



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Марко С. Пешић

**СИНТЕЗА НОВИХ ДЕРИВАТА ПИРОЛИДИНА  
[3+2] ЦИКЛОАДИЦИОНИМ РЕАКЦИЈАМА  
МАЈКЛОВИХ АКЦЕПТОРА**

докторска дисертација

Крагујевац, 2021.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

FACULTY OF SCIENCE

Marko S. Pešić

**SYNTHESIS OF NEW PYRROLIDINE DERIVATIVES  
VIA [3+2] CYCLOADDITIONS OF MICHAEL  
ACCEPTORS**

doctoral dissertation

Kragujevac, 2021.

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b>Аутор</b>	
Име и презиме: <b>Марко С. Пешић</b>	
Датум и место рођења: 04.05.1989. године, Врање (Србија)	
Садашње запослење: Истраживач-сарадник, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу	
<b>Докторска дисертација</b>	
Наслов: <b>Синтеза нових деривата пиролидина [3+2] циклоадиционим реакцијама Мајклових акцептора</b>	
Број страница: 96	
Број слика: 37, број схема: 25, број табела: 7	
Број библиографских података: 101	
Установа и место где је рад израђен: Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу	
Научна област (УДК): Хемија (54), Органска хемија (547)	
Ментор: <b>др Иван Дамљановић</b> , доцент, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу	
<b>Оцена и одбрана</b>	
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-01-277/11, 10.04.2019. године	
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none"><li>1. др Милан Јоксовић, редовни професор, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област: органска хемија, председник комисије</li><li>2. др Иван Дамљановић, доцент, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област: органска хемија и настава хемије, члан комисије и предложени ментор</li><li>3. др Данијела Илић Коматина, ванредни професор, Факултет техничких наука у Косовској Митровици, Универзитет у Приштини, ужа научна област: органска хемија и биохемија, члан комисије</li></ol>	
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none"><li>1. др Милан Јоксовић, редовни професор, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област: органска хемија, председник комисије</li><li>2. др Данијела Илић Коматина, ванредни професор, Факултет техничких наука у Косовској Митровици, Универзитет у Приштини, ужа научна област: органска хемија и биохемија, члан комисије</li><li>3. др Биљана Шмит, виши научни сарадник, Институт за информационе технологије Крагујевац, Универзитет у Крагујевцу, научна област: хемија, члан комисије</li></ol>	
Датум одбране дисертације: 2021. година	

## **ЗАХВАЛНИЦА**

*Ова докторска дисертација је израђена на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, у групи др Ивана Дамљановића, доцента Природно-математичког факултета, који је и ментор рада и коме дугујем велику захвалност на указаној помоћи, као и на смерницама и добром руковођењу у изради ове дисертације. Захваљујем се и колегиницама из лабораторије Јовани, Анки, Драгани и Александри на топлој добродошлицы и одличној сарадњи коју смо имали, као и свим радницима и пријатељима са Института за хемију.*

*Захвалност дугујем и члановима комисије др Милану Јоксовићу, редовном професору Природно-математичког факултета у Крагујевцу, др Данијели Илић Коматини, ванредном професору Факултета техничких наука у Косовској Митровици и др Биљани Шмит, вишем научном сараднику Института за информационе технологије Крагујевац за време које су издвојили и сугестије које су дали приликом писања ове дисертације. Захваљујем се и научним саветницима Института за нуклеарне науке „Винча“ др Горану Богдановићу и др Слађани Новаковић на одрађеним кристалографским анализама и тумачењу добијених резултата.*

*На крају, али свакако најбитније, посебну захвалност дугујем својим родитељима Виолети и Срђану, брату Душану, члановима шире породице и свим својим пријатељима. Они су најбоље знали колико је подршке, разумевања, стрпљења и одрицања било потребно да би ова дисертација угледала светлост дана. Неизмерно сам вам захвалан што сте били уз мене све време, желим вам свима добро здравље и срећу.*

*Марко Пешић*

## АПСТРАКТ

У оквиру ове докторске дисертације спроведена је синтеза три серије нових, структурно сличних деривата пиролидина. Синтеза је изведена [3+2] циклоадиционим реакцијама, односно 1,3-диполарном циклоадицијом, уз посебан осврт на диверзитет диполарофила који спадају у ред Michael-ових (Мајклових) акцептора. Реакција је извођена под благим реакционим условима, док је приносе диктирала волуминозност реактаната.

Све добијене производе је могуће поделити у две велике групе: једну у којој су деривати пиролидина који у свом саставу не садрже фeroценско језгро и другу где су продукти са фeroценом. Изведена је спектроскопска карактеризација свих производа. Продукти без фeroценске јединице су послужили за испитивање реакционих услова, механизма реакције и изомеризационог процеса, уз коментарисање теоријски добијених вредности разлика у слободним енергијама дијастереоизомерних производа. Оптимизација реакционих услова је подразумевала испитивање различитих база, катализатора и растварача, као и времена трајања реакције.

Производи који садрже фeroценску јединицу су подвргнути даљем испитивању електрохемијских особина, користећи технике цикличне волтаметрије и диференцијалне пулсне волтаметрије. Осим основне процене електрохемијског потенцијала производа, овим техникама је спроведено и прелиминарно истраживање биолошке активности продуката на основу њиховог афинитета према молекулу ДНК. На основу параметара добијених волтаметријским техникама, израчунате су константе везивања и одређен доминантни тип интеракција производа и ДНК. Извршена је и молекуларна докинг анализа одређених производа у молекул ДНК, а код ове серије производа било је могуће структуру и конформацију одабраних једињења потврдити дифракцијом X-зрака на монокристалима.

### КЉУЧНЕ РЕЧИ:

пиролидин, [3+2] диполарна циклоадиција, 1,3-диполарна циклоадиција, Michael-ови (Мајклови) акцептори, азометин-илиди, циклична волтаметрија, диференцијална пулсна волтаметрија, интеракције са ДНК, молекуларна докинг анализа, кристалографија

## **ABSTRACT**

Within this doctoral dissertation, the synthesis of three series of new, structurally similar pyrrolidine derivatives has been achieved. The synthesis was performed via [3+2] cycloadditions (1,3-dipolar cycloaddition), with reference to the diversity of dipolarophiles which belong to the class of Michael acceptors. The reaction was conducted under mild conditions, while the yields were depended upon the volume of the reactants.

All obtained products can be divided into two large groups: one in which pyrrolidine derivatives do not contain ferrocene core, and the other where products have ferrocene in their structure. Spectroscopic characterization of all products was performed. Products without ferrocene unit were used to examine the reaction conditions, reaction mechanism and isomerization process, with respect to the theoretically obtained values of differences in free energy of diastereoisomeric products. The optimization of the reaction conditions involved the investigation of different bases, catalysts and solvents, as well as the time required to conduct the reaction.

Pyrrolidine derivatives containing a ferrocene unit were subjected to further investigation of electrochemical properties, using cyclic voltammetry and differential pulse voltammetry. In addition to the basic assessment of the electrochemical potential of products, these techniques were used to provide a preliminary study of the biological activity of products concerning their affinity for the DNA molecule. The binding constants and the dominant type of product-DNA interactions were determined using the parameters obtained by voltammetric techniques. The selected products were docked into DNA molecule and subjected to the single-crystal X-ray diffraction analysis.

### **KEY WORDS:**

pyrrolidine, [3+2] dipolar cycloaddition, 1,3-dipolar cycloaddition, Michael acceptors, azomethine ylides, cyclic voltammetry, differential pulse voltammetry, DNA-binding study, molecular docking, crystallography

## САДРЖАЈ

1. Увод	1
2. Општи део	4
2.1. Перицикличне реакције	5
2.1.1. Класификација и карактеристике циклоадиционих реакција	6
2.2. 1,3-Диполарна циклоадиција	10
2.3. Стерео- и региохемија циклоадиција	13
2.4. Механизам циклоадиционих реакција	17
2.4.1. Теорија граничних орбитала	19
2.4.2. Теорија корелационих дијаграма и Woodward-Hoffmann-ова правила	20
2.4.3. Теорија ароматичног прелазног стања	22
2.5. Класификација Michael-ових (Мајклових) акцептора	22
2.6. Значај пиридинских деривата	27
3. Наши радови	29
3.1. Синтеза деривата пиридина употребом алифатичних и ароматичних Michael-ових (Мајклових) акцептора	30
3.1.1. Синтеза, оптимизација услова и карактеризација продуката	30
3.1.2. Механизам реакције и изомеризациони процес	38
3.2. Синтеза деривата пиридина употребом Michael-ових (Мајклових) акцептора са фeroценским језгром	42
3.2.1. Синтеза и карактеризација продуката	42
3.2.2. Електрохемијска карактеризација производа	51
3.2.3. Електрохемијско испитивање интеракција производа са ДНК	54
3.2.4. Молекуларна докинг анализа	60
4. Експериментални део	62
4.1. Опште информације	63
4.2. Опште процедуре	64
4.2.1. Синтеза $\alpha$ -имино-естара	64
4.2.2. Синтеза ароматичних винил-кетона	65
4.2.3. Синтеза акрилоил-фероцена	65
4.2.4. Синтеза фeroценских енона	65
4.2.5. [3+2] Циклоадиционе реакције	66
4.3. Спектрална карактеризација	66
5. Закључак	82
6. Литература	85
7. Прилог	91

## ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА КОРИШЋЕНИХ У ТЕКСТУ

Ag/AgCl	Сребро/среброхлоридна електрода
Ar	Арил-група
B	База
Binap	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Ср	Циклопентадиенилни
СТ DNA	ДНК изолован из тимуса домаћег говечета (енг. Calf Thymus)
CV	Циклична волтаметрија
DBU	1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DFT	Теорија функционала густине (енг. Density Functional Theory)
DMF	Диметилформаид
DMSO	Диметил-сулфоксид
ДНК	Дезоксирибонуклеинска киселина
DPV	Диференцијална пулсна волтаметрија
Fc	Фероцен
FMO	Теорија граничних орбитала (енг. Frontier Molecular Orbital Theory)
GC	Стакласти угљеник (енг. Glassy Carbon)
НОМО	Највиша попуњена молекулска орбитала (енг. Highest Occupied Molecular Orbital)
IR	Инфрацрвена спектроскопија (енг. Infrared spectroscopy)
L	Лиганд
LUMO	Најнижа непопуњена молекулска орбитала (енг. Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
MS	Молекулска сита (енг. Molecular sieves)
NMR	Нуклеарна магнетна резонанција
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PBS	Фосфатни пуфер (енг. Phosphate-Buffered Saline)
PDB	База протеинских структура (енг. Protein Data Bank)
R <sub>f</sub>	Ретенциони фактор
Py	Пиридин



rt	Собна температура
TFA	Трифлуорсирћетна киселина
TLC	Танкослојна хроматографија (енг. Thin Layer Chromatography)
TMS	Тетраметилсилан
UV	Ултраљубичасто зрачење
v/v	Запремински однос
VIS	Зрачење из видљиве области
X-ray	Рендгенско зрачење

## **1. Увод**

Huisgen-ова (Хјузгенова) реакција, [3+2] диполарна циклоадиција или 1,3-диполарна циклоадиција [1-3] припада огромној групи перицикличних реакција које се одвијају између диполарофила и 1,3-дипола. Као диполарофили се често понашају олефинске врсте које за један  $sp^2$ -хибридизовани атом имају везану електрон-акцепторску групу. Оваква једињења се називају још и Michael-овим (Мајкловим) акцепторима, будући да лако подлежу адицији нуклеофила. Са друге стране, не тако велики број молекула се понаша као 1,3-дипол, односно као врсте које могу да стабилизују и позитивну и негативну шаржу на центрима који су раздвојени једним атомом, било да је он угљеник или хетероатом. Истраживања која су ушла у оквир ове докторске дисертације су усмерена ка синтези супституисаних пиролидина реакцијом између азометин-илида (који се понашају као диполи) и различитих Michael-ових (Мајклових) акцептора [4]. Поменути хетероциклични системи представљају чест структурни фрагмент у биолошки активним једињењима. Између осталог, деривати пиролидина су проучавани као антитуморски [5], антибактеријски [6-8] и антиинфламаторни [9-10] агенси, али и као органокатализатори и лиганди у реакцијама асиметричне нуклеофилне адиције [11-14].

Спроведена истраживања базирана су на реакцији Michael-ових (Мајклових) акцептора са азометин-илидима добијеним реакцијом кондензације алдехида и естара природних аминокиселина. Диполарофили који су коришћени представљају слабо испитане супstrate, нарочито у реакцијама диполарне циклоадиције. План је био осмишљен тако да се у првој фази испитивања оптимизују благи услови за успешно извођење реакције и потом поспешена ефикасност. Даља истраживања у оквиру ове дисертације су била усмерена ка испитивању диверзитета саме реакције у смислу њене примене на различитим олефинима активираним електрон-акцепторским групама. Ове реакције су омогућиле синтезу нових деривата који би могли да показују извесну биолошку и/или каталитичку активност. Као финални део дисертације одрађена је процена биолошке активности новодобијених једињења електрохемијском карактеризацијом, испитивањем афинитета ка молекулу ДНК, као и *in silico* експериментима.

*Општи део* ове дисертације написан је услед неспорне важности циклоадиционих реакција у синтези деривата пиролидина и константне тежње за бољим разумевањем самог механизма реакције. У овом одељку су примарно описани појам и подела перицикличних реакција, затим је више пажње усмерено на диполарну циклоадицију. Представљен је механизам одвијања 1,3-диполарне циклоадиције, уз посебан осврт на регио- и стереоселективност реакције, као и механистичких теорија које доприносе бољем разумевању реакционог тока. На крају поглавља пажња је посвећена класификацији диполарофилних врста (Michael-ових (Мајклових) акцептора) и диверзитету реакционих партнера, а дат је и кратак преглед практичне примене пиролидинских деривата.

Резултати истраживања спроведених у оквиру ове докторске дисертације описани су у одељку *Наши радови*. Подељени су на две велике целине: синтезу деривата пиролидина без фероценског језгра и синтезу деривата са фероценском јединицом у свом саставу. У првом делу овог поглавља детаљно је описана оптимизација реакционих услова и могућ механизам по коме се одвија циклоадициона реакција, уз посебан осврт на кључне тачке у карактеризацији продукта и изомеризациони процес.

Један део синтетисаних деривата пиролидина садржи фeroценско језгро у свом саставу, што је усмерило посебну пажњу на ова једињења и омогућило примену техника подесних за анализе својстава узрокованих његовим присуством. Производи са фeroценом су лако кристалисали, те је било могуће њихову структуру потврдити дифракцијом X-зрака на монокристалима. У циљу детаљне анализе просторног распореда супституената на пиролидинском прстену, за одабране примере одрађена је дводимензионална нуклеарно-магнетно резонантна спектроскопија (2D NMR, NOESY експерименти). Такође, урађена је електрохемијска карактеризација свих фeroценских производа волтаметријским методама (цикличном волтаметријом и диференцијалном пулсном волтаметријом). Поред мерења електрохемијског потенцијала, волтаметријске технике су омогућиле и прелиминарну процену биолошке активности продуката са фeroценским језгром, испитивањем афинитета производа ка молекулу ДНК. Прорачун изведен на основу експерименталних података је указао на интензитет и врсту интеракција коју новосинтетисана једињења остварују са молекулом ДНК. Ради бољег разумевања и графичког приказа потенцијалних везивних места, додатно је извршена *in silico* оптимизација геометрије продуката и њихово доковање у молекул ДНК, што је такође приказано у делу *Наши радови*.

У *Експерименталном делу* дисертације приказане су опште напомене о хемикалијама, апаратима и софтверу коришћеним у изради ове докторске дисертације. Наведени су и детаљни протоколи по којима су синтетисани сви прекурсори, интермедијери и финални производи. Структуре свих новосинтетисаних једињења су потврђене инфрацрвеном спектроскопијом (IR) и једнодимензионалном нуклеарно-магнетно резонантном спектроскопијом ( $^1\text{H}$  NMR и  $^{13}\text{C}$  NMR), а физички и спектрални подаци на основу којих је утврђена структура једињења дати су у овом одељку.

На самом крају дисертације налази се *Прилог* са сепаратима радова који су објављени у водећим међународним часописима, а спадају у оквир теме дисертације.

## **2. Општи део**

## 2.1. Перицикличне реакције

Све органске реакције се могу поделити у три групе у односу на начин кретања електрона приликом одвијања саме реакције: јонске, радикалске и перицикличне. Јонске реакције подразумевају кретање електронског пара у једном смеру у циљу настајања нове везе. Уколико је реакција бимолекулска, разликујемо нуклеофил (врсту која даје електроне за нову везу) и електрофил (врсту која прима електроне). Радикалске реакције укључују кретање појединачних електрона и могу бити реакције кидања или грађења веза. У грађењу нове везе учествује по један електрон са сваког реактанта [15-17].

Перицикличне реакције представљају трећу класу органских реакција. Одвијају се преко цикличног прелазног стања у коме се све везе кидају и настају истовремено, без формирања интермедијера. Кретање електрона није прецизно дефинисано, те се може представити и у смеру казаљке на сату и у контра смеру. Последично, није могуће тачно утврдити који електрони реакционих компоненти учествују у формирању одређених веза [15,16]. Најпознатији пример перицикличних реакција је свакако Diels-Alder-ова реакција (схема 2.1).

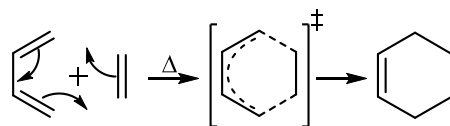


Схема 2.1. Општи пример Diels-Alder-ове реакције [15,16]

Подела перицикличних реакција зависи од критеријума у односу на које се врши. По Fleming-у [15], постоје четири велике групе перицикличних реакција: циклоадиције (далеко највећа група), електроцикличне реакције, сигматропна премештања и реакције трансфера група. Данас се као засебне подгрупе (мада врло сличне већ наведеним) издвајају и хелетропне и Alder-ове „ен“ реакције (Alder „ene“, Alder-ene). Све перицикличне реакције се генерално одвијају без употребе класичних катализатора (нпр. Lewis-ових киселина), а побуђивање реактаната се одвија термички или фотохемијски. У зависности од извора енергије разликује се и стереохемијски исход реакције. Грубо дефинисано правило каже да су из основног стања дозвољене све реакције где је укупан број електрона који учествују у реакцији  $4n+2$ , односно  $4n$  код фотохемијске активације реактаната. Заједничка карактеристика перицикличних реакција је висок ниво стереоселективности, као и ниска вредност енергије активације и занемарљив утицај растварача. Опште гледано, реч је о новијим реакцијама чији опис и примена датирају из друге половине двадесетог века [15-17].

