da je umesto čistog enzima korišćena *E. coli* BL21 (4-OT) kao biokatalizator, koncentracija nitrostirena je iznosila 2mM (18 mg supstrata), a acetaldehida 50 mM (132 mg supstrata) pri čemu je ova biotransformacija izvedena u 60 mL rastvarača. Reakcija je praćena UV-Vis spektroskopijom ( $\lambda_{max} = 320\text{nm}$ ), pri čemu je ustanovljeno da je transformacija završena nakon pola sata (**primer a, tabela 2.12**). Proizvod reakcije **2.47** je naknadno prečišćen i analiziran NMR spektroskopijom, pri čemu je proizvod izolovan u prinosu od 42%. Važno je napomenuti da aldehid koji je dobijen u ovoj reakciji nije stabilan nakon produženog čuvanja na 20 °C. Zbog čega je redukovan sa  $\text{NaBH}_4$ , pri čemu se u visokom prinosu dobija odgovarajući nitro-alkohol



**2.48** koji je stabilan i pogodan za analizu na hiralnoj HPLC koloni (**shema 2.11**). Određivanjem enantiomernog viška HPLC analizom jedinjenja **2.48**, utvrđena enantioselektivnost reakcije je 99%, što ovu biotransformaciju čini visoko selektivnom. Na **slici 2.5** su prikazani hromatogrami dobijenog nitro-alkohola. Apsolutna stereochemija proizvoda određena je poređenjem  $[\alpha]_D$  vrednosti jedinjenja **2.48** sa literaturnim.<sup>155</sup> Na osnovu ovih podataka zaključeno je da se dobija proizvod *S* konfiguracije. Kontrolna reakcija u kojoj je kao biokatalizator korišćena *E. coli* BL21 (pRSET-B), koja ima plasmid bez gena tautomeraze nije dala proizvod reakcije. Ovaj rezultat je očekivan s obzirom da je za ovu biotransformaciju neophodna funkcionalna 4-OT.

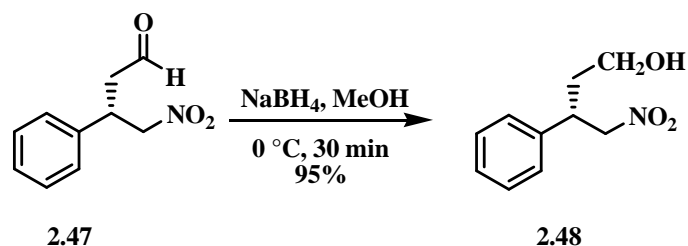
**Tabela 2.12** Optimizacija uslova Michael-ove reakcije, gde je kao biokatalizator korišćena *E. coli* BL21 (4OT) u količini od 5 g CDW L<sup>-1</sup> u 60 ml rastvarača.



primer	supstrati		proizvod	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
	2.45	2.46				
a	2 mM	50 mM	2.32	0.5	42	>99 ( <i>S</i> )
b	3 mM	50 mM	2.32	1.5	40	>99 ( <i>S</i> )
c	5 mM	50 mM	2.32	3	45	>99 ( <i>S</i> )
d	10 mM	50 mM	/	6	/	/
<b>e</b>	<b>2 mM</b>	<b>20 mM</b>	<b>2.32</b>	<b>0.5</b>	<b>60</b>	<b>&gt;99 (<i>S</i>)</b>
f	2 mM	10 mM	2.32	1.3	32	>99 ( <i>S</i> )
g <sup>a</sup>	2 mM	20 mM	2.32	0.3	58	>99 ( <i>S</i> )

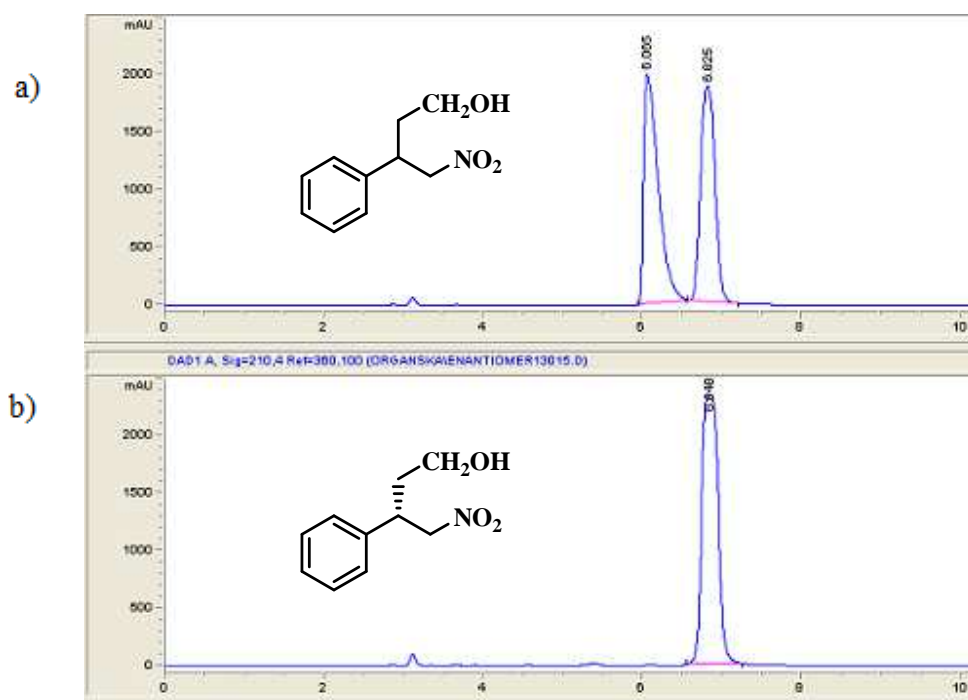
<sup>a</sup> Količina biokatalizatora 12,5 g CDW L<sup>-1</sup>

Upotrebom celih ćelija *E. coli* BL21 (4OT) kao biokatalizatora u Michael-ovoj reakciji, umesto čistog enzima 4-OT, postignuto je poboljšanje ove biotransformacije. Vreme reakcije je šestostruko smanjeno sa 3 na 0,5 časova, dok su dobijeni prinosi uporedivi (42 naspram 46%). Enantioselektivnost reakcije je dostigla nivo od 99%, što je zanimljiv rezultat kada se upoređi sa eksperimentom u kome je upotrebljen čist enzim koji daje selektivnost od 89%. Pretpostavljeno objašnjenje za ovaj rezultat je kraće vreme biotransformacije, pri čemu se sprečava moguća racemizacija proizvoda u toku same reakcije.



**Shema 2.11** Redukcija proizvoda Michael-ove adicije **2.47** do nitro-alkohola **2.48**.

Nakon uspješne inicijalne reakcije biokatalize sa celim ćelijama *E. coli* BL21 (4-OT), pri čemu je postignuta bolja enantioselektivnost i kraće vreme reakcije, pristupljeno je daljoj optimizaciji uslova, smanjenjem količine supstrata i biokatalizatora (**tabela 2.12**).<sup>156</sup> U svim eksperimentima u kojima je određivana optimalna koncentracija supstrata, korišćen je katalizator u količini od 5 g CDW L<sup>-1</sup> u 60 ml rastvarača. Više početne koncentracije **2.45** od 3 mM (27 mg supstrata) i 5 mM (45 mg supstrata) utiču na smanjenje brzine konverzije nitrostirena kao i duže trajanje reakcije u odnosu na koncentraciju od 2 mM (18 mg supstrata), dok je dobijeni prinos bio uporediv, a stereoselektivnost nepromenjena (**primeri b i c tabela 2.12**). Međutim, početna koncentracija **2.45** od 10 mM (90 mg supstrata) imala je inhibitorni efekat na biokatalizator i pod ovim uslovima nije uočeno nastajanje proizvoda (**primer d, tabela 2.12**).



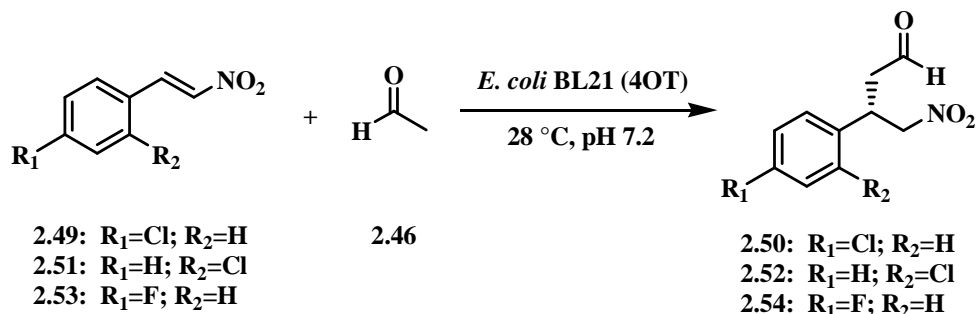
**Slika 2.5** Hromatogrami jedinjenja **2.48**, a) racemat, b) enantiomer.

Michael-ova adicija aldehida na nitrostiren uopšteno zahteva primenu velikog viška aldehida, što predstavlja problem sa strane „atom economy“ principa, i u slučaju komercijalno nedostupnih supstrata naročito dolazi do izražaja.<sup>157</sup> Kako je u početnom eksperimentu korišćeno 25 ekvivalenata acetaldehida (50 mM, 132 mg supstrata) sledeći korak pri optimizaciji uslova je bilo smanjenje njegove količine na 10 ekv. (20 mM, 53 mg supstrata) i 5 ekv. (10 mM, 26 mg supstrata) u reakciji sa 2 mM (18 mg supstrata) nitrostirena (**primeri e i f tabela 2.12**). Upotrebom 10 ekvivalenata aldehida što je 2.5 puta manja količina u poređenju sa inicijalnim uslovima, rezultiralo je u nepromenjenoj brzini reakcije i enantioselektivnosti, dok je poboljšan prinos proizvoda **2.47** sa 42 na 60% (**primer e, tabela 2.12**). Ipak dalje smanjenje količine **2.46** na 10 mM (5 ekv.) uzrokovalo je snižavanje prinosa reakcije na 32%, kao i duže reakciono vreme (**primer f, tabela 2.12**). Ovo može da bude posledica sporednih reakcija acetaldehida kao i njegove lake oksidacije i isparljivosti, što pri nižim koncentracijama aldehida značajno utiče na prinos reakcije.

Kada je ustanovljen optimalan odnos supstrata u reakciji, proučeno je kako utiče količina biokatalizatora na efikasnost procesa. Povećanjem količine biokatalizatora za 2,5 puta (sa 5 na 12,5 g CDW L<sup>-1</sup>), rezultiralo je nešto kraćim reakcionim vremenom, ali je smanjena brzina reakcije (**primer g, tabela 2.12**). Nakon serije različitih eksperimenata zaključeno je da su optimalni uslovi reakcije oni koji su prikazani u **tabeli 2.12, primer e**, tako da su ovi uslovi korišćeni u svim ostalim biokonverzijama.

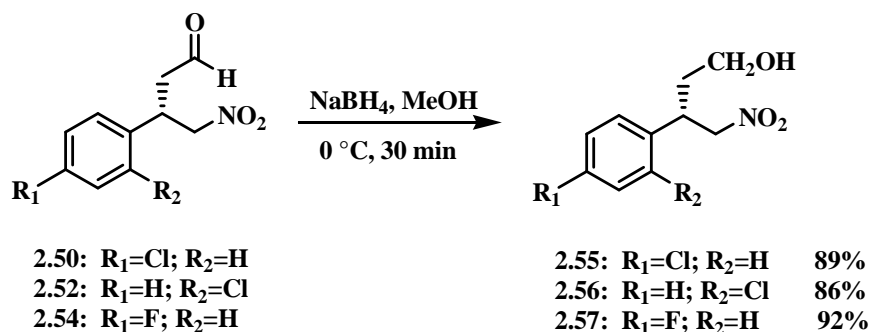
Da bi se ispitala upotreba razvijenog biokatalizatora na drugim supstratima, umesto nitrostirena korišćeni su njegovi halogenovani derivati, odnosno *p*-hlor-β-nitrostiren (**2.49**), *o*-hlor-β-nitrostiren (**2.51**), *p*-fluor-β-nitrostiren (**2.53**), sa acetalhidom kao što je prikazano u **tabeli 2.13**. U svim slučajevima dobijeni su odgovarajući proizvodi Michael-ove adicije i njihove strukture su potvrđene NMR analizom. Kao što je već navedeno zbog nestabilnosti dobijenih aldehida vršena je njihova redukcija sa NaBH<sub>4</sub> do odgovarajućih nitro-alkohola (**shema 2.12**), i onda određivana enantioselektivnost reakcija.

**Tabela 2.13** Biokatalizovana Michael-ova adicija acetaldehida na različite derivate nitrostirena.



primer	supstrati		proizvod	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
a	2.49	2.46	2.50	1.5	38	84 (S)
b	2.51	2.46	2.52	1	51	88 (S)
c	2.53	2.46	2.54	1.5	31	94 (S)

Na osnovu hemijskih osobina supstrata bilo bi očekivano da *p*-fluor- $\beta$ -nitrostiren (**2.53**) bude najreaktivniji zbog elektronegativnosti fluora koji Michael-ov akceptor čini elektrondeficitarnijim, a time i reaktivnijim u nukleofilnoj adiciji. Daljim poređenjem jedinjenja **2.49** i **2.51**, *o*-hlor derivat bi trebalo da bude reaktivniji zbog uticaja *orto*-supstituenta koji destabilizuje planarnu konformaciju. Zbog neplanarnosti sistema smanjen je pozitivan rezonancijski efekat hlora na konjugovanu dvostruku vezu, a dominantan je negativan induktivni efekat što bi trebalo da dovede do povećane reaktivnosti u Michael-ovoj reakciji. Međutim iz priloženih rezultata se može zapaziti suprotan trend koji ne sledi navedene elektronske faktore. Kako je ova transformacija biokatalizovana, dobijeni rezultati bi mogli biti objašnjeni slabijim uklapanjem supstituisanih derivata u aktivno mesto enzima, što uzrokuje niže prinose i smanjenje brzine reakcije. Tako da elektron-privlačni supstituenti na aromatičnom prstenu  $\beta$ -nitrostirena u stvari negativno utiču na biokonverziju (**primeri a, b i c, tabela 2.13**). Brzina reakcije za oba *para*-supstituisana  $\beta$ -nitrostirena (**primeri a i c, tabela 2.13**) je tri puta sporija a za *o*-hlor- $\beta$ -nitrostiren (**primer b, tabela 2.13**) dva puta sporija u odnosu na nesupstituisani nitrostiren (**primer e, tabela 2.12**). Što se tiče prinosa ovih reakcija oni su takođe slabiji u odnosu na nitrostiren, s tim da *o*-hlor- $\beta$ -nitrostiren daje bolji prinos od *para*-supstituisanih derivata.



**Shema 2.12** Redukcija proizvoda Michael-ove adicije do nitro-alkohola.

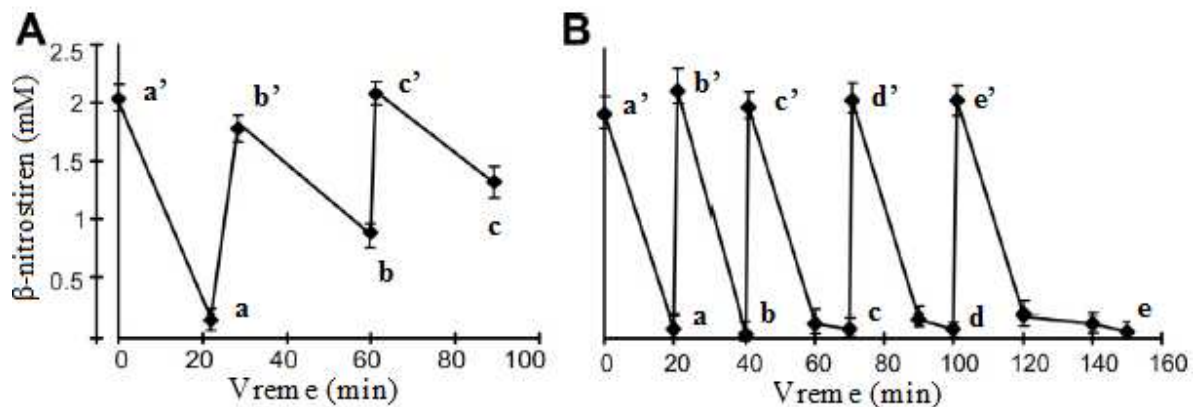
Veoma visoka stereoselektivnost reakcije je primećena u svim primerima koji su prikazani u **tabeli 2.13**. Od halogenovanih derivata najbolja selektivnost je primećena kod *p*-fluor-nitrostirena (e.e. 94%) što je nešto niže u odnosu na **2.47** (e.e. 99%). *Orto* i *para* hlor derivati su dali nešto slabiju e.e. 88 i 84%. Ovi rezultati se mogu objasniti sternim faktorima, naime fluor je po veličini sličan vodoniku pa se lakše uklapa u enzimsko mesto što za posledicu ima približno istu enantioselektivnost. Hlor zbog svoje veličine verovatno dovodi do određenih deformacija veza u katalitičkom mestu što se odražava smanjenjem selektivnosti.

U reakciji adicije cikloheksanona na  $\beta$ -nitrostiren, u kojoj je kao katalizator korišćena kisela proteaza iz *Aspergillus usamii*, takođe je objašnjavan efekat elektron-privlačnih grupa.<sup>152</sup> Nasuprot našim rezultatima u ovoj studiji *p*-Cl i *p*-Br supstituisani  $\beta$ -nitrostireni brže reaguju i daju bolji prinos reakcije u odnosu na nesupstituisani nitrostiren. Slično kada je *p*-hidroksi- $\beta$ -nitrostiren korišćen kao supstrat u 4-OT katalizovanoj reakciji sa acetaldehidom, dobijen je bolji prinos reakcije, ali je smanjena enantioselektivnost (51%) u odnosu na  $\beta$ -nitrostiren (e.e. 89%).<sup>146</sup>

### 2.3.2. Poboljšanje procesa biokatalize za sintezu 4-nitro-3-fenilbutanala

Kao što je već navedeno u biokatalitičkoj Michael-ovoj adiciji acetaldehida na nitrostiren dobijena je visoka enantioselektivnost reakcije (99%), kao i dobar prinos (60%), ali kao glavni nedostatak ove transformacije je evidentni inhibicioni efekat viših koncentracija nitrostirena na biokatalizator (**primeri c i d, tabela 2.12**). Kako bi ovaj problem bio prevaziđen, a u cilju poboljšanja procesa biokatalize za efikasniju sintezu 4-nitro-3-fenilbutanala, korišćene su dve strategije sekvencijalnog dodavanja supstrata (**slika 2.6**). Eksperimenti su izvođeni pod već optimizovanim uslovima u 60 mL rastvarača, pri čemu je reakcija praćena UV-Vis spektroskopijom ( $\lambda_{\text{max}} = 320\text{nm}$ ) na osnovu potrošnje nitrostirena.

Prva strategija je recikliranje biokatalizatora i njegovo ponovno korišćenje u sledećem ciklusu (**slika 2.6A**). Nakon prve reakcije u kojoj je korišćeno 2 mM (18 mg) nitrostirena (**2.45**) i 20 mM (53 mg) acetaldehida (**2.46**) proizvod nastaje u roku od 30 minuta (**tačka a, slika 2.6A**). Biokatalizator, odnosno ćelije se zatim centrifugiraju i resuspenduju u svežem puferu koji sadrži još 2 mM (18 mg) **2.45** i 20 mM (53 mg) **2.46** (**tačka b', slika 2.6A**). U narednih 30 minuta utrošena je samo polovina supstrata **2.45** (**tačka b, slika 2.6A**), a uočena je i promena reakcione smese koja postaje viskozija. Nakon što se katalizator još jednom reciklira centrifugiranjem, ponovo se dodaje u svež pufer sa identičnom količinom supstrata (**tačka c', slika 2.6A**). U toku narednih pola sata konverzija nitrostirena je bila 40% (**tačka c, slika 2.6A**). Da bi utvrdili ukupan prinos biokonverzije, nakon trećeg ciklusa katalize spojene su sve tri reakcije u kojima je upotrebljeno 3 x 2 mM (54 mg) nitrostirena i izolovano 13,5 mg proizvoda Michael-ove adicije. Dakle, prinos ove biotransformacije je samo 18%. Iz dobijenih rezultata se može zaključiti da prva strategija nije bila uspešna, usled činjenice da katalizator gubi biokatalitičku aktivnost.

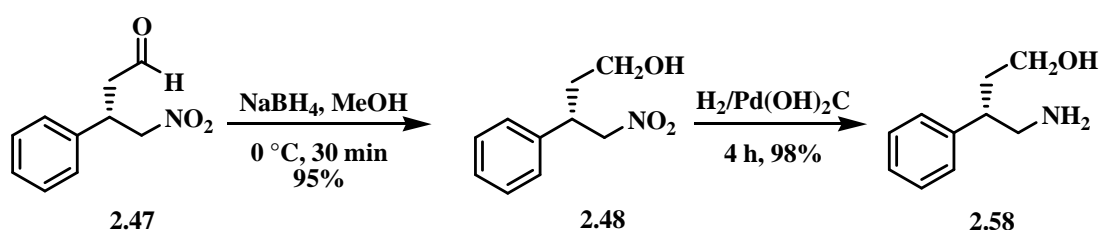


**Slika 2.6** Poboljšanje procesa biokatalitičke transformacije nitrostirena do 4-nitro-fenil-butanala (2.47) putem: (A) recikliranja biokatalizatora (B) sekvencijalnim dodavanjem supstrata.

Kada je primenjen sličan metod sekvencijalnog dodavanja supstrata bez uklanjanja proizvoda centrifugiranjem, postignut je visoko efikasan biokatalitički proces (**slika 2.6B**). U ovom eksperimentu je korišćena koncentracija biokatalizatora od 5,5 g CDW L<sup>-1</sup>. Na početku eksperimenta je dodato 2mM (18 mg) **2.45** i 20 mM (53 mg) **2.46** (**tačka a'**, **slika 2.6B**), proizvod nastaje u roku od 20 minuta (**tačka a**, **slika 2.6B**). Zatim se dodaje još 2mM (18 mg) **2.45** i 20 mM (53 mg) **2.46** (**tačka b'**, **slika 2.6B**), kao i posle svakog utroška nitrostirena (**tačke b', c', d', e', slika 2.6B**). Iz grafika se može uočiti da je i drugih 18 mg nitrostirena u reakciji utrošeno za 20 minuta (**tačka b**, **slika 2.6B**), nakon toga aktivnost katalizatora nešto slabi i naredna dva biokatalitička ciklusa traju po 30 minuta (**tačke c i d**, **slika 2.6B**). Pri poslednjem dodavanju supstrata (**tačka e'**, **slika 2.6B**), nitrostiren je izreagovao nakon 50 minuta. Koristeći ovu strategiju nakon 2,5 sata postigli smo biotransformaciju 5 x 2 mM (90 mg) nitrostirena do 4-nitro-3-fenil-butanala sa prinosom od 56% (70 mg), i enantioselektivnošću od preko 99%. Kroz jednostavnu strategiju parcijalnog dodavanja supstrata postigli smo mnogo veći obim biotransformacije (poboljšanje do 12 puta u odnosu na slobodan enzim koji su prijavili Zandvoort i koautori).<sup>146</sup> Pored toga, u poređenju sa izolovanim enzimom, cele ćelije kao biokatalizatori se mnogo lakše i jeftinije pripremaju i mnogo su lakše za rukovanje.<sup>158</sup>

### 2.3.3. Transformacija proizvoda biokatalize do aminoalkohola

Proizvod biotransformacije **2.47** je uspešno prečišćen u dobrom prinosu i dalje podvrgnut dvema narednim reakcijama redukcije (**shema 2.13**), prema standardnim procedurama u prinosima preko 95%. Na taj način je pokazano da se proizvod biotransformacije može naknadno koristiti kao supstrat za dalju hemijsku sintezu. Zaista, *p*-hlor-supstituisani- $\gamma$ -amino-alkohol je korišćen u sintezi baklofena koji je važan agonist GABA<sub>B</sub> receptora.<sup>151b</sup>

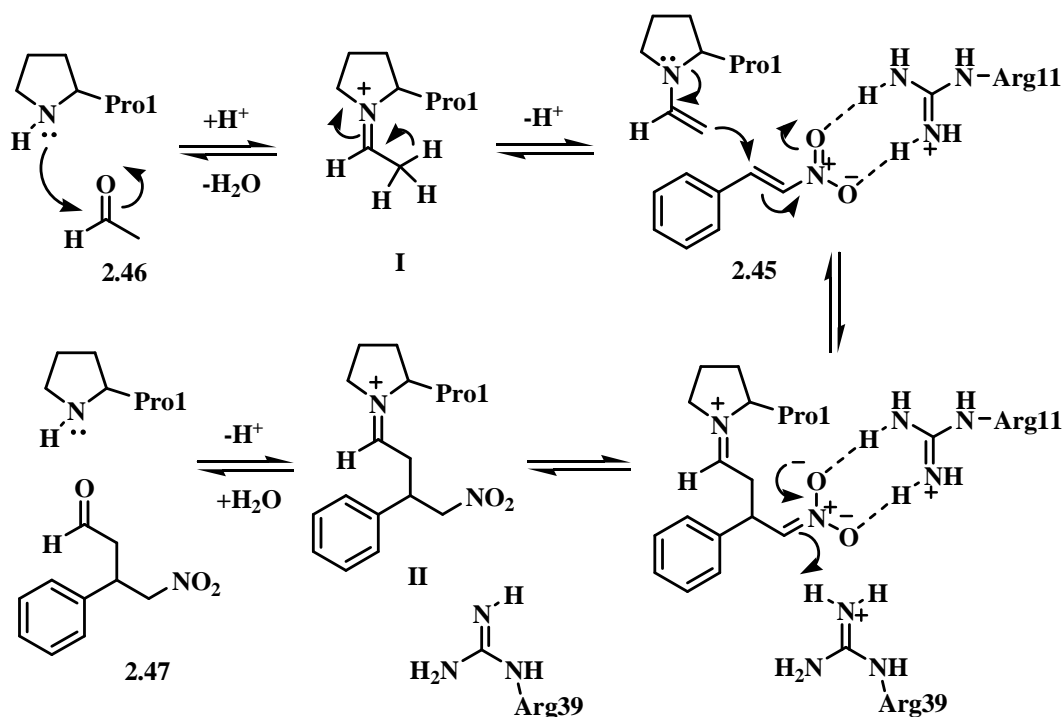


**Shema 2.13** Transformacija proizvoda biokatalize do aminoalkohola **2.58**.

### 2.3.4. Mehanizam katalize 4-OT i posledice strukturnih promena na biokatalizu

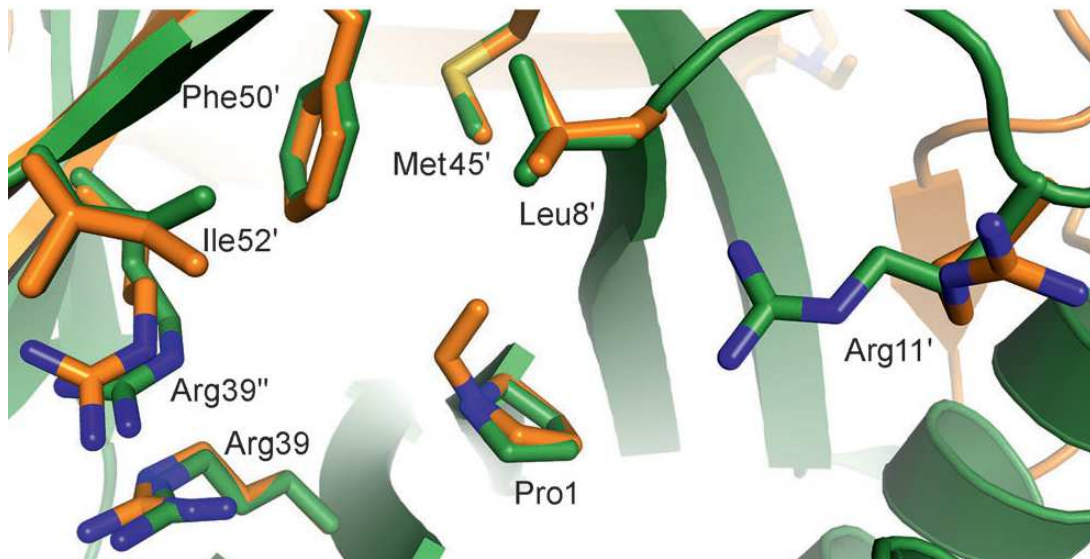
Pretpostavlja se da je N-terminalni prolin odgovoran za katalizu u aktivnom centru 4-OT, dok Arg11, Arg39 igraju važnu ulogu u orijentaciji supstrata u aktivnom mestu.<sup>159</sup> Mogući mehanizam Michael-ove adicije acetaldehida na nitrostiren katalizovan pomoću 4-OT prikazan je na **shemi 2.14**.<sup>146</sup> Azot iz Pro1 deluje kao nukleofil i reaguje sa karbonilnim ugljenikom acetaldehida (**2.46**), pri čemu se formira iminijum jon **I**, koji se dalje deprotonuje do enaminskog intermedijera. Nastali enamini zatim reaguje sa **2.45**, koji je aktiviran za nukleofilni napad građenjem vodoničnih veza između nitro grupe nitrostirena i guanidino grupe arginina-11. Takođe, Arg39 u protonovanom obliku može delovati kao kiselina koja predaje proton  $\alpha$ -C ugljeniku nitrostirena. Na kraju se hidrolizom iminijum jona **II** dobija finalni proizvod **2.47**.





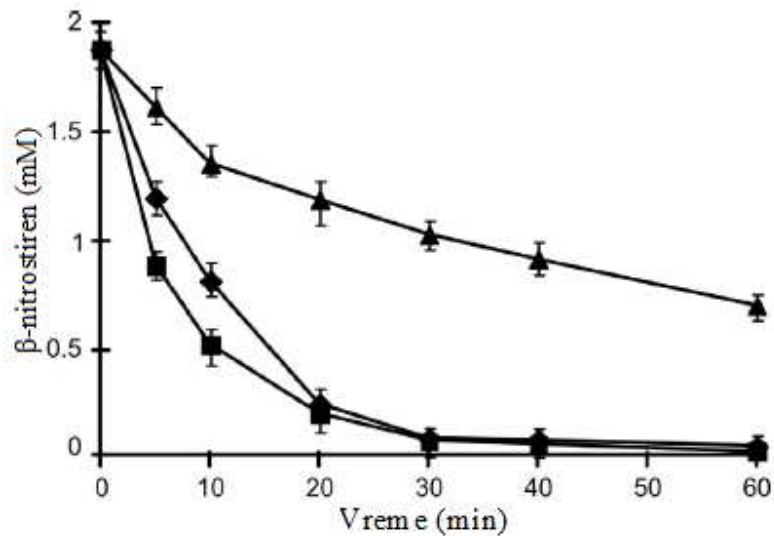
**Shema 2.14** Pretpostavljeni mehanizam Michael-ove adicije acetaldehida na nitrostiren katalizovan pomoću 4-OT.

Nedavno je Poelarends sa saradnicima dokazao da N-terminalni prolin iz 4-OT gradi enamin sa acetaldehidom.<sup>160</sup> Formiranje enamina je potvrđeno H-D izmenom  $\alpha$ -vodonika na acetaldehidu u prisustvu 4-OT i D<sub>2</sub>O. U istom eksperimentu koji je izveden bez prisustva enzima, ili sa 4-OT kod koje je Pro1 zamenjen sa Ala1 nije došlo do izmene. Dodatna potvrda je i kristalografska analiza pomoću X-zraka, čistog enzima i enzima za koji je vezan acetaldehid (**slika 2.7**). Na slici su uporedo prikazane konformacije aktivnog centra obe strukture, tj. 4-OT sa ili bez acetaldehida. U katalitičkom džepu jasno se može videti nastanak nove kovalentne veze između Pro1 i acetaldehida pri čemu ne dolazi do značajnih strukturnih promena u blizini ovog N-terminalnog ostatka. Jedini izuzetak je Arg11' (iz susednog lanca) koji je izgleda fleksibilan i može zauzeti dve alternativne konformacije.



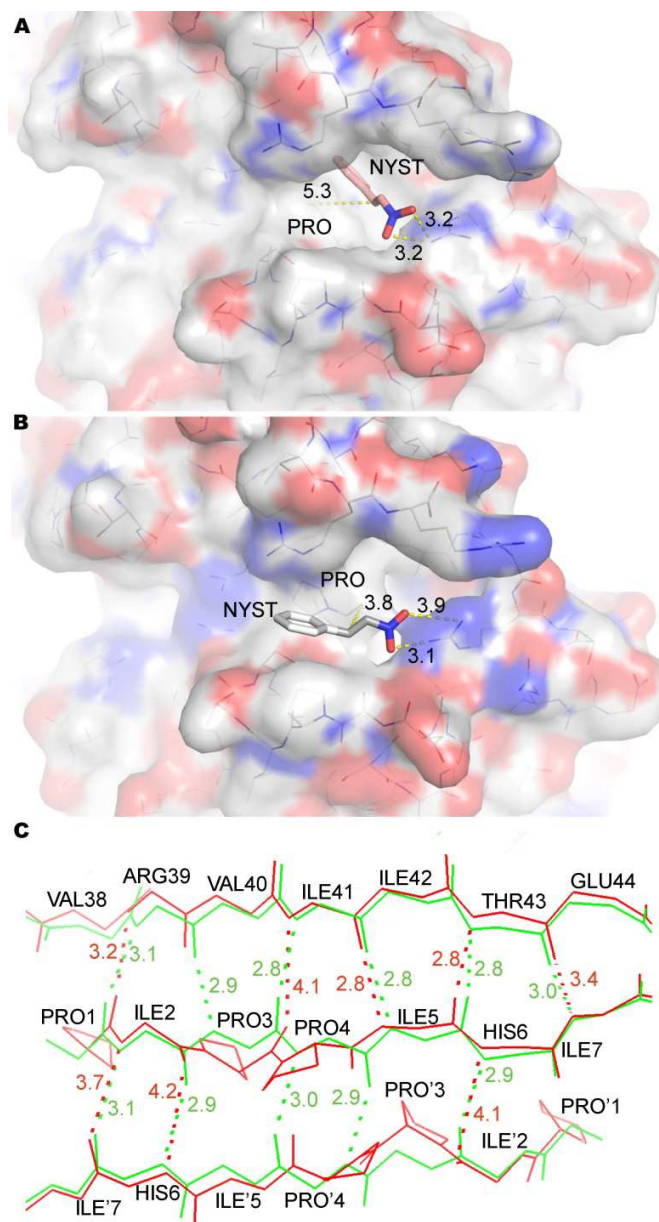
**Slika 2.7** Prikaz konformacije aktivnog mesta 4-OT bez supstrata (veze obeležene zelenom bojom), i kada je za enzim vezan acetaldehid (veze obeležene narandzastom bojom).

Kako je N-terminalni prolin odgovoran za katalizu u aktivnom centru 4-OT, u našem daljem istraživanju proučeno je da li dodatni prolini u strukturi enzima mogu poboljšati njegovu katalitičku aktivnost. Primenom principa mutagenese sintetisana su dva nova mutanta, prvi koji ima dodatni N-terminalni prolin (4-OT\_P), i drugi u kome su zamenjene dve aminokiseline sa prolinom, Ala3Pro i Gln4Pro (4-OT\_2P), a zatim je proverena njihova aktivnost (**slika 2.8**). Dodatak još jednog N-terminalnog prolina trebalo bi da dovede do promena rastojanja u aktivnom centru što može uticati na aktivnost, pri čemu se ne bi očekivala značajnija razlika u strukturi. U drugom slučaju zamena dve aminokiseline može znatno uticati na strukturu enzima. Biotransformacije su izvedene pod optimizovanim uslovima, korišćenjem **2.45** i **2.46** kao supstrata i po 5 g CDW L<sup>-1</sup> svakog biokatalizatora. Kompletna količina nitrostirena je biotransformisana u prvih 30 minuta sa 4-OT i 4-OT\_P, dok je 35% supstrata ostalo u reakciji posle 60 minuta upotrebom 4-OT\_2P (**slika 2.8**). Iz grafika se takođe može uočiti razlika u početnim brzinama biotransformacija katalizovanih celim ćelijama koje poseduju 4-OT\_P enzim, u odnosu na 4-OT i 4-OT\_2P. Iz ovih eksperimenata se zaključuje da je efikasnost 4-OT\_P mutanta slična kao kod 4-OT, dok se kod 4-OT\_2P zapaža značajan gubitak aktivnosti.