Циклоадиционе реакције подразумевају формирање две нове  $\sigma$ -везе између реактаната, интер- или интрамолекулски, на рачун  $\pi$ -електрона. Циклоадицијама припада и најпознатија перициклична реакција – Diels-Alder-ова реакција (схема 2.1). Друга по заступљености класа међу циклоадицијама је 1,3-диполарна

циклоадиција. Циклоадиционим реакцијама се могу сматрати и хелетропне реакције, мада се данас често наводе као засебна класа пероцикличних реакција. Хелетропне реакције подразумевају формирање две нове  $\sigma$ -везе на истом атому. Општи пример хелетропне реакције са сумпор-диоксидом дат је на схеми 2.2, а у синтези се често употребљава и хелетропна реакција инсерције карбена на двоструку везу [15,17,18].

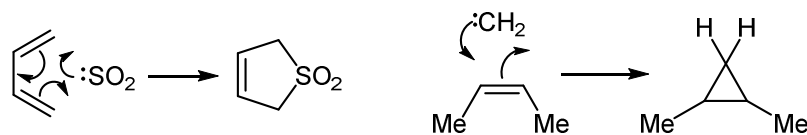


Схема 2.2. Примери хелетропне реакције (лево) и инсерције карбена (десно) [15,18]

### 2.1.1. Класификација и карактеристике циклоадиционих реакција

Циклоадиционе реакције представљају данас широко примењивани поступак за брзу и лаку синтезу цикличних једињења, нарочито хетероцикала и њихових деривата, што их идентификује као најкорисније од свих пероцикличних реакција [15].

Прва систематизација циклоадиционих реакција среће се у радовима Huisgen-а шездесетих година прошлога века [1-3]. У овим радовима обрађена је дефиниција циклоадиције, механизам по коме се одвија, а систематизовани су и до тада познати учесници реакције. Обимна студија трајала је више деценија и довела до битних сазнања на пољу циклоадиција, те се може рећи да је поменута реакција с правом позната и под називом Huisgen-ова реакција.

У раним шездесетим годинама двадесетог века није се превише знало о начину на који се одиграва циклоадициона реакција, или на који начин се може поспешити. Примарна систематизација подразумевала је разграничење појма, односно уско дефинисање истог. По Huisgen-у [3], о циклоадицији говоримо када су испуњена следећа правила:

- Циклоадиција је реакција у којој, осим циклизације, долази и до повећања броја  $\sigma$ -веза
- Циклоадиције нису повезане са елиминацијом малих молекула или јона. Производ циклоадиције (циклоадукт) одговара суми компоненти које су учествовале у реакцији
- Циклоадиција не подразумева кидање  $\sigma$ -веза
- Циклоадиције могу бити и интрамолекулске уколико један молекул садржи све неопходне функционалне групе
- Када реакција подразумева учешће више од две компоненте, циклоадицијом се сматра само онај корак који доводи до затварања прстена

- Продукти циклоадиције не морају бити стабилни или изоловани, већ се реакција може одиграти и као интермедијерни корак.

Наведена правила поприлично добро и данас описују начин препознавања циклоадиционих реакција. У неким случајевима је лако распознати реакцију, док је за неке неопходно водити се горепоменутих правилима.

Иако валидна и данас, Huisgen-ова правила су доживела мале модификације у циљу прецизирања услова. Рецимо, данас се наглашава да се број  $\sigma$ -веза повећава на рачун  $\pi$ -веза, као и да је њихов број једнак и да износи два [15]. Такође, треба избегавати термин циклоадиција када је циклично само прелазно стање, већ те реакције треба називати „ен“-реакцијама, иако показују сличности са Diels-Alder-овом реакцијом [3].

Класификацију циклоадиционих реакција могуће је извршити по више основа. Примарна подела се односила на број нових  $\sigma$ -веза које настају у току процеса. По Huisgen-у, број нових  $\sigma$ -веза које настају при циклоадицијама је два у преко 90% случајева [3]. Процес идентификације реакција циклизације је отежан обзиром да оне могу бити и повратне и/или може доћи до преуређења молекула продукта, те се чини да циклоадукти имају само једну нову  $\sigma$ -везу иако су примарно настале две. Слично може варирати и број прстенова у полицикличним системима и погрешно указивати на одсуство циклоадиције.

Надаље се поделе могу вршити и на основу величине прстена који настаје или броја атома сваког реактанта који учествује у циклизацији. Наиме, циклоадиционе реакције се могу обележавати према положају атома на којима се реакција одиграва. Пример је 1,3-диполарна циклоадиција, где се адиција диполарофила врши у положајима 1 и 3 дипола (схема 2.3).

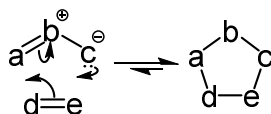


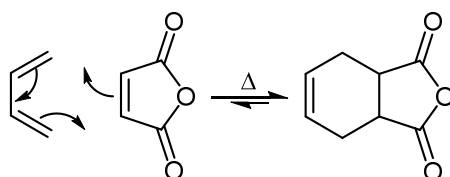
Схема 2.3. Општа формула 1,3-диполарне циклоадиције [1,2]

Други начин идентификације циклоадиција је према броју атома реактаната који учествују у реакцији. За реакцију на схеми 2.3 ознака по овом моделу би била [3+2]. Уколико се назначавача број електрона и симетријске карактеристике орбитала, исти систем би био  $[4_s+2_s]$ . Напоследку, симетријској класификацији орбитала 1,3-диполарне циклоадиције се може додати и класификација електрона, када запис изгледа  $[\pi^4_s + \pi^2_s]$  (опширније у следећем поглављу).

Функционалност [3+2] циклоадиционих реакција се огледа у лакоћи извођења и доступности, те представљају одличан начин за добијање петочланих хетероцикала. Посебно се истиче употребљивост реакције у асиметричној синтези одређених фармаколошки активних молекула, где је неопходан стереохемијски тачно дефинисан исход. 1,3-Диполарна циклоадиција може бити основна реакција мултикомпонентног система за добијање наизглед сложених продуката, поликондензованих једињења, као и малих супституисаних молекула [19-22].



На примеру Diels-Alder-ове реакције се могу добро размотрити услови за одигравање циклоадиционих реакција. На схеми 2.1 приказан је општи пример ове реакције, где су назначене само функционалне групе одговорне за одигравање циклоадиције. Реакциони партнери су диен и диенофил. У пракси, реакција наведена на схеми 2.1 је јако спора, те је неопходно поспешити је повећањем притиска и/или температуре. Применљив начин поспешивања реакције је и увођење група са електронским ефектима у неки од реакционих партнера, из разлога о којима ће речи бити даље и тексту. Најзаступљенији електрон-акцепторски супституенти су из класе карбонила, нитрила, нитро- или сулфонил-једињења и најчешће се могу наћи на диенофилу [15,17,23]. Сходно наведеном, реакција бутадиена и анхидрида малеинске киселине (схема 2.4) одвијаће се много брже и под блажим условима у односу на ону у којој учествује етен (схема 2.1).

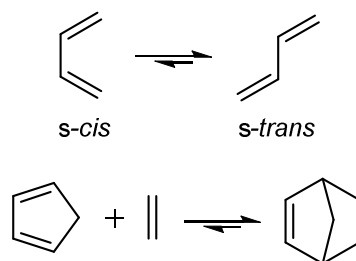


**Схема 2.4.** Циклоадициона реакција бутадиена и анхидрида малеинске киселине

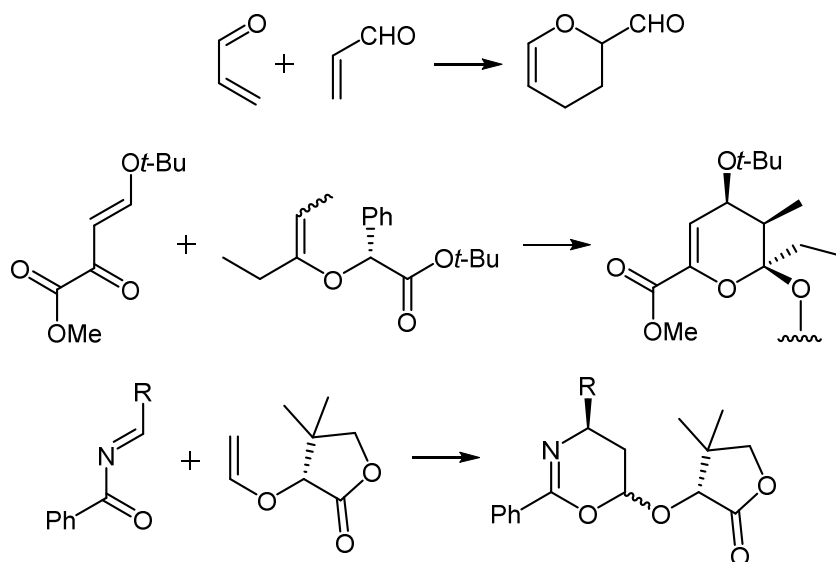
Потребно је нагласити да две карбонилне групе диенофила не утичу на природу реакције, где главну улогу и даље имају три двоструке C=C везе чијим кретањем електрона се формира производ. Карбонилне групе су на периферији тог система и мењају само брзину реакције [15]. Сличан ефекат се постиже и увођењем супституената у молекул другог реактанта (диена). Најчешће се ради о електрон-донорским групама, међу којима се истичу алкил-, алкокси- и амино-групе.

Познато је да су циклични диени значајно реактивнији од ацикличних. Објашњење овог феномена налазимо у чињеници да је диен у циклоадицији реактиван искључиво из *s-cis* конформације (схема 2.5), јер су само тако орбитале са крајева  $\pi$ -система доступне за интеракцију са диенофилом. Код ацикличних диенофила фаворизована је *s-trans* конформација, услед нижег садржаја укупне енергије (схема 2.5). Мали прстенови (нпр. циклопентадиен) не могу имати *s-trans* конформацију, јер напон у прстену не дозвољава такво стање. Код бутадиена у равнотежној смеси налази се мање од 1% молекула у реактивној *s-cis* конформацији [15,24], док је код цикличних молекула тај проценат 100% и нема потребе за додатним обезбеђивањем енергије неопходне за активацију диена превођењем из једног конформера у други.

Циклоадиционе реакције се могу одвијати и на системима који не садрже искључиво угљеникове атоме, већ и атоме кисеоника, азота или сумпора. Тада говоримо о хетеродиенима или хетеродиенофилима који учествују у хетероциклоадицији (схема 2.6) [15,25,26].

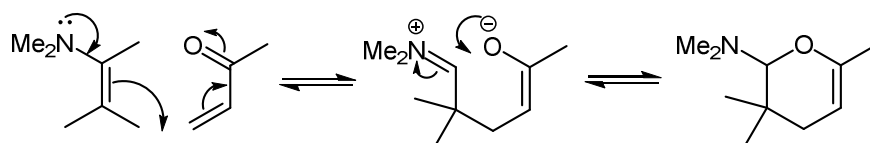


**Схема 2.5.** *S-cis* и *s-trans* конформери бутадиена (горе) и циклоадициона реакција циклобутадиена на етен (доле)



**Схема 2.6.** Примери хетероциклоадиције [15,25,26]

Напоследку ваља напоменути да је неопходан опрез у тумачењу циклоадиционих реакција. Није свака циклоадициона реакција уједно и перициклична. Перициклична је само онда када се одвија конзертованим механизмом. У литератури се данас могу наћи циклоадиционе реакције за које је потврђено да се одвијају јонским реакцијама, док је производ циклоадукт. Рецимо, енамини су довољно добри нуклеофили, те могу извршити напад на електрофилне алкане. Стога, за одвијање поменуте реакције није неопхоно постојање конзертованог механизма, већ се иста одвија у два корака (схема 2.7) [15].



**Схема 2.7.** Пример циклоадиционе реакције која није перициклична [15]

## 2.2. 1,3-Диполарна циклоадиција

1,3-Диполи могу учествовати у циклоадиционим реакцијама где имају улогу диена. По њима се подгрупа перцикличних реакција назива 1,3-диполарна циклоадиција и представља основну реакцију на којој је израђена ова докторска дисертација. Цифре 1 и 3 су локанти атома на којима се формално реакција одиграва. Општи реакциони принцип приказан је на схеми 2.3. Реакционе компоненте у овим примерима називају се дипол и диполарофил. 1,3-Диполи настају различитим комбинацијама атома угљеника, азота, кисеоника и сумпора, изоелектронски су алил-анјонима и имају конјуговани систем од 4 електрона смештен у три р-орбитале три атома који га формирају [15,23]. Могу садржати и супституенте различитих електронских особина, који утичу на стабилност молекула и његову реактивност. Неке диполе је неопходно генерисати *in situ* (нпр. илиде или имине) обзиром да су врло реактивни.

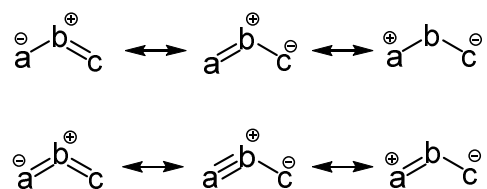


Схема 2.8. Канонски облици 1,3-дипола који учествују у реакцијама циклоадиције [1,15]

Анализом канонских облика дипола можемо закључити да оба краја молекула могу бити нуклеофилна и електрофилна, те да се без експерименталног испитивања не може са сигурношћу тврдити да је један крај нуклеофилнији од другог (схема 2.8). 1,3-Дипол је увек амбивалентна компонента у реакцији, што резултује појавом и електрофилног и нуклеофилног карактера у положајима 1 и 3, или чак бирадикалским распоредом електрона. Из поменутог произилази да могу настати различити продукти реакције у зависности од расподеле електронске густине. Приближно равномерна расподела електронске густине у диполу доводи до размене или компензације шаржи, што знатно отежава прецизну идентификацију нуклеофилног и/или електрофилног центра [2,23].

Циклоадиционе реакције које воде ка настанку петочланих прстенова не могу се одиграти са стандардним октетним распоредом електрона реактаната без формалног наелектрисања (схема 2.9). По овом принципу, компонента која је носилац раздвојених шаржи назива се 1,3-дипол. Друга компонента у реакцији назива се диполарофил и најчешће представља незасићено конјуговано једињење.

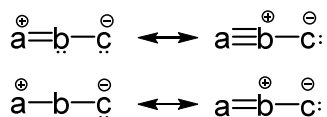


Схема 2.9. Секстетне (лево) и октетне (десно) структуре дипола [1]

Распоред валентних електрона 1,3-дипола може бити такав да формира секстет у валентној љусци једног од атома система, док је носилац негативног наелектрисања лоциран на другом крају реагујуће компоненте. 1,3-Дипол може реаговати са системом који садржи двоструку везу и кружним измештањем електрона формирати петочлани прстен. Ипак, компоненте које имају електронски секстет на атому угљеника, азота или кисеоника нису стабилне, и већина дипола припада овој групи. У складу са тим, вероватније је да у реакцији учествује друга резонантна структура, где се формира октет електрона у валентном нивоу. Поменуто је могуће само уколико постоји (бар једна)  $\pi$ -веза, а позитивну шаржу носи средишњи атом 1,3-дипола. Стабилизацију омогућава слободни електронски пар који је у секстетној структури смештен на средишњем атому дипола, а у октетној формира додатну везу. У октетној резонантној структури, сви атоми имају попуњене валентне љуске. Овакви системи се називају 1,3-диполима са унутрашњом октетном стабилизацијом [1].

Секстетна структура дипола може садржати двоструку везу. У том случају централни атом дипола мора бити азот, чији слободни електронски пар може учествовати у стабилизацији структуре. Уколико секстетна формула не садржи двоструку везу, централни атом може бити већ поменути азот, али и кисеоник. У случају присуства атома угљеника у централном положају дипола, онемогућена је унутрашња октетна стабилизација услед одсуства слободног електронског пара. Тада је неопходно систем стабилизovati неким лигандом (екстерна октетна стабилизација) [1].

Постоји јасна класификација 1,3-дипола на основу централног атома. Према могућности да успешно диспергују позитивну, али и негативну шаржу, издвајају се атоми угљеника, азота и кисеоника. Диполи коришћени у реакцијама циклоадиције спадају у класе азометин-илида, азометин-имина, нитрона, карбонил-илида, карбонил-оксида, нитрил-имина, нитрил-оксида, азида итд. У изради ове дисертације као диполи коришћени су различити азометин-илиди, добијени кондензацијом естара природних аминокиселина са ароматичним/алифатичним алдехидима у базној средини. Код азометин-илида централни атом је атом азота, док су носиоци негативног наелектрисања атоми угљеника (схема 2.10). У реакционим условима који су примењени приликом израде ове дисертације, азометин-илиди су додатно били стабилизовани јонима сребра.