**Slika 2.8** Kinetika potrošnje nitrostirena sa tri verzije rekombinantne *E. coli* (BL21) koja eksprimira 1. ♦ 4-OT enzim, 2. ■ 4-OT\_P enzim, 3. ▲ 4-OT\_2P enzim.

Efekat uvedenih mutacija je ispitivan i računarskim modeliranjem (**slika 2.9**). U slučaju kada je dodat N-terminalni prolin na sekvencu prirodne tautomeraze (4-OT\_P), efekat na strukturu proteina je bio zanemarljiv. Nije došlo do raskidanja vodoničnih veza, kao ni do formiranja novih. U doking eksperimentu nitro grupa nitrostirena je postavljena tako da može da formira vodonične veze sa Arg11, dok je udaljenost od acetaldehida koji je vezan za Pro1 kod prirodne 4-OT 5,3Å (**slika 2.9A**), a kod 4-OT\_P 3,8 Å (**slika 2.9B**), što čini da su aktivni ostatci bliži jedan drugom. Kao što je predviđeno doking eksperimentom, vezivanje acetaldehida za terminalni prolin 4-OT\_P mutanta odvija se na isti način kao kod prirodne tautomeraze, dok se nitrostiren malo bolje pozicionira između prolina i Arg11, što verovatno omogućava veće brzine reakcije kada je biokatalizator 4-OT\_P.



**Slika 2.9** **A)** Nitrostiren u reaktivnom centru prirodne tautomeraze (4-OT). **B)** Nitrostiren u reaktivnom centru 4-OT\_P mutanta. **C)** Uporedno predstavljanje 4-OT (zeleno) i 4-OT\_2P (crveno) enzima. Prikazane su vodonične veze kao i njihove dužine koje se formiraju između peptidnih veza.

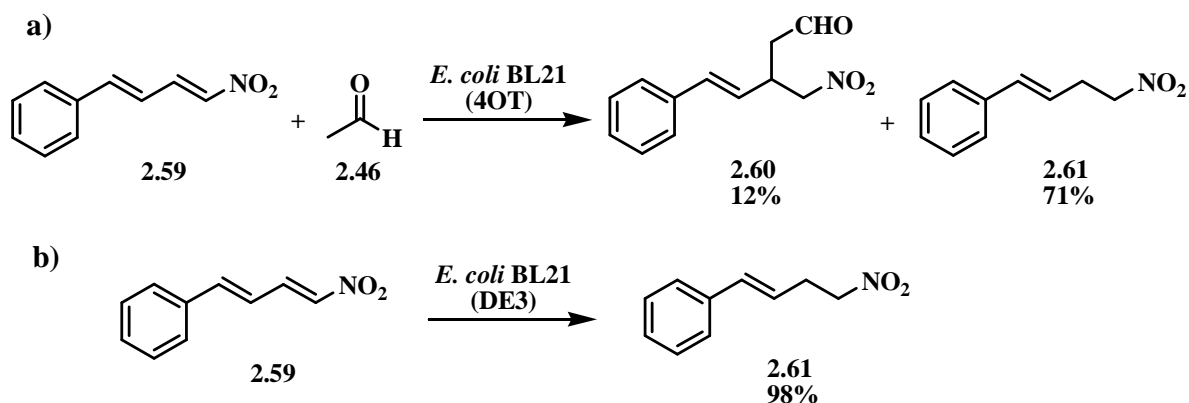
Dupla mutacija u 4-OT\_2P varijanti enzima donosi promene u prvom  $\beta$ -lancu, u mutiranom delu enzima sprečeno je formiranje vodoničnih veza i karakteristične strukture  $\beta$ -ploča (**slika 2.9C**). Imajući u vidu da je ovo jedan od najkraćih enzima (sa samo 62

aminokiseline) sa šest identičnih lanaca raspoređenih u tri dimera,<sup>161</sup> evidentno je da je lako izazvati promene na lancu koje rezultuju u promeni konformacije koja je neophodna za aktivnost. Opisana distorzija verovatno dovodi do smanjenja stabilnosti samog proteina kao i biološki aktivnog heksamera, što kao rezultat daje smanjenu sposobnost za katalizu Michael-ove adicije nitrostirena i acetaldehida.

### **2.3.5. Biokatalitička redukcija konjugovanih nitroalkena pomoću *E. coli* BL21(DE3)**

Kako bi opseg mogućih supstrata, u biokatalizovanoj Michael-ovoj reakciji pomoću *E. coli* BL21 (4-OT) bio proširen, umesto nitrostirena upotrebljen je derivat sa dodatnom konjugovanom dvostrukom vezom (**2.59**) (**shema 2.15a**). Posle četiri sata inkubacije dobijen je iznenađujući rezultat. Na osnovu GC/MS analize utvrđeno je da se očekivani Michael-ove adukt **2.60** dobija u maloj količini od 12%, dok 71% proizvoda čini produkt koji ima masu za dva veću od polaznog jedinjenja. Pretpostavljeno je da se dobija proizvod redukcije kod koga je zasićena jedna dvostruka veza. Nakon izolovanja ovog jedinjenja i analize NMR spektara ustanovljeno je da se dobija samo proizvod redukcije **2.61** (**shema 2.15a**). Kada je u ovoj reakciji biotransformacije izostavljen acetaldehid, kao proizvod se isključivo dobija **2.61**.

Da bi se utvrdilo da li je u reakciji neophodno učešće 4-oksalokrotonat tautomeraze, odnosno celih ćelija *E. coli* BL21 (4-OT), ponovljen je isti eksperiment sa *E. coli* BL21 (DE3) kao biokatalizatorom, pri čemu je dobijen isključivo proizvod redukcije bez obzira na prisustvo acetaldehida (**shema 2.15b**).<sup>162</sup> Stoga je zaključeno da za biotransformaciju konjugovanog jedinjenja **2.59** do **2.61** nije potrebna ni 4-oksalokrotonat tautomeraza ni acetaldehid, i da su cele ćelije *E. coli* BL21 (DE3) efikasan biokatalizator za hemoselektivnu redukciju aktivirane dvostruke veze. Nakon ovog početnog rezultata visoko hemoselektivne redukcije, odlučeno je da ova reakcija bude detaljnije istražena.



**Shema 2.15** Biotransformacija **2.59** a) u prisustvu acetaldehida uz korišćenje ćelija *E. coli* BL21 (4OT) b) uz upotrebu *E. coli* BL21 (DE3).

Biokatalitičke redukcije nezasićenih jedinjenja na bazi reduktaza su opisane kao veoma raznovrsne reakcije, među kojima su: a) asimetrične redukcije aldehida i ketona do primarnih i sekundarnih alkohola, b) redukcija dvostruke C=N veze, c) redukcija aktivirane dvostruke C=C veze u  $\alpha$ ,  $\beta$ -nezasićenim karboksilnim kiselinama, estrima, laktonima, aldehydima, ketonima i nitro jedinjenjima.<sup>163</sup> OYE (*old yellow enzyme*) enzimi su familija flavoproteina koji se najčešće povezuju sa pekarskim kvascom i obično se koriste za bioredukcije.<sup>164</sup> Okarakterisani su i mnogi bakterijski enzimi sa aminokiselinskom sekvencom homolognom sa OYE. Nedavno je objavljeno da N-etilmaleimid reduktaza (NemaA) iz *E. coli* učestvuje u redukciji  $\alpha$ -metil nitroalkena.<sup>165</sup>

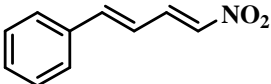
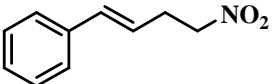
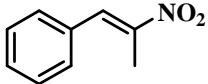
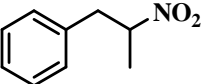
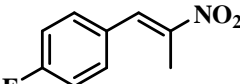
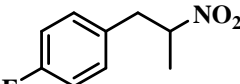
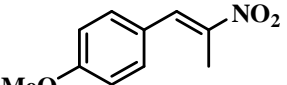
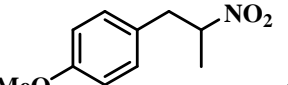
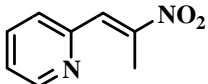
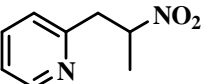
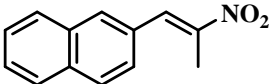
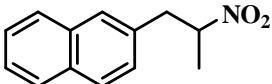
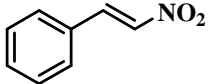
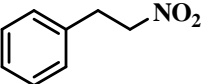
Osim što se koristi kao model mikroorganizam za molekularno genetička istraživanja, *E. coli* je najviše korišćen mikroorganizam u istraživačkim laboratorijama i biotehnologiji zbog brzog rasta i postizanja velike gustine ćelija u jeftinim medijumima.<sup>166</sup> Soj *E. coli* BL21 (DE3) često je korišćen u obliku celih ćelija kao biokatalizator u korisnim biotransformacijama i generisanju važnih molekula uključujući pinostilbene ili nukleotidne šećere.<sup>167</sup> U ovoj studiji je otkrivena nova primena *E. coli* BL21 (DE3) kao biokatalizatora u hemoselektivnoj redukciji konjugovanih nitroalkena.

U cilju proučavanja obima posmatrane hemoselektivne redukcije, korišćeno je niz dodatnih jedinjenja u procesu biotransformacije sa *E. coli* BL21 (DE3) (**tabela 2.14**). Kako bi ispitali uticaj sternih i elektronskih faktora na reakciju izabrali smo nekoliko nezasićenih nitro derivata (**primeri b-g, tabela 2.14**), pri čemu smo najpre ispitivali uticaj aril supstituenta.

Većinom su korišćena nezasićena nitro jedinjenja koja poseduju metil grupu na konjugovanoj dvostrukoj vezi, čijom redukcijom se dobija hiralan C atom.

**Tabela 2.14** Biotransformacija konjugovanih nitroalkena sa *E. coli* BL21(DE3).

Biokatalizator korišćen u količini od 2.5 g CDW L<sup>-1</sup> na 28 °C, pH 7.2 u 60 ml.

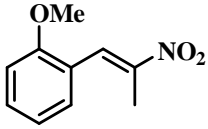
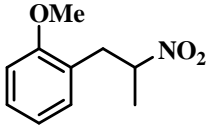
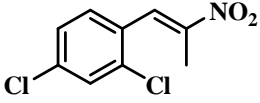
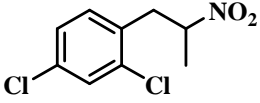
primer	supstrat	proizvod	vreme (h)	prinos (%)
a	 2.59	 2.61	4	54
b	 2.62	 2.62a	4	45
c	 2.63	 2.63a	4	47
d	 2.64	 2.64a	4	56
e	 2.65	 2.65a	12	44
f	 2.66	 2.66a	48	46
g	 2.45	 2.67a	4	30

Upotrebom *E. coli* BL21 (DE3) redukovano je sedam supstrata sa različitom efikasnošću, uz reakciona vremena od 4-48h (tabela 2.14). Prinosi proizvoda su uglavnom

između 44% i 56%. Jedinjenja **2.62-2.64** pokazala su gotovo istu reaktivnost u ovoj biokatalitičkoj redukciji, iako to možda nije očekivano s obzirom na elektronske osobine prstenova (**primeri b, c i d, tabela 2.14**). U poređenju sa jedinjenjem **2.62**, derivat **2.63** poseduje prsten koji je elektron deficitaran zbog fluorovog supstituenta ( $\sigma_F$  0,062), dok metoksi derivat **2.64** ima prsten bogat elektronima ( $\sigma_{MeO}$  -0,268). Ovi rezultati sugerišu da elektronska svojstva aromatičnog prstena, koja posledično utiču na polarnost dvostruke veze, nemaju uticaj na reakciju redukcije sa *E. coli* BL21 (DE3).

Derivati piridina **2.65** i naftalena **2.66** (**primeri e i f, tabela 2.14**) daju proizvode u prinosima koji se mogu porediti sa supstratima **2.59** i **2.62-2.64**. Ovi primeri potvrđuju zapažanje da elektronski faktori ne utiču značajno na prinos reakcije. Naftil derivat **2.66** ima duže reakciono vreme (48 h), ali daje prinos koji je uporediv sa drugim primerima. Može se zaključiti da veći aromatični supstituent usporava reakciju, ali ne utiče značajno na prinos reakcije. Nitrostiren **2.45** (**primer g, tabela 2.14**) daje očekivani proizvod u roku od 4 h, ali u niskom prinosu od 30%, što je najslabiji rezultat u poređenju sa ostalim jedinjenjima. Moguće objašnjenje je da on kao najmanji molekul lakše od ostalih derivata stupa i u druge biokatalitičke transformacije, što utiče na krajnji prinos reakcije.

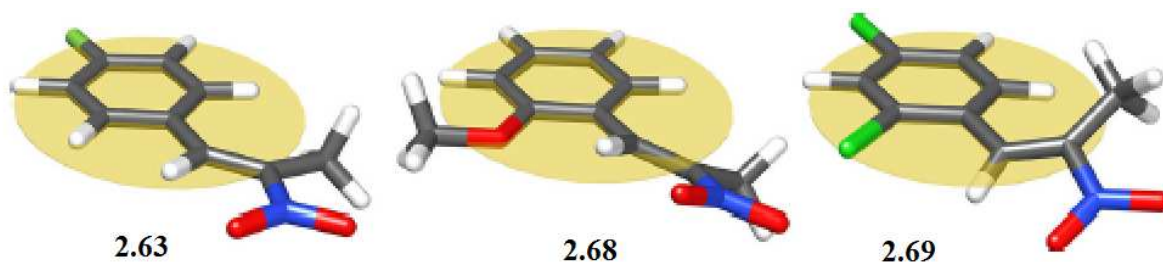
**Tabela 2.15** Proučavanje uticaja sternih faktora na reakciju biotransformacije konjugovanih nitroalkena sa *E. coli* BL21(DE3).

primer	supstrat	proizvod	vreme (h)	prinos (%)
a	 <b>2.68</b>	 <b>2.68a</b>	24	4
b	 <b>2.69</b>	 <b>2.69a</b>	48	10

Nakon proučavanja uticaja elektronskih faktora, ispitano je kako sterna faktori supstrata utiču na ishod reakcije. Pored elektronskih faktora jedinjenja **2.68** i **2.69** (**primeri a i b, tabela 2.15**) koji su slični kao kod **2.64** i **2.63**, moraju se uzeti u obzir i njihove sterne osobine. Prisustvo *orto*-supstituenta destabilizuje planarnu konformaciju koja je favorizovana

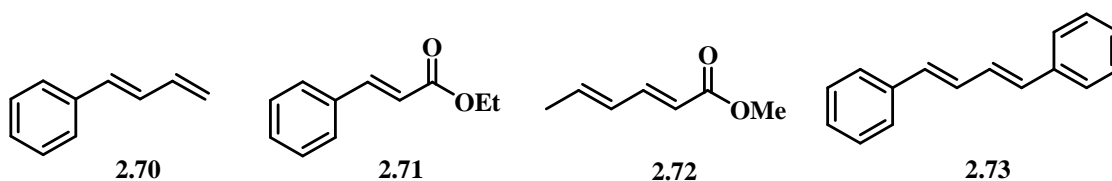


delokalizacijom elektrona. Teorijski proračuni o stereochemijskim svojstvima tih molekula predlaže gotovo planarnu konformaciju za jedinjenje **2.63**, sa uglom između prstena i C=C veze od  $3,4^\circ$  za razliku od  $21,5^\circ$  i  $24,1^\circ$  za jedinjenja **2.68** i **2.69** (slika **2.10**). Moguće je da su ove konformacione karakteristike doprinele niskim prinosima proizvoda **2.68a** i **2.69a** (primeri **a** i **b**, tabela **2.15**), mada se ne mogu isključiti ni sterne smetnje koje su posledica blizine *orto*-supstituenta i  $\beta$ -C atoma konjugovane dvostruke veze, koji mogu da uspore redukciju.



**Slika 2.10** Ugao između aril grupe i C=C veze biotransformacionih supstrata **2.63**, **2.68** i **2.69**.

Kako je ispitan uticaj aril supstituenta na ishod reakcije, u daljem istraživanju su korišćena i druga strukturno različita jedinjenja **2.70-2.73** (slika **2.11**), u nadi da će se dobiti informacije o strukturnim osobinama supstrata koje su neophodne za reakciju biotransformacije. Navedeni supstrati (**2.70-2.73**) nisu reagovali pod eksperimentalnim uslovima, na osnovu čega se može doneti zaključak da je nitro grupa od suštinske važnosti za pozitivan ishod reakcije.



**Slika 2.11** Strukturnorazličiti supstrati nitroalkenima.

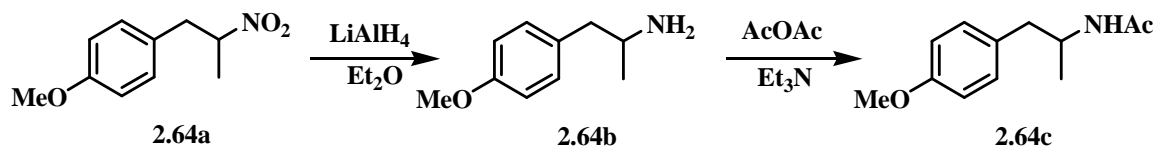
Većina jedinjenja koja su redukovana biokatalitički, mogu se dobiti na tradicionalan način pomoću jakih reduktivnih reagenasa kao što su vodonik u prisustvu metala ili metalnih hidrida.<sup>168</sup> Sintaza (4-nitro-1-butenil) benzena (**2.61**) opisana je tek nedavno i zahteva dodatak Hantzsch-ovog estera i S-benzil izotiuronium hlorida kao organokatalizatora.<sup>169</sup> U ovoj reakciji je nakon 24 h dobijen prinos od 65% što je uporedivo sa našim rezultatom.

Od devet sintetisanih proizvoda, četiri su prethodno dobijena korišćenjem biokatalize (**2.62a**, **2.64a**, **2.67a**, **2.68a**). Toogood i saradnici su opisali dvofazni sistem zasnovan na prečišćenoj pentaeritritol-tetranitrat reduktazi, gde su dobili **2.62a** i **2.67a** u odličnim prinosima od 93% i 99%, ali nakon tri i dva dana uz dodatak aditiva.<sup>170</sup> Dobijena je slaba enantioselektivnost **2.62a** od 14% e.e.<sup>170</sup> Jedinjenje **2.62a** takođe je dobijeno redukcijom pomoću pekarskog kvasca u prinosu od 81% i e.e. 12% nakon 2 h,<sup>171</sup> i korišćenjem *Clostridium sporogenes* ekstrakta uz dodatak NADH u prinosu od 10% i e.e. 30-70% posle 11 h.<sup>172</sup> Ranije su korišćenjem pekarskog kvasca, u dobrim prinosima od 65 i 72% nakon 5 h dobijeni **2.67a** i **2.68a**. Dobijena je skromna enantioselektivnost od 45% za **2.64a**, dok je **2.68a** gotovo u obliku racemata (e.e. 3%).<sup>171</sup>

### 2.3.6. Određivanje enantioselektivnosti biokatalitičke reakcije

Pretpostavlja se da je niska stereoselektivnost koja se dobija pri redukciji  $\alpha,\beta$ -disupstituisanih nitroalkena sa mikrobima posledica racemizacije proizvoda usled kiselosti vodonika na stereogenom ugljeniku. Dokaz ovoj tvrdnji je redukcija nitroolefina sa različitim mikrobima, gde se vidi zavisnost optičke čistoće proizvoda od vremena inkubacije i pH sredine.<sup>173</sup> Ustanovljeno je da se redukcijom jedinjenja **2.62** na pH 6,5, nakon 9 h dobija enantioselektivnost od 43%, dok nakon 48 h opada na 27%. Ako se ista reakcija izvede u kiselijoj sredini (pH = 5) posle 48 h, e.e. iznosi 39%. Tokom nedavne studije bioredukcije derivata **2.62** pomoću sirovog ekstrakta ćelija *E. coli* takođe je dobijena niska enantioselektivnost (<3% e.e.).<sup>165</sup> Slični rezultati su dobijeni i u našoj studiji. U cilju dobijanja konfiguraciono stabilnijeg proizvoda, koji je manje sklon racemizaciji, derivatizovan je produkt biotransformacije **2.64a** do acetamida **2.64c**. Ova transformacija je izvedena u dva standardna koraka, koja se sastoje od redukcije sa  $\text{LiAlH}_4$  i acetilovanja (shema 2.16). Acetamid **2.64c** je razdvojen na hiralnoj HPLC koloni, ali nažalost utvrđena je jako niska enantioselektivnost reakcije od 3%. Reakciono vreme biokonverzije **2.64** do **2.64a** je kraće (4 h), ali pri višoj pH vrednosti medijuma (7,2) verovatno je brža i racemizacija proizvoda. Ovaj rezultat takođe sugeriše potencijalnu racemizaciju zbog kiselosti  $\alpha$ -CH veze, ali su neophodna dalja istraživanja da bi se to i dokazalo. Do racemizacije bi moglo doći i prilikom dalje konverzije **2.64a** do **2.64c**, pri čemu bi se optička čistoća još više smanjila. Potvrda ovom zapažanju bi mogla da bude nešto veća

enantioselektivnost u slučaju primera **2.65a** (e.e. 29%), što je utvrđeno bez prethodne derivatizacije proizvoda. Nedavno je objavljeno da se poboljšanje enantioselektivnosti može postići promenom reakcionih uslova i modifikacijom biokatalizatora,<sup>174</sup> što nam ostavlja prostor za unapređenje našeg biokatalitičkog postupka zasnovanog na celim ćelijama *E. coli* BL21(DE3).



**Shema 2.16** Derivatizacija proizvoda biotransformacije **2.64a** do acetamida **2.64c**.

### 2.3.7. Proučavanje drugih bakterija kao biokatalizatora u reakciji bioredukcije

U cilju ispitivanja primene drugih biokatalizatora u reakciji hemoselektivne redukcije konjugovanih nitroolefina testirana su još tri različita bakterijska soja (*E. coli* DH5 $\alpha$ , *Pseudomonas putida* KT2440 i *Bacillus subtilis* 168). Supstrati koji su odabrani za ove reakcije su **2.59** i **2.62**. Blisko povezana *E. coli* DH5 $\alpha$  može izvršiti redukciju **2.59** i **2.62** sa nešto nižom efikasnošću u odnosu na *E. coli* BL21(DE3) (**tabela 2.16**). Do sada je utvrđeno da jedini protein iz *E. coli* koji može da katalizuje asimetričnu redukciju aktiviranih alkena (poput konjugovanih cikličnih ketona, konjugovanih estara, aldehida i nitro derivata,<sup>175</sup> i karvona<sup>176</sup>) je Nema (N-etilmaleimid reduktaza). Međutim, Gram-pozitivni soj *B. subtilis* 168 koji takođe poseduje ovaj enzim nije mogao da transformiše nijedan supstrat pod uobičajenim uslovima. *P. putida* KT2440 je biokatalizovala samo supstrat **2.62** (**tabela 2.16**) sa skoro duplo manjim prinosom u odnosu na *E. coli* BL21(DE3). Naime, Yanto sa saradnicima je opisao ksenobiotik reduktazu (XenA) iz ove bakterije, i utvrdio aktivnost na raznim supstratima, uključujući i **2.62**.<sup>177</sup> Primenom prečišćenog enzima dobio je konverziju od samo 13,6% i bez enantiomernog viška.<sup>177</sup> Ovaj enzim je imao mnogo bolju aktivnost u biokatalitičkoj konverziji 2-cikloheksenona i 1-nitrocikloheksena. Nema gen je takođe prisutan u genomu *P. putida* KT2440.

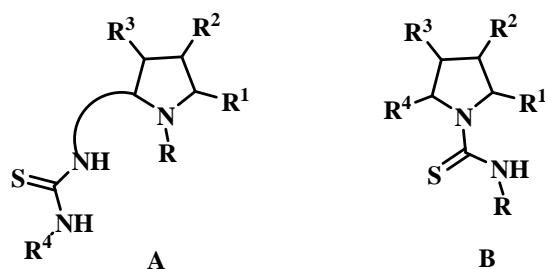
**Tabela 2.16** Biotransformacija **2.59** i **2.62** sa različitim biokatalizatorima.

biokatalizator	2.59			2.62		
	proizvod	vreme (h)	prinos (%)	proizvod	vreme (h)	prinos (%)
<i>E. coli</i> DH5 $\alpha$	<b>2.59a</b>	4	40	<b>2.62a</b>	4	37
<i>P. putida</i> KT2440	/	24	/	<b>2.62a</b>	4	25
<i>B. subtilis</i> 168	/	24	/	/	24	/

## 2.4. Tiourea derivati višesupstituisanih pirolidina u organokatalizi

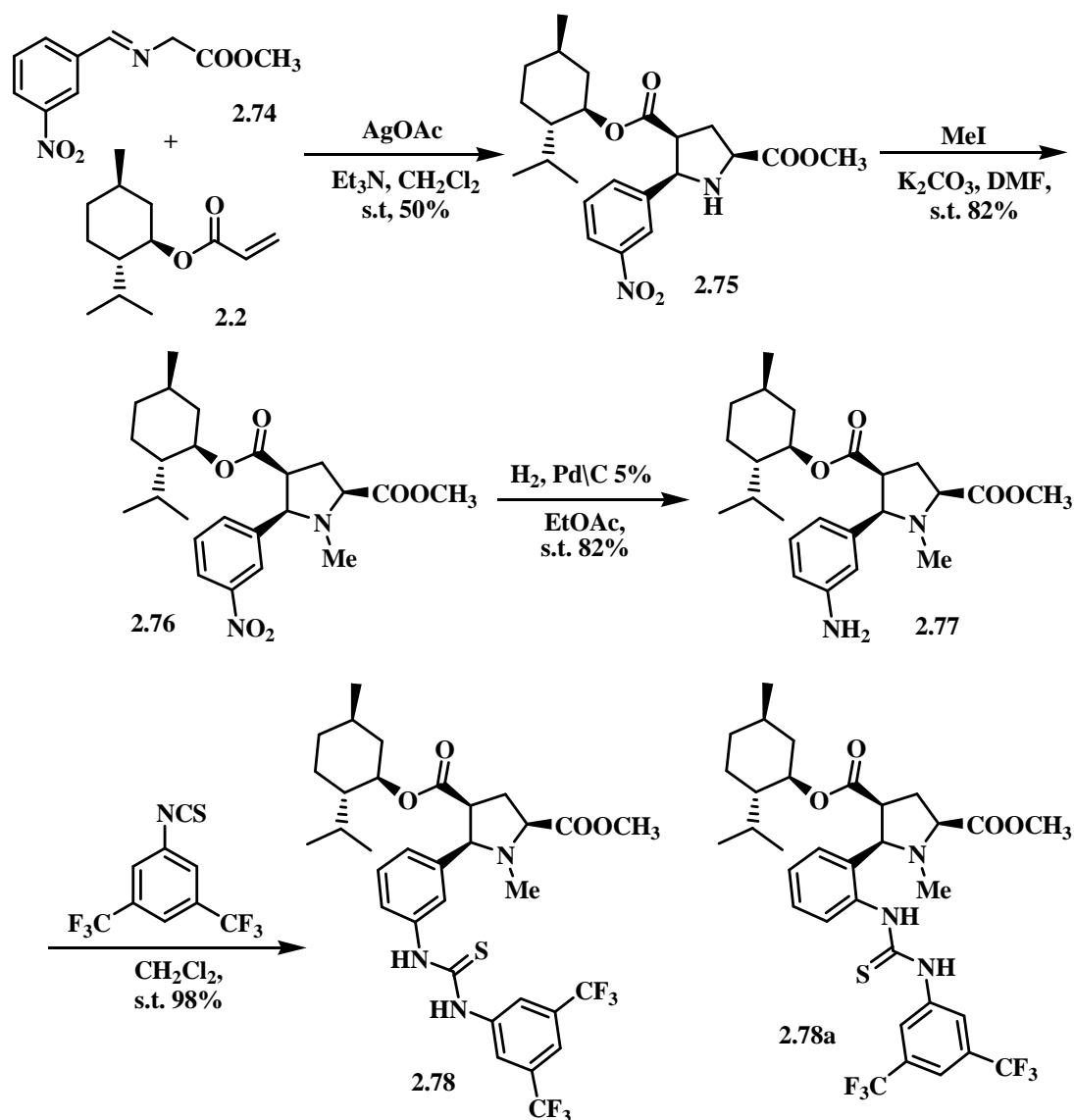
Sledeći korak u našem istraživanju bilo je proučavanje tiourea derivata polisupstituisanih pirolidina u organokatalizi. Među organokatalizatorima koji su razvijeni, derivati tiouree igraju važnu ulogu i efikasno se koriste u raznim sintetskim transformacijama.<sup>178</sup> Mehanistički, tiouree učestvuju u formiranju prelaznog stanja građenjem vodoničnih veza (oblast **1.3.2.1.**) sa bar jednim reaktantom.<sup>179</sup> Na ovaj način vodonične veze obezbeđuju hiralno okruženje za supstrate koji reaguju i povećava njihovu reaktivnost.

Inicijalna ideja je bila da se sintetišu katalizatori na bazi tiouree iz odgovarajućih polisupstituisanih pirolidina, nakon čega bi bila proučena njihova primena u organokatalizi. Opredelili smo se za dva tipa jedinjenja. U prvom bi se dobili derivati koji pored tioureidne funkcionalne grupe koja ima mogućnost građenja vodoničnih veza, poseduju i dodatni pirolidinski azot koji ima bazne osobine. (**slika 2.12, A**). Druga strategija za dobijanje ovih jedinjenja je građenje tioureidne funkcionalne grupe iz pirolidinskog azota (**slika 2.12, B**). Na ovaj način sinteza se vrši iz sekundarnog pirolidinskog azota, pri čemu se dobijaju tiouree sa jednom N-H vezom. Proučavanje primene ovakvih derivata u katalitičkim reakcijama bi moglo biti zanimljivo, kako svi do sada poznati tiourea katalizatori poseduju obe N-H veze ove funkcionalne grupe.



**Slika 2.12** Tiourea derivati višesupstituisanih pirolidina

Da bi derivat tiouree koji ima strukturu molekula **A** (slika 2.12) bio sintetisan odgovarajući pirolidinski prekursor mora imati dodatnu amino grupu koja će biti iskorišćena u sintezi. Kao što je već opisano u **shemi 2.2** višesupstituisani derivati pirolidina se mogu dobiti cikloadicijom imina i (-)-mentil-akrilata. Mogući način za sintezu odgovarajućeg liganda je iz imina koji poseduje dodatnu amino grupu u benzenovom prstenu. Međutim ova strategija se nije pokazala kao uspešna, verovatno iz razloga što reakcije cikloadicije katalizovane srebrom u prisustvu amino grupe ne daju željeni proizvod. Drugi način je da polazni imin sadrži nitro grupu, koju kasnije možemo redukovati do amino, što je bila naša metoda izbora. Cikloadicijom imina **2.74** i (-)-mentil-akrilata **2.2** u prisustvu AgOAc dobili smo prolinski derivat **2.75**, isključivo kao jedan diastereoizomer u prinosu od 50% (**shema 2.17**). U sledećoj fazi je vršeno metilovanje pirolidinskog azota u prisustvu  $K_2CO_3$  kao baze pri čemu je dobijen proizvod **2.76** u prinosu od 82%. Nakon toga sledi redukcija nitro do amino grupe pod standardnim uslovima, gde se kao proizvod dobija jedinjenje **2.77** u prinosu od 82%. Konačno reakcijom pirolidinskog jedinjenja **2.77** sa 3,5-bis(trifluorometil)fenil-izotiocijanatom dobili smo derivat tiouree **2.78** u gotovo kvantitativnom prinosu od 98%. Analizom  $^1H$ ,  $^{13}C$  i 2D NMR spektra potvrđena je struktura dobijenog jedinjenja **2.78**.



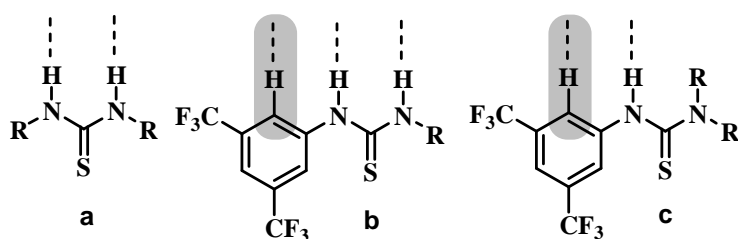
**Shema 2.17** Sinteza tiourea katalizatora **2.78**

Kako je molekul **2.78** sintetisan, dalje je trebalo ispitati mogućnost njegove primene kao organokatalizatora. Kao test reakcija je odabrana adicija heptanala **2.4** na vinil-sulfon **2.5** pod identičnim uslovima koji su prikazani u **shemi 2.5**. Nažalost, ni posle pet dana nije dobijen željeni proizvod. Pretpostavljeno je da ovaj derivat nije bio efikasan zbog velike udaljenosti ureido funkcionalne grupe od baznog centra tj. azota iz pirolidinskog prstena, što nije slučaj sa katalizatorima koji imaju sličnu strukturu.<sup>178a, 179b, 179c</sup> Da bi rastojanje između ovih grupa bilo smanjeno, pokušana je sinteza derivata **2.78a**. Prekursor za dobijanje ovog liganda treba da ima amino grupu u *orto* položaju aromatičnog prstena, umesto u *meta* kao kod sintetisanog jedinjenja

**2.77.** Međutim zbog problema u sintezi ovakvog prekursora nije dobijen željeni derivat tiouree. Naime, cikloadicioni korak sa iminom koji u aromatičnom prstenu poseduje *orto* supstituent se pokazao veoma osetljivim i u velikoj meri zavisi od tipa supstituenta.