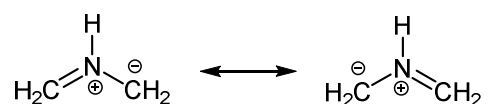


Схема 2.10. Азометин-илид као дипол у циклоадицијама

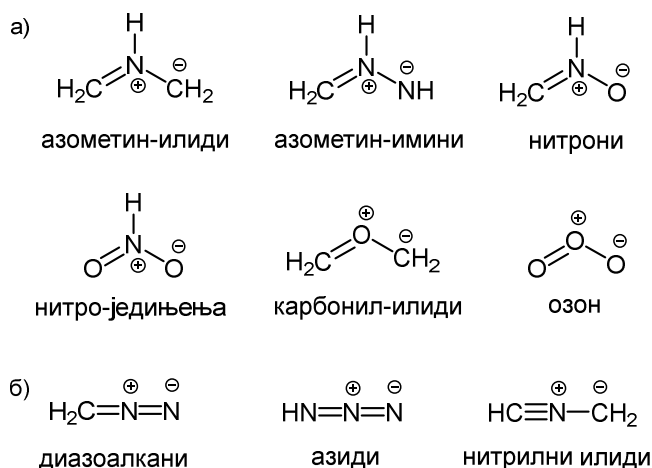
Резонантна формула са секстетним распоредом електрона врло је слабо заступљена код молекула у основном стању, али свакако може утицати на ток реакције, обзиром да је реактивност молекула са секстетним распоредом јако висока [1]. Међутим, чак ни диполи са октетном структуром нису довољно стабилни да би били изоловани, те је неопходно генерисати их *in situ*, што се најчешће постиже базним реакционим условима. У појединим реакцијама могуће је

„ухватити“ реактивне интермедијере диполарофилом, а примери су реакције незасићених карбена и азена [1,18,27].

Још један пример који говори о реактивности дипола може се пронаћи у системима где је централни атом  $sp^3$ -хибридизовани угљеников атом, који подлежу брзом преуређењу молекула или формалном трансферу хидрида у циљу смањивања енергије система. Ипак, иако су поменуте реакције добро испитане и често примењиване, реакциони механизам није прецизно утврђен, првенствено због кратког живота интермедијера [1].

Разноликост 1,3-дипола који могу учествовати у реакцијама циклоадиције је велика. Претходно су поменути примери најбројнијих група и њихови конституенти. Ипак, број потенцијалних система је знатно већи и неке додатне примере често употребљаваних дипола можемо добити варијацијом поменутих елемената или чак увођењем нових хетероатома у систем (примарно сумпора и/или фосфора, али и бора или халогена) [1,4]. Све 1,3-диполе најопштије можемо поделити у два типа: алил-анјонске и линеарне (слика 2.1). У алил-анјонски тип спадају диполи који садрже азот као централни атом система (азометин-илиди, нитрони, нитро-једињења итд.) и диполи којима је центар система кисеоников атом (карбонил-илиди, карбонил-имини итд.). У линеарне 1,3-диполе убрајамо сва једињења која садрже пропаргилни или аленилни анјон у својој структури, као што су азиди, нитрилни илиди, диазоалкани итд. [4,23].

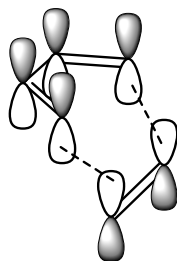
Адиција азометин-илида на олефинске диполарофиле је једна од метода за добијање деривата пиролидина. Нова сазнања у овом пољу сврстала су реакције диполарне циклоадиције азометин-илида међу истакнуте поступке за добијање природних производа и биолошки активних супстанци [4,28-37]. Термално индуковане реакције 1,3-диполарне циклоадиције азометин-илида са електрон-дефициларним олефинима или ацетиленима фаворизују настајање одговарајућих циклоадуката *endo*-механизмом. Дијастереоселективност реакције је висока, чак и након врло кратког времена извођења реакције [23]. Детаљно објашњење наведених предности циклоадиција могуће је тумачењем стереохемије и механизма саме реакције.



Слика 2.1. Примери функционалних група 1,3-дипола који се често срећу у реакцијама циклоадиције: а) алил-анјонски тип и б) линеарни тип

### 2.3. Стеро- и региохемија циклоадиција

Перицикличне реакције дају производе интеракцијом  $p$ -орбитала атома на крајевима конјугованих система, које резултирају формирањем две нове  $\sigma$ -везе. Ова интеракција је могућа једино чеоним преклапањем, формирајући на тај начин прелазно стање приказано на слици 2.2.

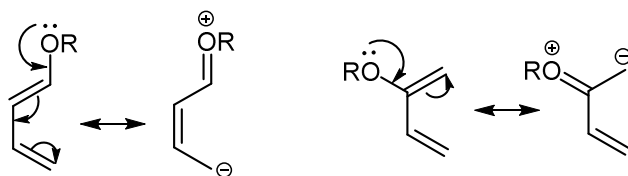


Слика 2.2. Прелазно стање циклоадиционих реакција

Стерохемија реакције диполарне циклоадиције је стереоселективна „*syn*“-адиција, која се одвија уз ретенцију конфигурације атома незасићене везе диполарофила. У реакцији је могуће добити више дијастереоизомерних производа, у зависности од конфигурације реактанта. Број могућих производа у директној је вези са бројем симетријских елемената ( $n$ ), и рачуна се према формули  $2^n$ . Све производе је могуће поделити на кинетичке и термодинамичке. У пракси број добијених производа је углавном мањи од теоријског, и зависи од других фактора, међу којима се посебно истиче волуминозност реактанта. Стога, најчешће се дешава да у реакцији  $[3+2]$  диполарне циклоадиције настаје само један дијастереоизомер, евентуално два. Такође, два дијастереоизомерна производа је релативно лако раздвојити основним хроматографским техникама, што саму реакцију чини још атрактивнијом.

У оквиру диверзитета дијастереомерних производа ваља прокоментарисати регио- и стереоселективност циклоадиционих реакција. Региоселективност се огледа у фаворизовању једног од могућих региоизомера, и у циклоадиционим реакцијама је висока што их чини додатно атрактивним за примену у органској синтези. Већа разлика приноса у корист фаворизованог изомера се остварује при нижим температурама и са повећањем поларности супституената [15,24].

Генерално можемо рећи да су реакције циклоадиције „*ortho*“- и „*para*“-диригујуће (*o*- и *p*-диригујуће), уз напомену да се таква номенклатура не може применити на овај тип реакција, мада добро описује очекивани исход. Прецизније се може рећи да „*o*-производ“ настаје у реакцији диена суституисаних у положају 1 електрон-донорском групом, док „*p*-адукти“ настају у случају супституције диена електрон-богатом групом у положају 2. Разлог овог феномена је расподела наелектрисања и делимично негативни карактер одређених крајњих атома диенског система (схема 2.11).



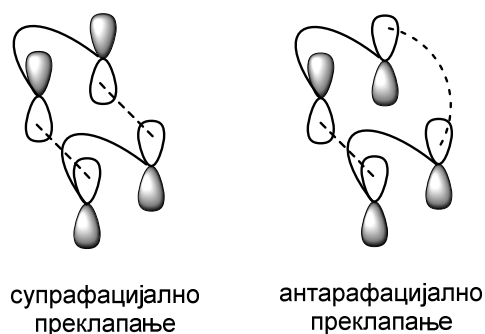
**Схема 2.11.** Резонантне структуре диена када је електрон-донорски супституент у положају 1 (лево) и 2 (десно)

Расподела наелектрисања код диенофила најчешће има очекивани карактер, уколико је супституисан електрон-акцепторском групом: делимично позитивни карактер показује  $\beta$ -угљеников атом. Циклоадициона реакција се одвија интеракцијом најпозитивнијег центра једне компоненте са најнегативнијим друге, што резултује региохемијом која је описана у претходном пасусу. Одступање од „*o*- и *p*-селективности“ се дешава у незнатном броју случајева када су и диен и диенофил супституисани електрон-акцепторским групама. Међутим, чак и у том случају „*m*-производ“ није фаворизован, иако се може изоловати [15].

Објашњење исхода експеримента циклоадиционих реакција често уме да буде захтевнији посао од оног како је у овој дисертацији до сада приказано. Ово се посебно односи на реакције [3+2] диполарне циклоадиције. У одређеним случајевима расподела наелектрисања није тако очигледна, па и производи могу одступати од наизглед очекиваних. Даље, нуклеофилни и електрофилни центри у молекулима могу варирати, па самим тим се и умањује региоселективност реакције. Постоје и специјални случајеви реакције када дипол увек испољава исту региоселективност. Пример овако специфичног случаја одсуства очекиваног региохемијског исхода може се видети у реакцији нитрона са различито супституисаним диполарофилима [4,15]. На основу свега наведеног, може се закључити да региоселективност зависи од електронских и стерних ефеката реагујућих компоненти [23,24].

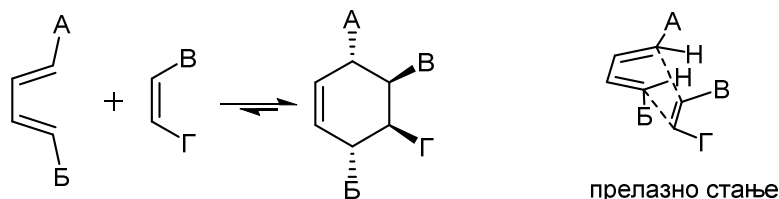
Стереохемија циклоадиционих реакција зависи од низа фактора који се морају сагледати. Један од њих је начин преклапања орбитала система, који доводи до настанка производа. Преклапање орбитала при концертованом механизму перицикличних реакција може бити супрафацијално или антарфацијално. Супрафацијално преклапање подразумева интеракцију истих фаза орбитала (са исте стране чворне равни) компоненти које учествују у реакцији, док је антарфацијално преклапање орбитала са супротних страна те равни. Код 1,3-диполарне циклоадиције из основног стања дозвољено је супра-супра преклапање, док је из првог побуђеног стања дозвољено преклапање супра-антара (слика 2.3).

Са слике се може видети да антарфацијалне интеракције захтевају специфичан и тешко остварив просторни распоред. Овај вид преклапања орбитала се среће само код довољно великих и флексибилних молекула, најчешће са слободном ротацијом око  $\sigma$ -веза, које омогућују адекватно позиционирање крајњих орбитала за антарфацијално преклапање. Дакле, антарфацијално преклапање се јако ретко дешава при циклоадиционим реакцијама [15,24].



**Слика 2.3.** Супра- и антарафацијално преклапање орбитала [15,16]

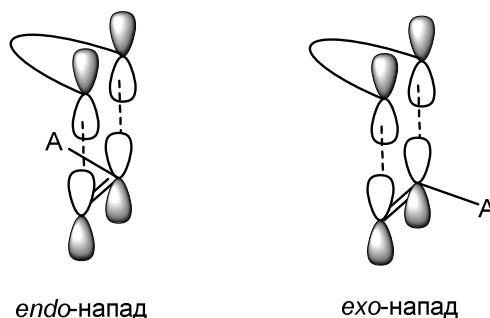
При Diels-Alder-овој реакцији обе компоненте реагују супрафацијално, што доводи до одређеног стереохемијског исхода реакције, чија предвидљивост сврстава циклоадиционе реакције у ред најпожељнијих у асиметричној синтези. Уопштено је правило да се геометрија двоструке везе, као и у диену (унутрашњи и спољашњи супституенти), задржава и након реакције. На схеми 2.12 спољашњи супституенти диена А и Б остају са исте стране замишљене равни прстена производа, као и водоници који су унутрашњи супституенти у датом примеру. Такође, групе В и Г су међусобно *cis* и у диенофилу и у продукту. Даље, најчешћи случај је да групе са различитих реагујућих компоненти заузимају простор по принципу најмањих стерних сметњи, односно *trans*-положај у производу. Заправо, долази до потпуне ретенције конфигурације, што је лако објашњиво када се сагледа прелазно стање приказано на схеми 2.12. Због свега претходно наведеног, циклоадиционе реакције се могу назвати стереоспецифичним [15,17,24].



**Схема 2.12.** Распоред супституената (А, Б, В, Г) у реактантима и производу реакције

Чак и у случају супрафацијалног преклапања и наизглед очигледног исхода реакције, реактанти могу заузети два различита положаја који омогућују интеракцију. Ови примери се нарочито разматрају уколико је за неку од компоненти везан електрон-акцепторски супституент (А, слика 2.4). Конјуговани систем и супституент могу бити оријентисани тако да се постиже максимална интеракција п-електронских облака (*endo*-напад), или да је потпуно искључено њихово преклапање (*exo*-напад).

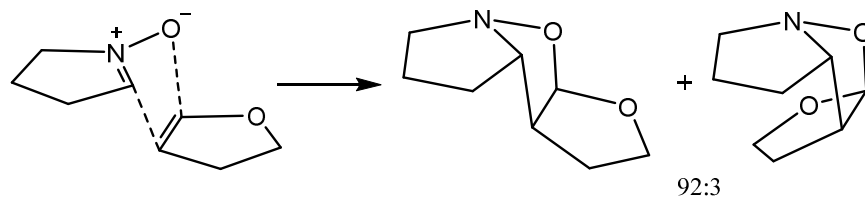




**Слика 2.4.** Различити правци напада једне компоненте на другу при супрафацијалном преклапању (*endo*- и *exo*-напад) [15,16]

Логична претпоставка је да су већа стерна одбијања приликом *endo*-напада и да ће систем настојати да то избегне. Ипак, у пракси реакције циклоадиције се најчешће одигравају управо по *endo*-механизму, дајући притом кинетичке производе, а не термодинамички најстабилније. Наизглед неочекиван исход циклоадиција је резултат поменутог Alder-овог „*endo*-правила“. Енергетску повољност кинетичком производу додатно дају секундарне орбиталне интеракције које се могу јавити само између  $\pi$ -система који су блиски један другом, а стабилизују прелазно стање и фаворизују *endo*-механизам. Овде треба напоменути и да стерни ефекти играју битну улогу у начину на који се реакција одиграва. Стерне сметње могу утицати и на *endo/exo*-селективност, па чак и фаворизовати *exo*-механизам уколико је при *endo*-нападу јако изражено одбијање волуминозних група [23].

У реакцијама 1,3-дипоарне циклоадиције секундарне орбиталне интеракције углавном постоје између електронских облака  $\pi$ -система, или између електрон-дефицирних група диполарофила и електронског облака  $\pi$ -система дипола. У специфичним случајевима може бити фаворизован и *exo*-напад или се могу добити додатни производи, нарочито уколико се ради о волуминозним незасићеним системима или супстратима (схема 2.13) [15]. Карактеристика [3+2] диполарних циклоадиција је да реакциони исход јако зависи од природе дипола и диполарофила, као и од њихових супституената.



**Схема 2.13.** Циклоадиција у којој је фаворизован *exo*-напад [15]

Присуство прелазног метала (Lewis-ове киселине) може битно утицати на орбиталне коефицијенте реагујућих атома и нивое енергије граничних орбитала, па самим тим и на механизам реакције и њен исход [23]. Координација Lewis-ове киселине за реактант представља кључни корак у циклоадиционим реакцијама,

дефинишући на тај начин електронске ефекте, стереохемијски распоред, регио- и стереоселективност реакције, а на тај начин директно утиче и на принос реакције. Заправо, асиметричне циклоадиције катализоване једињењима прелазних метала заузимају јако битно поље у органској синтези [23]. Различите Lewis-ове киселине ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Li}^+$  итд.) су се показале као одлични катализатори у стереоселективним реакцијама диполарне циклоадиције, посебно када је један од реактанта азометин-илид. Међу њима се посебно истичу процеси катализоване сребрним јонима ( $\text{Ag}^+$ ), често комбинацијом сребро-ацетата ( $\text{AgOAc}$ ) и триетиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) [38].

На исход реакције, осим поменутих фактора, може утицати и растварач. Раније у тексту је наведено да је једна од одлика перцикличних реакција да је утицај растварача занемарљив. Овде се не ради о директном утицају на саму реакцију, већ о посредном, рецимо на катализатор, па реакцију поспешује она средина која лакше раствара катализатор и омогућује координацију јона метала за дипол.

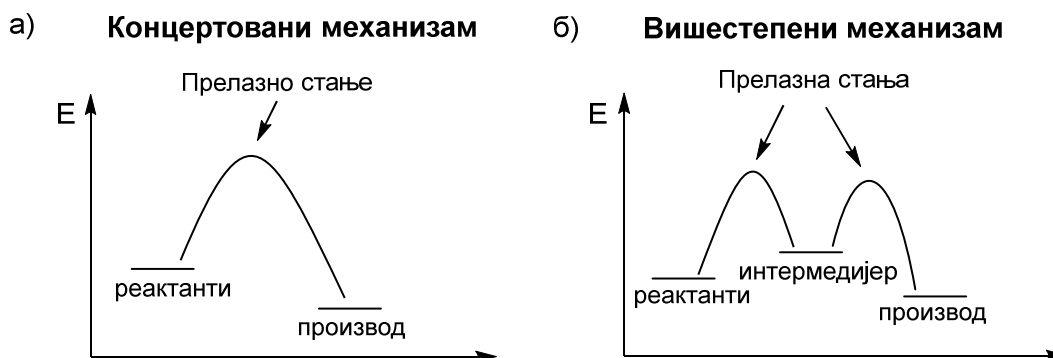
Одсуство предвиђене стереоселективности у неким случајевима захтева разматрање и неконцертваног (двостепеног) механизма реакције. Стиче се утисак да се реакција 1,3-диполарне циклоадиције ипак одвија концертваним механизмом, јер су производи који настају кинетичког карактера. Двостепени реакциони механизам би омогућио настајање термодинамичких производа, који су стабилнији, са нижим нивоом укупне енергије. Закључак који се намеће је да у циклоадиционим реакцијама примарно настају кинетички производи који задовољавају критеријуме теорије граничних орбитала, а који се касније могу изомеризовати уколико се за то створе услови (најчешће под дејством киселих катализатора или повишене температуре) [38].

## 2.4. Механизам циклоадиционих реакција

Више група научника је предложило објашњења механизма перцикличних реакција, које су у почетку називане „реакцијама без механизма“ [39] услед немогућности да се објасни тачан начин одигравања реакције. Данас разликујемо три теорије које доприносе разумевању механизма реакције [16,24]. Најупотребљаванија је теорија граничних орбитала (Frontier molecular orbital theory, FMO), за коју је Kenichi Fukui добио Нобелову награду 1981. године [40]. Лауреати престижне награде постали су и Robert Woodward – 1965. године и Roald Hoffmann – 1981. године, који су учествовали у формирању теорије корелационих дијаграма (теорија орбиталне симетрије) при тумачењу механизма перцикличних реакција [41-44]. Последње и најмање употребљавано објашњење „реакција без механизма“ понудили су Dewar и Zimmerman у оквиру теорије ароматичног прелазног стања [16]. Механизам [3+2] диполарних циклоадиција биће детаљно дискутован у оквиру поменутих теорија у даљем тексту.