Pošto derivat **2.78** nije dao željeni rezultat, pristupili smo drugoj strategiji, proučavanja katalizatora na bazi tiouree koji imaju strukturu molekula **B** (slika 2.12). Posmatrajući mehanizme organokatalitičkih reakcija u kojima učestvuju hiralne tioureidne grupe, može se primetiti da u prelaznom stanju dolazi do građenja vodoničnih veza između obe NH grupe (**primer a**, slika 2.13) i najmanje jednog reaktanta.<sup>179, 180</sup> Tendencije u dizajnu novih tiourea su uglavnom usmerene ka polifunkcionalnim derivatima, koji poseduju dodatne fragmente koji mogu graditi vodonične veze. Mnoge organokatalitički aktivne tiouree imaju 3,5-bis(trifluorometil)fenil fragment (slika 2.13), koji pokazuje jak elektron-privlačni efekat. Posledica ovoga je povećanje sposobnosti građenja vodoničnih veza tiouree, kao i mogućnost učestvovanja u  $\pi$ - $\pi$  interakcijama.<sup>181</sup> Nedavno je predložena još jedna zanimljiva uloga ovog ostatka, a to je učešće *orto* aromatične C-H veze u građenju vodoničnih veza (**primer b**, slika 2.13).<sup>181a</sup>

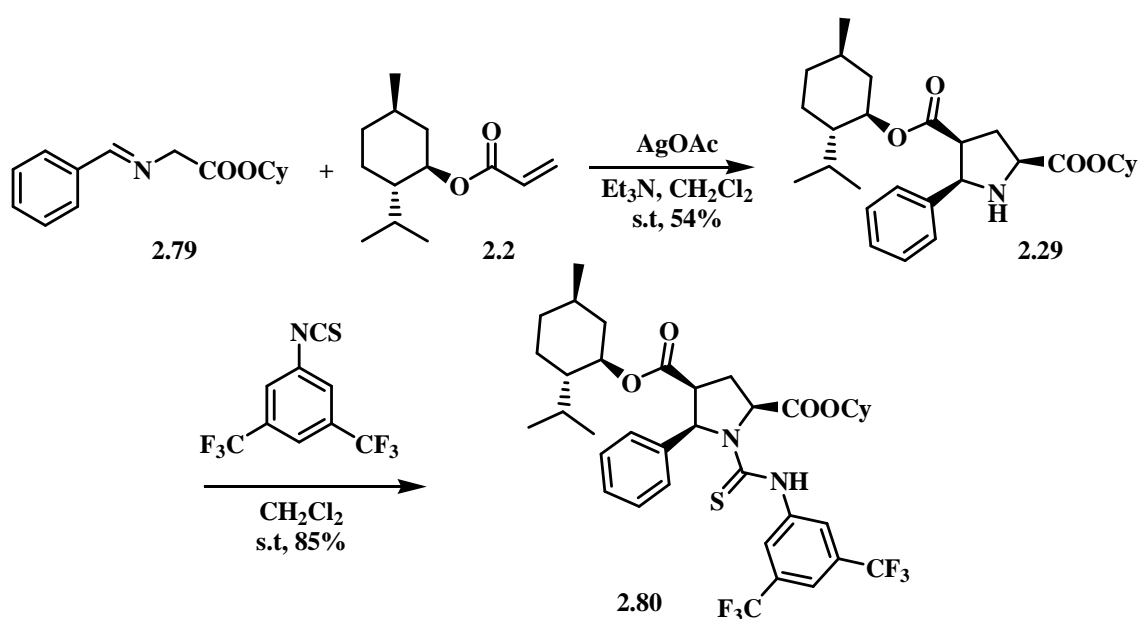
Budući da su tiouree predstavljene opštim strukturama **a** i **b** (slika 2.13) obimno proučavane, ovaj predlog otvara mogućnost razvoja asimetričnih organokatalizatora koji imaju strukturu kao na slici 2.13, **primer c**. Ovakve tiouree bi i dalje zadržale sposobnost stvaranja dve vodonične veze (nalik na **primer a**, slika 2.13), pružajući širu mogućnost za uvođenje hiralnosti na jednom od azotovih atoma. Naša ideja je bila da sintetišemo ovakve derivate i da ispitamo mogućnost njihove primene u organokatalizi.



**Slika 2.13** Različiti načini građenja vodoničnih veza kod tiourea katalizatora.

### 2.4.1. Sinteza nove klase tiourea katalizatora

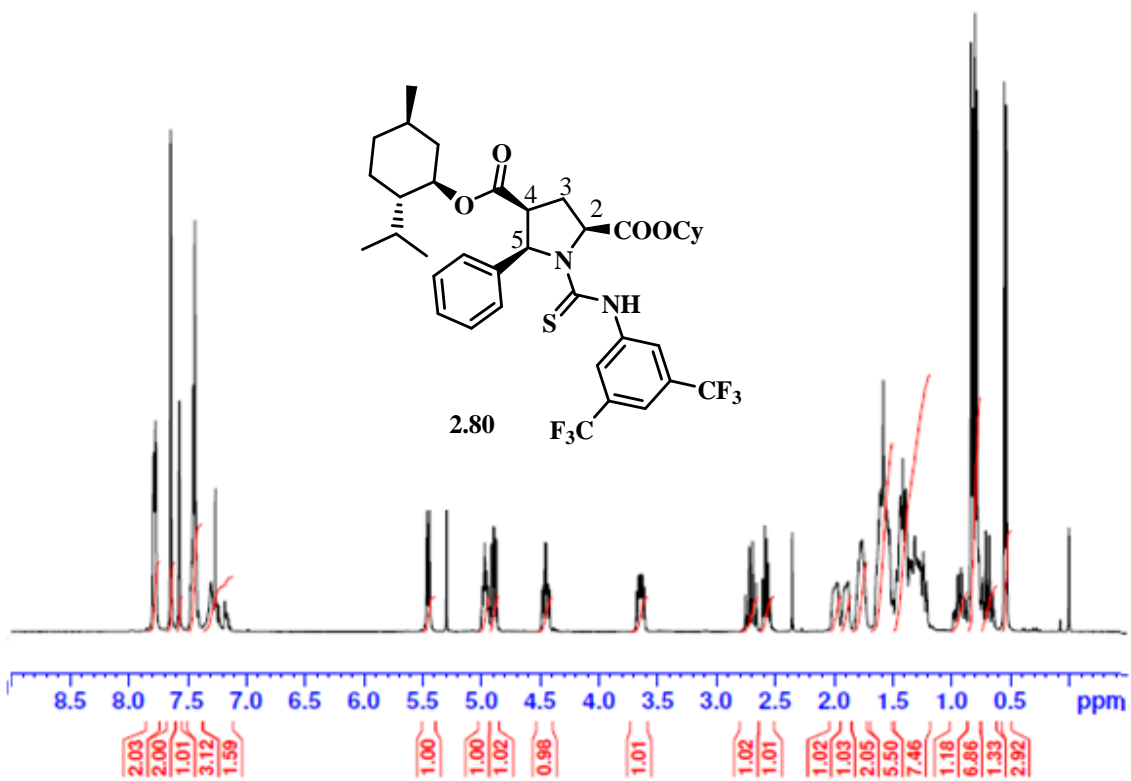
Sintetski put korišćen za pripremu derivata tiouree predstavljenih opštom strukturom **c** (slika 2.13), prikazan je na shemi 2.18. Prva faza je sinteza višesupstituisanog pirolidina cikloadicijom imina 2.79 i (-)-mentil-akrilata 2.2 što je već objašnjeno u poglavlju 2.2.1. Sekundarni amino derivat 2.29 je zatim transformisan u tiourea proizvod 2.80 reakcijom sa 3,5-bis(trifluorometil)fenil-izotiocijanatom u odličnom prinosu.



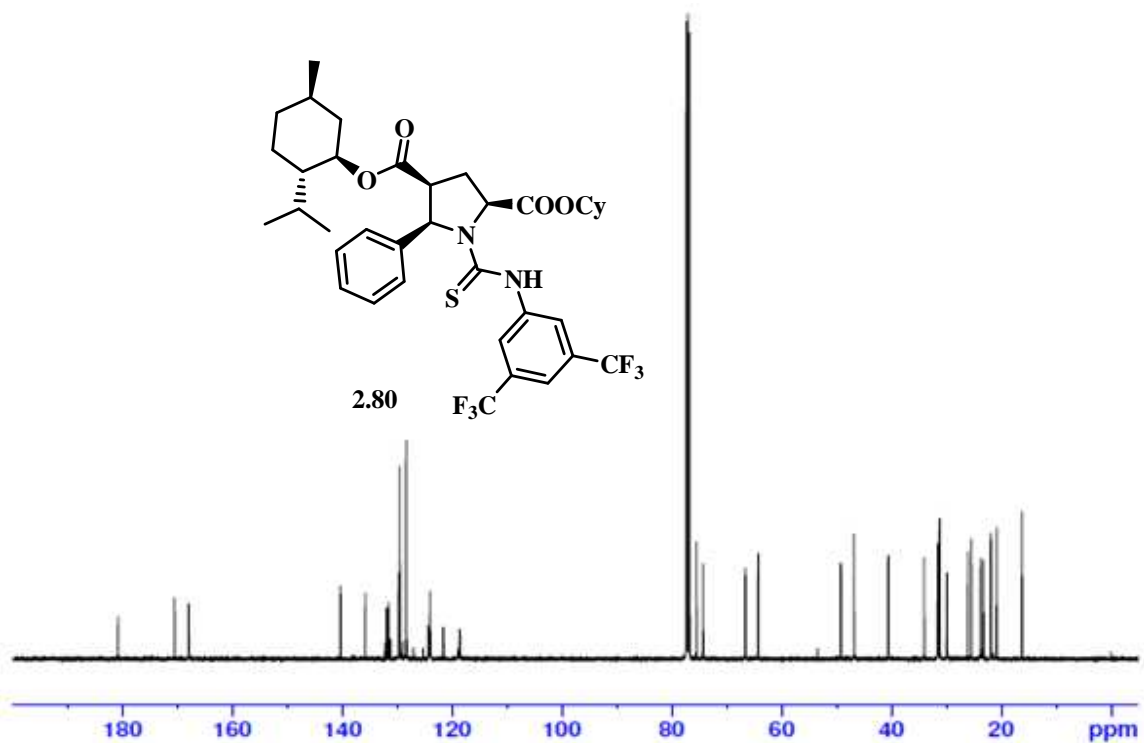
Shema 2.18 Sinteza tiourea katalizatora 2.80

Struktura derivata 2.80 je potvrđena analizom <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C i 2D NMR spektara. Na slikama 2.14 i 2.15 dati su NMR spektri jedinjenja 2.80. U <sup>1</sup>H NMR spektru jedinjenja 2.80 javljaju se signali osam protona u aromatičnom regionu δ 7,79-7,44, široki singlet koji potiče od NH se nalazi na δ 7.28 (bs, 1H), jedan proton cikloheksil grupe na δ 4,99-4,94 (m, 1H, OCH), multiplet iz mentil grupe na δ 4,48-4,42 (m, 1H, OCH). Signali pet protona koji potiču sa pirolidinskog prstena nalaze se na: δ 4,91-4,87 (m, 1H, 2-H), 2,75-2,66 (m, 1H, 3-H), 2,60-2,54 (m, 1H, 3-H), 3,68-3,61 (m, 1H, 4-H), 5,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz, 5-H). Preostali signali potiču od 28 alifatičnih protona iz mentil i cikloheksilil grupe i nalaze se na δ 2,01-0,54.





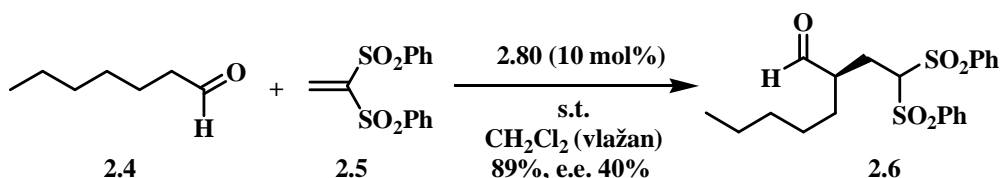
Slika 2.14  $^1\text{H}$  NMR spektar derivata tiouree 2.80.



Slika 2.15  $^{13}\text{C}$  NMR spektar derivata tiouree 2.80.

## 2.4.2. Primena derivata tiouree 2.80 kao organokatalizatora u Michael-ovoj reakciji

Kao u slučaju višesupstituisanih pirolidina inicijalna reakcija sa novim katalizatorom 2.80 je urađena sa heptanalom (2.4) i sulfonom (2.5) u suvom metilen-hloridu, ali nije dobijen proizvod. Kada je ista reakcija ponovljena sa vlažnim metilen-hloridom dobili smo očekivani proizvod adicije 2.6 u prinosu od 89%, uz stereoselektivnost od 40% (shema 2.19). Kao u slučaju pirolidinskog katalizatora 2.29 u višku je dobijen proizvod *R* konfiguracije, a voda se pokazala kao ključna komponenta. Mada je prinos veoma dobar, reakcija je spora i bila je završena nakon tri dana.



Shema 2.19 Michael-ova reakcija katalizovana derivatom tiouree 2.80.

### 2.4.2.1. Optimizacija uslova reakcije

Nakon uspešnog početnog rezultata, ispitivani su različiti parametri koji bi mogli uticati na ishod reakcije, kao što je proučavanje optimalne količine katalizatora, promena rastvarača i upotreba različitih aditiva (tabela 2.17). Cilj optimizacije uslova pre svega je poboljšanje enantioselektivnosti reakcije, kao i kraće reakciono vreme. Interesantno je da sa povećanjem količine katalizatora (primeri a i b tabela 2.17) dolazi do formiranja sporednih proizvoda kao rezultat dimerizacije sulfona. U ovim eksperimentima nije bilo moguće sa sigurnošću utvrditi strukture dimera, ali slični procesi nastanka sporednih proizvoda pod određenim uslovima su već objašnjeni u literaturi.<sup>112</sup> Zatim je proučen uticaj rastvarača na reakciju (primeri c-f tabela 2.17). THF (primer c, tabela 2.17) daje proizvod sa rezultatima sličnim onim koji su prikazani u shemi 2.19. Upotrebom smese THF/voda (9:1) nije dobijen proizvod reakcije (primer d, tabela

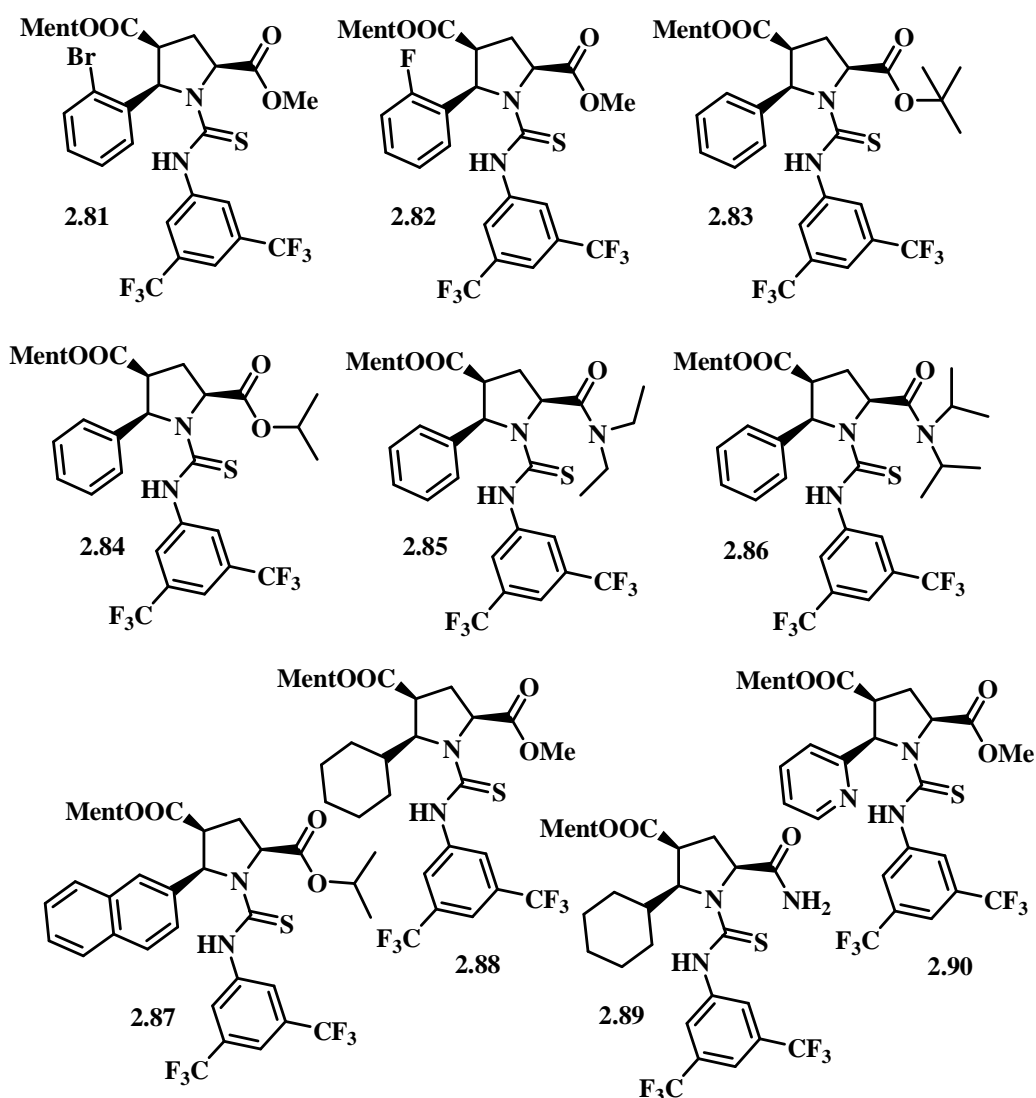
**2.17**), dok smo isti rezultat dobili kada smo kao rastvarače koristili metanol i toluen (**primeri e i f tabela 2.17**). Kiseli aditivi koji se dodaju zajedno sa organokatalizatorima često mogu imati značajan uticaj na brzinu reakcije kao i na enantioselektivnost.<sup>182</sup> Stoga je sledeći korak bio proučavanje uticaja aditiva na ishod Michael-ove adicije (**primeri g-m tabela 2.17**). Izvođenjem eksperimenta sa 10 mol% benzoeve kiseline (**primer g, tabela 2.17**), smanjeno je vreme reakcije na 18h, uz gotovo kvantitativan prinos jedinjenja **2.6**. Slični rezultati su primećeni sa sirćetnom kiselinom (**primer i, tabela 2.17**), dok su jače kiseline kao što su CF<sub>3</sub>COOH (**primer j, tabela 2.17**), i *p*-TsOH (**primer k, tabela 2.17**) imale suprotan efekat i nisu dale proizvod. Fenilboronska kiselina je dala proizvod u slabijem prinosu i sa manjom stereoselektivnošću (**primer l, tabela 2.17**). Bazni aditiv Et<sub>3</sub>N (**primer m, tabela 2.17**) se pokazao kao neefikasan, jer je sa njim dobijen racemat u niskom prinosu. Nakon optimizacije uslova, zaključeno je da su najbolji rezultati dobijeni upotrebom benzoeve kiseline kao aditiva (**primer g, tabela 2.17**), pri čemu je skraćeno vreme reakcije, ali nije značajno popravljena enantioselektivnost.

**Tabela 2.17** Optimizacija reakcionih uslova.

<b>primer</b>	<b>kat. 2.80 (mol%)</b>	<b>Aditiv (10 mol%)</b>	<b>rastvarač</b>	<b>vreme reakcije</b>	<b>proizvod 2.6 prinos(%) / e.e.(%)</b>
<b>a</b>	30	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	6d	-
<b>b</b>	100	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	3d	-
<b>c</b>	10	-	THF	3d	90/38
<b>d</b>	10	-	THF/H <sub>2</sub> O (9:1)	18h	-
<b>e</b>	10	-	MeOH	18h	-
<b>f</b>	10	-	toluene	4d	-
<b>g</b>	<b>10</b>	<b>PhCOOH</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O</b>	<b>18h</b>	<b>99/43</b>
<b>h</b>	-	PhCOOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	4d	-
<b>i</b>	10	MeCOOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	18h	97/44
<b>j</b>	10	CF <sub>3</sub> COOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	4d	45/nd
<b>k</b>	10	<i>p</i> -TsOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	4d	-
<b>l</b>	10	PhB(OH) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	2d	71/36
<b>m</b>	10	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	4d	38/rac.

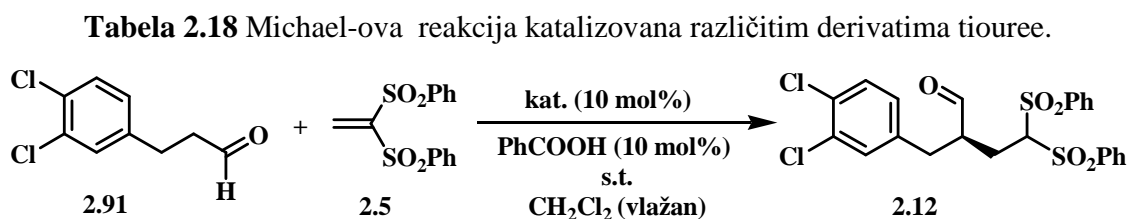
### 2.4.2.2. Proučavanje uticaja supstituenata na enantioselektivnost

Kada su uspostavljeni reakcioni uslovi, sledeći cilj je bio sinteza većeg broja različitih katalizatora na bazi tiouree (slika 2.16). Svi su pripremljeni na način prikazan na shemi 2.18. Katalizatori su dizajnirani sa namerom da se variraju sterni i elektronski faktori pirolidinskih supstituenata na C(2) i C(5), koji se nalaze u neposrednoj blizini tioureidne grupe. Da bi uticaj ovih grupa na stereoselektivnost bio ispitan, urađen je niz Michael-ovih reakcija između aldehida 2.91 i sulfona 2.5 upotrebom 10 mol% katalizatora u vlažnom metilen-hloridu i uz dodatak katalitičke količine benzoeve kiseline (10 mol%).<sup>183</sup> Rezultati su prikazani u tabeli 2.18.



Slika 2.16 Tioureidni katalizatori korišćeni u Michael-ovoj reakciji.

U prisustvu benzojeve kiseline reakciona vremena su bila prihvatljiva i uglavnom su iznosila 18 h, dok su svi katalizatori osim **2.81** i **2.82**, dali proizvode u dobrim prinosima u rasponu od 68 do 99%. Analizom odnosa između strukture katalizatora i stereoselektivnosti vidimo da grupa u položaju (C2) igra važnu ulogu. Generalno, primeri u kojima je (C2) supstituent metil ester (katalizatori **2.81**, **2.82**, **2.88**, **2.90**, **primeri a, b, h i j, tabela 2.18**) ili monosupstituisani amid (katalizator **2.89**, **primer i, tabela 2.18**) nisu pokazali značajan nivo selektivnosti. Uvođenjem sterno većeg estra, kao što je izopropil (katalizatori **2.84**, i **2.87 primeri d i g tabela 2.18**), ili *t*-butil (katalizator **2.83**, **primer c, tabela 2.18**), ili terciarnog amida (katalizatori **2.85**, i **2.86 primeri e i f tabela 2.18**), dobija se poboljšanje enantioselektivnosti koja dostiže 64%. Iz ovih primera vidimo da nema bitne razlike u stereoselektivnosti koja je postignuta sa ove dve klase jedinjenja.

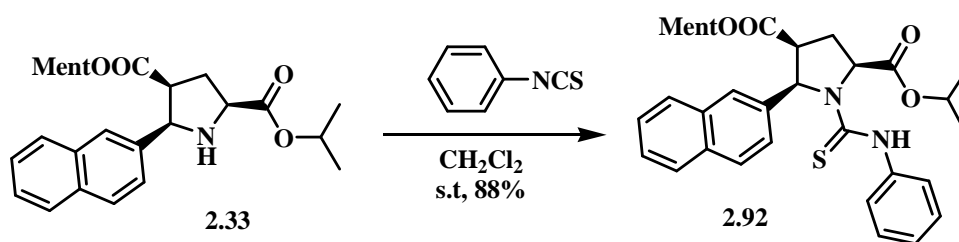


primer	katalizator	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
a	<b>2.81</b>	48	43	21 ( <i>R</i> )
b	<b>2.82</b>	48	27	32 ( <i>R</i> )
c	<b>2.83</b>	18	68	56( <i>R</i> )
d	<b>2.84</b>	18	76	60 ( <i>R</i> )
e	<b>2.85</b>	18	98	64 ( <i>R</i> )
f	<b>2.86</b>	18	99	53 ( <i>R</i> )
g	<b>2.87</b>	48	92	60 ( <i>R</i> )
h	<b>2.88</b>	18	74	12 ( <i>S</i> )
i	<b>2.89</b>	18	99	40 ( <i>S</i> )
j	<b>2.90</b>	48	87	28 ( <i>R</i> )

Varijacijom supstituenta u C(5) nije postignuto dalje unapređenje selektivnosti. Kada se u ovom položaju nalazio *o*-supstituisani fenil prsten (katalizatori **2.81** i **2.82**, **primeri a i b, tabela 2.18**) ili piridin (katalizator **2.90**, **primer j, tabela 2.18**), nije dobijena značajna ee, s tim da je u poslednjem primeru dobijen bolji prinos. Zamena aromatičnog prstena na C(5) sa

cikloheksil grupom (katalizatori **2.88** i **2.89**, **primeri h i**, **tabela 2.18**) nije imala značajan uticaj na poboljšanje enantioselektivnosti, ali je zanimljivo da je kao kod sličnih pirolidinskih katalizatora dobijen proizvod suprotne konfiguracije. Poređenjem 5-fenil- i 5-naftil-supstituisanih derivata (katalizator **2.84**, **primer d**, **tabela 2.18** i katalizator **2.87**, **primer g**, **tabela 2.18**), ne otkrivamo nikakvu razliku u uticaju ovih grupa na efikasnost katalizatora, iako prinosi i vreme reakcije variraju.

Pored proučavanja uticaja pirolidinskih supstituenata sa C2 i C5 na ishod reakcije, dalje je ispitivan efekat 3,5-bis(trifluorometil)- grupe na efikasnost katalizatora. Da bi značaj ovog supstituenta bio istražen sintetisan je ligand **2.92**, kao analog katalizatoru **2.87**, koji ne poseduje ove elektronakceptorske grupe na aromatičnom prstenu. Sinteza derivata tiouree **2.92** je izvršena iz višesupstituisanog pirolidinskog derivata **2.33** i fenilizotiocijanata (**shema 2.20**). Zatim je pod identičnim uslovima, kao što je prikazano u **tabeli 2.18**, izveden dodatni eksperiment sa derivatom **2.92** kao katalizatorom, a nakon tri dana dobijen je proizvod **2.12** u prinosu od 49%, i enantioselektivnošću od 47%. Poređenjem ovog rezultata sa katalizatorom **2.87** (prinos 92%, e.e. 60%, reakciono vreme 48 h, **primer g**, **tabela 2.18**), donet je zaključak da 3,5-bis(trifluorometil)fenil- grupa igra važnu ulogu u reakciji. Mada je potrebna dodatna studija da se utvrdi tačna priroda ovog procesa, pretpostavlja se da CF<sub>3</sub> grupe svojim jakim negativnim induktivnim efektom omogućavaju stvaranje dodatne vodonične veze kao što je prikazano na **slici 2.14**, što za posledicu ima kraće reakciono vreme i bolju enantioselektivnost.

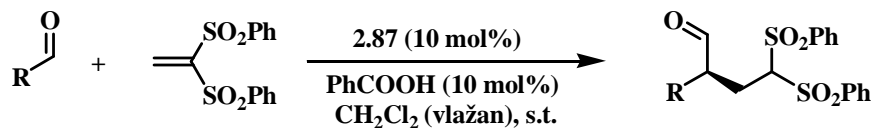


**Shema 2.20** Sinteza derivata tiouree **2.92**.

### 2.4.2.3. Varijacije aldehidne komponente

Dalji cilj je bio da se istraže različiti aldehidi kao nukleofili u Michael-ovoj reakciji sa sulfonom koristeći jedan od najefikasnijih katalizatora, jedinjenje **2.87** (tabela **2.19**). Upoređivanjem reakcionih vremena, primećuje se da alifatični aldehidi brže reaguju (18 h) (primeri **d, f-i**, tabela **2.19**), u poređenju sa aromatičnim kojima je potrebno 48 h (primeri **a-c**, tabela **2.19**). Izuzetak je dodekanal koji daje proizvod nakon 72 h (primer **e**, tabela **2.19**). Ovaj rezultat je verovatno posledica dužeg alifatičnog niza dodekanala i njegove lipofilnosti, što bi trebalo da otežava interakcije sa katalizatorom. Sličan ishod reakcije je dobijen upotrebom pirolidinskog katalizatora. Dok alifatični aldehidi (primeri **d-g** tabela **2.19**), daju ujednačenu enantioselektivnost do 44%,  $\beta$ -arilpropanali daju promenljive rezultate. Najbolji e.e. je primećen u slučaju aldehida koji poseduju elektron deficitaran prsten (e.e. 64%, primer **e**, tabela **2.18**; e.e. 56%, primer **a**, tabela **2.19**), dok je enantioselektivnost smanjena u reakcijama sa aldehidima koji imaju elektron suficitarne prstenove (e.e. 40% i 21%, primeri **b** i **c**, tabela **2.19**). Umetanje heteroatoma u bočni niz aldehida rezultuje daljim smanjivanjem selektivnosti (e.e. 14%, primer **h**, tabela **2.19**). Sa nešto složenijim aldehidom koji ima azot kao heteroatom (primer **i**, tabela **2.19**), izolovan je proizvod u prinosu od 63%, ali pod uslovima koji su korišćeni nije bilo moguće odrediti enantiomerni višak. Iako su prinosi reakcije u tabeli **2.19** generalno vrlo dobri, enantioselektivnost u poređenju sa početnim rezultatom nije poboljšana (e.e. 64%, primer **e**, tabela **2.18**), i nije dostigla sintetički značaj.

**Tabela 2.19** Adicija različitih aldehida na vinil-sulfon katalizovana derivatom tiouree **2.87**.



primer	aldehid (R)	proizvod (R)	vreme (h)	prinos/e.e. (%)
a	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ( <b>2.13</b> )	48	99/56(R)
b	2-Np(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-NpCH <sub>2</sub> ( <b>2.11</b> )	48	83/40 (R)
c	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ( <b>2.10</b> )	48	87/21 (R)
d	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ( <b>2.7</b> )	18	98/42 (R)
e	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> ( <b>2.8</b> )	72	64/44 (R)
f	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub>	Cyclohexyl ( <b>2.93</b> )	18	86/42 (R)
g	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ( <b>2.94</b> )	18	64/39 (R)
h	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O ( <b>2.95</b> )	18	52/14 (R)
i			18	63/nd

### 2.4.3. Uporedni prikaz višesupstituisanih pirolidinskih i tiourea katalizatora

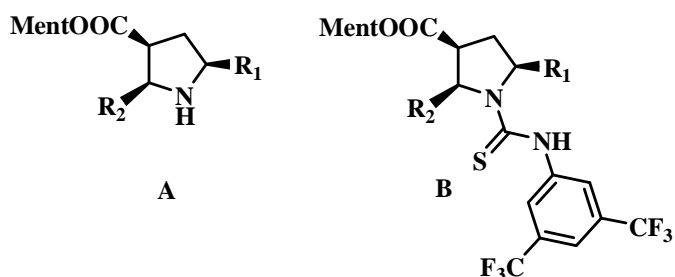
Upoređivanjem navedenih rezultata pirolidinskih (**tabele 2.4-2.6, i 2.8-2.10**) i tiourea derivata (**tabela 2.18**) koji poseduju identične spstituente (R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub>), u reakcijama Michael-ove adicije, došli smo do nekih uopštenih zaključaka (**tabela 2.20**). Što se tiče reakcionih vremena pirolidinska jedinjenja su u većini slučajeva efikasnija i brže katalizuju reakcije (od 2 do 18 h naspram tiourea 18-48 h) uz bolje prinose (70-99%, naspram 43-99%). Ako posmatramo ove dve klase katalizatora bolja enantioselektivnost je postignuta sa derivatima tiouree (**tabela 2.20**). Sagledavši uticaj supstituenata R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> na enantioselektivnost reakcija primećeno je dosta



pravilnosti za obe klase liganada. Katalizatori koji poseduju metoksikarbonil- grupu u položaju C2 (**primeri a, b i c, tabela 2.20**) daju slabu enantioselektivnost (10-34%), s tim da derivati koji kao R<sub>2</sub> supstituent imaju alifatičnu cikloheksil- grupu daju proizvod obrnute konfiguracije (**primer c, tabela 2.20**). Ako se umesto metil-estra (supstituent R<sub>1</sub>) uvede sterno voluminozniji estar, dobija se poboljšanje enantioselektivnosti (35-60%) kod obe klase katalizatora (**primeri d-g, tabela 2.20**), pri čemu se bolja selektivnost dobija sa derivatima tiouree. Prevođenjem pirolidina koji poseduju izopropoksikarbonil- grupu u derivate tiouree dobija se viša selektivnost, 42→60% (**primer d, tabela 2.20**) i 35→60% (**primer f, tabela 2.20**). Uvođenjem amida kao R<sub>1</sub> grupe dobija se enantioselektivnost koja je slična kao kod estara (**primeri h i i, tabela 2.20**). Zanimljiv rezultat je dobijen uvođenjem sterno voluminoznijeg diizopropil umesto fenil-izotiocijanatom -amida, gde dolazi do sniženja enantioselektivnosti kod obe klase katalizatora (e.e. 47→26%, i e.e. 64→53%, **primeri h i i, tabela 2.20**), što nije očekivano iz predhodnih rezultata koji upućuju na to da se povećanjem R<sub>1</sub> grupe popravlja i selektivnost.

**Tabela 2.20** Uporedni prikaz efikasnosti višesupstituisanih pirolidinskih i tiourea derivata u reakcijama Michael-ove adicije.

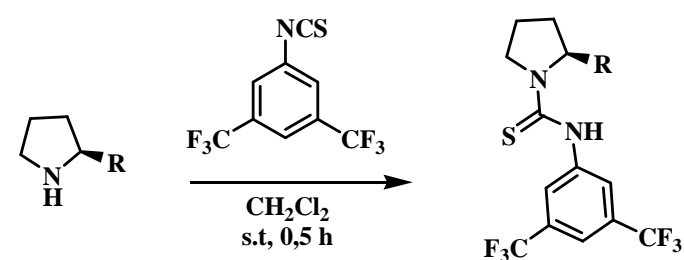
primer	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A		B	
			kat.	prinos%/e.e. %	kat.	prinos%/e.e. %
a	CO <sub>2</sub> Me	o-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.18	99/10 (R)	2.82	43/21 (R)
b	CO <sub>2</sub> Me	2-pirdil	2.23	99/34 (R)	2.90	87/28 (R)
c	CO <sub>2</sub> Me	Cy	2.24	70/22 (S)	2.88	74/12 (S)
d	CO <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	Ph	2.28	93/42 (R)	2.84	76/60 (R)
e	CO <sub>2</sub> Cy	Ph	2.29	92/41 (R)	2.80	85/40 (R)
f	CO <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	Naph	2.33	87/35 (R)	2.87	92/60 (R)
g	CO <sub>2</sub> tBu	Ph	2.30	97/52 (R)	2.83	68/56 (R)
h	CON(Et) <sub>2</sub>	Ph	2.31	93/47 (R)	2.85	98/64 (R)
i	CON( <i>i</i> Pr) <sub>2</sub>	Ph	2.32	90/26 (R)	2.86	99/53 (R)



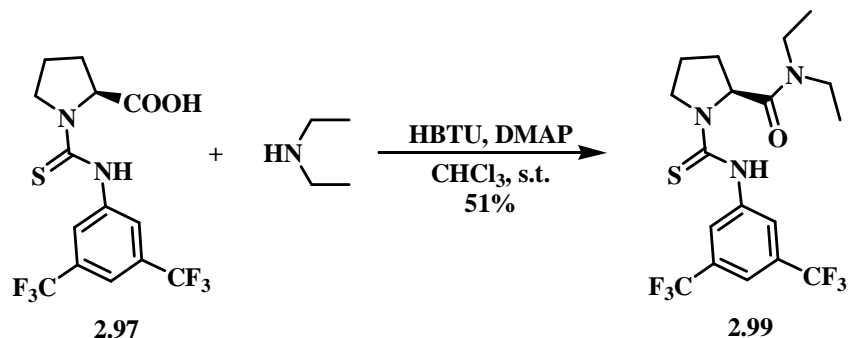
## 2.5. Tiourea derivati monosupstituisanih pirolidina u organokatalizi

Primenom tiourea na bazi višesupstituisanih pirolidina u organokatalitičkim transformacijama nisu postignuti sintetski značajni rezultati, ali su nesumljivo sugerisali na mogući potencijal ove klase jedinjenja. Stoga, smo istraživanje usmerili ka jedinjenjima koja poseduju manje supstituisani pirolidinski prsrten. Očekivalo se da će manji broj supstituenata na heterocikličnom prstenu, a u blizini ključne tioureidne funkcionalne grupe favorizovati vezivanje supstrata vodoničnim vezama, što bi trebalo pozitivno da se odrazi i na enantioselektivnost. Kao što je navedeno u opštem delu većina efikasnih prolinskih katalizatora je monosupstituisana, i njihova selektivnost se zasniva na supstituentu koji gradi vodonične veze sa supstratom, ili poseduju voluminoznu grupu koja svojim sternum faktorima usmerava reakciju ka jednom enantiomeru. U cilju poboljšanja enantioselektivnosti ovaj koncept je primenjen i za kreiranje novih derivata tiouree.<sup>184</sup> Sintetisana su tri katalizatora (**tabela 2.21**) iz odgovarajućih monosupstituisanih prolinskih derivata i 3,5-bis(trifluorometil)fenil-izotiocijanata, pri čemu su dobijeni proizvodi u dobrim prinosima na jednostavan način. Ovi derivati su odabrani na osnovu različitih osobina njihovih R supstituenata, tj. njihove voluminoznosti i mogućnosti građenja vodonične veze. Jedinjenje **2.99** je sintetisano kuplovanjem derivata **2.97** sa dietil-aminom u prisustvu HBTU i DMAP kao baze (**shema 2.21**).

**Tabela 2.21** Sinteza derivata tiouree iz monosupstituisanih pirolidina.



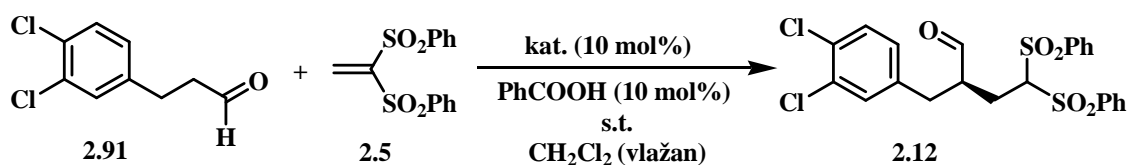
primer	R	tiourea	prinos%
a	CO <sub>2</sub> H	<b>2.97</b>	62
b	CO <sub>2</sub> Me	<b>2.98</b>	70
c	C(Ph) <sub>2</sub> OTMS	<b>2.100</b>	98



**Shema 2.21** Sinteza jedinjenja **2.99**.

Nakon uspešne sinteze novih katalizatora, ispitana je mogućnost njihove primene u Michael-ovoj reakciji između aldehida **2.91** i sulfona **2.5** pod identičnim uslovima koji su korišćeni za višesupstituisane derivate (**tabela 2.22**). Jedinjenje **2.97** koje poseduje karboksilnu grupu kao supstituent, koja ima mogućnost stvaranja vodonične veze, dalo je proizvod nakon tri dana u prinosu od 74%, i uz veoma slabu enantioselektivnost 16% (**primer a, tabela 2.22**). Kada je kao katalizator primenjen **2.98** koji je metil-estar derivat jedinjenja **2.97**, dobijeni proizvod je gotovo racemat (**primer b, tabela 2.22**). Amidni derivat **2.99** daje proizvod nakon 18 h, u dobrom prinosu ali sa enantioselektivnošću od 34% (**primer c, tabela 2.22**), što je značajno lošije od njegovog višesupstituisanog ekvivalenta **2.85** sa kojim je postignuta e.e. od 64% (**primer e, tabela 2.18**). Iz ovog primera se vidi da supstituenti na ugljenicima C4 i C5 višesupstituisanih tiourea doprinose boljoj enantioselektivnosti. Konačno uvođenjem sterno velike grupe (**primer d, tabela 2.22**), postignuto je značajno poboljšanje enantioselektivnosti koja iznosi 82% uz gotovo kvantitativan prinos reakcije.

**Tabela 2.22** Michael-ova reakcija katalizovana monosupstituisanim tioureama.

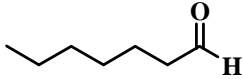
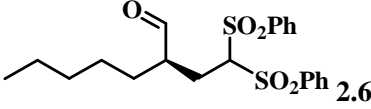
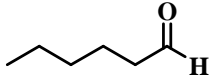
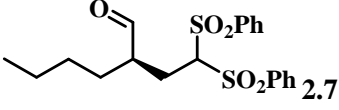
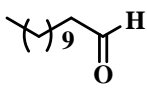
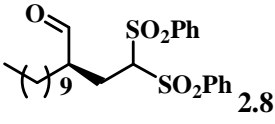
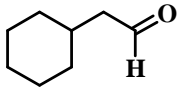
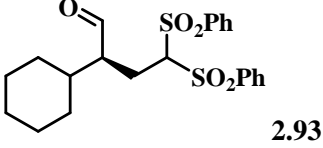
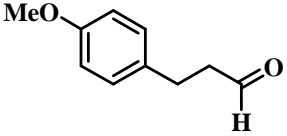
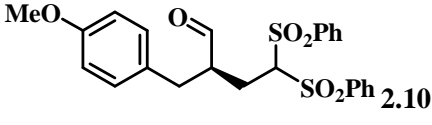
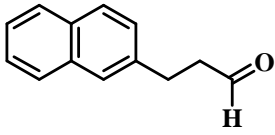
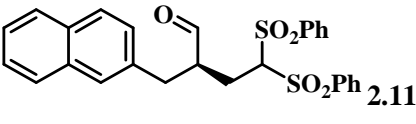


primer	katalizator	vreme (h)	prinos (%)	e.e. (%)
a	2.97	72	74	16 ( <i>R</i> )
b	2.98	18	60	2( <i>R</i> )
c	2.99	18	86	34 ( <i>R</i> )
d	2.100	18	99	82 ( <i>R</i> )

### 2.5.1. Reakcija Michael-ove adicije aldehida na vinil-sulfon katalizovana derivatom tiouree 2.100

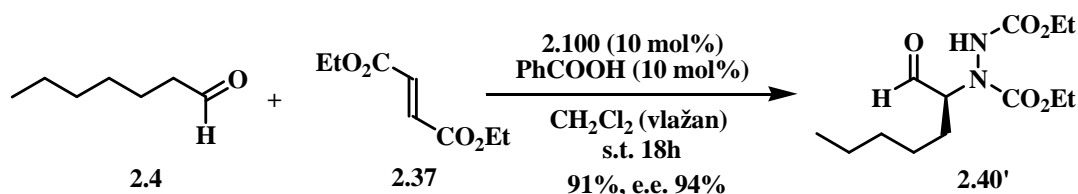
U cilju da se istraži opšti potencijal tiouree **2.100** kao organokatalizatora, urađen je niz reakcija sa različitim aldehydima, pod već opisanim uslovima (**tabela 2.23**). Većina aldehida dala je proizvode u odličnim prinosima (92-99%), osim dodekanala koji daje lošiji prinos od 50% (**primer c, tabela 2.23**), što je bio trend i sa ostalim katalizatorima. Primećeno je da nešto bolju enantioselektivnost daju alifatični aldehidi e.e. 86-87% (**primeri a, b i c, tabela 2.23**) u odnosu na aldehide koji poseduju aromatični prsten u  $\beta$  položaju e.e. 78-84% (**primeri e, i f, tabela 2.23**, i **primer d, tabela 2.22**). Izuzetak je cikloheksiletanal koji daje slabiju enantioselektivnost od ostalih alifatičnih aldehida e.e. 78% (**primer d, tabela 2.23**), što je verovatno posledica račvanja niza odmah do  $\alpha$ -C atoma.

**Tabela 2.23** Adicija različitih aldehida na vinil-sulfon katalizovana tiouream **2.100**

primer	aldehyd	proizvod	prinos/e.e. %
a		 <b>2.6</b>	98/87 (R)
b		 <b>2.7</b>	99/86 (R)
c		 <b>2.8</b>	50/86 (R)
d		 <b>2.93</b>	97/78 (R)
e		 <b>2.10</b>	92/84 (R)
f		 <b>2.11</b>	98/78 (R)

### 2.5.2. $\alpha$ -Aminacija aldehida sa dietil-azodikarboksilatom katalizovana derivatom tiouree **2.100**.

Dalje istraživanje ovog katalizatora je nastavljeno proučavanjem aminacije aldehida pomoću dietil-azodikarboksilata (DEAD) kao izvora azota. Prvi pokušaj je bio pod identičnim uslovima koji su korišćeni u reakciji sa sulfonima, uz upotrebu 3 ekvivalenta aldehida, 10 mol% katalizatora, 10 mol% benzoee kiseline u vlažnom metilen-hloridu na sobnoj temperaturi (shema 2.22).



**Shema 2.22** Adicija heptanala na DEAD, katalizovana tioureom **2.70**.

Iako su početni rezultati bili veoma dobri, istraženi su različiti reakcioni parametri u cilju optimizacije procesa (**tabela 2.24**). Pre svega je ispitan uticaj aditiva i rastvarača na reakciju. Kada je eksperiment izveden bez dodatka benzojeve kiseline (**primer a, tabela 2.24**), proizvod nije detektovan, što ukazuje na zanimljivu činjenicu da je aditiv imao odlučujući uticaj na ishod reakcije. U organokatalizi je dokazano da različiti aditivi mogu imati značajan uticaj na reakcije.<sup>185</sup> Iako se intenzivno koriste, njihova tačna uloga nije uvek jasna, ali koristan efekat je očigledan.<sup>185d</sup> Korišćenjem suvog metilen-hlorida dobijen je proizvod sa nešto slabijom enantioselektivnošću (**primer b, tabela 2.24**) u odnosu na početni eksperiment. Tako da se i ovde uočava pozitivan efekat vode na reakciju, kao što smo imali i kod ostalih katalizatora. Zatim je ispitan uticaj nekoliko različitih rastvarača (**primeri c, d, i e, tabela 2.24**), na osnovu čega je zaključeno da nepolarni toluen daje bolje rezultate nego polarni THF i DMF. Ovo nije iznenađujući rezultat, jer reakcioni put verovatno zavisi od asocijacije reaktanata vodoničnim vezama. Očigledno su polarni rastvarači, poput THF-a i DMF-a, u stanju da naruše ova vodonična vezivanja, i samim tim da smanje reakcionu efikasnost. Dodatnim povećavanjem količine vode u reakciji postignut je štetan efekat, i prinos je samo 20% (**primer i, tabela 2.24**).

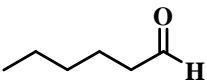
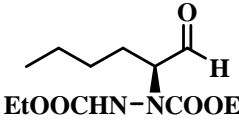
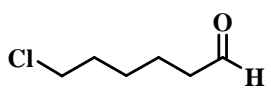
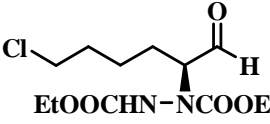
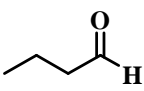
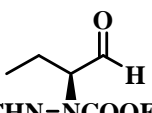
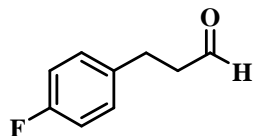
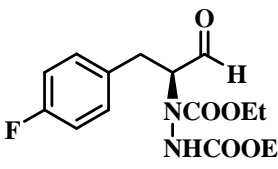
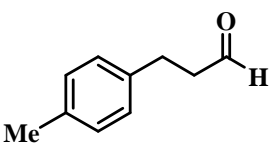
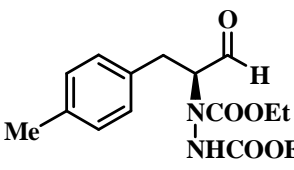
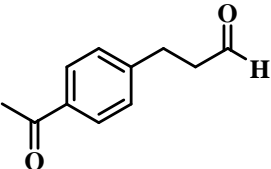
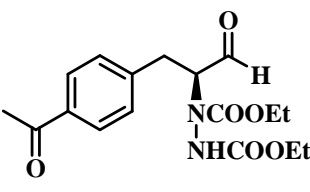
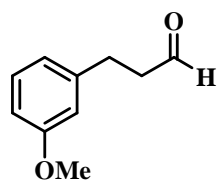
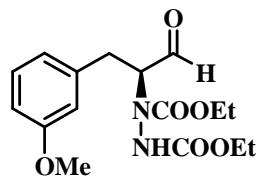
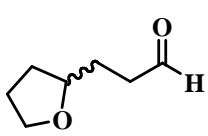
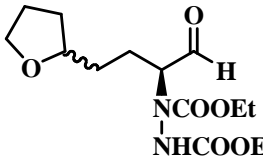
Osim benzojeve, istražen je i uticaj nekoliko drugih kiselina kao aditiva (**primeri f, g i h, tabela 2.24**) u cilju utvrđivanja uticaja njihove pKa na efikasnost reakcije. Jače kiseline poput trifluorsirćetne ili *p*-toluensulfonske (**primeri f i g, tabela 2.24**) nisu dale proizvod, dok upotreba slabije boronske kiseline (**primer h, tabela 2.24**) rezultira znatno nižim prinosom. Sledeći pokušaji su vezani za smanjenje količine aldehida u reakciji sa tri na 1,1 (**primer j, tabela 2.24**) i 1,5 ekvivalenata (**primer k, tabela 2.24**), ali nažalost dobijeni su znatno niži prinosi. Iako po završetku reakcije može da se povрати 85-90% viška aldehida, obavljanje eksperimenta sa smanjenom količinom bi pojednostavilo prečišćavanje i učinilo proces efikasnijim.

**Tabela 2.24** Optimizacija reakcionih uslova.

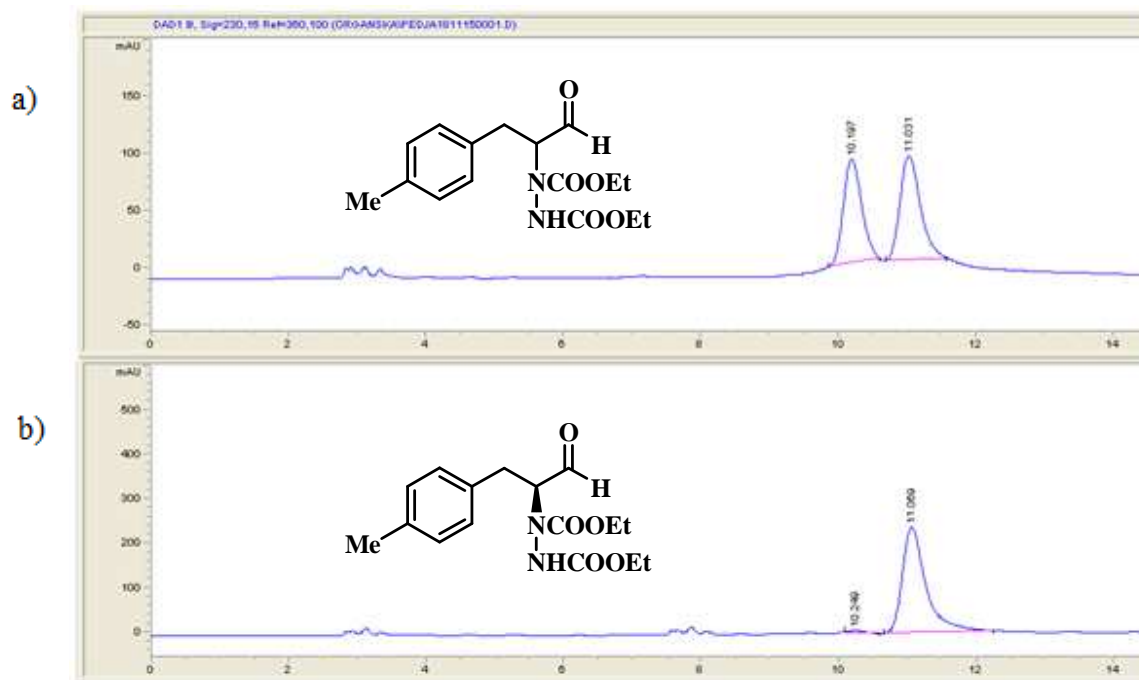
primer	rastvarač	aditiv	prinos (%)	e.e. (%)
a	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	/	/	/
b	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PhCOOH	95	90
c	THF	PhCOOH	/	/
d	DMF	PhCOOH	/	/
e	toluen	PhCOOH	97	84
f	vlažan CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> COOH	/	/
g	vlažan CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	pTsOH	/	/
h	vlažan CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PhB(OH) <sub>2</sub>	55	n. d.
i	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O 4:1	PhCOOH	20	n. d.
j	vlažan CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PhCOOH	40	n. d.
k	vlažan CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PhCOOH	26	n. d.

Nakon što je završena optimizacija reakcionih uslova, proučena je upotreba katalizatora **2.100** u seriji eksperimenata sa različitim aldehidima (**tabela 2.25**). Reakcije su izvedene pod inicijalnim uslovima (**shema 2.22**) koji su se pokazali kao najbolji za datu transformaciju. Svi proizvodi su dobijeni u dobrim ili odličnim prinosima nakon 18 h, dok je postignuta enantioselektivnost od 84% do 99%. Alifatični aldehidi (**primeri a-c, tabela 2.25**) bez supstituenta ili sa malim udaljenim supstumentom pokazuju neke varijacije u rezultatima. Butanal se pokazao kao manje efikasan od drugih i u odnosu na prinos i enantioselektivnost (**primer c, tabela 2.25**). Derivati propanala koji poseduju  $\beta$ -aryl supstituent su takođe dobri supstrati, koji daju proizvode u odličnim prinosima (91-98%), i u većini slučajeva odličnom enantioselektivnošću (86-99%) (**primeri d-g, tabela 2.25**). Na **slici 2.17** su prikazani hromatogrami jedinjenja **2.103**. Posebno je zanimljiva potpuno hemoselektivna transformacija *p*-acetilfenilpropanala, gde od dva moguća enolizabilna  $\alpha$ -C karbonilna ugljenika reaguje isključivo aldehidni (**primer f, tabela 2.25**). Kiseonični derivat **2.106** (**primer h, tabela 2.25**) je dobijen u dobrom prinosu, ali pod uslovima koji su korišćeni nije bilo moguće odrediti enantioselektivnost.

Tabela 2.25 Adicija aldehida na DEAD, katalizovana derivatom **2.100**.

primer	akdehid	proizvod	prinos (%)	e.e. (%)
a		 EtOOCHN-NCOOEt <b>2.39'</b>	92	94 (S)
b		 EtOOCHN-NCOOEt <b>2.101</b>	68	90 (S)
c		 EtOOCHN-NCOOEt <b>2.38'</b>	64	84 (S)
d		 NCOOEt NHCOOEt <b>2.102</b>	93	99 (S)
e		 NCOOEt NHCOOEt <b>2.103</b>	94	99 (S)
f		 NCOOEt NHCOOEt <b>2.104</b>	91	86 (S)
g		 NCOOEt NHCOOEt <b>2.105</b>	98	91
h		 NCOOEt NHCOOEt <b>2.106</b>	67	n. d.

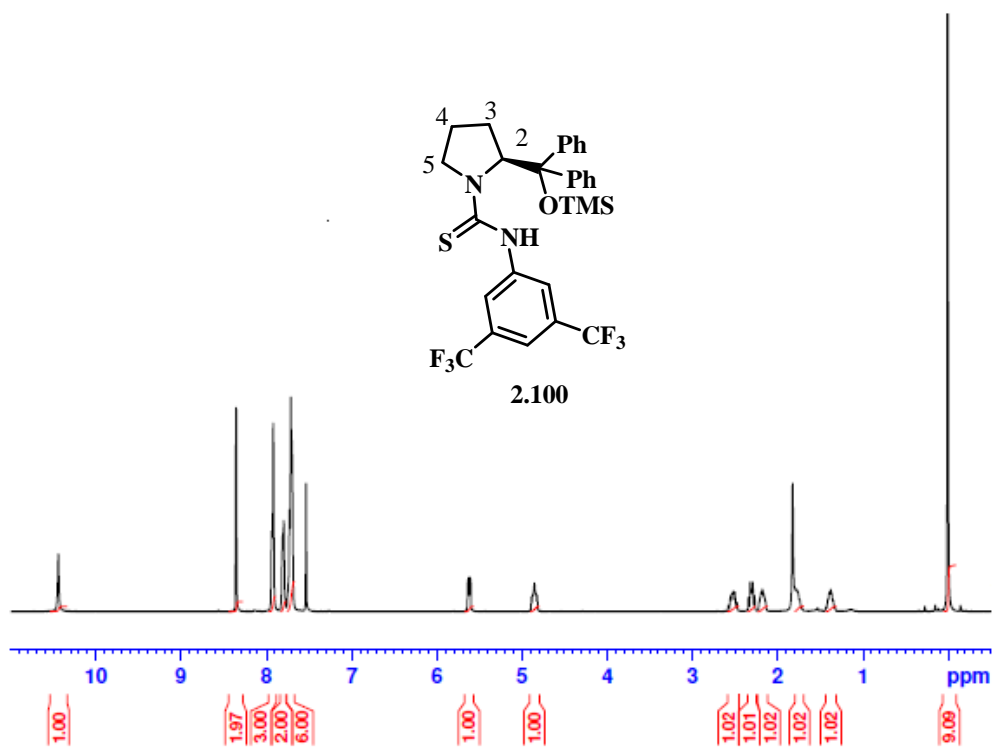




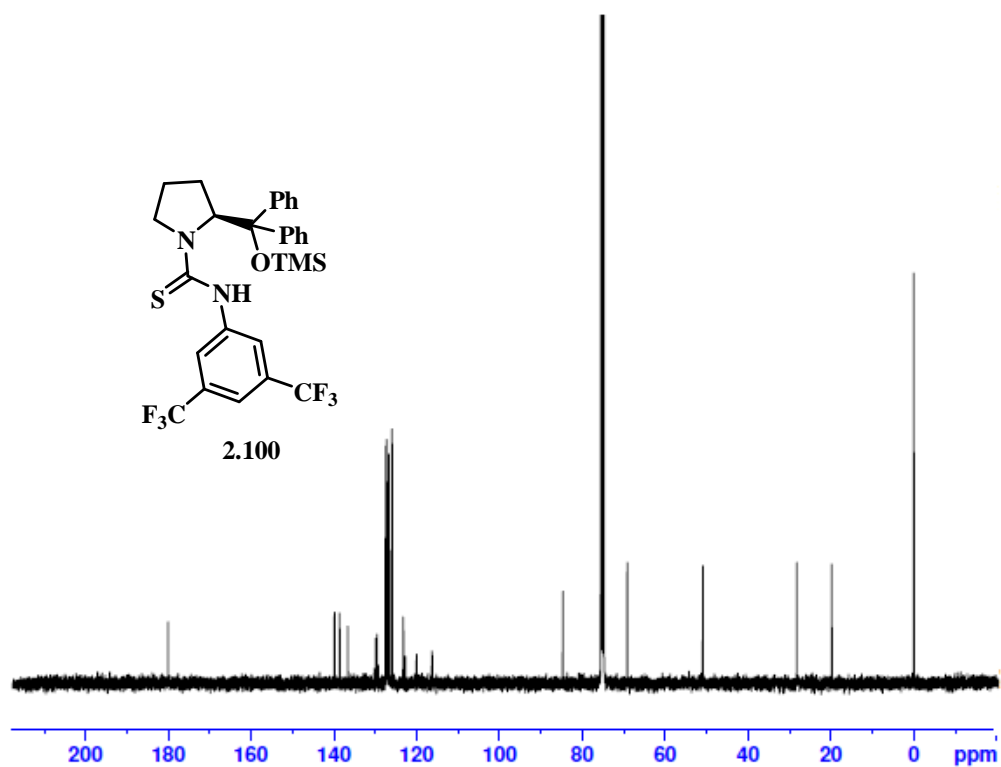
Slika 2.17 Hromatogrami jedinjenja 2.103, a) racemat, b) enantiomer.

### 2.5.3. Proučavanje strukture derivata tiouree 2.100.

Da bi se razjasnila uloga katalizatora u gore navedenim reakcijama, najpre se morala detaljno proučiti njegova struktura. Analizom  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i 2D NMR spektara jedinjenja **2.100**, utvrđeno je poreklo signala u spektrima (slike **2.18** i **2.19**). Zanimljivo je da se u  $^1\text{H}$  NMR spektru singlet koji potiče od NH nalazi na  $\delta$  10.45 (s, 1H), što ukazuje da je ovaj proton kiseliiji nego što bi bilo očekivano. U aromatičnom regionu javljaju se signali trinaest protona  $\delta$  8,36-7,71. Signali koji potiču od sedam protona sa pirolidinskog prstena nalaze se na:  $\delta$  5,62 (d, 1H,  $J = 9,3$  Hz, 2-H), 2,64-2,46 (m, 1H, 3-H), 2,20-2,14 (m, 1H, 3-H), 1,84-1,73 (m, 1H, 4-H), 1,43-1,31 (m, 1H, 4-H), 4,92-4,68 (m, 1H, 5-H) i 2,34-2,27 (m, 1H, 5-H). U spektru se javlja i singlet od TMS grupe na  $\delta$  0,00 (s, 9H).

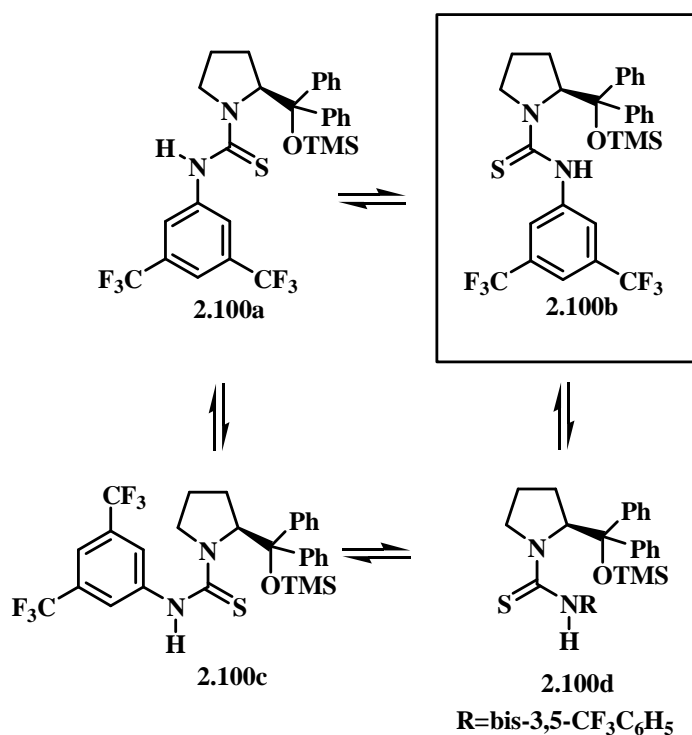


Slika 2.18  $^1\text{H}$  NMR spektar derivata tiouree **2.100**.



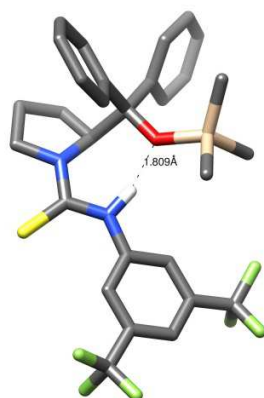
Slika 2.19  $^{13}\text{C}$  NMR spektar derivata tiouree **2.100**.

Katalizator **2.100** se može nalaziti u obliku četiri moguća rotamera, kao rezultat rotacije oko obe C-N veze tioureidne grupe (slika 2.20). Očekuje se da rotameri **2.100c** i **2.100d** budu najmanje stabilni zbog sternih odbijanja 3,5-bis(trifluorometil)fenil-grupe i pirolidinskog prstena (**2.100c**) ili C2 supstituenta (**2.100d**). Energetske razlike između rotamera **2.100a-d** je izračunata računskim metodama, čime je potvrđeno prethodno predviđanje. Rotameri su strukturno optimizovani korišćenjem DFT metode sa B3LYP hibridnim funkcionalom i def2-SVP setom orbitala za sve atome u vakumu.<sup>140</sup> Kako je i očekivano energetski najpovoljnije konformacije su **2.100a** i **2.100b**, s tim da je **2.100b** neznatno favorizovana za 0,07 kcal/mol. Utvrđeno je da su konformacije **2.100c** i **2.100d** manje stabilne od **2.100b** za 2,1 odnosno 4,6 kcal/mol.



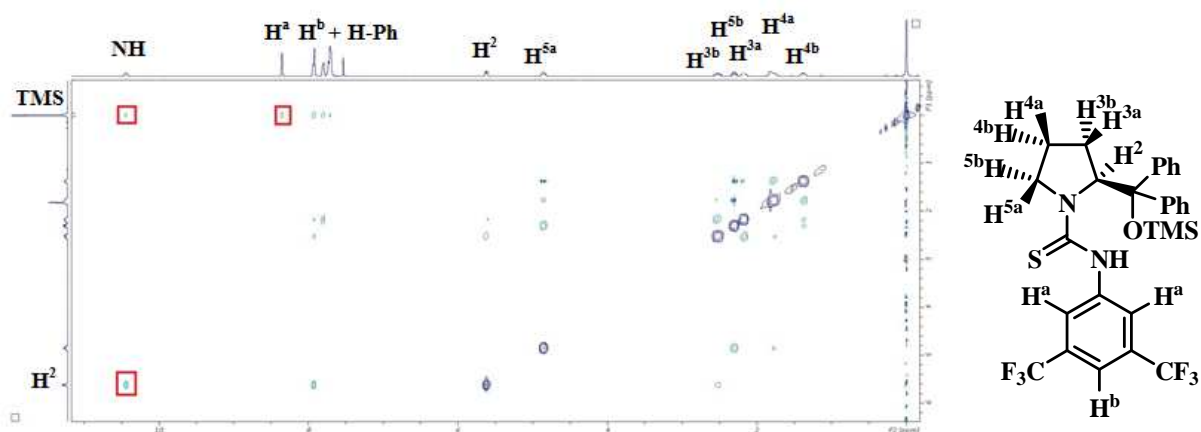
Slika 2.20 Različiti rotameri katalizatora **2.100**.

Bliskost NH i OTMS grupe (1.809 Å) u konformeru **2.100b** stvara mogućnost za građenje vodonične veze koja će dodatno stabilizovati ovaj oblik (slika 2.21).<sup>186</sup> Zaista kada se uzme u obzir i vodonična veza, energetska razlika između **2.100b** i **2.100a** značajno se povećava, sa 0,07 na 3,2 kcal/mol u korist **2.100b**.



**Slika 2.21** Katalizator u najstabilnijoj konformaciji **2.100b**.

Daljom analizom NOESY spektra potvrđena je računaska studija (**slika 2.22**). U ovom spektru se vide korelacije između vodonika iz NH i TMS grupe, kao i NH i pirolidinskog vodonika sa C2 (NH-H<sup>2</sup>). Takođe se primećuje korelacija aromatičnog vodonika iz bis-3,5-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> grupe sa TMS-om (H<sup>a</sup>-TMS). Sprezanje ovih signala u NOESY spektru, upućuje na zaključak da se katalizator **2.100** nalazi u obliku rotamera **2.100b**. Kao dokaz za rotamer **2.100a** morala bi postojati korelacija između vodonika sa C5 i NH, što se u NOESY spektru ne može uočiti. Takođe u spektru ne postoji nijedan drugi signal koji bi odgovarao preostalim rotamerima.



**Slika 2.22** NOESY spektar tiourea katalizatora **2.100**.

#### 2.5.4. Proučavanje mehanizma katalize derivata tiouree **2.100.** pomoću $^1\text{H}$ NMR-a

Da bi utvrdili moguću ulogu katalizatora i mehanizam njegovog dejstva u ispitivanim reakcijama, praćena je interakcija između **2.100** i benzoeve kiseline, kao i **2.100** i svih reaktanata pomoću  $^1\text{H}$  NMR-a u raznim kombinacijama i odnosima. Cilj je bio da se u  $^1\text{H}$  NMR spektrima zapaze pomeranja signala usled građenja mogućih vodoničnih veza između katalizatora i reaktanata i da se na osnovu toga pretpostavi mehanizam katalize.<sup>187</sup> Najpre je u više odvojenih eksperimenata u ekvimolarnim odnosima sniman katalizator **2.100** sa: 1. heptanalom, 2. sulfonom, 3. DEAD-om. Kao rastvarač je korišćen  $\text{CDCl}_3$ . Nisu uočene nikakve značajne interakcije u spektrima ni nakon 48h. Zatim je u svaku od kiveta dodata benzoeva kiselina, da bi se približnije simulirali uslovi reakcije, ali i dalje se nisu videle nikakve razlike u vidu pomeranja signala. Dalje je dodat i  $\text{D}_2\text{O}$ , iz razloga što voda ima značajnu ulogu u reakciji, ali rezultati su opet bili negativni.

Kako bi mogućnost interakcije reaktanata i katalizatora sa rastvaračem bila smanjena, ovi eksperimenti su ponovljeni sa manje polarnim rastvaračem  $\text{C}_6\text{D}_6$ . Ali ni u deuterobenzenu nisu primećene razlike u  $^1\text{H}$  NMR spektrima. Na kraju je ispitano da li postoji neka interakcija između katalizatora i benzoeve kiseline koja ima značajan pozitivan uticaj na sam proces katalize (**slika 2.23**). U prvom eksperimentu je snimljen **2.100** sa 0,5 ekvivalenta  $\text{PhCOOH}$ , zatim sa ekvimolarnom količinom  $\text{PhCOOH}$  i na kraju sa 1,5 ekvivalenta  $\text{PhCOOH}$ . Postajala je nada da će sa povećanjem količine benzoeve kiseline, moći da se uoče pomeranja signala na katalizatoru, ali do toga ipak nije došlo. Nažalost, ovi eksperimenti nam nisu pružili nikakve korisne informacije koje bi nam pomogle da objasnimo mehanizam i rasvetlimo dobijenu stereoselektivnost.

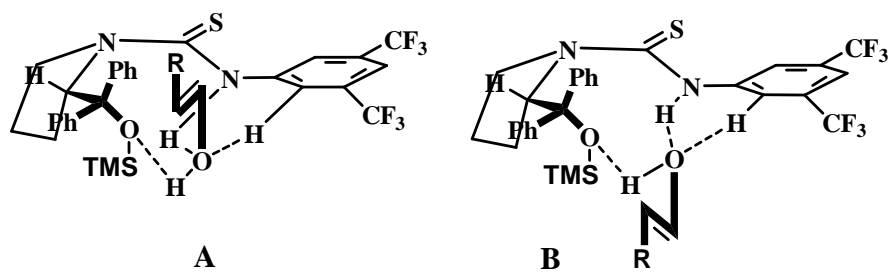


Slika 2.23  $^1\text{H}$  NMR spektri: a) **2.100** b) **2.100** + 0,5 ekv. PhCOOH c) **2.100** + 1 ekv. PhCOOH d) **2.100** + 1,5 ekv. PhCOOH.

### 2.5.5. Pretpostavljeno prelazno stanje u reakciji Michael-ove adicije katalizovane derivatom tiouree **2.100**

Kako u  $^1\text{H}$  NMR spektrima nije zapažena nikakva interakcija, pretpostavljeno je da u reakciji učestvuje mala količina enolnog oblika aldehida čije je formiranje pospešeno prisustvom vode i benzoeve kiseline. Pored toga što je enol akceptor vodonične veze u interakciji sa NH i CH vodikovima iz katalizatora (kao što je prikazano na **slici 2.24, A**), on može biti dodatno stabilizovan formiranjem vodonične veze sa OTMS grupom koja se nalazi u neposrednoj blizini. U predloženom modelu *Re* strana je blokirana, dok je *Si* strana slobodna za napad elektrofila, što se poklapa sa eksperimentalno dobijenim rezultatima.

Očigledan problem kod predloženog modela je mogućnost da se enol preko identičnih vodoničnih interakcija veže za katalizator sa suprotne strane (**slika 2.24, B**), pri čemu bi u ovom slučaju *Si* strana bila blokirana, a *Re* slobodna za napad elektrofila. Postoji mogućnost da prelazno stanje **A** ima nižu energiju, iz razloga što je fenil grupa planarna pa rotacijom oko C-C veze može zauzeti položaj kojim se minimalizuju interakcije sa R-grupom. Iako ovi modeli donekle mogu da objasne posmatrane rezultate, potrebna je dublja studija da bi se razjasnio ceo proces.



Slika 2.24 Moguća prelazna stanja.

### 3. EKSPERIMENTALNI DEO

#### 3.1. Opšti podaci

<sup>1</sup>H NMR Spektri snimljeni su Varian Gemini 2000 instrumentom na 200 MHz, Bruker Ascend 400 na 400 MHz i Bruker Avance III na 500 MHz. <sup>13</sup>C NMR merenja rađena na istim instrumentima na 50, 100, odnosno 125 MHz. Hemijska pomeranja ( $\delta$ ) data su u ppm u odnosu na TMS kao interni standard, a konstante kuplovanja ( $J$ ) u hercima (Hz). Maseni spektri su snimljeni Agilent MSD TOF spektrometrom u kombinaciji sa Agilent 1200 HPLC hromatografom, Agilent Technologies 5975C MS u kombinaciji sa Agilent Technologies 6890N GC, ili Thermo TSQ Quantum Access Max. Infracrveni spektri su snimljeni IR Thermo Scientific NICOLET iS10 (4950) spektrofotometrom. Tačke topljenja su određene na Gallenkamp Melting Point aparatu. Prečišćavanje proizvoda reakcija izvršeno je hromatografijom na koloni pod pritiskom (flash chromatography),<sup>188</sup> pri čemu je korišćen silika-gel 60 (230-400 mesh). Reakcije su praćene hromatografijom na tankom sloju korišćenjem aluminijumskih ploča sa 0,25 mm silika-gela (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Merck). Rastvarači korišćeni u reakcijama i za prečišćavanje proizvoda destilovani su pre upotrebe.<sup>189</sup> Enantiomerni višak proizvoda određivan na HPLC-u, pomoću CHIRALPAK IA kolone. Optička rotacija merena na AUTOPOL IV Automatic Polarimeter Rudolph Research Analytical.

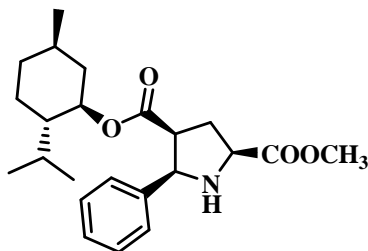
#### 3.2. Eksperimentalni postupci i spektralni podaci

##### Opšti postupak za sintezu polisupstituisanih piroolidina

Smeši imina (2 mmol, 1 ekv), trietilamina (0,5 mmol, 0,25 ekv) i (-)-mentilakrilata (2,2 mmol, 1,1 ekv) u suvom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> doda se AgOAc (1 mmol, 0,5 ekv), a zatim se reakciona smeša meša na sobnoj temperaturi u atmosferi azota u toku 48 h. Nakon toga se upari rastvarač pod sniženim pritiskom, i sirovi ostatak prečišćava hromatografijom na koloni pod pritiskom.



**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.3)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 2:8 v/v petroleotar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.3** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 32% (248 mg).

**t.t.** = 108-109 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -15,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,36-7,21 (m, 5H), 4,50 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,99 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 3H), 1,25-1,07 (m, 3H), 0,91-0,83 (m, 2H), 0,79 i 0,73 (2xd, 2x3H, *J* = 6,5 Hz), 0,56 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,29 (q, 1H, *J* = 11,5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173,6; 172,5; 138,9; 128,3; 127,5; 127,1; 74,2; 65,8; 59,9; 52,3; 49,3; 46,6; 39,7; 34,4; 34,0; 31,0; 25,9; 23,2; 21,8; 20,8; 16,1.

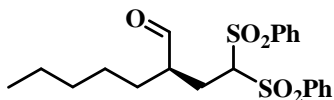
**IR** *v*<sub>max</sub>: 2958, 1736, 1698, 1197, 1168 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 388,2482, izmereno 388,2489.

### **Opšti postupak asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen**

Smeši katalizatora (0,0032 mmol, 0,1 ekv), benzoeve kiseline (0,4 mg, 0,0032 mmol, 0,1 ekv), i 1,1-bis(fenilsulfonil)etilena (10 mg, 0,032 mmol, 1 ekv) u vlažnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) doda se odgovarajući aldehyd (0,096 mmol, 3 ekv), a zatim se reakciona smeša meša na sobnoj temperaturi u toku od 24 h. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Nakon toga se upari rastvarač pod sniženim pritiskom, i sirovi ostatak prečišćava hromatografijom na koloni pod pritiskom.

**(R)-2-(2,2-Bis(fenilsulfonil)etil)heptanal (2.6)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.6** kao bela amorfna supstanca u prinosu od 98% (13 mg).

**t.t.** = 86-87 °C

**[α]<sub>D</sub>** = +19,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,3 mg/mL)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9,54 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,90 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 4H), 4,73-4,70 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,48-1,41 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 6H), 0,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

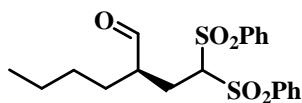
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 203,4; 137,82; 137,77; 134,7; 134,6; 129,7; 129,4; 129,2; 129,1; 80,7; 48,9; 31,7; 29,4; 26,2; 24,5; 22,3; 13,9.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 2925, 1728, 1449, 1312, 1152 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 423,1294, izmereno 423,1302.

**Enantiomerni višak** (e.e. 87%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min, *t<sub>r</sub>* (glavni) = 9,54 min, *t<sub>r</sub>* (sporedni) = 11,34 min).

**(R)-2-(2,2-Bis(fenilsulfonil)etil)heksanal (2.7)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.7** kao bela amorfna supstanca u prinosu od 99% (13 mg).

**t.t.** = 60-62 °C

**[α]<sub>D</sub>** = +11,1 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,9 mg/mL)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9,54 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,90 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 4H), 4,73-4,70 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H),

2,22-2,19 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 4H), 0,89 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

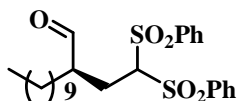
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,4; 137,80; 137,77; 134,7; 134,6; 129,7; 129,4; 129,2; 129,1; 80,7; 48,9; 29,1; 28,6; 24,5; 22,6; 13,8.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2924, 1723, 1447, 1332, 1308, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  409,1138, izmereno 409,1131.

Enantiomerni višak (e.e. 86%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 10,10 min,  $t_r$  (sporedni) = 11,60 min).

### (R)-2-(2,2-Bis(fenilsulfonil)etil)dodekanal (2.8)



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , 1:1 v/v petroletar/  $\text{Et}_2\text{O}$ ) dobijen je proizvod **2.8** kao bezbojno ulje u prinosu od 50% (8 mg).

$[\alpha]_{\text{D}} = +10,0$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,8$  mg/mL)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,54 (s, 1H), 7,95 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 7,90 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 4H), 4,73-4,70 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,48-1,43 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 16H), 0,88 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

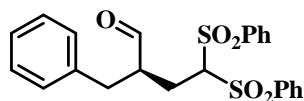
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,4; 137,81; 137,77; 134,7; 134,6; 129,7; 129,4; 129,2; 129,1; 80,7; 48,9; 31,9; 29,6; 29,5; 29,4; 29,32; 29,30; 26,5; 24,5; 22,7; 14,1.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2923, 1723, 1447, 1311, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  510,2342, izmereno 510,2341.

Enantiomerni višak (e.e. 86%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 7,74 min,  $t_r$  (sporedni) = 9,17 min).

**(R)-2-Benzil-4,4-bis(fenilsulfonil)butanal (2.9)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.9** kao bela amorfna supstanca u prinosu od 99% (14 mg).

**t.t.** = 80-81 °C

**[α]<sub>D</sub>** = +5,4 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 5,0 mg/mL)

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9,66 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,71-7,59 (m, 4H), 7,58-7,26 (m, 7H), 7,22-7,15 (m, 2H), 4,73-4,67 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,67-2,45 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 1H).

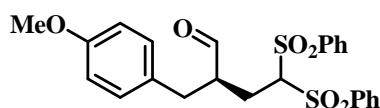
**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 202,6; 137,9; 137,0; 136,6; 134,6; 134,5; 129,9; 129,2; 129,13; 129,09; 128,9; 127,0; 80,3; 50,3; 35,6; 24,1.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ : 1722, 1327, 1311, 1150 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 443,0981, izmereno 443,0979.

**Enantiomerni višak** (e.e. 22%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min, *t<sub>r</sub>* (glavni) = 14,07 min, *t<sub>r</sub>* (sporedni) = 15,87 min).

**(R)-2-(4-Metoksibenzil)-4,4-bis(fenilsulfonil)butanal (2.10)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 4:6 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.10** kao bela amorfna supstanca u prinosu od 92% (14 mg).

**t.t.** = 95-96 °C

**[α]<sub>D</sub>** = +3,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,8 mg/mL)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9,66 (s, 1H), 7,87 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,69-7,63 (m, 4H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,71-4,68

(m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,61-2,46 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H).

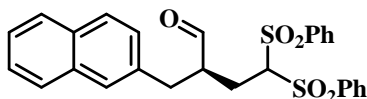
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,7; 158,7; 138,0; 136,8; 134,6; 134,5; 130,2; 130,0; 129,3; 129,1; 128,9; 114,4; 80,4; 55,4; 50,6; 34,9; 24,2.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 1721, 1511, 1447, 1327, 1311, 1151  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}_2$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ ) $^+$  473,1087, izmereno 473,1082.

Enantiomerni višak (e.e. 84%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 17,28 min,  $t_r$  (sporedni) = 21,35 min).

#### (R)-2-((Naftalen-2-il)metil)-4,4-bis(fenilsulfonil)butanal (2.11)



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , 3:7 v/v petroletar/  $\text{Et}_2\text{O}$ ) dobijen je proizvod **2.11** kao bezbojno ulje u prinosu od 98% (15 mg).

$[\alpha]_{\text{D}} = -12,8$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,7$  mg/mL)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,74 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,83-7,77 (m, 3H), 7,67-7,48 (m, 8H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 3H), 4,67-4,64 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H).

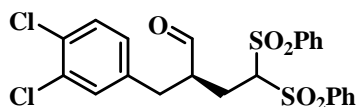
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,5; 138,2; 136,5; 134,4; 134,2; 132,9; 131,5; 129,7; 129,2; 129,12; 129,10; 128,8; 128,1; 127,9; 126,8; 126,1; 125,6; 123,2; 80,4; 49,2; 33,3; 24,8.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 1722, 1508, 1447, 1327, 1311, 1151  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_2$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ ) $^+$  510,1403, izmereno 510,1395.

Enantiomerni višak (e.e. 78%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 18,13 min,  $t_r$  (sporedni) = 25,83 min).

**(R)-2-(3,4-Dihlorobenzil)-4,4-bis(fenilsulfonyl)butanal (2.12)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonyl)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 4:6 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.12** kao bezbojno ulje u prinosu od 99% (16 mg).

$[\alpha]_D = -8,6$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0,7$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,65 (s, 1H), 7,87 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 7,73-7,66 (m, 4H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,41 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H).

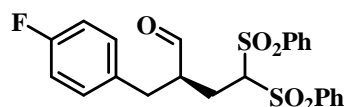
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201,7; 137,7; 137,3; 136,8; 134,8; 134,7; 133,0; 131,4; 131,0; 130,9; 129,8; 129,3; 129,2; 129,1; 128,5; 80,3; 50,0; 34,7; 24,2.

IR  $\nu_{\max}$ : 1723, 1447, 1328, 1311, 1150 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+ H)<sup>+</sup> 511,0202, izmereno 511,0193.

Enantiomerni višak (e.e. 82%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 23,08 min,  $t_r$  (sporedni) = 30,54 min).

**(R)-2-(4-Fluorobenzil)-4,4-bis(fenilsulfonyl)butanal (2.13)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonyl)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 4:6 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.13** kao bezbojno ulje u prinosu od 77% (11 mg).

$[\alpha]_D = -1,3$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 6,3$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,65 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,71-7,65 (m, 4H), 7,62-7,42 (m, 4H), 7,17-6,98 (m, 4H), 4,74-4,67 (m, 1H), 3,47-3,32 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,69-2,42 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,4; 164,3; 159,4; 137,8; 136,6; 134,7; 134,6; 132,7; 132,6; 130,7; 130,6; 129,8; 129,2; 129,1; 128,9; 116,0; 115,5; 80,2; 50,3; 34,7; 24,0.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 1722, 1508, 1447, 1327, 1311, 1151  $\text{cm}^{-1}$ .

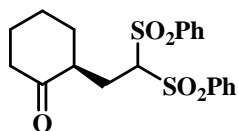
HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FO}_5\text{S}_2$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  461,0887, izmereno 461,0880.

**Enantiomerni višak** (e.e. 32%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 16,10 min,  $t_r$  (sporedni) = 17,93 min).

### Opšti postupak asimetrične Michael-ove adicije ketona na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen

Smeši katalizatora **2.3** (4 mg, 0,01 mmol, 0,2 ekv) i 1,1-bis(fenilsulfonil)etilena (15 mg, 0,05 mmol, 1 ekv) u vlažnom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) doda se odgovarajući keton (0,15 mmol, 3 ekv), i reakciona smeša meša na sobnoj temperaturi u toku od 18 h. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Nakon toga se upari rastvarač pod sniženim pritiskom, i sirovi ostatak prečišćava hromatografijom na koloni pod pritiskom.

#### (S)-2-(2,2-Bis(fenilsulfonil)etil)cikloheksanon (**2.14**)



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije ketona na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 128.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , 1:1 v/v petroletar/  $\text{Et}_2\text{O}$ ) dobijen je proizvod **2.14** kao bela amorfna supstanca u prinosu od 42% (8,5 mg).

**t.t.** = 151  $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}$  = -5,5 ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  = 1,1 mg/mL)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97-7,87 (m, 4H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 4H), 5,02-4,96 (q, 1H), 3,16-3,01 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 3H), 1,87-1,56 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 2H).

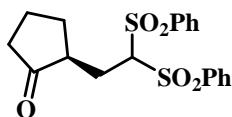
$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  212,4; 137,9; 134,6; 134,4; 129,7; 129,3; 129,1; 129,0; 80,6; 47,3; 42,0; 34,8; 27,8; 26,4; 24,9.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2940, 1702, 1448, 1310, 1144  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}_2$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  407,0981, izmereno 407,0974.

**Enantiomerni višak** (e.e. 11%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 24,15 min,  $t_r$  (sporedni) = 25,13 min).

**(S)-2-(2,2-Bis(fenilsulfonil)etil)ciklopentanon (2.15)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije ketona na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 128.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , 1:1 v/v petroletar/  $\text{Et}_2\text{O}$ ) dobijen je proizvod **2.15** kao bela amorfna supstanca u prinosu od 56% (11 mg).

t.t. = 110-112  $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}$  = -10,8 ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  = 1,2 mg/mL)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97-7,90 (m, 4H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,61-7,48 (m, 4H), 5,43-5,38 (q, 1H), 2,80-2,63 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 2H), 2,07-1,74 (m, 3H), 1,58-1,43 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  220,0; 137,9; 137,5; 134,6; 134,5; 129,5; 129,1; 125,5; 79,6; 45,2; 38,0; 30,3; 26,0; 20,2.

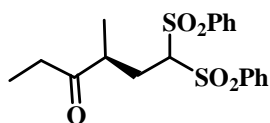
IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2916, 1731, 1447, 1327, 1310, 1140  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}_2$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  393,0825, izmereno 393,0813.

**Enantiomerni višak** (e.e. 33%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 13,76 min,  $t_r$  (sporedni) = 16,29 min).



**(S)-4-Metil-6,6-bis(fenilsulfonil)heksan-3-on (2.16)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije ketona na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 128.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.16** kao bezbojno ulje u prinosu od 51% (10 mg).

$[\alpha]_D = -8,0$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1,0$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,98-7,90 (m, 4H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 4H), 4,67 (q, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,10 (d, 3H, J 7,5 Hz), 1,04 (t, 3H, J 7 Hz).

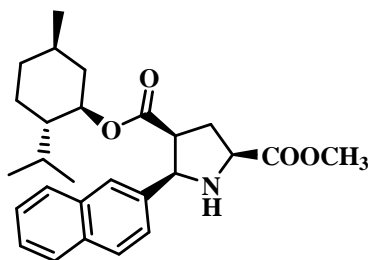
<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  213,57; 137,90; 137,77; 134,65; 134,49; 129,74; 129,29; 129,15; 129,07; 80,79; 42,98; 34,01; 28,19; 17,58; 7,63.

IR  $\nu_{\max}$ : 2935, 1708, 1447, 1327, 1311, 1148 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+ H)<sup>+</sup> 395,0981, izmereno 395,0984.

Enantiomerni višak (e.e. 44%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 8,78 min,  $t_r$  (sporedni) = 9,36 min).

**(2S,4S,5R)-4-[(1R,2S,5R)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-(naftalen-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.17)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 4:6 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.17** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 51% (446 mg).

t.t. = 127-128 °C

$[\alpha]_D = -25,0$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 2,5$  mg/mL)

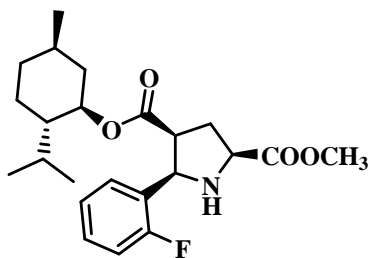
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,81-7,76 (m, 4H), 7,46-7,42 (m, 3H), 4,65 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,04 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,05 (bs, 1H, NH), 2,55-2,40 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 3H), 1,06-0,97 (m, 2H), 0,80-0,74 (m, 2H), 0,67 i 0,43 (2xd, 2x3H, *J* = 7,0 Hz), 0,54-0,49 (m, 2H), 0,29 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), i -0,13 (q, 1H, *J* = 11,5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173,6; 172,5; 136,2; 133,2; 132,9; 128,0; 127,9; 127,4; 126,0; 125,8; 125,5; 125,4; 74,1; 66,0; 60,0; 52,3; 49,2; 46,4; 39,5; 34,3; 33,8; 30,7; 25,8; 23,0; 21,2; 20,6; 15,9.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2955, 2868, 1742, 1711, 1204 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 438,2639, izmereno 438,2630.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-(2-fluorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.18)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroleter/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.18** kao bela amorfna supstanca u prinosu od 32% (259 mg).

**t.t.** = 82-83 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -1,8 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 8,8 mg/mL)

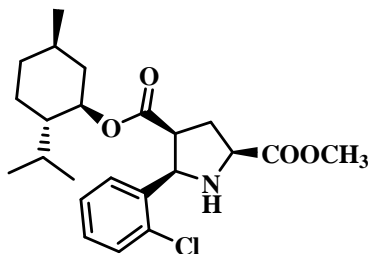
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,45-7,42 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,65 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,35-4,29 (m, 1H), 3,96 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,83 (bs, 1H, NH), 2,52-2,46 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,82 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 0,69 i 0,63 (2xd, 2x3H, *J* = 6,5 Hz), 0,08 (q, 1H, *J* = 11,5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173,4; 172,8; 161,5; 159,5; 128,9; 127,5; 125,8; 124,1; 74,1; 59,79; 59,76; 52,2; 47,6; 46,4; 39,4; 34,2; 33,9; 30,9; 26,1; 23,2; 21,7; 20,7; 16,2.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2954, 1740, 1199, 1169 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 406,2388, izmereno 406,2405.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-(2-hlorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.19)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.19** kao bezbojno ulje u prinosu od 24% (202 mg).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +39,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 5,0 mg/mL)

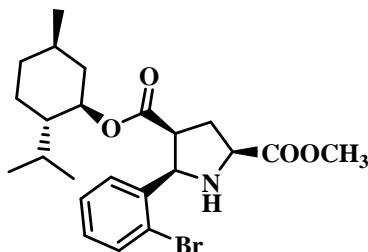
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,53-7,51 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 4,74 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,95 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,57-3,53 (m, 1H), 2,85 (bs, 1H, NH), 2,52-2,40 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 3H), 0,91-0,84 (m, 2H), 0,82 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 0,68 i 0,65 (2×d, 2×3H, *J* = 6,5 Hz), 0,03 (q, 1H, *J* = 11,5 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173,4; 172,7; 136,2; 133,7; 129,2; 128,5; 127,8; 126,8; 74,1; 62,8; 59,3; 52,2; 46,5; 46,3; 39,3; 33,94; 33,89; 30,9; 26,2; 23,3; 21,7; 20,7; 16,3.

IR  $\nu_{\max}$ : 2953, 1739, 1198, 1169 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 422,2093, izmereno 422,2096.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-(2-bromofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.20)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.20** kao bezbojno ulje u prinosu od 55% (511 mg).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +53,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,1 mg/mL)

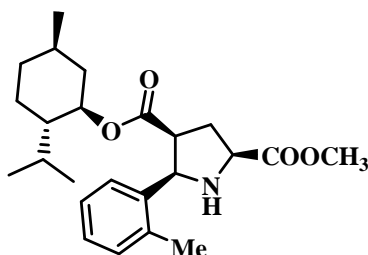
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,53-7,49 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 4,71 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,29-4,24 (m, 1H), 3,95-3,92 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 1H), 2,79 (bs, 1H, NH), 2,47-2,43 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 2H), 0,90-0,84 (m, 2H), 0,82 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,67-0,63 (m, 7H), 0,04 (q, 1H, *J* = 11,0 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173,4; 172,6; 137,9; 132,5; 128,9; 128,2; 127,4; 124,2; 74,1; 64,9; 59,3; 52,2; 46,5; 46,2; 39,3; 33,9; 33,6; 30,9; 26,2; 23,3; 21,7; 20,7; 16,4.

IR  $\nu_{\max}$ : 2952, 2867, 1725, 1435, 1198, 1169 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 466,1587, izmereno 466,1579.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-*o*-tolilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.21)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.21** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 31% (248 mg).

t.t. = 66-67 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = +22,0$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1,0$  mg/mL)

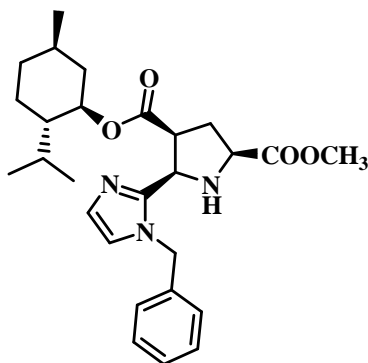
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,38 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 4,57 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,91 (t, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 3,81 (s, 3H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,86 (bs, 1H, NH), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,14-1,04 (m, 3H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,82 (d, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 0,67 i 0,63 (2×d, 2×3H,  $J = 6,5$  Hz), 0,07 (q, 1H,  $J = 11,0$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,3; 172,5; 136,5; 135,8; 130,0; 127,2; 125,9; 125,6; 74,0; 62,7; 59,5; 52,1; 46,8; 46,5; 39,0; 34,2; 33,9; 30,8; 26,1; 23,2; 21,6; 20,6; 19,6; 16,3.

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ : 2953, 1739, 1199, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{HRMS (ESI)}$ : izračunato za  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  402,2639, izmereno 402,2646.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-(1-benzil-1*H*-imidazol-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.22)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc) dobijen je proizvod **2.22** kao žuto ulje u prinosu od 29% (271 mg).

$[\alpha]_{\text{D}} = -18,0$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 4,0$  mg/mL)

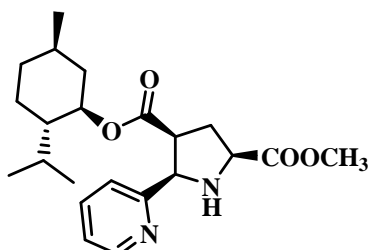
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,30 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,79-6,78 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,43 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 4H), 1,38-1,17 (m, 2H), 0,98-0,95 (m, 1H), 0,86 i 0,82 (2×d, 2×3H,  $J = 6,5$  Hz), 0,76-0,74 (m, 1H), 0,67 (d, 3H,  $J = 7$  Hz), 0,43 (q, 1H,  $J = 11,0$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,3; 171,4; 145,5; 136,2; 128,9; 128,0; 127,8; 126,9; 120,3; 74,3; 59,6; 57,3; 52,2; 49,6; 48,3; 46,8; 40,3; 34,1; 33,2; 31,1; 26,0; 23,3; 21,8; 20,7; 16,2.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2952, 1723, 1203, 1168  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 468,2857, izmereno 468,2844.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-(piridin-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.23)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc) dobijen je proizvod **2.23** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 38% (295 mg).

**t.t.** = 104-105 °C

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = -16,0 ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1,2$  mg/mL)

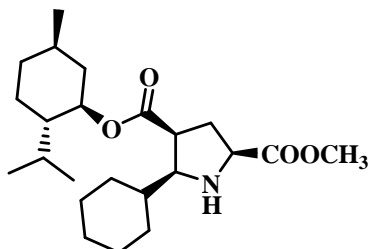
**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  8,59-8,58 (m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 4,54 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,99 (t, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 3,82 (s, 3H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,52-2,38 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 3H), 1,24-1,14 (m, 2H), 1,01-0,99 (m, 1H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,81 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz) 0,74 i 0,59 (2×d, 2×3H,  $J = 6,5$  Hz), 0,25 (q, 1H,  $J = 11,0$  Hz).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  173,4; 171,9; 149,2; 148,7; 134,9; 134,5; 123,2; 74,5; 63,1; 59,7; 52,3; 48,9; 46,4; 39,8; 33,9; 33,8; 31,0; 26,0; 23,1; 21,7; 20,6; 16,1.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2955, 1727, 1707, 1195, 1168  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 389,2435, izmereno 389,2435.

**(2*S*,4*S*,5*S*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-cikloheksilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.24)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.24** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 33% (259 mg).

**t.t.** = 106-107 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -4,5 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 3,5 mg/mL)

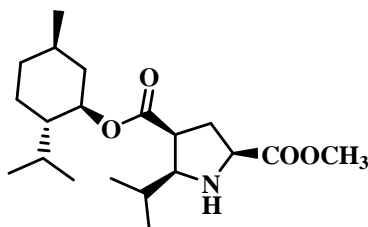
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 4,71-4,66 (m, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 5H), 1,47-1,40 (m, 1H), 1,37-1,34 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 4H), 1,07-0,96 (m, 3H), 0,91 i 0,89 (2×d, 2×3H, *J* = 3,5 Hz), 0,75 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 174,2; 173,6; 74,2; 70,2; 59,7; 52,1; 46,7; 45,8; 40,9; 39,5; 35,1; 34,2; 31,7; 31,3; 31,0; 26,31; 26,26; 25,9; 25,7; 23,3; 22,0; 20,7; 16,2.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 2917, 1737, 1719, 1158 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 394.2952, izmereno 394.2944.

**(2*S*,4*S*,5*S*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-izopropilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.25)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.25** kao bela amorfna supstanca u prinosu od 20% (141 mg).

t.t. = 51-53 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -44,0$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 2,0 mg/mL)

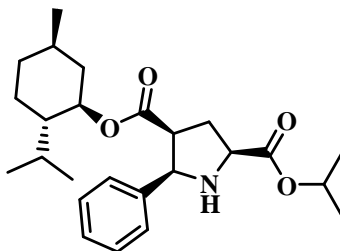
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,74-4,61 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,00 (bs, 1H, NH), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,10 i 1,02 (2×d, 2×3H, *J* = 6,5 Hz), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,91-0,88 (m, 6H), 0,73 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,1; 173,5; 74,5; 71,4; 59,7; 52,2; 46,8; 46,0; 40,7; 35,2; 34,2; 31,4; 30,1; 26,3; 23,3; 22,0; 21,6; 21,0; 20,7; 16,1.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2955, 2928, 1738, 1205, 1167 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 354.2639, izmereno 354.2624.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Izopropil-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.28)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroleotar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.28** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 24% (199 mg).

t.t. = 124-126 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -26,0$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,5 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,34 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,49 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,92 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,95 (bs, 1H, NH), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 3H), 1,30 i 1,29 (2×d, 2×3H, *J* = 2,5 Hz), 1,22-1,07 (m, 3H), 0,90-0,83 (m, 1H), 0,78 i 0,73 (2×d, 2×3H, *J* = 6,5 Hz), 0,68 (m, 1H), 0,55 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,29 (q, 1H, *J* = 11,0 Hz).

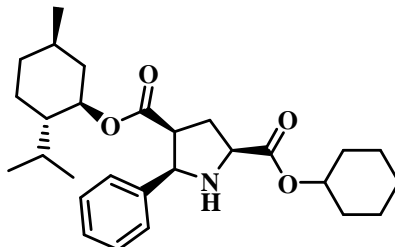
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,7; 172,5; 139,1; 128,2; 127,4; 127,1; 74,1; 68,6; 65,8; 60,2; 49,3; 46,5; 39,8; 34,5; 34,0; 31,0; 25,9; 23,1; 21,8; 21,7; 20,7; 16,0.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2951, 2929, 1725, 1211, 1167 cm<sup>-1</sup>.



**HRMS (ESI):** izračunato za  $C_{25}H_{37}NO_4$  (M+H)<sup>+</sup> 416,2795, izmereno 416,2794.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Cikloheksil-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.29)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroleter/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.29** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 54% (491 mg).

**t.t.** = 126-127 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -26,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,6 mg/mL)

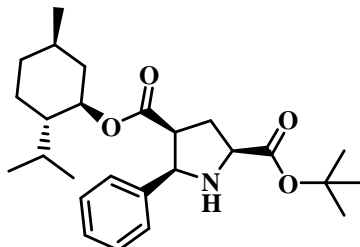
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,35-7,34 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,50 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,94 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,92 (bs, 1H, NH), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 3H), 1,55-1,05 (m, 12H), 0,88-0,85 (m, 1H), 0,78 i 0,73 (2×d, 2×3H, *J* = 6,5 Hz), 0,55 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,29 (q, 1H, *J* = 11,0 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172,7; 172,5; 139,2; 128,3; 127,4; 127,1; 74,1; 73,4; 65,9; 60,2; 49,4; 46,6; 39,8; 34,6; 34,0; 31,5; 31,0; 25,9; 25,3; 23,6; 23,1; 21,8; 20,8; 16,0.

**IR**  $\nu_{max}$ : 2940, 2864, 1735, 1711, 1199, 1168 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $C_{28}H_{41}NO_4$  (M+H)<sup>+</sup> 456,3108, izmereno 456,3107.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Tercbutil-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.30)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.30** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 24% (206 mg).

**t.t.** = 134-135 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -29,5 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 2,0 mg/mL)

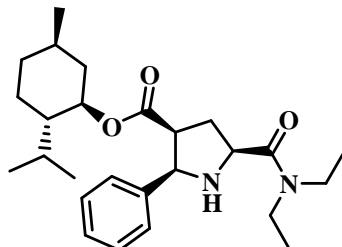
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,35-7,33 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,86 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,51 (s, 3×3H), 1,46-1,43 (m, 3H), 1,26-1,08 (m, 3H), 0,90-0,83 (m, 1H), 0,78 i 0,73 (2×d, 2×3H, *J* = 6,5 Hz), 0,69-0,67 (m, 1H), 0,55 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,32 (q, 1H, *J* = 11,0).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172,5; 172,3; 139,3; 128,3; 127,4; 127,1; 81,4; 74,0; 65,7; 60,7; 49,4; 46,6; 39,8; 34,8; 34,0; 31,1; 28,1; 25,9; 23,1; 21,8; 20,8; 16,0.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 2961, 2929, 1732, 1190, 1156 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 430,2952, izmereno 430,2957.

**(2*R*,3*S*,5*S*)-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil]-5-(*N,N*-dietilkarbamoi)-2-fenilpirolidin-3-karboksilat (2.31)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) dobijen je proizvod **2.31** kao žuta amorfna supstanca u prinosu od 29% (248 mg).

**t.t.** = 103-104 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -38,3 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,2 mg/mL)

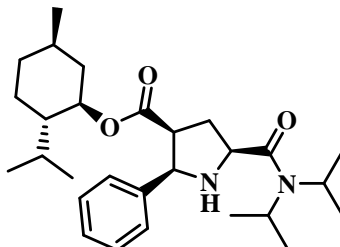
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,39-7,37 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 4,55 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,46-3,32 (m, 4H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 1H), 1,23-1,16 (2×t, 2×3H, *J* = 7,5 Hz), 1,23-1,17 (m, 2H), 1,07-1,04 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 1H), 0,78 i 0,73 (2×d, 2×3H, *J* = 6,5 Hz), 0,69-0,65 (m, 1H), 0,54 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,36 (q, 1H, *J* = 11,0 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172,0; 170,7; 139,6; 128,3; 127,5; 127,1; 74,2; 65,1; 58,2; 50,5; 46,4; 41,1; 40,3; 39,7; 35,0; 33,9; 31,0; 25,8; 23,1; 21,7; 20,7; 16,0; 14,5; 12,9.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 2961, 2933, 1720, 1632, 1418, 1161 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 429,3112, izmereno 429,3101.

**(2*R*,3*S*,5*S*)-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil]-5-(diizopropilkarbamoil)-2-fenilpirolidin-3-karboksilat (2.32)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 2:8 v/v petroletar/EtOAc) dobijen je proizvod **2.32** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 34% (310 mg).

**t.t.** = 112-114 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -25,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

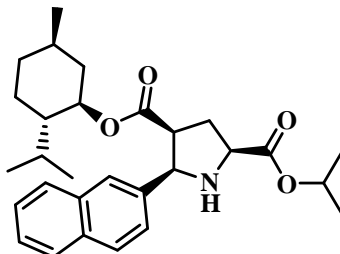
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7,39-7,34 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,51 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 3H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,45 (d, 6H, *J* = 6,0 Hz), 1,39-1,29 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 8H), 1,17-1,08 (m, 2H), 0,88-0,84 (m, 1H), 0,74-0,72 (m, 6H), 0,53 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,45-0,36 (q, 1H, *J* = 6,0 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172,5; 170,1; 139,9; 128,3; 127,4; 127,3; 74,2; 65,2; 59,6; 50,5; 47,8; 46,5; 46,0; 39,7; 35,3; 34,0; 31,1; 25,7; 23,1; 21,8; 20,9; 20,8; 20,6; 20,5; 16,0.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 2959, 1712, 1650, 1333, 1175 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 457,3424, izmereno 457,3428.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Izopropil-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-5-(naftalen-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.33)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 6:4 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.33** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 65% (604 mg).

**t.t.** = 105-107 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -37,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

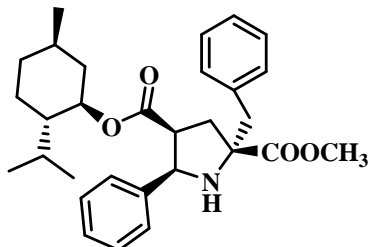
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,81-7,76 (m, 4H), 7,47-7,42 (m, 3H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,67 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,06 (bs, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,33-1,31 (m, 6H), 1,08-1,01 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H), 0,66 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,57-0,48 (m, 1H), 0,42 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 0,32 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), -0,058 (q, 1H, *J* = 12,5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172,7; 172,5; 136,4; 133,2; 132,9; 128,0; 127,9; 127,5; 126,0; 125,8; 125,5; 74,1; 68,7; 66,0; 60,2; 49,4; 46,4; 39,6; 34,5; 33,8; 30,7; 25,8; 23,0; 21,8; 21,3; 20,6; 15,8.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2955, 1731, 1703, 1202, 1170, 1110 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 466,2952, izmereno 466,2957.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-2-benzil-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.34)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 8:2 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.34** kao žuto ulje u prinosu od 28% (267 mg).

$[\alpha]_D = -22,6$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 2,5$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,40-7,19 (m, 10H), 4,49 (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 3H), 1,19-1,06 (m, 2H), 0,94-0,83 (m, 3H), 0,77 i 0,7 (2xd, 2x3H,  $J = 6,5$  Hz), 0,55 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz, Me) i 0,23 (q, 1H,  $J = 11,0$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175,5; 172,4; 139,5; 137,0; 130,2; 129,8; 128,5; 128,4; 128,2; 128,1; 128,0; 127,3; 127,1; 126,9; 126,7; 74,0; 70,4; 64,7; 52,1; 49,7; 46,6; 45,9; 39,7; 34,0; 31,0; 25,9; 23,2; 21,8; 20,7; 16,1.

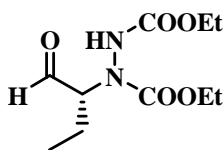
IR  $\nu_{\max}$ : 2951, 1723, 1256, 1176 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 478,2952, izmereno 478,2949.

**Opšti postupak asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat**

Smeši katalizatora (0,0032 mmol, 0,1 ekv), benzoeve kiseline (0,0032 mmol, 0,1 ekv) i dietil-azodikarboksilat (0,032 mmol, 1 ekv) u vlažnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) doda se odgovarajući aldehyd (0,096 mmol, 3 ekv), a zatim se reakciona smeša meša na sobnoj temperaturi u toku od 18 h. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Nakon toga se upari rastvarač pod sniženim pritiskom, i sirovi ostatak prečišćava hromatografijom na koloni pod pritiskom.

**(R)-Dietil 1-(1-oksobutan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.38)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.38** kao bezbojno ulje u prinosu od 90% (7 mg).

$[\alpha]_D = +1,17$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1,7$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,68 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,57-4,35 (m, 1H), 4,32 – 4,06 (m, 4H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,72 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 1,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H), 1,09 (s, 3H).

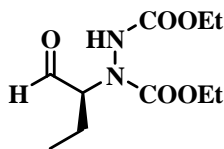
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199,6; 156,4; 69,9; 68,9; 63,1; 62,3; 14,4; 10,9.

IR  $\nu_{\max}$ : 3291, 2980, 1710, 1224, 1059 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+ H)<sup>+</sup> 247,1288, izmereno 247,1284.

Enantiomerni višak (e.e. 24%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (sporedni) = 7,74 min,  $t_r$  (glavni) = 8,80 min).

**(S)-Dietil 1-(1-oksobutan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.38')**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.38'** kao bezbojno ulje u prinosu od 64% (5 mg).

$[\alpha]_D = -8,0$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1,0$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR kao spektralni podaci jedinjenja **2.38**

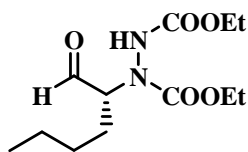
<sup>13</sup>C NMR kao spektralni podaci jedinjenja **2.38**

IR  $\nu_{\max}$ : kao spektralni podaci jedinjenja **2.38**

HRMS (ESI): kao spektralni podaci jedinjenja **2.38**

Enantiomerni višak (e.e. 84%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 7,74 min,  $t_r$  (sporedni) = 8,80 min).

**(R)-Dietil 1-(1-oksoheksan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.39)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 6:4 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.39** kao bezbojno ulje u prinosu od 99% (9 mg).

$[\alpha]_D = +0,4$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 2,5$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,67 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,65-4,43 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 4H), 2,06-1,79 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,62 – 1,23 (m, 10H), 0,92 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

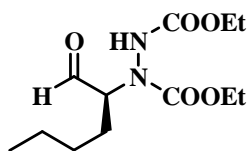
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199,8; 156,4; 68,3; 67,3; 63,1; 62,3; 28,2; 22,3; 14,4; 13,8.

IR  $\nu_{\max}$ : 3291, 2959, 1712, 1227, 1057, 761 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+ H)<sup>+</sup> 275,1601, izmereno 275,1590.

Enantiomerni višak (e.e. 25%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (sporedni) = 7,30 min,  $t_r$  (glavni) = 12,95 min).

**(S)-Dietil 1-(1-oksoheksan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.39')**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 6:4 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.39'** kao bezbojno ulje u prinosu od 92% (8 mg).

$[\alpha]_D = -1,5$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0,6$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR kao spektralni podaci jedinjenja **2.39**

<sup>13</sup>C NMR kao spektralni podaci jedinjenja **2.39**

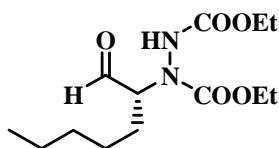
IR  $\nu_{\max}$ : kao spektralni podaci jedinjenja **2.39**

HRMS (ESI): kao spektralni podaci jedinjenja **2.39**

Enantiomerni višak (e.e. 94%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 7,30 min,  $t_r$  (sporedni) = 12,95 min).



**(R)-Dietil 1-(1-oksoheptan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.40)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 6:4 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.40** kao bezbojno ulje u prinosu od 99% (9 mg).

$[\alpha]_D = +1,8$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 2,2$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,67 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,66-4,43 (m, 1H), 4,21 (s, 4H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,64-1,40 (m, 3H), 1,39-1,20 (m, 9H), 0,90 (t,  $J = 5,9$  Hz, 3H).

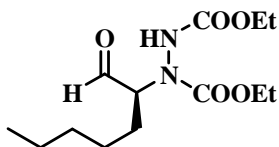
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199,8; 156,4; 63,1; 62,3; 31,4; 25,8; 22,4; 14,4; 13,9.

IR  $\nu_{\max}$ : 2958, 2930, 1713, 1227, 1058, 731 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+ H)<sup>+</sup> 289,1758, izmereno 289,1764.

**Enantiomerni višak** (e.e. 32%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (sporedni) = 6,95 min,  $t_r$  (glavni) = 8,90 min).

**(S)-Dietil 1-(1-oksoheptan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.40')**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 6:4 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.40'** kao bezbojno ulje u prinosu od 91% (8,5 mg).

$[\alpha]_D = -10,0$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0,9$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR kao spektralni podaci jedinjenja **2.40**

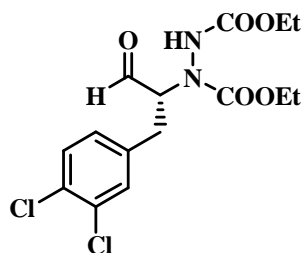
<sup>13</sup>C NMR kao spektralni podaci jedinjenja **2.40**

IR  $\nu_{\max}$ : kao spektralni podaci jedinjenja **2.40**

HRMS (ESI): kao spektralni podaci jedinjenja **2.40**

**Enantiomerni višak** (e.e. 94%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 6,95 min,  $t_r$  (sporedni) = 8,90 min).

**(R)-Dietil 1-(1-(3,4-dihlorofenil)-3-oksopropan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.41)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.41** kao bezbojno ulje u prinosu od 76% (9 mg).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -10,5 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 2,1 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,81 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,52 – 6,39 (m, 1H), 4,70 – 4,60 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,25 (dd, *J* = 14,7, 5,6 Hz, 1H), 3,04-2,91 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 6H).

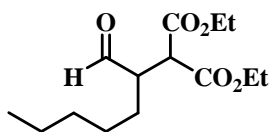
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  198,3; 155,9; 137,5; 132,7; 131,1; 130,9; 130,7; 128,3; 69,5; 68,7; 63,4; 62,7; 14,3.

IR  $\nu_{\max}$ : 3291, 2959, 1712, 1227, 1057, 761 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+ H)<sup>+</sup> 377,0665, izmereno 377,0666.

**Enantiomerni višak** (e.e. 18%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 80/20 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min, *t<sub>r</sub>* (sporedni) = 7,08 min, *t<sub>r</sub>* (glavni) = 11,29 min).

**Dietil-2-(1-formilheksil)malonate<sup>190</sup> (2.43)**



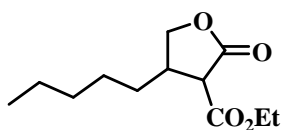
Smeši heptanala (12 mg, 0,1 mmol), dietil-2-brommalonata (12 mg, 0,05 mmol), 2,6-lutidina (11 mg, 0,1 mmol) i katalizatora **2.29** (4,6 mg, 0,01 mmol) u DMF-u (1,5 mL) doda se Ru(BPy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>xH<sub>2</sub>O (1,1 mg, 0,0015 mmol). Kao izvor svetlosti je korišćena fluorescentna sijalica od 20 W, i reakciona smeša se meša na sobnoj temperaturi u toku od 18 h. Nakon toga se doda etar (10 mL), i ispere vodom (3 x 5 mL). Organski sloj se suši anhidrovanim natrijum-sulfatom, i nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na

koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 8:2 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.43** je izolovan kao bezbojno ulje u prinosu od 84% (11,5 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,77 (s, 1H), 4,26-4,17 (m, 4H), 3,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 12H), 1,90-1,85 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199,9; 167,5; 167,3; 61,3; 61,2; 51,5; 50,1; 31,8; 27,0; 26,2; 22,4; 14,2; 14,1; 14,0.

#### Etil-tetrahidro-2-okso-4-pentilfuran-3-karboksilat (2.44)



U rastvor jedinjenja **2.43** (7 mg, 0,026 mmol) i anhidrovanog metanola (2 mL) na 0 °C doda se NaBH<sub>4</sub> (2,5 mg, 0,064 mmol) i reakcina smeša meša 30 min. Nakon toga se doda zasićeni rastvor amonijum-hlorida (2mL) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) i meše još 30 min. Zatim se doda zasićeni rastvor natrijum-hlorida (3 mL) i ekstrahuje metilenhloridom (3 x 5 mL). Spojeni organski slojevi se suše anhidrovanim natrijum-sulfatom, i nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 8:2 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.44** je izolovan kao bezbojno ulje u prinosu od 84% (5 mg).

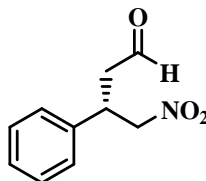
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,29-4,24 (m, 2H), 3,90 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 9H), 0,90-0,87 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,2; 167,8; 72,1; 62,1; 52,7; 40,3; 32,4; 31,6; 26,7; 22,4; 14,1; 13,9.

## Opšti postupak Michael-ove adicije acetaldehida na $\beta$ -nitrostirene katalizovan pomoću *E. coli* BL21 (4OT)

U staklenu bocu od 250 mL sa plastičnim zavrtnjem se doda 60 mL ćelijske suspenzije *E. coli* BL21 (4OT) (CDW = 5 g/L, (OD<sub>600</sub> = 20), pH = 7,2) odgovarajući nitrostiren u konačnoj koncentraciji od 2 mM (0,12 mmol, 1 ekv) rastvoren u etanolu (0,6 mL) i acetaldehid u konačnoj koncentraciji od 20 mM (1,2 mmol, 10 ekv) i meša na 150 rpm na 28 °C. Reakcija je praćena spektrofotometrijski smanjenjem apsorbanije na 320 nm usled potrošnje nitrostirena. Nakon završetka reakcije smeša se ekstrahuje etilacetatom (2 x 100 mL), spojeni organski slojevi isperu zasićenim rastvorom NaCl (100 mL) i suši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni pod pritiskom.

### (S)-4-Nitro-3-fenilbutanal (2.47)<sup>191</sup>



Dobijen po opštem postupku Michael-ove adicije acetaldehida na  $\beta$ -nitrostirene katalizovan pomoću *E. coli* BL21 (4OT) (str. 149.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.47** kao bezbojno ulje u prinosu od 60% (14 mg).

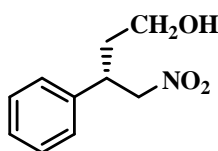
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,71 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 4,74-4,56 (m, 2H), 4,08 (q, 1H,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 7,3$  Hz), 2,94 (d, 2H,  $J = 6,8$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  198,8; 138,1; 129,2; 128,2; 127,4; 79,4; 46,4; 37,9.

## Opšti postupak redukcije nitrobutanala

U rastvor odgovarajućeg nitrobutanala (0,1 mmol, 1 ekv) i anhidrovanog metanola (2 mL) na 0 °C doda se NaBH<sub>4</sub> (0,15 mmol, 1,5 ekv) i reakciona smeša meša 30 min. Nakon toga reakcija se prekida dodatkom vode i ekstrahuje etilacetatom (3 x 10 mL). Kombinovani organski slojevi se isperu sa zasićenim rastvorom NaCl, i suši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni pod pritiskom.

### (S)-4-Nitro-3-fenilbutan-1-ol (2.48)<sup>192</sup>



Dobijen po opštem postupku redukcije nitrobutanala (str. 150.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 2:8 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.48** kao bezbojno ulje u prinosu od 95% (18 mg).

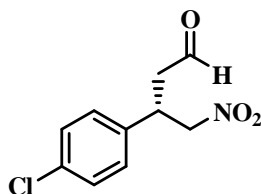
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -22,0 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, c = 1,0 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,38-7,18 (m, 5H), 4,71-4,53 (m, 2H), 3,76-3,40 (m, 3H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,71 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138,8; 129,0; 127,7; 127,5; 80,5; 59,7; 41,0; 35,5.

**Enantiomerni višak** (e.e. >99%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 80/20 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min, t<sub>r</sub> (glavni) = 6,06 min, t<sub>r</sub> (sporedni) = 6,83 min).

### (S)-3-(4-Hlorofenil)-4-nitrobutanal (2.50)<sup>191</sup>

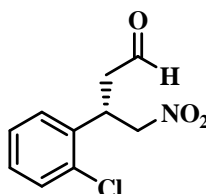


Dobijen po opštem postupku Michael-ove adicije acetaldehida na  $\beta$ -nitrostirene katalizovan pomoću *E. coli* BL21 (4OT) (str. 149.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.50** kao bezbojno ulje u prinosu od 38% (10 mg).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,71 (s, 1H), 7,40-7,15 (m, 4H), 4,74-4,56 (m, 2H), 4,08 (q, 1H,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 7,3$  Hz), 2,95 (d, 2H,  $J = 6,6$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198,8; 138,1; 129,3; 128,2; 127,4; 79,4; 46,4; 37,9.

**(S)-3-(2-Hlorofenil)-4-nitrobutanal (2.52)<sup>191</sup>**

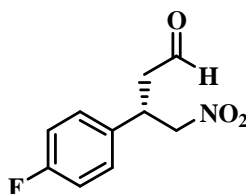


Dobijen po opštem postupku Michael-ove adicije acetaldehida na  $\beta$ -nitrostirene katalizovan pomoću *E. coli* BL21 (4OT) (str. 149.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , 1:1 v/v petroletar/  $\text{Et}_2\text{O}$ ) dobijen je proizvod **2.52** kao bezbojno ulje u prinosu od 51% (14 mg).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,72 (s, 1H), 7,45-7,18 (m, 4H), 4,83-4,48 (m, 3H), 3,05 (d, 2H,  $J = 7,4$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198,7; 135,3; 133,7; 130,5; 129,2; 128,4; 127,5; 77,3; 45,0; 34,5.

**(S)-3-(4-Fluorofenil)-4-nitrobutanal (2.54)<sup>191</sup>**

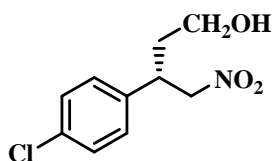


Dobijen po opštem postupku Michael-ove adicije acetaldehida na  $\beta$ -nitrostirene katalizovan pomoću *E. coli* BL21 (4OT) (str. 149.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , 1:1 v/v petroletar/  $\text{Et}_2\text{O}$ ) dobijen je proizvod **2.54** kao bezbojno ulje u prinosu od 31% (8 mg).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,71 (s, 1H), 7,26-6,95 (m, 4H), 4,72-4,45 (m, 2H), 4,00 (q, 1H,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 7,3$  Hz), 2,94 (d, 2H,  $J = 7,2$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198,5; 133,9; 129,2; 129,0; 115,9; 79,3; 46,4; 37,2.

**(S)-3-(4-Hlorofenil)-4-nitrobutan-1-ol (2.55)<sup>193</sup>**



Dobijen po opštem postupku redukcije nitrobutanala (str. 150.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 2:8 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.55** kao bezbojno ulje u prinosu od 89% (20 mg).

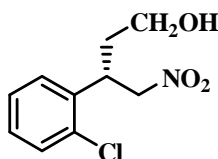
$[\alpha]_D = -11,5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* = 2,0 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,27 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,71-4,52 (m, 2H), 3,77-3,56 (m, 2H), 3,51-3,39 (m, 1H), 2,06-1,79 (m, 2H), 1,68 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137,4; 133,5; 129,2; 128,9; 80,3; 59,5; 40,4; 35,4.

**Enantiomerni višak** (e.e. 84%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 80/20 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min, *t<sub>r</sub>* (glavni) = 8,83 min, *t<sub>r</sub>* (sporedni) = 9,27 min).

**(S)-3-(2-Hlorofenil)-4-nitrobutan-1-ol (2.56)**



Dobijen po opštem postupku redukcije nitrobutanala (str. 150.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 2:8 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.56** kao bezbojno ulje u prinosu od 86% (19,5 mg).

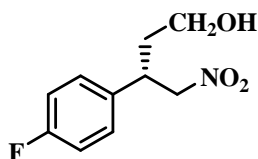
$[\alpha]_D = +4,0$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,39 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 3H), 4,81-4,64 (m, 2H), 4,36-4,21 (m, 1H), 3,69-3,49 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,60 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136,3; 134,2; 130,4; 128,9; 128,2; 127,5; 78,9; 59,9; 37,3; 34,7.

**Enantiomerni višak** (e.e. 88%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 80/20 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min, *t<sub>r</sub>* (glavni) = 6,98 min, *t<sub>r</sub>* (sporedni) = 7,50 min).

**(S)-3-(4-Fluorofenil)-4-nitrobutan-1-ol (2.57)**



Dobijen po opštem postupku redukcije nitrobutanala (str. 150.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 2:8 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.57** kao bezbojno ulje u prinosu od 92% (19,5 mg).

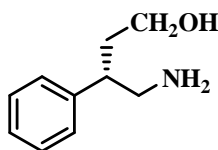
$[\alpha]_D = -10,0$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $c = 1,0$  mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,27-7,16 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 2H), 4,72-4,52 (m, 2H), 3,80-3,59 (m, 2H), 3,54-3,42 (m, 1H), 2,07-1,78 (m, 2H), 1,58 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137,9; 134,5; 129,2; 129,1; 80,6; 59,7; 40,3; 35,6.

**Enantiomerni višak** (e.e. 88%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 80/20 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 7,81 min,  $t_r$  (sporedni) = 8,17 min).

**(S)-4-Amino-3-fenilbutan-1-ol (2.58)<sup>194</sup>**



Smeša 4-nitro-3-fenilbutanola (20 mg, 0.1 mmol) i 10% Pd(OH)<sub>2</sub> na ugljeniku (10 mg) u anhidrovanom metanolu (20 mL) je hidrogenizovana na 60 psi u trajanju od 4 h. Nakon toga se rastvor filtrira, a rastvarač upari pod sniženim pritiskom pri čemu se dobija proizvod **2.58** kao viskozno ulje u prinosu od 98% (17 mg).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,38-7,19 (m, 5H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,75-3,44 (m, 2H), 2,98-2,74 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 2H).

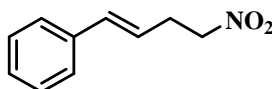
<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143,4; 128,7; 127,5; 126,7; 60,7; 47,2; 46,0; 38,0.



## Opšti postupak biokatalitičke redukcije konjugovanih nitroalkena

U staklenu bocu od 250 mL sa plastičnim zavrtnjem se doda 60 mL ćelijske suspenzije *E. coli* BL21(DE3) (CDW = 2,5 g/L, (OD<sub>600</sub> = 10), pH = 7,2), odgovarajući supstrat u konačnoj koncentraciji od 2 mM (0,12 mmol, 1 ekv) rastvoren u etanolu (0,6 mL) i meša na 150 rpm na 28 °C. Reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju. Nakon završetka biotransformacije, doda se etilacetat (60 mL) i smeša se zasiti čvrstim NaCl. Organski sloj se odvoji a vodena faza ekstrahuje etilacetatom (2 x 50 mL). Zatim se spojene orgnske faze suše sa anhidrovanim natrijum-sulfatom, rastvarač se filtrira i upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prećisti hromatografijom na koloni pod pritiskom.

### 4-Nitro-1-fenilbuten (2.61)<sup>195</sup>

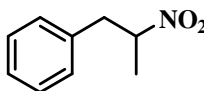


Dobijen po opštem postupku biokatalitičke redukcije konjugovanih nitroalkena (str. 154.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 8:2 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.61** kao žuto ulje u prinosu od 54% (11,5 mg).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34–7,23 (m, 5H), 6,52 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,10 (dt, *J*<sub>1</sub> = 15,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,0 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,89 (dt, *J*<sub>1</sub> = 7,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,0 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136,4; 134,0; 128,6; 127,8; 126,3; 122,9; 75,0; 30,7.

### 2-Nitropropilbenzen (2.62a)<sup>196</sup>

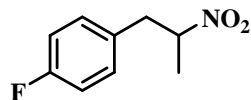


Dobijen po opštem postupku biokatalitičke redukcije konjugovanih nitroalkena (str. 154.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 8:2 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.62a** kao žuto ulje u prinosu od 45% (9 mg).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36–7,26 (m, 3H), 7,19–7,14 (m, 2H), 4,87–4,70 (m, 1H), 3,33 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,5 Hz, 1H), 3,01 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,8 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,5; 129,0; 128,8; 127,4; 84,4; 41,1; 18,8.

### 1-Fluoro-4-(2-nitropropil)benzen (2.63a)<sup>196</sup>

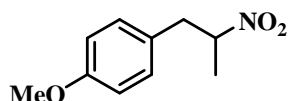


Dobijen po opštem postupku biokatalitičke redukcije konjugovanih nitroalkena (str. 154.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 9:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.63a** kao bledo žuto ulje u prinosu od 47% (10 mg).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18–7,08 (m, 2H), 7,04–6,96 (m, 2H), 4,80–4,69 (m, 1H), 3,28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,2 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,8 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,6; 159,7; 130,6; 130,4; 115,9; 115,5; 84,4; 40,3; 18,8.

### 1-Metoksi-4-(2-nitropropil)benzen (2.64a)<sup>196</sup>

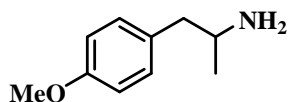


Dobijen po opštem postupku biokatalitičke redukcije konjugovanih nitroalkena (str. 154.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 9:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.64a** kao bledo žuto ulje u prinosu od 56% (13 mg).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10–7,04 (m, 2H), 6,86–6,81 (m, 2H), 4,78–4,68 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,25 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,6 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,6 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,7; 130,0; 129,9; 114,2; 84,7; 55,2; 40,4; 18,6.

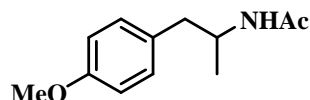
### 1-(4-Metoksifenil)propan-2-amin (2.64b)



U rastvor 1-metoksi-4-(2-nitropropil)benzena (**2.64a**) (30 mg, 0,15 mmol, 1 ekv) i anhidrovanog Et<sub>2</sub>O (2 mL) polako uz mešanje se doda LiAlH<sub>4</sub> (24 mg, 0,60 mmol, 4 ekv) rastvoren u Et<sub>2</sub>O (2 mL). Reakciona smeša se refluktuje 3 h, u struji azota. Nakon toga reakcija se ohladi na 0 °C i prekine dodatkom vode (0,05 mL) i 15% vodenog rastvora NaOH (0,05 mL). Dobijena smeša se

suši anhidrovanim magnezijum-sulfatom, filtrira i rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Ostatak čini sirovi amin **2.64b** koji se koristi za dalju derivatizaciju bez dodatnog prečišćavanja.<sup>197</sup>

#### N-(1-(4-Metoksifenil)propan-2-il)acetamid (**2.64c**)<sup>198</sup>



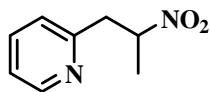
Smeši 1-(4-metoksifenil)propan-2-amina (**2.64b**) (25 mg, 0,15 mmol, 1 ekv) i trietilamina (0,04 mL, 0,3 mmol, 2 ekv) u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), na 0 °C doda se anhidrid sirćetne kiseline (0,01 mL, 0,2 mmol, 1,5 ekv). Reakcija se meša 1 h na 0 °C i zatim još 23 h na 25 °C. Nakon toga se pažljivo doda voda (10 mL) i ekstrahuje sa metilenhloridom (3 x 10 mL). Spojeni organski slojevi se isperu zasićenim rastvorom NaCl, suši anhidrovanim natrijum-sulfatom, filtrira i rastvarač upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, etar). Proizvod **2.64c** je izolovan kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 71% (22 mg).<sup>199</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13-7,10 (m, 2H), 6,87-6,83 (m, 2H), 5,42 (br, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,82-2,59 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,3; 158,2; 130,3; 129,9; 113,7; 55,2; 46,1; 41,4; 23,4; 19,8.

**Enantiomerni višak** (e.e. 3%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 95/5 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min, *t<sub>r</sub>* (glavni) = 21,61 min, *t<sub>r</sub>* (sporedni) = 23,05 min).

#### 2-(2-Nitropropil)piridin (**2.65a**)



Dobijen po opštem postupku biokatalitičke redukcije konjugovanih nitroalkena (str. 154.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 2:8 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.65a** kao bezbojno ulje u prinosu od 44% (9 mg).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55-8,47 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 3,31 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,0 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

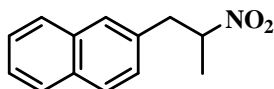
<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150,2; 149,0; 136,4; 131,1; 123,6; 83,8; 38,1; 18,86.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 2159, 2028, 1976, 1544, 713 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $C_8H_{10}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup> 167,0815, izmereno 167,0819.

**Enantiomerni višak** (e.e. 29%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 80/20 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min, t<sub>r</sub> (glavni) = 9,02 min, t<sub>r</sub> (sporedni) = 10,28 min).

### 2-(2-Nitropropil)naftalen (2.66a)



Dobijen po opštem postupku biokatalitičke redukcije konjugovanih nitroalkena (str. 154.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 95:5 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.66a** kao žuta amorfna supstanca u prinosu od 46% (13 mg).

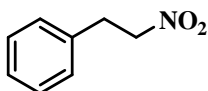
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,82–7,69 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,53–7,42 (m, 2H), 7,31–7,25 (m, 1H), 4,93–4,83 (m, 1H), 3,48 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,4 Hz, 1H), 3,18 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,8 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 133,4; 132,9; 132,6; 128,6; 127,9; 127,7; 126,8; 126,4; 126,0; 84,3; 41,3; 18,8.

**IR** ν<sub>max</sub>: 2159, 2028, 1976, 1541, 713 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $C_{13}H_{13}NO_2$  (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 233,1284, izmereno 233,1272.

### 1-(2-Nitroetil)benzen (2.67a)<sup>200</sup>

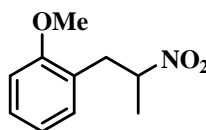


Dobijen po opštem postupku biokatalitičke redukcije konjugovanih nitroalkena (str. 154.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 9:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.67a** kao bezbojno ulje u prinosu od 30% (5,5 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,65–7,01 (m, 5H), 4,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 136,6; 129,4; 129,1; 127,9; 76,9; 33,9.

**1-Metoksi-2-(2-nitropropil)benzen (2.68a)<sup>200</sup>**

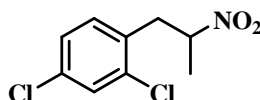


Dobijen po opštem postupku biokatalitičke redukcije konjugovanih nitroalkena (str. 154.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 95:5 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.68a** kao bledo žuto ulje u prinosu od 4% (1 mg).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30–6,84 (m, 4H), 5,00–4,83 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,27 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,7 Hz, 1H), 3,05 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,5 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157,9; 131,4; 129,3; 124,4; 121,0; 110,7; 83,4; 55,5; 37,4; 19,8.

**2,4-Dihloro-1-(2-nitropropil)benzen (2.69a)<sup>201</sup>**

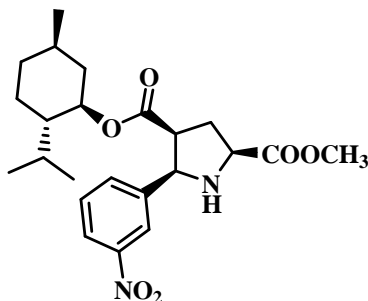


Dobijen po opštem postupku biokatalitičke redukcije konjugovanih nitroalkena (str. 154.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 95:5 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.69a** kao žuto ulje u prinosu od 10% (3 mg).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (s, 1H), 7,27–7,09 (m, 2H), 4,94–4,84 (m, 1H), 3,37 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,0 Hz, 1H), 3,18 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,0 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134,8; 134,3; 132,1; 132,0; 129,7; 127,6; 82,5; 38,2; 19,17.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-(3-nitrofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.75)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu polisupstituisanih pirolidina (str. 121.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 2:8 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.75** kao bela amorfna supstanca u prinosu od 46% (397 mg).

**t.t.** = 85 °C

**[α]<sub>D</sub>** = +7,5 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,8 mg/mL)

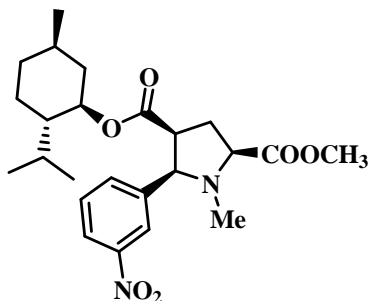
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,52-7,47 (m, 1H), 4,64 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,84 (bs, 1H), 2,53-2,39 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 3H), 1,22-1,06 (m, 3H), 0,95-0,90 (m, 1H), 0,80 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,74-0,68 (m, 4H), 0,57 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,34-0,25 (q, 1H, *J* = 11,6 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173,6; 171,8; 148,3; 142,2; 133,6; 129,4; 122,8; 122,6; 74,8; 64,6; 59,8; 52,6; 49,2; 46,7; 40,3; 34,0; 33,6; 31,1; 26,3; 23,3; 21,9; 20,8; 16,2.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 2950, 1732, 1714, 1527, 1346, 1168 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 433,2333, izmereno 433,2343.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-1-metil-5-(3-nitrofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.76)**



Smeši višesupstutuisanog pirolidina **2.75** (110 mg, 0,25 mmol), i  $K_2CO_3$  (138 mg, 1,0 mmol) u DMF-u (3 mL) doda se MeI (0,048 mL, 0,75 mmol), i reakciona smeša meša na sobnoj temperaturi u toku 18 h. Nakon toga se doda etar (10 mL), i ispere vodom (3 x 5 mL). Organski sloj se suši anhidrovanim natrijum-sulfatom, i nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $SiO_2$ , 7:3 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.76** je izolovan kao žuta amorfna supstanca u prinosu od 82% (91 mg).

**t.t.** = 58 °C

$[\alpha]_D = +25,0$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 1,8$  mg/mL)

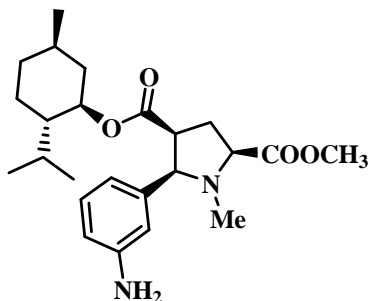
**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  8,21 (s, 1H), 8,12 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,89 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,51-7,47 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,99 (d, 1H,  $J = 10,0$  Hz), 3,82 (s, 3H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 2H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,82 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 0,70-0,65 (m, 4H), 0,61 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 0,14-0,05 (q, 1H,  $J = 12,5$  Hz).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  172,8; 170,7; 148,1; 142,3; 135,0; 129,2; 124,0; 122,7; 74,5; 71,4; 67,1; 52,1; 47,8; 46,6; 39,9; 39,7; 33,9; 31,9; 30,9; 26,2; 23,2; 21,7; 20,7; 16,3.

**IR**  $\nu_{max}$ : 2952, 1727, 1528, 1347, 1178  $cm^{-1}$ .

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $C_{24}H_{34}N_2O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 447,2490, izmereno 447,2495.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-(3-aminofenil)-1-metilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.77)**



Smeša jedinjenja **2.76** (50 mg, 0,11 mmol) i 10% Pd-C (8 mg) u etilacetatu (20 mL) je hidrogenizovana na atmosferskom pritisku u trajanju od 4 h. Nakon toga se rastvor filtrira i rastvarač upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.77** je izolovan kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 82% (38 mg).

**t.t.** = 148 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -22,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,05-7,01 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 3,60 (bs, 2H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,29-2,27 (m, 4H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 1H), 1,12-1,08 (m, 2H), 0,91-0,88 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,75 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 0,68 (m, 1H), 0,65 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz), 0,16-0,13 (q, 1H, *J* = 12,5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173,2; 171,6; 146,4; 140,3; 128,9; 119,3; 115,1; 114,5; 74,1; 72,8; 67,4; 51,9; 47,7; 46,7; 39,7; 39,4; 34,1; 31,7; 31,0; 26,1; 23,3; 21,8; 20,8; 16,3.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 2950, 1719, 1273, 1188 cm<sup>-1</sup>.

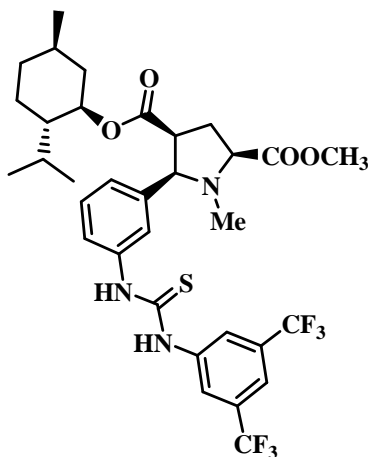
**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 417,2748, izmereno 417,2758.



## Opšti postupak za sintezu derivata tiouree

U rastvor odgovarajućeg derivata pirolidina (0,1 mmol, 1 ekv) i suvog CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) u atmosferi azota doda se 3,5-bis(trifluorometil)fenil izotiocianat (0,12 mmol, 1,2 ekv) na sobnoj temperaturi, i reakciona smeša meša u toku 1 h. Nakon toga se upari rastvarač pod sniženim pritiskom, i sirovi ostatak prečišćava hromatografijom na koloni pod pritiskom.

### (2*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil]-2-metil-5-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tioureido)fenil)-1-metilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.78)



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroleotar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.78** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 98% (67 mg).

t.t. = 67-68 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -5,5 (CHCl<sub>3</sub>, c = 1,1 mg/mL)

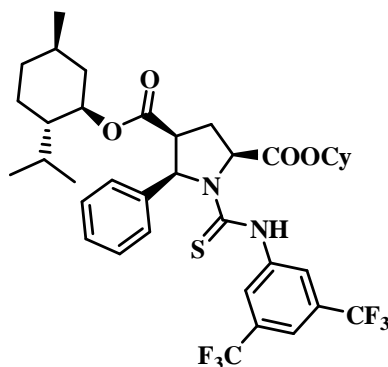
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,91 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 4H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,15-1,13 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 1H), 0,87-0,70 (m, 9H), 0,51 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 0,39-0,35 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179,7; 172,8; 172,5; 141,8; 140,4; 135,7; 131,8 (q, J = 33,0 Hz); 130,0; 127,6; 125,7; 125,4; 125,3; 124,5; 124,1; 121,8; 118,9; 75,1; 71,5; 67,2; 52,1; 47,9; 46,6; 40,2; 39,4; 33,9; 32,6; 31,1; 26,1; 23,2; 21,8; 20,5; 15,9.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2955, 1758, 1389, 1274, 1170, 1125  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 688,2638, izmereno 688,2636.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Cikloheksil-4-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.80)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , 9:1 v/v petroleotar/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) dobijen je proizvod **2.80** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 85% (62 mg).

**t.t.** = 74-76 °C

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = -7,5 ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  = 1,2 mg/mL)

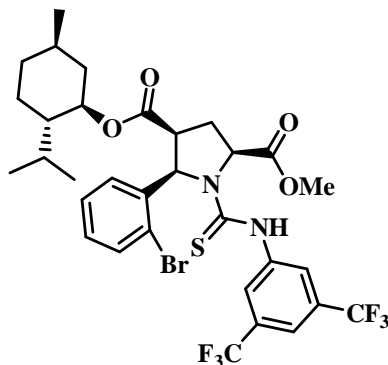
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7,78 (d, 2H,  $J$  = 6,0 Hz), 7,64 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,28 (bs, 1H), 5,46 (d, 1H,  $J$  = 8,8 Hz), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 6H), 1,48-1,20 (m, 7H), 0,95-0,91 (m, 1H), 0,83 (d, 3H,  $J$  = 6,4 Hz), 0,79 (d, 3H,  $J$  = 7,2 Hz), 0,75-0,65 (m, 1H), 0,54 (d, 3H,  $J$  = 6,8 Hz).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  180,9; 170,5; 168,0; 140,3; 135,8; 132,2 (q,  $J$  = 33,0 Hz); 129,7; 129,5; 128,4; 124,3; 124,0; 121,6; 118,7; 118,6; 75,5; 74,3; 66,6; 64,3; 53,4; 49,1; 46,8; 40,6; 34,0; 31,5; 29,8; 26,0; 25,4; 23,7; 23,6; 23,2; 23,1; 21,9; 21,4; 20,7; 16,2.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2925, 1731, 1275, 1208, 1130  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 727,2999, izmereno 727,2992.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil-2-metil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-(2-bromofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.81)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 8:2 v/v petroleotar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.81** kao žuta čvrsta supstanca u prinosu od 92% (68 mg).

**t.t.** = 127-128 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -59,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

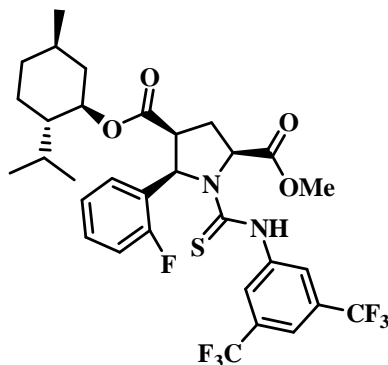
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,92-7,84 (m, 3H), 7,59 (s, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,03 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,76 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 2H), 0,95-0,92 (m, 2H), 0,86 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz), 0,77-0,72 (m, 4H), 0,66 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,35 (q, 1H, *J* = 12,0 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 181,6; 172,6; 169,7; 140,4; 135,8; 133,0; 131,9 (q, *J* = 33,0 Hz); 130,3; 129,9; 128,8; 124,4; 123,9; 121,7; 118,5; 75,3; 66,0; 65,1; 53,0; 47,3; 46,6; 39,5; 33,9; 31,0; 30,7; 26,3; 23,4; 21,8; 20,7; 16,3.

**IR** **v<sub>max</sub>**: 2954, 1718, 1273, 1179, 1133 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za **C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>BrF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S** (M+H)<sup>+</sup> 737,1478, izmereno 737,1470.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil-2-metil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-(2-fluorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.82)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 9:1 v/v petroleotar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.82** kao polučvrsta supstanca u prinosu od 97% (66 mg).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -20,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,9 mg/mL)

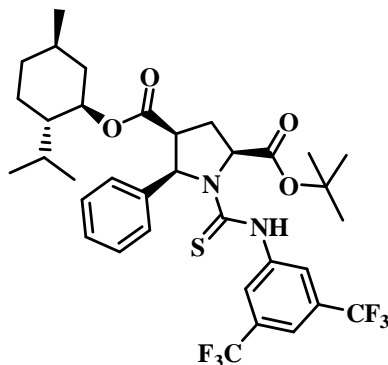
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,93-7,87 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 5,93 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,02-4,98 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72-3,66 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 3H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 1H), 0,97-0,91 (m, 1H), 0,83 (d, 3H, *J* = 8,0 Hz), 0,80-0,75 (m, 4H), 0,65 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,55-0,44 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  181,5; 172,3; 169,1; 161,2; 158,8; 140,3; 132,3 (q, *J* = 33,0 Hz); 130,8; 129,7; 125,5; 124,3; 123,5; 121,6; 118,8; 115,7; 115,5; 75,3; 64,5; 59,5; 52,9; 47,9; 46,6; 39,7; 34,0; 31,1; 30,6; 26,3; 23,3; 21,8; 20,7; 16,3.

IR  $\nu_{\max}$ : 2956, 1728, 1276, 1176, 1131 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 677,2278, izmereno 677,2275.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-2-*Terc*-butil-4-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.83)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 8:2 v/v petroleotar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.83** kao polučvrsta supstanca u prinosu od 98% (69 mg).

$[\alpha]_D = -11,4$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0,7$  mg/mL)

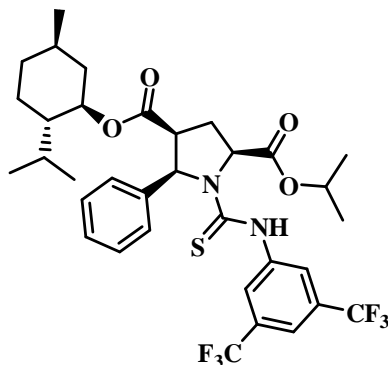
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,77 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 7,63 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 3H), 5,44 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 4,80-4,76 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 3H), 0,96-0,90 (m, 2H), 0,84-0,79 (m, 6H), 0,73-0,67 (m, 1H), 0,58 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  180,9; 169,8; 168,0; 140,4; 135,9; 131,9 (q,  $J = 33,0$  Hz); 129,8; 129,6; 128,5; 124,4; 123,8; 121,6; 118,5; 82,5; 75,5; 66,6; 64,6; 53,4; 48,9; 46,9; 40,7; 34,1; 31,2; 29,8; 29,7; 28,1; 26,1; 23,3; 21,9; 20,7; 16,3.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2956, 1732, 1275, 1172, 1131 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 701,2842, izmereno 701,2838.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Izopropil-4-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.84)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 8:2 v/v petroleotar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.84** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 73% (50 mg).

**t.t.** = 148-149 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -10,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,3 mg/mL)

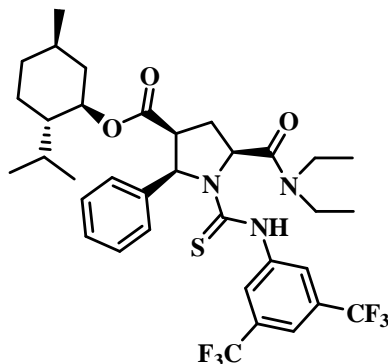
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,78 (d, 2H, *J* = 6,4 Hz), 7,64 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 3H), 7,28 (bs, 1H), 5,45 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 3H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,37 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,32 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz), 1,26-1,21 (m, 2H), 0,98-0,91 (m, 1H), 0,83 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,80 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz), 0,73-0,65 (m, 1H), 0,55 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 180,9; 170,5; 168,0; 140,3; 135,8; 132,2 (q, *J* = 33,0 Hz); 129,8; 129,5; 128,4; 124,3; 124,0; 121,6; 118,6; 75,5; 69,5; 66,6; 64,2; 49,1; 46,8; 40,6; 34,0; 31,2; 29,8; 29,7; 26,0; 23,2; 21,9; 21,8; 21,7; 20,7; 16,2.

**IR** **v<sub>max</sub>**: 2954, 1743, 1726, 1275, 1177, 1136 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 687,2686, izmereno 687,2680.

**(2*R*,3*S*,5*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-(dietilkarbamoil)-2-fenilpirolidin-3-karboksilat  
(2.85)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 7:3 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.85** kao bezbojno ulje u prinosu od 90% (63 mg).

$[\alpha]_D = +36,4$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1,1$  mg/mL)

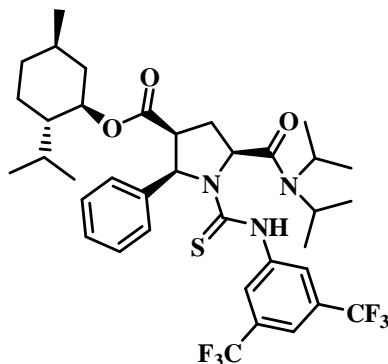
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,05 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 7,61 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 5,39 (d, 1H,  $J = 9,2$  Hz), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,42-3,22 (m, 2H), 2,81 (q, 1H,  $J = 12,0$  Hz), 2,44-2,37 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 4H), 1,37-1,30 (m, 5H), 1,26-1,16 (m, 4H), 0,94-0,88 (m, 1H), 0,84 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz), 0,78 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 0,70-0,65 (m, 1H), 0,51 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  180,7; 169,4; 167,8; 140,4; 135,9; 132,1 (q,  $J = 34,0$  Hz); 129,8; 129,6; 129,0; 124,3; 124,0; 121,6; 118,5; 75,4; 66,6; 61,2; 53,4; 49,4; 46,7; 42,4; 41,5; 40,7; 34,0; 31,2; 30,5; 25,9; 23,2; 21,9; 20,8; 16,1; 14,6; 12,6.

IR  $\nu_{\max}$ : 2957, 1726, 1645, 1275, 1274, 1131 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 700,3002, izmereno 700,2993.

**(2R,3S,5S)-(1R,2S,5R)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-(diizopropilkarbamoil)-2-fenilpirolidin-3-karboksilat (2.86)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 8:2 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.86** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 95% (69 mg).

**t.t.** = 95-97 °C

**[α]<sub>D</sub>** = +16,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,5 mg/mL)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,95 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 7,65 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 5,41 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,22-5,20 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,73 (q, 1H, *J* = 12,0 Hz), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 8H), 1,39 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,29-1,23 (m, 5H), 0,99-0,90 (m, 1H), 0,84-0,78 (m, 6H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,59 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz).

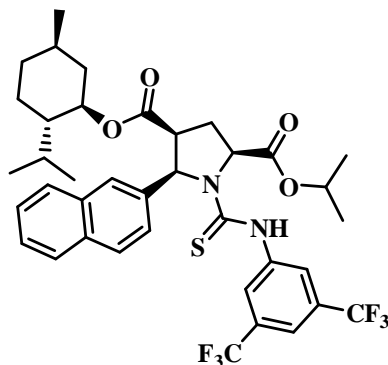
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 181,1; 168,1; 168,0; 140,6; 136,2; 132,1 (q, *J* = 33,0 Hz); 129,6; 129,0; 124,4; 123,7; 121,7; 118,2; 75,4; 66,9; 62,3; 53,4; 49,0; 48,9; 46,8; 46,6; 40,7; 34,0; 31,2; 29,9; 26,1; 23,3; 21,9; 21,3; 20,8; 20,7; 20,5; 20,4; 16,2.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 2958, 1724, 1648, 1273, 1177, 1139 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 728,3315, izmereno 728,3308.



**(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Izopropil-4-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-(naftalen-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.87)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 9:1 v/v petroleotar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.87** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 97% (71 mg).

**t.t.** = 137-138 °C

**[α]<sub>D</sub>** = +3,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,1 mg/mL)

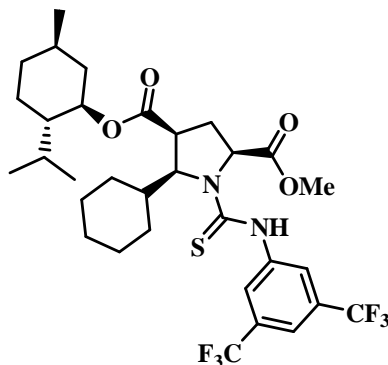
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,18 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 4H), 7,63 (s, 2H), 7,55-7,52 (m, 3H), 7,39 (bs, 1H), 5,64 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,41 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,36 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,27-1,15 (m, 4H), 0,89-0,83 (m, 1H), 0,80-0,74 (m, 1H), 0,65 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,61 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 0,57-0,51 (m, 1H), 0,36 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 181,2; 170,6; 168,0; 140,3; 133,8; 133,4; 133,2; 132,2 (q, *J* = 33,0 Hz); 129,7; 128,3; 127,9; 127,8; 127,1; 126,9; 125,2; 124,4; 121,6; 118,8; 75,4; 69,5; 66,8; 64,4; 53,4; 49,4; 46,7; 40,6; 33,9; 31,0; 29,8; 25,9; 23,1; 21,9; 21,7; 20,5; 15,9.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2960, 1731, 1275, 1173, 1135 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 737,2842, izmereno 737,2836.

**(2*S*,4*S*,5*S*)-4-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil-2-metil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-cikloheksilpirolidin-2,4-dikarboksilat (2.88)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 8:2 v/v petroleotar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.88** kao polučvrsta supstanca u prinosu od 80% (53 mg).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -57,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,7 mg/mL)

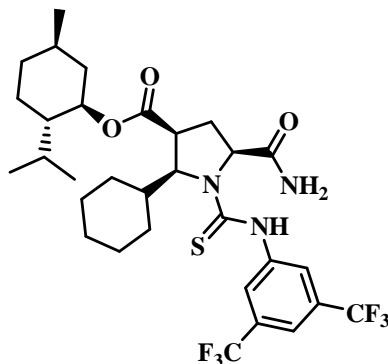
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,60 (bs, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,18-5,10 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 4H), 1,57-1,39 (m, 3H), 1,21-1,14 (m, 5H), 1,11-1,00 (m, 2H), 0,93-0,83 (m, 9H), 0,78 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183,5; 172,9; 169,7; 141,0; 132,2 (q, *J* = 33,0 Hz); 124,5; 121,8; 118,5; 75,6; 67,0; 62,7; 53,4; 47,0; 45,5; 40,6; 40,0; 34,1; 32,1; 31,4; 30,2; 29,5; 26,5; 26,3; 26,0; 25,9; 23,3; 22,0; 20,8; 16,3.

IR  $\nu_{\max}$ : 2926, 1723, 1275, 1175, 1130 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 665,2842, izmereno 665,2839.

**(2*S*,3*S*,5*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Izopropil-5-metilcikloheksil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-karbamoil-2-cikloheksilpirolidin-3-karboksilat  
(2.89)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.89** kao polučvrsta supstanca u prinosu od 92% (60 mg).

$[\alpha]_D = -56,0$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1,0$  mg/mL)

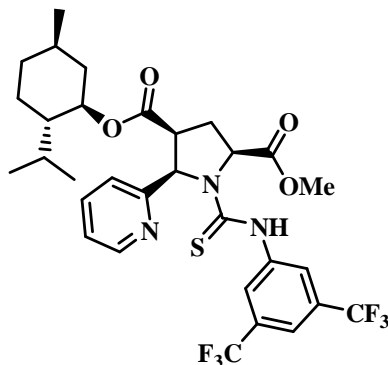
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,95 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,57 (bs, 1H), 5,77 (bs, 1H), 5,39-5,31 (m, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,86-1,63 (m, 9H), 1,51-1,41 (m, 3H), 1,26-1,16 (m, 7H), 0,95-0,87 (m, 6H), 0,78 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183,4; 174,0; 170,7; 141,2; 131,8 (q,  $J = 33,0$  Hz); 124,5; 124,2; 121,8; 118,2; 75,9; 67,0; 63,1; 46,9; 45,2; 40,5; 40,0; 34,0; 32,0; 31,4; 29,4; 26,4; 26,3; 26,0; 25,8; 23,3; 22,0; 20,8; 16,3.

IR  $\nu_{\max}$ : 2928, 1675, 1275, 1175, 1131 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 650,2846, izmereno 650,2841.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil-2-metil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-5-(piridin-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.90)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 3:7 v/v petroleotar/Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.90** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 72% (47 mg).

**t.t.** = 189-191 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -34,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

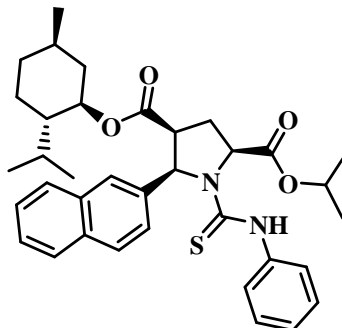
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 8,17 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,74 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 5,69 (d, 1H, 8,4 Hz), 4,96 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 3H), 1,49-1,42 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 4H), 0,95-0,91 (m, 1H), 0,82 i 0,80 (2xd, 2x3H, *J* = 6,8 Hz), 0,59 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz);

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 181,9; 172,3; 168,7; 150,3; 149,5; 140,2; 135,6; 132,0 (q, *J* = 33,0 Hz); 124,5; 124,3; 124,1; 121,6; 119,0; 75,7; 64,6; 64,4; 53,1; 48,8; 46,7; 40,2; 33,9; 31,2; 30,1; 26,2; 23,2; 21,8; 20,7; 16,2.

**IR** **v<sub>max</sub>**: 2929, 1741, 1716, 1272, 1279, 1135 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> S (M+H)<sup>+</sup> 660,2325, izmereno 660,2330.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Izopropil-4-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil-1-(feniltiokarbamoil)-5-(naftalen-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (2.92)**



U rastvor (2*S*,4*S*,5*R*)-2-izopropil-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilcikloheksil]-5-(naftalen-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilata (**2.33**) (15 mg, 0,032 mmol) i suvog CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) u atmosferi azota doda se fenil izotiocijanat (7 mg, 0,048 mmol) na sobnoj temperaturi, i reakciona smeša meša u toku 1 h. Nakon toga se upari rastvarač pod sniženim pritiskom, i sirovi ostatak prečisti hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.92** je izolovan kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 88% (17 mg).

**t.t.** = 173-174 °C

**[α]<sub>D</sub>** = +25,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

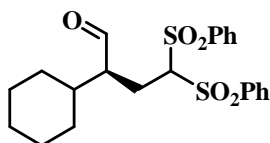
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,18 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,11-7,05 (m, 3H), 5,58 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,26-5,20 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz), 1,34 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,26-1,16 (m, 5H), 0,93-0,73 (m, 2H), 0,64 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz), 0,34 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 181,4; 170,8; 168,1; 138,8; 133,9; 133,7; 133,2; 129,5; 128,5; 128,4; 127,9; 127,8; 126,9; 126,7; 125,6; 125,4; 124,7; 75,3; 69,1; 66,4; 64,2; 49,5; 46,7; 40,7; 34,0; 31,0; 29,8; 25,9; 23,2; 21,9; 21,8; 21,7; 20,5; 15,8.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 3324, 2955, 1712, 1510, 1446, 1324, 1243 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 601,3094, izmereno 601,3097.

**(S)-2-Cikloheksil-4,4-bis(fenilsulfonil)butanal (2.93)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.93** kao bezbojno ulje u prinosu od 86% (12 mg).

$[\alpha]_D = +7,0$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,90 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 4H), 4,67-4,64 (m, 1H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,28-1,19 (m, 2H), 1,15-1,02 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 1H).

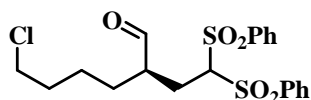
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,0; 137,9; 137,8; 134,7; 134,5; 129,8; 129,4; 129,2; 129,1; 81,0; 54,5; 38,8; 30,4; 29,6; 26,4; 26,3; 26,0; 21,8.

IR  $\nu_{\max}$ : 2924, 1725, 1446, 1309, 1141 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+ H)<sup>+</sup> 435,1294, izmereno 435,1282.

Enantiomerni višak (e.e. 42%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min, *t<sub>r</sub>* (glavni) = 12,34 min, *t<sub>r</sub>* (sporedni) = 13,63 min).

**(R)-2-(2,2-Bis(fenilsulfonil)etil)-6-hloroheksanal (2.94)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.94** kao bezbojno ulje u prinosu od 64% (9 mg).

$[\alpha]_D = +7,0$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,56 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,90 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 4H), 4,72-4,69 (m, 1H), 3,53 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,50-1,46 (m, 3H).

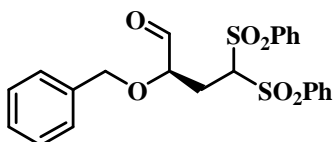
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,9; 137,7; 134,8; 134,6; 129,7; 129,4; 129,22; 129,18; 80,6; 48,8; 44,4; 32,2; 28,6; 24,4; 23,8.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2931, 1721, 1447, 1327, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_5\text{S}_2$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  443,0748, izmereno 443,0737.

Enantiomerni višak (e.e. 39%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (230 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 17,23 min,  $t_r$  (sporedni) = 20,38 min).

**(R)-2-(Benziloksi)-4,4-bis(fenilsulfonil)butanal (2.95)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , 3:7 v/v petroletar/  $\text{Et}_2\text{O}$ ) dobijen je proizvod **2.95** kao bezbojno ulje u prinosu od 52% (8 mg).

$[\alpha]_D = +3,0$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1,0$  mg/mL)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,60 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 4H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 4H), 7,39-7,38 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,73-4,70 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 2H).

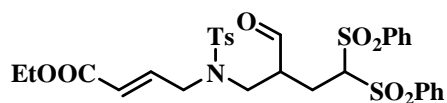
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,3; 137,5; 136,7; 134,72; 134,69; 129,7; 129,6; 129,2; 129,1; 128,8; 128,5; 128,3; 79,8; 78,4; 73,2; 26,2.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 1732, 1447, 1327, 1311, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}_2$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ ) $^+$  476,1196, izmereno 476,1193.

Enantiomerni višak (e.e. 14%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 70/30 v/v heptan/iPrOH, protok = 1,0 mL/min,  $t_r$  (glavni) = 8,64 min,  $t_r$  (sporedni) = 11,30 min).

**(E)-Etil-4-(N-((S)-2-formil-4,4-bis(fenilsulfonil)butil)-N-tozilamino)but-2-enoat (2.96)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na 1,1-bis(fenilsulfonil)etilen (str. 122.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 2:8 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.96** kao bezbojno ulje u prinosu od 63% (13 mg).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -16,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

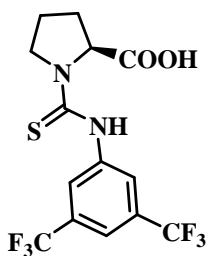
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,65 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 4H), 7,23-7,68 (m, 4H), 7,58-7,53 (m, 4H), 7,37-7,26 (m, 2H), 6,56-6,47 (m, 1H), 5,85 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,18-4,13 (q, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,97-3,91 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200,8; 165,2; 144,4; 140,8; 137,7; 137,2; 135,6; 135,4; 134,8; 134,7; 130,1; 129,8; 129,4; 129,3; 129,2; 128,7; 127,4; 125,3; 124,9; 109,4; 79,8; 60,7; 49,7; 46,2; 30,3; 29,7; 22,9; 21,6; 14,2.

IR  $\nu_{\max}$ : 2923, 1716, 1447, 1329, 1155 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 648,1390, izmereno 648,1375.

**(S)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)pirolidin-2-karboksilna kiselina (2.97)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.97** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 62% (24 mg).

t.t. = 131 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -25,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12,58 (bs, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 2,30-1,20 (m, 4H).

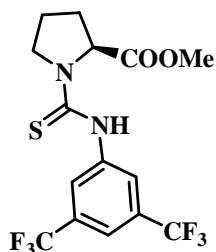


$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179,5; 171,7; 140,6; 132,2 (q,  $J = 33,0$  Hz); 125,2; 124,4; 121,7; 119,0; 60,6; 48,7; 29,2; 14,1.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2931, 1715, 1374, 1275, 1173, 1126  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  387,0596, izmereno 387,0588.

**(S)-Metil-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)pirolidin-2-karboksilat (2.98)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom ( $\text{SiO}_2$ , 2:8 v/v petroleotar/  $\text{Et}_2\text{O}$ ) dobijen je proizvod **2.98** kao bela amorfna supstanca u prinosu od 70% (28 mg).

$[\alpha]_{\text{D}} = -39,0$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1,0$  mg/mL)

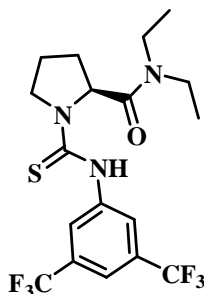
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,03-4,95 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73-7,70 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179,6; 172,2; 140,7; 132,3 (q,  $J = 33,0$  Hz); 124,5; 121,8; 118,6; 64,0; 53,4; 52,7; 29,4; 24,6.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 1736, 1352, 1274, 1173, 1121  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  401,0753, izmereno 401,0757.

**(S)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)-N,N-dietilpirolidin-2-karboksamid (2.99)**



(S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)feniltiokarbamoil)pirolidin-2-karboksilna kiselina (**2.97**) (40 mg, 0,1 mmol), i dietilamin (8 mg, 0,1 mmol) se rastvore u suvom hloroformu (5 mL). Zatim se u rastvor

doda HBTU (47 mg, 0,12 mmol) i DMAP (37 mg, 0,3 mmol), i reakciona smeša meša na sobnoj temperaturi u struji azota u toku 18 h. Rastvarač se upari na vakumu, i ostatak rastvori u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), i ekstrahuje sa vodom (3 x 10 mL). Zatim se vodena faza ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (2 x 10 mL), organske faze spoje i rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Ostatak se rastvori u etru i ekstrahuje sa 7% rastvorom limunske kiseline. Organski sloj se ispere sa zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, suši sa anhidrovanim natrijum-sulfatom, i nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, etar). Proizvod **2.99** je izolovan kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 51% (23 mg).

**t.t.** = 162-164 °C

**[α]<sub>D</sub>** = +2,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

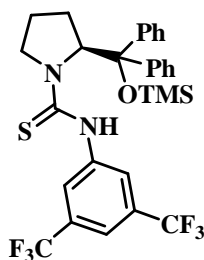
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,87-8,77 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,47 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 4,15-4,01 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 2H), 3,46-3,29 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,37 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz), 1,10 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 179,2; 171,3; 141,7; 131,4 (q, *J* = 33,0 Hz); 125,5; 124,7; 123,8; 121,9; 117,6; 49,7; 42,4; 41,1; 30,3; 29,6; 24,9; 14,4; 12,7.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 2935, 1629, 1452, 1361, 1271, 1169, 1125 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>OS (M+H)<sup>+</sup> 442,1382, izmereno 442,1374.

**(S)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-(difenil((trimetilsilil)oksi)metil)pirolidin-1-karbotioamid (2.100)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu derivata tiouree (str. 162.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.100** kao bela čvrsta supstanca u prinosu od 98% (58 mg).

**t.t.** = 62-65 °C

**[α]<sub>D</sub>** = -193,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

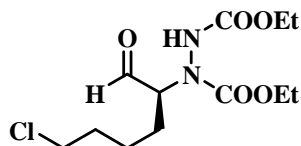
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 10,45 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,80 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 7,71 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H), 5,62 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,92 – 4,68 (m, 1H), 2,64 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,27 (m, 1H), 2,20 – 2,14 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,43 – 1,31 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 180,1; 140,0; 138,7; 136,8; 129,8 (q, *J* = 33,0 Hz); 127,6; 127,4; 127,2; 126,9; 126,7; 126,1; 123,4; 122,8; 120,1; 116,4; 84,8; 69,3; 50,9; 28,2; 19,8; 0,0.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 3058, 1557, 1370, 1276, 1126, 839 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OSSi (M+H)<sup>+</sup> 597,1825, izmereno 597,1823.

**(S)-Dietil-1-(6-hloro-1-oksoheksan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.101)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.101** kao bezbojno ulje u prinosu od 68% (7 mg).

**[α]<sub>D</sub>** = -8,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,5 mg/mL)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9,67 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,66-4,44 (m, 1H), 4,36-4,02 (m, 4H), 3,56 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,04-1,48 (m, 6H), 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

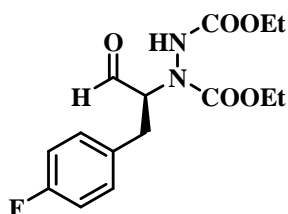
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 199,3; 156,3; 63,3; 62,4; 44,6; 32,1; 23,5; 14,4.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 3288, 2983, 1709, 1226, 1060, 731 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 309,1212, izmereno 309,1215.

**Enantiomerni višak** (e.e. 90%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min, *t<sub>r</sub>* (glavni) = 9,76 min, *t<sub>r</sub>* (sporedni) = 13,55 min).

**(S)-Dietil-1-(1-(4-fluorofenil)-3-oksopropan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.102)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.102** kao bezbojno ulje u prinosu od 93% (10 mg).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -111,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,7 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,79 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,37–6,28 (m, 1H), 4,71–4,57 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 4H), 3,25 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5,6 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,27–1,21 (m, 6H).

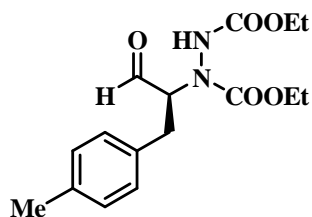
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  198,7; 163,1; 160,7; 155,9; 132,8; 130,5; 130,4; 115,8; 115,6; 70,1; 69,1; 63,3; 62,6; 14,4.

IR  $\nu_{\max}$ : 3288, 2983, 1712, 1506, 1221, 1058 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 327,1351, izmereno 327,1353.

Enantiomerni višak (e.e. 99%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min, *t*<sub>r</sub> (glavni) = 10,10 min, *t*<sub>r</sub> (sporedni) = 22,64 min).

**(S)-Dietil-1-(1-okso-3-(p-tolil)propan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.103)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.103** kao bezbojno ulje u prinosu od 94% (10 mg).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -84,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,2 mg/mL)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9,79 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 6,27 (s, 1H), 4,71–4,58 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,23 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5,7 Hz, 1H), 3,10–2,70 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,260–1,21 (m, 6H).

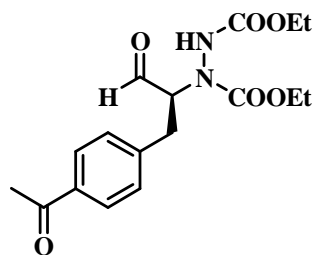
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 200,7; 199,4; 156,6; 156,0; 155,8; 155,3; 136,6; 135,2; 129,6; 128,8; 70,2; 69,2; 63,3; 63,1; 62,5; 21,0; 14,4.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 3290, 2982, 1713, 1228, 1058 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 323,1602, izmereno 323,1605.

**Enantiomerni višak** (e.e. 99%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min, *t*<sub>r</sub> (glavni) = 10,27 min, *t*<sub>r</sub> (sporedni) = 11,07 min).

### (S)-Dietil-1-(1-(4-acetilfenil)-3-oksopropan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.104)



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 3:5 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.104** kao bezbojno ulje u prinosu od 91% (10 mg).

[*α*]<sub>D</sub> = -62,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,0 mg/mL)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9,80 (s, 1H), 7,90 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,45–6,35 (m, 1H), 4,76–4,64 (m, 1H), 4,18 (s, 4H), 3,35 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5,3 Hz, 1H), 3,12–3,04 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,33–1,09 (m, 6H).

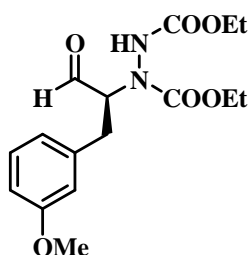
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 198,5; 197,6; 155,9; 142,9; 136,0; 129,2; 128,9; 69,7; 68,8; 63,3; 62,6; 33,1; 32,5; 26,6; 14,3.

**IR** *v*<sub>max</sub>: 3287, 2982, 1713, 1680, 1267, 1231, 1058, 731 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 351,1551, izmereno 351,1553.

**Enantiomerni višak** (e.e. 86%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min, *t*<sub>r</sub> (glavni) = 10,69 min, *t*<sub>r</sub> (sporedni) = 11,70 min).

**(S)-Dietil-1-(1-(3-metoksifenil)-3-oksopropan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.105)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.105** kao bezbojno ulje u prinosu od 98% (11 mg).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -75,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,5 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,80 (s, 1H), 7,24 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,41–6,31 (m, 1H), 4,71–4,62 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5,6 Hz, 1H), 3,05–2,94 (m, 1H), 1,28–1,21 (m, 6H).

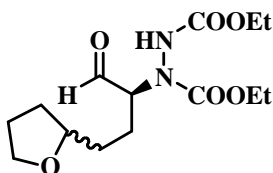
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199,1; 160,0; 155,9; 138,6; 129,9; 121,1; 114,6; 112,4; 70,0; 69,1; 63,1; 62,5; 55,2; 14,3.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 3295, 2981, 1712, 1258, 1230, 1056 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> 321,1445, izmereno 321,1450.

Enantiomerni višak (e.e. 91%) određen na HPLC-u sa CHIRALPAK IA kolonom (210 nm, 85/15 v/v heptan/EtOH, protok = 1,0 mL/min, *t*<sub>r</sub> (glavni) = 14,17 min, *t*<sub>r</sub> (sporedni) = 16,10 min).

**Dietil-1-((2S)-1-okso-4-(tetrahidrofuran-2-il)butan-2-il)hidrazin-1,2-dikarboksilat (2.106)**



Dobijen po opštem postupku asimetrične Michael-ove adicije aldehida na dietil-azodikarboksilat (str. 143.). Hromatografijom na koloni pod pritiskom (SiO<sub>2</sub>, 1:1 v/v petroletar/ Et<sub>2</sub>O) dobijen je proizvod **2.106** kao bezbojno ulje u prinosu od 67% (7 mg).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -10,0 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,5 mg/mL)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,68 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,75–4,50 (m, 1H), 4,23–4,18 (m, 4H), 3,89–3,82 (m, 2H), 3,75–3,69 (m, 1H), 2,02–1,60 (m, 6H), 1,49–1,45 (m, 2H), 1,28–1,21 (m, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  199,8; 156,3; 79,0; 78,6; 67,8; 63,0; 62,2; 32,1; 31,6; 31,4; 30,3; 25,71; 25,66; 14,4.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ : 3052, 1557, 1369, 1278, 1130, 837  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 317,1707, izmereno 317,1710.

## 4. ZAKLJUČAK

Osnovni cilj ove doktorske teze bio je razvoj novih klasa organokatalizatora na bazi polisupstituisanih pirolidina i njihova primena u asimetričnim sintezama. Poznato je da prolinski derivati predstavljaju efikasne organokatalizatore, ali uticaj dodatnih supstituenata na njihove osobine je veoma malo proučavan. Sinteza polisupstituisanih pirolidina i studija njihovog organokatalitičkog potencijala doprinosi detaljnijem razumevanju uticaja strukturnih karakteristika ove klase jedinjenja na njihove osobine. U okviru ove doktorske disertacije razvijena je efikasna sinteza ovih jedinjenja, preko visoko stereoselektivne cikloadicione reakcije azometinskih ilida, koja je omogućila varijacije grupa u različitim položajima pirolidinskog prstena. Ovo je omogućilo pristup širokom spektru derivata i detaljnije proučavanje efekata supstituenata na različite reakcione parametre, a posebno na stereoselektivnost. Ovi derivati su testirani u organokatalitičkim transformacijama koje zahtevaju sekundarne amine kao što je Michael-ova reakcija aldehida i vinilsulfona. Nakon optimizacije uslova, zaključeno je da se najbolji prinosi dobijaju u vlažnom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , na sobnoj temperaturi, bez dodatka aditiva. Ovi uslovi su dalje korišćeni prilikom proučavanja uticaja supstituenata na ishod reakcije. Utvrđeno je da uvođenjem sterno većih supstituenata umesto fenil grupe u položaju (C5) dolazi do smanjenja stereoselektivnosti, isti efekat su imali i supstituenti koji imaju mogućnost građenja vodoničnih veza. Uvođenjem alifatičnog supstituenta u (C5) dovelo je do promene konfiguracije proizvoda. Dalje je promenom grupe na C(2) prolina istražen uticaj ovog supstituenta na stereoselektivnost, pri čemu je zaključeno da se uvođenjem sterno zahtevnijih estara ili amida dobija bolja enantioselektivnost (do 52%).

Da bi se istražio opšti potencijal derivata **2.3**, urađen je niz reakcija sa različitim aldehydima. Većina aldehida dala je proizvode u odličnim prinosima (do 99%), ali uz slabu enantioselektivnost (do 28%). Ista reakcija je urađena i sa nekoliko ketona uz manje prinose (do 56 %) u odnosu na aldehide, ali uz neznatno bolju stereoselektivnost (do 44%) osim u slučaju cikloheksanona. Pored klasične Michael-ove reakcije aldehida i vinil sulfona, kao elektrofil korišćen je i dietil azodikarboksilat. Proizvodi su dobijeni u odličnim prinosima (do 99%), i slabom enantioselektivnošću (do 32%). U cilju proširenja primene sintetisanih derivata pirolidina, ustanovljena je mogućnost njihove upotrebe u fotoredoks organokatalizi, u reakciji



alkilovanja heptanala sa dietil-2-brommalonom, pri čemu je dobijen proizvod u prinosu od 84%, ali u obliku racemata. Ova studija pokazuje da supstituisani derivati prolina imaju potencijal da se koriste kao organokatalizatori, ali je potrebno dodatno istraživanje da bi se optimizovale njihove katalitičke osobine.

U okviru ove teze proučavane su i biokatalitičke reakcije katalizovane enzimima koji sadrže prolin u aktivnom centru. Razvijen je efikasan biokatalizator za asimetričnu Michael-ovu adiciju acetaldehida na različite  $\beta$ -nitrostirene na bazi celih ćelija *Escherichia coli* BL21(DE3) koja eksprimira 4-oksalkrotonat tautomerazu (4-OT). Nakon serije različitih eksperimenata pronađeni su optimalni uslovi reakcije. Biokatalizator u ovoj reakciji poseduje visoku aktivnost i odličnu enantioselektivnost, 4-nitro-3-fenil butanal je dobijen sa velikom optičkom čistoćom (e.e. >99%), uz prinos reakcije do 60%. Da bi se ispitala upotreba razvijenog biokatalizatora na drugim supstratima, umesto nitrostirena korišćeni su njegovi halogenovani derivati, odnosno *p*-hlor- $\beta$ -nitrostiren, *o*-hlor- $\beta$ -nitrostiren, *p*-fluor- $\beta$ -nitrostiren sa acetaldehidom. Prinosi ovih reakcija su slabiji u odnosu na nitrostiren, stim da *o*-hlor- $\beta$ -nitrostiren daje bolji prinos (51%) od *para*-supstituisanih derivata (31 i 38%). Veoma visoka stereoselektivnost reakcije je primećena u svim primerima, od halogenovanih derivata najbolja selektivnost je primećena kod *p*-fluor-nitrostirena (e.e. 94%). *Orto* i *para* hlor derivati su dali nešto slabiju e.e. 88 i 84%. Ovi rezultati se mogu objasniti sternim faktorima, naime fluor je po veličini sličan vodoniku pa se lakše uklapa u enzimsko mesto što za posledicu ima približno istu enantioselektivnost. Hlor zbog svoje veličine verovatno dovodi do određenih deformacija veza u katalitičkom mestu što se odražava smanjenjem selektivnosti. Pokazano je da ovaj bioprocen može biti efikasna alternativa za praktičnu sintezu ovih jedinjenja koji se mogu dalje transformisati u odgovarajuće aminoalkohole.

Glavni nedostatak biotransformacije je inhibitorski efekat većih početnih koncentracija nitrostirena na biokatalizator. Ovaj problem je prevaziđen primenom metode sekvencijalnog dodavanja supstrata. Ovom jednostavnom strategijom parcijalnog dodavanja supstrata postignut je mnogo veći obim biotransformacije (poboljšanje do 12 puta u odnosu na slobodan enzim koji je ranije korišćen).

U cilju proučavanja katalitičke aktivnosti 4-oksalkrotonat tautomeraze primenom principa mutageneze sintetisana su dva nova mutanta. Prvi koji ima dodatni N-terminalni prolin (4-OT\_P), i drugi u kome su zamenjene dve aminokiseline sa prolinom, (4-OT\_2P), a zatim je

proverena njihova aktivnost. Iz urađenih eksperimenata je zaključeno da je efikasnost 4-OT\_P mutanta slična kao kod 4-OT, dok se kod 4-OT\_2P zapaža značajan gubitak aktivnosti, usled destabilizacije čitavog proteina.

*E. coli* BL21(DE3) soj koji se generalno koristi za rekombinantnu ekspresiju proteina je upotrebljen kao biokatalizator za selektivnu biokatalitičku redukciju konjugovnih nitroalkena, što predstavlja novu primenu ovog soja. Postignuta je visoko hemoselektivna redukcija supstrata **2.59**, pri čemu dolazi do redukcije isključivo jedne dvostruke veze. Redukovano je devet različitih supstrata u umereno dobrim prinosima (30-56%) ali uz nisku enantioselektivnost (3-29%). Utvrđeno je da elektronske osobine prstena koje utiču na polarnost dvostruke veze nemaju odlučujući uticaj na redukciju, ali je prisustvo nitro grupe od suštinskog značaja za ovu biotransformaciju.

Dizajniran je novi tip tioureidnog organokatalizatora koji sadrži 3,5-bis(trifluorometil)fenil grupu koja učestvuje u dodatnom građenju vodoničnih veza umesto tipične N-H veze tiouree. Strukturnom varijacijom heterocikličnog prstena pirolidina dobijeni su različiti tioureidni organokatalizatori koji su dalje proučavani. Najpre su sintetisani tiourea derivati višesupstituisanih pirolidina koji su korišćeni u reakciji Michael-ove adicije aldehida i sulfona. Nakon optimizacije uslova, zaključeno je da se najbolji prinosi dobijaju u vlažnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, na sobnoj temperaturi, uz upotrebu benzojeve kiseline kao aditiva. Radi proučavanja uticaja supstituenata na stereoselektivnost Michael-ove reakcije, sintetisano je dvanaest različitih liganada sa kojima nije postignuta sintetski značajna enantioselektivnost (12-64%), uz prinose koji su bili u rasponu od 27-99%. Najbolja selektivnost je postignuta sa katalizatorima koji imaju sterno veću grupu u (C2) položaju pirolidinskog prstena. Rezultati su pokazali da stereoselektivnost veoma zavisi od supstitucije.

Nakon višesupstituisanih sintetisana su i četiri tiourea derivata monosupstituisanih pirolidina, od kojih se katalizator **2.100** izdvojio kao najefikasniji. U reakcijama Michael-ove adicije različitih aldehida na vinil-sulfon katalizovana derivatom tiouree **2.100** dobijena je dobra enantioselektivnost u rasponu od 78-87%, uz odlične prinose koji su uglavnom bili od 92-99%. Dalje istraživanje ovog katalizatora je nastavljeno proučavanjem aminacije aldehida pomoću dietil-azodikarboksilata (DEAD) kao izvora azota, pod identičnim uslovima koji su korišćeni u reakciji sa sulfonima. Svi proizvodi su dobijeni u dobrim ili odličnim prinosima (64-98%) nakon

18 h, dok je postignuta visoka enantioselektivnost od 84-99%. Da bi se razjasnila uloga katalizatora u navedenim reakcijama, najpre se morala detaljno proučiti njegova struktura. Analizom  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i 2D NMR spektara jedinjenja kao i računskim metodama utvrđeno je da se katalizator **2.100** nalazi u obliku jednog od moguća četiri rotamera. Dalje je proučavan mehanizam katalize derivata tiouree **2.100** pomoću  $^1\text{H}$  NMR-a, ali nažalost, ovi eksperimenti nam nisu pružili nikakve korisne informacije koje bi nam pomogle da objasnimo mehanizam i rasvetlimo dobijenu stereoselektivnost. Kako u  $^1\text{H}$  NMR spektrima nije zapažena nikakva interakcija, pretpostavljeno je da u reakciji učestvuje mala količina enolnog oblika aldehida čije je formiranje pospešeno prisustvom vode i benzojeve kiseline. Iako su neophodne dodatne studije za uspostavljanje punog potencijala katalizatora i njegove šire primene, prikazani rezultati ukazuju na alternativne pravce za dalje istraživanje tioureidnih organokatalizatora.

## 5. LITERATURA

1. B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 1730–1734.
2. G. Stork, G. Birnbaum, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 313–316;
3. U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496; (b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
4. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395–2396.
5. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243–
6. N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370–4371.
7. T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672–12673.
8. J.W. Yang, F. M. T. Hechavarría, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 108–110; (b) S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D.W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32–33.
9. Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15051–15053.
10. R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84–86; (b) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7424–7427; (c) M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367–2369.
11. M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964–6965.
12. Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4212–4215.
13. T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D.W. C. MacMillan, *Science* **2007**, 316, 582–585.
14. (a) D. A. Nagib, M. E. Scott, D.W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875–10877; (b) H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, 75, 3; (c) H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, 75, 4.
15. (a) Bordwell, F.G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456; (b) Huang, X.-Y., Wang, H.-J., and Shi, *J. J. Phys. Chem. A.* **2010**, 114, 1068.
16. (a) Liu, X., Lin, L., and Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145; (b) Chen, X.-H., Yu, J., i Gong, L.-Z. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6437.
17. (a) Samanta, S. i Zhao, C-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7442; (b) Aratake, S., Itoh,

- T., Okano, T., Usui, T., Shoji, M., and Hayashi, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 2524; (c) Zhang, X.-M., Wang, M., Tu, Y.-Q., Fan, C.-A., Jiang, Y.-J., Zhang, S.-Y., and Zhang, F.-M. *Synlett*, **2008**, 2831.
18. (a) Chimni, S.S., Mahajan, D., and Suresh Babu, V.V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5617; (b) Chimni, S.S., Singh, S., i Kumar, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 1722; (c) Xiong, Y., Wang, F., Dong, S., Liu, X., i Feng, X. *Synlett*, **2008**, 73; (d) Xu, J., Fu, X., Wu, C., i Hu, X. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 840; (e) Moorthy, J.N. i Saha, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 739.
19. (a) Guillena, G., Hita, M. del C., i Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 729; (b) Guillena, G., Hita, M. del C., Nájera, C., i Vióquez, S.F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5933; (c) Ma, G.-N., Zhang, Y., i Shi, M. *Synthesis*, **2007**, 197.
20. Guizzetti, S., Benaglia, M., Raimondi, L., i Celentano, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1247.
21. (a) Tang, Z., Jiang, F., Yu, L.-T., Cui, X., Gong, L.-Z., Mi, A.-Q., Jiang, Y.-Z., and Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5262; (b) Rulli, G., Duangdee, N., Baer, K., Hummel, W., Berkessel, A., i Gröger, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7944; (c) Zhang, H., Zhang, S., Liu, L., Luo, G., Duan, W., i Wang, W. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 368; (d) Zhao, J.-F., He, L., Jiang, J., Tang, Z., Cun, L.-F., i Gong, L.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3372; (e) Maya, V., Raj, M., i Singh, V.K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2593.
22. (a) Chen, J.-R., Lu, H.-H., Li, X.-Y., Cheng, L., Wan, J., i Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4543; (b) Gandhi, S. i Singh, V.K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9411; (c) Fotaras, S., Kokotos, C.G., Tsandi, E., i Kokotos, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1310.
23. (a) Saito, S. i Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 570; (b) Notz, W., Tanaka, F., i Barbas, C.F. III *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580; (c) Chowdhury, R. *Synlett*, **2011**, 1784.
24. Kawara, A. i Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8805.
25. (a) Saito, S., Nakadai, M., i Yamamoto, H. *Synlett*, **2001**, 1245; (b) Nakadai, M., Saito, S., i Yamamoto, H. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8167.
26. (a) Mase, N., Tanaka, F., i Barbas, C.F. III *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2420; (b) Luo, S., Li, J., Zhang, L., Xu, H., i Cheng, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1273; (c) Massi, A., Cavazzini, A., Del Zoppo, L., Pandoli, O., Costa, V., Pasti, L., i Giovannini, P.P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 619.
27. (a) Mase, N., Nakai, Y., Ohara, N., Yoda, H., Takabe, K., Tanaka, F., i Barbas, C.F. III *J.*

- Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 734; (b) Mase, N., Noshiro, N., Mokuya, A., i Takabe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2791.
28. Bisai, V. i Singh, V.K. *Synlett*, **2011**, 481.
29. (a) Zhu, M.-K., Cun, L.-F., Mi, A.-Q., Jiang, Y.-Z., i Gong, L.-Z. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 491; (b) Chen, H., Wang, Y., Wei, S., i Sun, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1308.
30. (a) Alexakis, A. i Andrey, O. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3611; (b) Mossé, S. i Alexakis, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3577; (c) Sulzer-Mossé, S., Alexakis, A., Mareda, J., Bollot, G., Bernardinelli, G., i Filinchuk, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3204.
31. (a) Xu, D.-Z., Liu, Y., Shi, S., i Wang, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2530; (b) Pansare, S.V., Lingampally, R., i Kirby, R.L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 556.
32. (a) Mase, N., Thayumanavan, R., Tanaka, F., i Barbas, C.F. III *Org. Lett.* **2004**, 6, 2527; (b) Betancort, J.M. i Barbas, C.F. III *Org. Lett.* **2001**, 3, 3737.
33. Mase, N., Watanabe, K., Yoda, H., Takabe, K., Tanaka, F., i Barbas, C.F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4966.
34. Vishnumaya M.R. i Singh, V.K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1117.
35. (a) Aureggi, V., Franckevicius, V., Kitching, M.O., Ley, S.V., Longbottom, D.A., Oelke, A.J., i Sedelmeier, G. *Org. Synth.* **2008**, 85, 72; (b) Franckevicius, V., Knudsen, K.R., Ladlow, M., Longbottom, D.A., i Ley, S.V. *Synlett*, **2006**, 889.
36. (a) Kano, T., Takai, J., Tokuda, O., i Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3055; (b) Hartikka, A. i Arvidsson, P.I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287.
37. (a) Torii, H., Nakadai, M., Ishihara, K., Saito, S., i Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1983; (b) Hartikka, A. i Arvidsson, P.I. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 1831; (c) Hartikka, A. i Arvidsson, P.I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287.
38. (a) Cobb, A.J.A., Shaw, D.M., i Ley, S.V. *Synlett*, **2004**, 558; (b) Cobb, A.J.A., Shaw, D.M., Longbottom, D.A., Gold, J.B., i Ley, S.V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84; (c) H. M. Hansen, D. A. Longbottom, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2006**, 4838; (d) V. Wascholowski, H. M. Hansen, D. A. Longbottom, S. V. Ley, *Synthesis*, **2008**, 1269.
39. (a) Merino, P. i Tejero, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2995; (b) Yamamoto, H. i Momiyama, N. *Chem. Commun.* **2005**, 3514; (c) Janey, J.M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4292.

40. (a) Momiyama, N., Torii, H., Saito, S., i Yamamoto, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5374; (b) Jiao, P., Kawasaki, M., i Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 3333; (c) Jiao, P. i Yamamoto, H. *Synlett*, **2009**, 2685.
41. (a) Yamamoto, Y., Momiyama, N., i Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5962; (b) Momiyama, N., Yamamoto, Y., i Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1190.
42. (a) Wang, W., Wang, J., Li, H., i Liao, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7235; (b) Wang, W., Wang, J., i Li, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7243; (c) Wang, W., Li, H., Wang, J., i Liao, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8229.
43. (a) Wang, J., Li, H., Lou, B., Zu, L., Guo, H., i Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4321; (b) Ni, B., Zhang, Q., i Headley, A.D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1443; (c) Ban, S., Du, D.-M., Liu, H., i Yang, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5160; (d) D. Diez, J. Gil, R. Moro, I. Marcos, P. Garc, P. Basabe, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 740.
44. Lu, L.-Q., An, X.-L., Chen, J.-R., i Xiao, W.-J. *Synlett*, **2012**, 490.
45. (a) Cao, C.-L., Ye, M.-C., Sun, X.-L., i Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901; (b) Cao, C.-L., Zhou, Y.-Y., Zhou, J., Sun, X.-L., Tang, Y., Li, Y.-X., Li, G.-Y., i Sun, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11384; (c) Cao, X.-Y., Zheng, J.-C., Li, Y.-X., Shu, Z.-C., Sun, X.-L., Wang, B.-Q., i Tang, Y. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 9703.
46. (a) Chen, J.-R., An, X.-L., Zhu, X.-Y., Wang, X.-F., i Xiao, W.-J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6006; (b) Chen, J.-R., Fu, L., Zou, Y.-Q., Chang, N.-J., Rong, J., i Xiao, W.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5280; (c) Lin, J., Tian, H., Jiang, Y.-J., Huang, W.-B., Zheng, L.-Y., i Zhang, S.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 1434.
47. (a) Pansare, S.V. i Lingampally, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 319; (b) Riguet, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4283.
48. Dalko, P.I. *Enantioselective Organocatalysis*, **2007**, Wiley-VCH Verlag GmbH.
49. Franzén, J., Marigo, M., Fielenbach, D., Wabnitz, T.C., Kjærsgaard, A., i Jørgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296.
50. (a) Marigo, M., Wabnitz, T.C., Fielenbach, D., i Jørgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794; (b) Hayashi, Y., Gotoh, H., Hayashi, T., i Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212.
51. (a) Xu, L.-W., Li, L., i Shi, Z.-H., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 243; (b) Mielgo, A., i Palomo, C. *hem. Asian J.* **2008**, 3, 922; (c) Jensen, K.L., Dickmeiss, G., Jiang, H., Albrecht,

- L., i Jørgensen, K.A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 248.
52. (a) Marigo, M., Fielenbach, D., Braunton, A., Kjærsgaard, A., i Jørgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3703; (b) Palomo, C., Vera, S., Velilla, I., Mielgo, A., i Gómez-Bengoa, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8054; (c) Han, B., Li, J.-L., Ma, C., Zhang, S.-J., i Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9971; (d) Jensen, K.L., Franke, P.T., Nielsen, L.T., Daasbjerg, K., i Jørgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 129.
53. Marigo, M., Schulte, T., Franzén, J., i Jørgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15710.
54. Bertelsen, S., Dinér, P., Johansen, R.L., i Jørgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1536.
55. (a) Carlone, A., Bartoli, G., Bosco, M., Sambri, L., i Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4504; (b) Ibrahem, I., Rios, R., Vesely, J., Hammar, P., Eriksson, L., Himo, F., i Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4507.
56. Dinér, P., Nielsen, M., Marigo, M., i Jørgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1983.
57. (a) Brandau, S., Landa, A., Franzén, J., Marigo, M., i Jørgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4305; (b) Gotoh, H., Ishikawa, H., i Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5307; (c) Rueping, M., Sugiono, E., i Merino, E. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6329; (d) Hong, L., Liu, C., Sun, S., Wang, L., Wong, K., i Wang, R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2177.
58. (a) G. Stork, R. Terrell, J. Szmuskovicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2029; (b) G. Stork, H. K. Landerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5128; (c) H. C. Brown, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1248.
59. D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 425.
60. Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
61. M. E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, 32, 3.
62. K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3108.
63. C. Puchot, O. Samuel, E. Du~nach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2353.
64. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.



65. (a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9922; (b) F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5766; (c) H. Zhu, F. R. Clemente, K. N. Houk, M. P. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1632; (d) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475.
66. (a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336; (b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827; (c) A. Cordova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1842.
67. a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1249; (b) W. Parasuk, V. Parasuk, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9388; (c) M. J. Ajitha, C. H. Suresh, *J. Comput. Chem.* **2011**, 32, 1962.
68. (a) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10808; (b) G. A. Zhong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4247; (c) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Soji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8293.
69. (a) A. Cordova, H. Sunden, A. Bøgevig, M. Johansson, F. Himo, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3673; (b) P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13912; (c) H. Wang, C. Yang, K. Han, *Struct. Chem.* **2006**, 17, 97.
70. (a) Y. Hayashi, M. Matsuzawa, J. Yamaguchi, S. Yonehara, Y. Matsumoto, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4593; (b) M. Klussmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells Jr., U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* **2006**, 441, 621;
71. (a) M. Klussmann, T. Izumi, A. J. P. White, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7657; (b) R. Breslow, M. Levine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 12979.
72. a) A. Guijarro, M. Yus, *The Origin of Chirality in the Molecules of Life*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009**; (b) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 1030.
73. (a) S. P. Mathew, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3317; (b) D. Seebach, A. Beck, D. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. Treasurywala, R. Hobi *Helvetica Chimica Acta*, **2007**, 90; (c) B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5839.
74. H. Iwamura, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1177; (b) H.

- Iwamura, D. H. Wells Jr., S. P. Mathew, M. Klusmann, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16312.
75. N. El-Hamdouni, X. Companyo, R. Rios, A. Moyano, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1142.
76. X. Companyo, G. Valero, L. Croveto, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6564.
77. O. Reis, B. Eymur, B. Reis, A. S. Demir, *Chem. Commun.* **2009**, 1088.
78. S. L. Poe, A. R. Bogdan, B. P. Mason, J. L. Steinbacher, S. M. Opalka, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1574.
79. P. Dominguez de Maria, P. Bracco, L. F. Castelanho, G. Bargeman, *ACS Catal.* **2011**, 1, 70.
80. A. K. Sharma, R. B. Sunoj, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6373.
81. (a) D. G. Blackmond, A. Moran, M. Hughes, A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7598; (b) J. E. Hein, J. Bures, Y.-h. Lam, M. Hughes, K. N. Houk, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5644; (c) J. Bures, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1273–1278.
82. A. K. Sharma, R. B. Sunoj, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5759.
83. M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3362.
84. C. Palomo, S. Vera, I. Velilla, A. Mielgo, E. Gomez-Bengoa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8054.
85. (a) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1793; (b) D. Sanchez, D. Bastida, J. Bures, J. Isart, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2012**, 14, 536.
86. K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, J. Hayashi, *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 719.
87. J. Bures, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8822.
88. G. Talavera, E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4104.
89. J. Bures, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6741.
90. W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.
91. N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370; (b) S. Brandau, A. Landa, J. Franzen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4305.
92. B. List, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573.
93. P. Diner, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1983.
94. (a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, 316, 582; (b) H.-Y. Jang, J.-B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*

- 2007, 129, 7004; (c) H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 398.
95. J. M. Um, O. Gutierrez, F. Schoenebeck, K. N. Houk, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6001.
96. T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, 316, 582.
97. D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77.
98. H.-W. Shih, M. N. Vander Wal, R. L. Grange, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13600.
99. X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 516.
100. J. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, **1997**.
101. A. Wassermann, *J. Chem. Soc.* **1942**, 618.
102. M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.
103. Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1643.
104. E. M. Fleming, C. Quigley, I. Rozas, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 948.
105. M. Linder, T. Brinck, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1304.
106. Y.-K. Liu, H. Liu, W. Du, L. Yue, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9873.
107. C. Uyeda, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5062.
108. N. Lu, D. Chen, S. Mi, G. Zhang, H. Zhang, *Int. J. Quantum Chem.* **2011**, 111, 4206.
109. P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726–3748.
110. (a) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304–308; (b) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638–4660.
111. S. Mosse, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4361–4364.
112. S. Sulzer-Mosse, A. Alexakis, J. Mareda, G. Bollot, G. Bernardinelli, Y. Filinchuk, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3204–3220.
113. Q. Zhu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4803–4806.
114. Q. Zhu, Y. X. Lu, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2235–2237.
115. A. Landa, M. Maestro, C. Masdeu, A. Puente, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1562–1565.
116. Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4722–4724 46.

117. Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212–4215.
118. G.-L. Zhao, Y. Xu, H. Sunden, L. Eriksson, M. Sayah, A. Cordova, *Chem. Commun.* **2007**, 734–735.
119. S. Sulzer-Mosse, M. Tissot, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3749–3752.
120. G. L. Zhao, J. Vesely, J. L. Sun, K. E. Christensen, C. Bonneau, A. Cordova, *Adv. Syn. Cat.* **2008**, 350, 657–661.
121. L. Albrecht, B. Richter, H. Krawczyk, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8337–8343.
122. J. Wang, F. Yu, X. Zhang, D. Ma, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2561–2564.
123. J. Wang, A. Ma, D. Ma, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5425–5428.
124. S. Zhu, Y. Wang, D. Ma, *Adv. Syn. Cat.* **2009**, 351, 2563–2566.
125. (a) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1790; (b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5656.
126. H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Brase, *Chem. Commun.* **2003**, 2448.
127. N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6254.
128. M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3520.
129. N. S. Chowdari, C. F. Barbas, III, *Org. Lett.* **2005**, 7, 867.
130. T. Mukaiyama, K. Ogata, I. Sato and Y. Hayashi, *Chem. – Eur. J.*, **2014**, 20, 13583–13588.
131. H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304.
132. (a) C. Najera, J. M. Sansano, *Monatsh. Chem.* **2011**, 142, 659; (b) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6784; (c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235; (d) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484.
133. (a) F. Shi, G. Xing, W. Tan, R. Zhu, S. Tu, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1482; (b) Z. He, T. Liu, H. Tao, C. Wang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6230; (c) J. Hernandez-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8854; (d) Q. Li, Z. Xue, H. Tao, C. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3650; (e) N. Fernandez, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badia, E. Reyes, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12313; C. Zhang, S. Yu, X. Hu, D. Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5542.
134. (a) M. I. Calaza, C. Cativiela, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3427; (b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

135. (a) S. Bhowmick, S. S. Kunte, K. C. Bhowmick, *RSC Adv*, **2014**, 4, 24311–24315; (b) K. Chakrabarty, A. Ghosh, A. Basak, G. K. Das, *Comput. Theor. Chem*, **2015**, 1062, 11–23.
136. E. Scholz, *Karl Fischer Titration*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1984.
137. P. Jovanović, J. Randjelović, B. Ivković, C. Suteu, Z. Tokić Vujošević, V. Savić, *J. Serb. Chem. Soc.* **2014**, 79, 767-778.
138. Q. Zhu, L. Chenga, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2008**, 6315-6317.
139. D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, Michael Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 425.
140. (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648; (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785; (c) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200; (d) F. Weigend, R. Alhrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297.
141. Bogevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang and K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int.Ed.* **2002**, 41, 1790-1793.
142. (a) K. R. Jegannathan, P. H. Nielsen, *J. Cleaner Product.* **2013**, 42, 228-240; (b) A. J. J. Straathof, S. Panke, A. Schmid, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, 13, 548-556.
143. B. M. Nestl, B. A. Nebel, B Hauer, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, 15, 187-193.
144. C. P. Whitman, *Arch. Biochem. Biophys*, **2002**, 402, 1-13.
145. S. Harayama, M. Rekik, K. L. Ngai, L. N. Ornston, *J. Bacteriol*, **1989**, 171, 6251-6258.
146. E. Zandvoort, E. M. Geertsema, B. J. Baas, W. J. Quax, G. J. Poelarends, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1240-1243.
147. E. Zandvoort, E. M. Geertsema, B. J. Baas, W. J. Quax, G. J. Poelarends, *Chembiochem*, **2012**, 13, 1869-1873.
148. E. Zandvoort, E. M. Geertsema, W. J. Quax, G. J. Poelarends, *Chembiochem*, **2012**, 13, 1274-1277.
149. D. Munoz Solano, P. Hoyos, M. J. Hernaiz, A. R. Alcantara, J. M. Sanchez-Montero, *Bioresource Technol.* **2013**, 115, 196-207.
150. N. Milhazes, R. Calheiros, M. P. M. Marques, J. Garrido, M. N. D. S. Cordeiro, C. Rodrigues, S. Quinteira, C. Novais, L. Peixe, F. Borges, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4078-4088.
151. (a) P. Kotrusz, S. Toma, H. G. Schmalz, A. Adler, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1577-1583; (b) Y. Wang, P. Li, X. Liang, T. Y. Zhang, J. Ye, *Chem. Comm.* **2008**, 1232–1234.

152. K. L. Xu, Z. Guan, Y. H. He, *J. Molec. Catal. B: Enzymatic*, **2011**, 71, 108-112.
153. A. Illanes, A. Cauerrhff, L. Wilson, G. R. Castro, *Biores. Technol*, **2012**, 115, 48-57.
154. P. Y. Kim, D. J. Pollard, J. M. Woodley, *Biotechnol. Prog*, **2007**, 23, 74-82.
155. (a) C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S. Vera *Angew. Chem. Int. Ed*, **2007**, 46, 8431-8435; (b) X. F. Yang, C. H. Ding, X. H. Li, J. Q. Huang, X. L. Hou, L. X. Dai, P. J. Wang, *J. Org. Che*, **2012**, 77, 8980–8985
156. T. Narančić, J. Radivojević, P. Jovanović, Dj. Francuski, M. Bigović, V. Maslak, V. Savić, B. Vasiljević, K. E. O'Connor, J. Nikodinović-Runić, *Bioresource Technology* **2013**, 142, 462-468.
157. C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gomez-Bengoa, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2006**, 45, 5984-5987.
158. T. Ishige, K. Honda, S. Shimizu, *Curr. Opin. Chem. Biol*, **2005**, 9, 174-180.
159. R. M. Czerwinski, W. H. Johnson, C. P. Whitman, T. K. Harris, C. Abeygunawardana, A. Mildvan, *Biochemistry*, **1997**, 36, 14551–14560; (b) T. K. Harris, R. M. Czerwinski, W. H. Johnson, P. M. Legler, C. Abeygunawardana, M. A. Massiah, J. T. Stivers, C. P. Whitman, A. S. Mildvan, *Biochemistry*, **1999**, 38, 12343–12357; (c) J. T. Stivers, C. Abeygunawardana, A. S. Mildvan, G. Hajipour, C. P. Whitman, L. H. Chen, *Biochemistry*, **1996**, 35, 803-813.
160. H. Poddar, M. Rahimi, E. M. Geertsema, A. W. H. Thunnissen, G. J. Poelarends, *ChemBioChem*, **2015**, 16, 738.
161. A. B. Taylor, R. M. Czerwinski, J. W. Johnson, C. P. Whitman, M. L. Hackert, *Biochemistry*, **1998**, 37, 14692–14700.
162. P. Jovanović, S. Jeremić, L. Djokić, V. Savić, J. Radivojević, V. Maslak, B. Ivković, B. Vasiljević, J. Nikodinović-Runić, *Enzyme and Microbial Technology*, **2014**, 60, 16-23.
163. (a) H. Simon, J. Bader, H. Gunther, S. Neumann, J. Thanos, *Angew Chem Int Ed*, **1985**, 24, 539–43; (b) H. Toogood, J. Gardiner, N. Scrutton, *ChemCatChem*, **2010**, 2, 892–914.
164. (a) B. Adalbjornsson, H. Toogood, A. Fryszkowska, C. Pudney, T. Jowitt, D. Leys, *ChemBioChem* **2010**, 11, 197–207; (b) R. Williams, N. Bruce, *Microbiology*, **2002**, 148, 1607–14; (c) C. Winkler, G. Tasnadia, D. Clay, M. Hall, K. Faber, *J Biotechnol*, **2012**, 162, 381–389.
165. E. Burda, T. Reb, T. Winkler, C. Giese, X. Kostrov, T. Huber, *Angew Chem Int Ed*, **2013**,

- 52, 9323–9326.
166. C. Huang, H. Lin, X. Yang, *J Ind Microbiol Biotechnol*, **2012**, 39, 383–399.
167. (a) YJ. Jeong, CH. An, SG. Woo, HJ. Jeong, Y-M. Kim, S-J. Park, *Enzyme Microb Technol*, **2014**, 54, 8–14; (b) S-I. Ryu, S-B. Lee, *Enzyme Microb Technol*, **2013**, 53, 359–363.
168. (a) C. Palomo, J. Aizpurua, F. Cossio, J. Garcia, M. Lopez, M. Oiarbide, *J Org Chem*, **1990**, 55, 2070–8; (b) B. Ranu, R. Chakraborty, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5317–5322.
169. Q. Nguyen, J. Kim, T. Kim, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 6513–6516.
170. H. Toogood, A. Fryszkowska, V. Hare, K. Fisher, A. Roujeinikova, D. Leys, *Adv Synth Catal*, **2008**, 350, 2789–803.
171. Y. Kawai, Y. Inaba, N. Tokitoh, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, 12, 309–318.
172. A. Fryszkowska, K. Fisher, J. Gardiner, G. Stephens, *J Org Chem*, **2008**, 73, 4295–8.
173. K. Sakai, A. Nakazawa, K. Kondo, H. Ohta, *Biol Chem*, **1985**, 49, 2331–5.
174. A. Fryszkowska, H. Toogood, M. Sakuma, G. Stephens, J. Gardiner, N. Scrutton, *Catal Sci Technol*, **2011**, 1, 948–57.
175. N. Mueller, C. Stueckler, B. Hauer, N. Baudendistel, H. Housden, N. Bruce, *Adv Synth Catal*, **2010**, 352, 387–94.
176. N. Oberleitner, C. Peters, J. Muschiol, M. Kadow, S. Sab, T. Bayer, *ChemCatChem*, **2013**, 5, 3524–8.
177. Y. Yanto, H. Yu, M. Hall, A. Bommarius, *Chem Commun*, **2010**, 46, 8809–11.
178. (a) S. Narayanaperumal, D. G. Rivera, R. C. Silva, M. W. Paixão, *ChemCatChem*, **2013**, 5, 2756–2773; (b) Y. Xi, X. Shi, *Chem. Commu*, **2013**, 49, 8583.
179. (a) W. Li, D. Huang, Y. Lv, *Org. Biomol. Che*, **2013**, 11, 7497; (b) A. Sengupta, R. B. Sunoj, *J. Org. Chem*, **2012**, 77, 10525–10536; (c) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc*, **2006**, 128 (40), 13151–13160.
180. A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2005**, 44, 7466.
181. (a) K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem*, **2012**, 5919–5927; (b) Z. Zhang, Z. Bao, H. Xing, *Org. Biomol. Chem*, **2014**, 12, 3151.
182. K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta*, **2011**, 94, 719–745.
183. P. Jovanović, M. Petković, B. Ivković, V. Savić, *Tetrahedron Asymmetry*, **2016**, 27, 990.

184. P. Jovanović, M. Petković, M. Simić, B. Ivković, V. Savić, *Org. Biomol. Chem*, **2016**, *14*, 6712.
185. (a) S. Fotaras, C. G. Kokotos, E. Tsandi, G. Kokotos, *Eur. J. Org. Chem*, **2011**, 1310–1317; (b) Z. Zhang, K. M. Lippert, H. Hausmann, M. Kotke, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9764–9776; (c) L. Liu, B. Wang, Y. Zhu, W. Chang, J. Li, *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, *24*, 533–542; (d) L. Hong, W. Sun, D. Yang, G. Li and R. Wang, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 4006–4123.
186. (a) G. Jalsovszky, S. Holly, I. Klebovich, L. Vereczkey, E. Tóth, *J. Mol. Struct.*, **1986**, *143*, 533–536; (b) L. C. Dias, M. A. B. Ferreira, C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A*, **2008**, *112*, 232–237.
187. K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919–5927.
188. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *A. J. Org. Chem*, **1978**, *43*, 2923.
189. W. L. Armarego, C. L. Chai, *In Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)*.
190. J. Luo, X. Zhang, J. Zhang, *ACS Catalysis*, **2015**, *5*, 2250–2254.
191. Y. Wang, P. Li, X. Liang, T. Zhang, J. Ye, *Chem. Commun*, **2008**, 1232–1234.
192. C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, *Angew Chem Int Ed*, **2007**, *46*, 8431–8435.
193. Y. Qiao, J. He, B. Ni, A. D. Headley, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2849–2853.
194. V. Jullian, J. C. Quirion, H. P. Husson, *Synthesis*, **1997**, 1091–1097.
195. Y. Uozumi, T. Suzuka, *J Org Chem*, **2006**, *71*, 8644–6.
196. J. Xiang, E. X. Sun, C. X. Lian, W. C. Yuan, J. Zhu, Q. Wang, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 4609–20.
197. L. Munoz, *Org Biomol Chem*, **2011**, *9*, 8171–7.
198. G. Liu, X. Liu, Z. Cai, G. Jiao, G. Xu, W. Tang, *Angew Chem Int Ed*, **2013**, *52*, 4235–8.
199. M. Leese, F. Jourdan, W. Dohle, MR. Kimberley, M. Thomas, R. Bai, *ACS Med Chem Lett*, **2012**, *3*, 5–9.
200. Y. Kawai, Y. Inaba, N. Tokitoh, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 309–18.
201. A. Katritzky, G. De Ville, R. Patel, *Tetrahedron*, **1981**, *9*, 25–30.



## 6. BIOGRAFIJA

Predrag Jovanović rođen je 23.02.1985. godine u Užicu, gde je završio osnovnu i srednju medicinsku školu. Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 2004. godine. Diplomirao je 2008. godine sa prosečnom ocenom 8.87 (na studijskoj grupi za zaštitu životne sredine). Posедуje diplomu Hemijskog fakulteta za najboljeg studenta koji je diplomirao na studijskoj grupi u školskoj 2007/08. Kao i Internacionalnu nagradu Solun 15.11.2007. Treća nagrada za visoke performanse na studijama, u konkurenciji studenata hemije u Srbiji.

Od februara 2010. godine zaposlen je na Katedri za organsku hemiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Предраг Јовановић

Број индекса 29/2016

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**„Пиролидински деривати у органокаталитичким трансформацијама“**

---

---

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

**Потпис аутора**

У Београду, 06.02.2017.

---

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора \_\_\_\_\_ **Предраг Јовановић** \_\_\_\_\_

Број индекса \_\_\_\_\_ **29/2016** \_\_\_\_\_

Студијски програм \_\_\_\_\_ доктор хемијских наука \_\_\_\_\_

Наслов рада „**Пиролидински деривати у органокаталитичким трансформацијама**“

Ментори: **Др Владимир Савић**, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у Београду и **др Веле Тешевић**, ванредни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, \_\_\_\_\_ **06.02.2017.** \_\_\_\_\_

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**„Пиролидински деривати у органокаталитичким трансформацијама“**

---

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, \_\_\_\_\_ 06.02.2017. \_\_\_\_\_