Сам назив циклоадиција пружа извесне информације о начину одигравања реакције, али је свакако потребно додатно појаснити механизам којим се одиграва

поменута реакција. Ово свакако није лак посао. Наиме, циклоадиционе реакције су примарно описане као „реакције без механизма“; брзина њиховог одигравања је толика да није било могуће са сигурношћу тврдити преко којих интермедијера се одиграва. Услед немогућности изоловања интермедијера и након низа додатних истраживања, предложен је концртовани механизам реакције, по коме се све везе у исто време граде цикличним кретањем електрона. У литератури се и данас могу наћи подаци о вишестепеном реакционом механизму (везе се не граде симултано већ једна за другом), паралелно са концртованим [45]. Ипак, стиче се утисак да је концртовани механизам са цикличним померањем електрона фаворизован, нарочито уколико се погледа разлика у енергијама прелазних стања једно- и вишестепеног механизма (слика 2.5) [2,16].



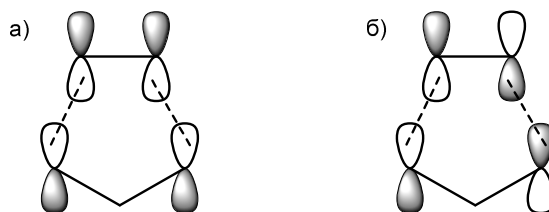
**Слика 2.5.** Енергетских дијаграма циклоадиционе реакције која се одиграва по:  
а) концртованом и б) вишестепеном механизмом [16]

Јасно је да је једноступени механизам повољнији услед ниже енергије активације, као и одсуства интермедијера који захтева додатну енергију за даљу трансформацију. Такође, у случају вишестепеног механизма очекивано би било да је могуће (макар у појединим случајевима) изоловати интермедијер, као и да напон у прстену буде знатно већи, понекад довољно велики да не дође до реакције [2].

Huisgen и сарадници су представили модел највероватнијег механизма циклоадиционе реакције, узимајући у обзир испитивања кинетике реакције, стереохемијских резултата, утицаја растварача и/или супституената [2]. У највећем броју случајева, брзина реакције није условљена диелектричном константом растварача [23]. Најјачи аргумент у корист концртованог механизма била је стереоселективност реакције, и то пре свега у односу на диполарофил („syn“-адиција). Концртована адиција, која се може објаснити у оквирима теорије граничних орбитала, и у којој се две нове  $\sigma$ -везе формирају симултано, пружа најбоље објашњење стереохемијског исхода производа реакције, као и утицаја растварача, супституената и активационих параметара [23]. Све претходно наведено довело је до презентовања новог, до тада неописаног и неуобичајеног механизма циклоадиционих реакција – концртваног механизма.

### 2.4.1. Теорија граничних орбитала

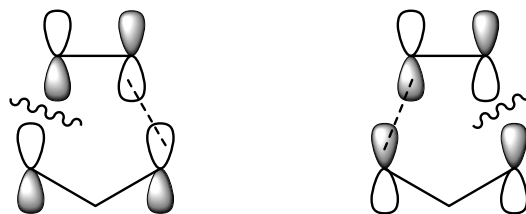
Теорија граничних орбитала пружа најбоље објашњење регио- и стереоселективности циклоадиционих реакција, синхронизованости механизма и релативно кратког времена трајања реакције [16,23,24]. Услов за одигравање реакције по овој теорији је сличност у енергетским нивоима највише попуњене молекулске орбитале једне компоненте (НОМО – highest occupied molecular orbital) и најниже непопуњене молекулске орбитале друге компоненте (LUMO – lowest unoccupied molecular orbital). Најчешће се ради о диполарофилу супституисаном електрон-акцепторским групама, те је принцип интеракције НОМО дипола – LUMO диполарофила најзаступљенији, а који називамо нормалном електронском расподелом. Могућа је и другачија комбинација граничних орбитала у зависности од енергије молекула, односно природе супституената на компонентама реакције. У том случају се говори о обрнутој расподели електрона (слика 2.6). Интеракције орбитала атома у молекулима истовремено омогућују и стабилизацију у прелазном стању, а одвијају се симултано.



**Слика 2.6.** Преклапање орбитала у реакцији диполарне циклоадиције која воде до невезивних интеракција између: а) НОМО диполарофила и LUMO дипола (обрнута електронска расподела) и б) НОМО дипола и LUMO диполарофила (нормална електронска расподела)

У случајевима где су орбитале дипола и диполарофила сличних енергија може доћи до различитих комбинација, самим тим и производа реакције. Уколико су енергетске разлике превелике да би дошло до реакције, подешавање енергија се може извршити правим избором супституената, по правилу, електрон-акцепторски за активацију LUMO реактанта или електрон-донорски за активацију НОМО реактанта.

Реакције 1,3-диполарне циклоадиције ( $[\pi^4_s + \pi^2_s]$ ) су забрањене из побуђеног стања, а дозвољене из основног. На слици 2.7 су приказане могуће комбинације, где је јасно назначено да фотохемијска активација доводи до невезивних интеракција, које онемогућавају реакцију.



**Слика 2.7.** Примери невезивних интеракција код  $[3+2]$  циклоадиционих система

## 2.4.2. Теорија корелационих дијаграма и Woodward-Hoffmann-ова правила

Теорија корелационих дијаграма је по многима најсложенија теорија за тумачење циклоадиционих реакција, за чије разматрање је потребно узети у обзир више различитих параметара. У основи је анализа молекулских орбитала и њихових симетријских карактеристика, након чега следи конструкција корелационих дијаграма [15,16,23,24]. Из претходног проистиче да је употреба ове теорије ограничена само на примере где се са сигурношћу могу утврдити елементи симетрије, чак и у току реакције. Сам процес има пар фаза, у којима се дефинишу симетријски елементи, класификују орбитале које учествују у реакцији, те се на крају посматра повезаност орбитала истих симетријских карактеристика реактанта и производа. Теорија корелационих дијаграма не узима у разматрање супституенте, јер се сматра да су орбитале једине променљиве од којих зависи одигравање реакције.

Кораци кроз које је неопходно проћи у процени успешности реакције теоријом корелационих дијаграма нису једноставни и чини се да је то тежи посао од тумачења по некој другој теорији. Укратко, неопходно је прво написати основне компоненте које учествују у реакцији (без супституената), установити које орбитале подлежу промени у току реакције (стрелице које показују кретање електрона могу помоћи), као и симетријске елементе тих орбитала. Затим се приступа цртању корелационог дијаграма тако што се прво орбитале рангирају по енергији, а након тога се цртају и то јасно означавајући фазе, односно чворне равни и врши се класификација у односу на елемент симетрије. На крају се повезују орбитале најближе по енергији исте класификације реактанта и продукта, обзиром да је основна претпоставка теорије задржавање симетрије орбитала пре и после реакције. Попуњавањем орбитала електронима долази се до одговора на питање да ли је реакција дозвољена из основног или првог побуђеног стања реактанта (слика 2.8) [15,16,23,24].

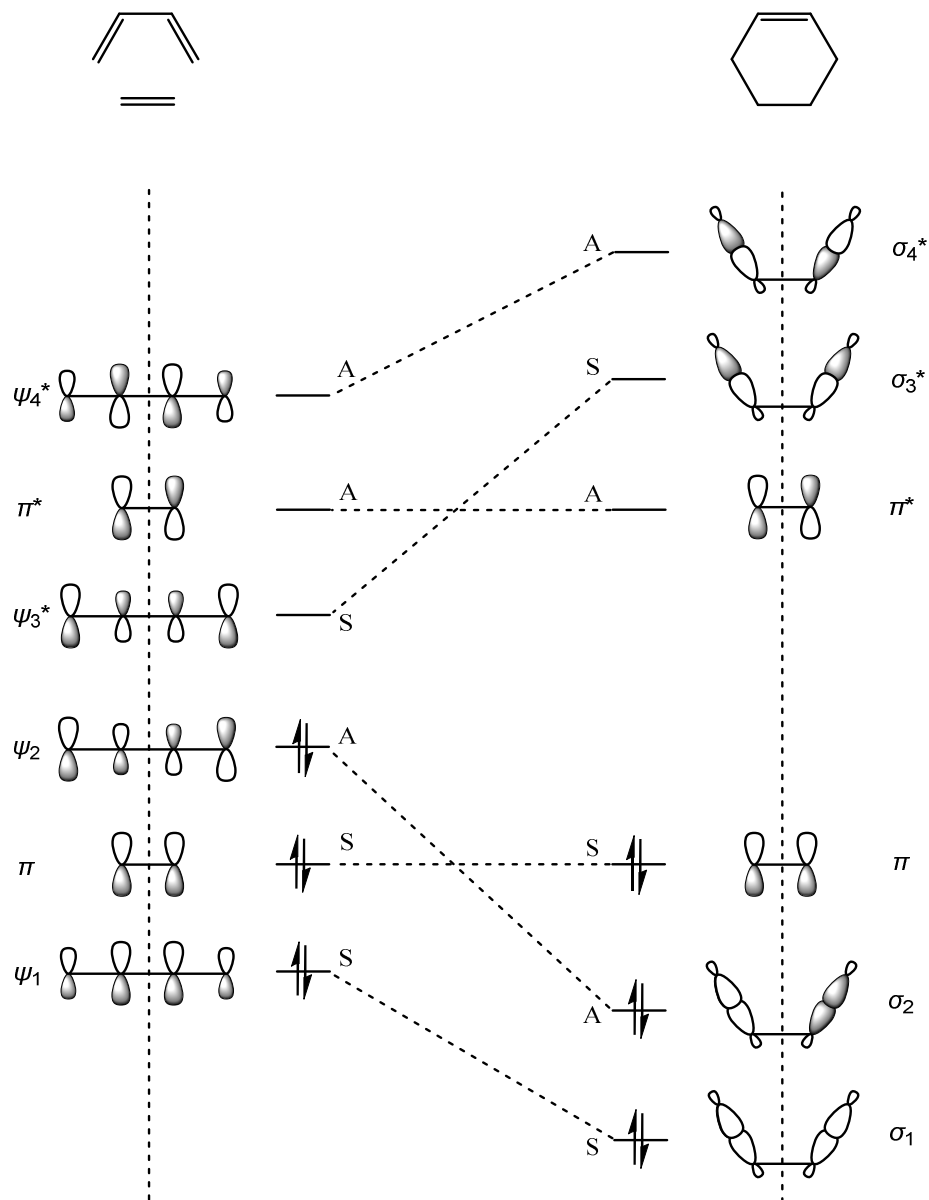
Основе теорије корелационих дијаграма употребили су Woodward и Hoffmann приликом формулације својих правила, која умногоме олакшавају тумачење перцикличних реакција [41]. На основу два правила, по једног за реакције из основног и првог побуђеног стања, може се брзо и тачно доћи до истог закључка као детаљном анализом корелационих дијаграма. Woodward-Hoffmann-ова правила гласе:

А) за реакције из основног стања: перцикличне реакције су симетријски дозвољене из основног стања када је укупни број  $(4q+2)_s$  и  $(4r)_a$  компоненти непаран.

Б) за реакције из побуђеног стања: перцикличне реакције су симетријски дозвољене из првог побуђеног стања када је укупни број  $(4q+2)_s$  и  $(4r)_a$  компоненти паран.

Овде је битно нагласити да друге компоненте, осим наведених, немају утицаја приликом употребе правила. Такође, процена се може вршити и на основу броја електрона компоненти које учествују у реакцији. Из основног стања реакција је за укупан број електрона  $4n$  могућа антарафацијалним преклапањем орбитала, док је за  $4n+2$  електрона могућа супрафацијалним преклапањем. У случају фотохемијског побуђивања реактанта, ситуација је обрнута, те се реакција може

десити супрафацијалним преклапањем код компоненти чији је укупни збир електрона  $4n$ , а антарифацијалним ако је тај збир  $4n+2$  електрона [15,24].

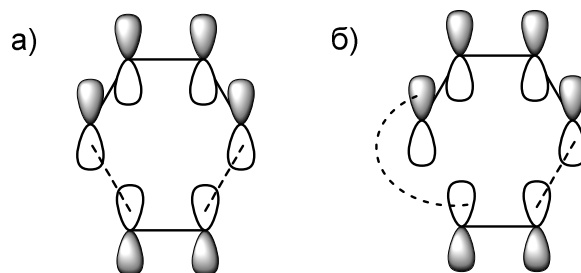


Слика 2.8. Корелациони дијаграм Diels-Alder-ове реакције [15]

### 2.4.3. Теорија ароматичног прелазног стања

Теорија ароматичног прелазног стања је настала као последица опажања да су из основног стања могуће оне пероцикличне реакције код којих је број електрона система који учествују у реакцији  $4n+2$ , што одговара броју  $\pi$ -електрона ароматичних прстенова [15,16,24]. Најчешће говоримо о новим везама које формирају електрони компоненти са класификацијом [4+2], [6+4] или [8+2]. Са друге стране, реакција је могућа фотохемијском индукцијом када учествује  $4n$  електрона реагујућих компоненти (на пример, [2+2] или [4+4], мада постоје изузеци у којима се неке [2+2] реакције одигравају и термалним побуђивањем).

Ова теорија разматра циклично прелазно стање реакције посматрајући атомске орбитале на компонентама које реагују, прецизније број промена фаза тих орбитала. Уколико је број промена фаза 0 или паран, систем називамо Hückel-овим, а уколико је тај број негативан систем називамо Möbius-овим (слика 2.9). Из основног стања дозвољене су реакције Hückel-овог система са бројем електрона  $4n+2$ , док су из побуђеног стања дозвољене реакције Möbius-овог система са укупним бројем електрона  $4n$  [16].



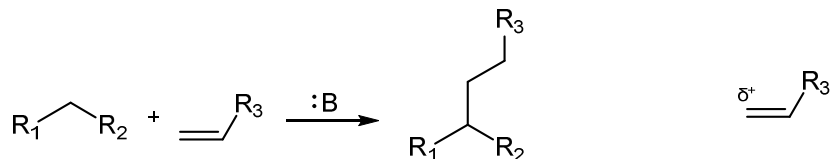
Слика 2.9. Број промена фаза орбитала приликом интеракције је а) 0 и б) 1

### 2.5. Класификација Michael-ових (Мајклових) акцептора

Michael-ов (Мајклов) акцептор је термин који се користи за једну од компоненти које учествују у Michael-овој реакцији. По природи, то је реакција адиције Michael-овог донора на акцептор. Донор је нуклеофилна честица, парцијално или формално негативно наелектрисана. Michael-ов (Мајклов) акцептор представља  $\alpha,\beta$ -незасићено једињење које је парцијално позитивно наелектрисано у  $\beta$ -положају (схема 2.14). Најчешће се ради о незасићеним карбонилним једињењима, мада особине карболнилне групе може преузети и неки други електрон-акцепторски супституент (нитро-, цијано-, сулфонил-, итд.) [4,46]. Присуство електрон-акцепторске групе је неопходно како би уопште дошло до

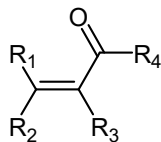
реакције, односно како би се смањила разлика у енергетским нивоима реагујућих орбитала.

Карактеристика Michael-ових (Мајклових) акцептора је висока реактивност према нуклеофилима, као и предвидљиво понашање при одређеним реакционим условима. Због свега наведеног, ове компоненте се често користе у разним реакцијама органске синтезе, па тако и у циклоадицијама.  $\alpha,\beta$ -Незасићена једињења имају запажену улогу у диполарним циклоадицијама, вршећи функцију диполарофила у реакцији.



**Схема 2.14.** Општи пример Michael-ове реакције (лево) и јасно назначено парцијално позитивно наелектрисање Michael-овог (Мајкловог) акцептора (десно), где су  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  електрон-акцепторске групе

Описан је широк спектар једињења који се могу подвести под Michael-ове (Мајклове) акцепторе, а коришћени су у циклоадиционим реакцијама. Основна подела може се извршити на основу функционалних група у молекулу. Међу најупотребљаваније диполарофиле спадају  $\alpha,\beta$ -незасићени деривати карбоксилних киселина, нитро-алкени, алкенил-сулфони, енони и алени [4,46]. У овој дисертацији пажња је посвећена различитим енонима, чији је синтетички потенцијал испитиван у реакцијама диполарне циклоадиције са азометин-илидима (слика 2.10).



**Слика 2.10.** Општа формула енона који се користе као Michael-ови (Мајклови) акцептори у циклоадицијама

Разноврсност Michael-ових (Мајклових) акцептора и њихова применљивост у циклоадиционим реакцијама су предмет истраживања бројних група научника последњих деценија. Претрагом литературе може се доћи до великог броја публикација које се баве том темом. Једна од група које се истичу у свом раду је група професора Carretero-а, која је објавила бројне радове у којима се циклоадициона реакција изводи између азометин-илида и сулфонских деривата (схема 2.15).

Иста група је публиковала и даљу трансформацију продукта реакције са схеме 2.15, коју прати уклањање сулфонил-групе из финалног продукта. Употребом



винил-сулфона и различитих лиганата може се накнадном обрадом производа циклоадиционе реакције добити пирролидински прстен без супституената у положајима 3 и 4 (схема 2.16).

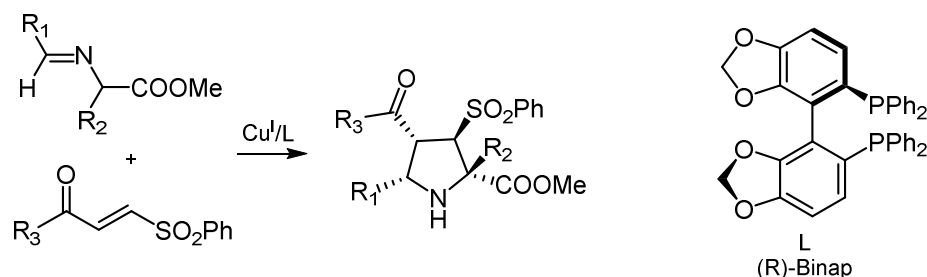


Схема 2.15. Реакција са сулфонским дериватом као диполарофилом [47]

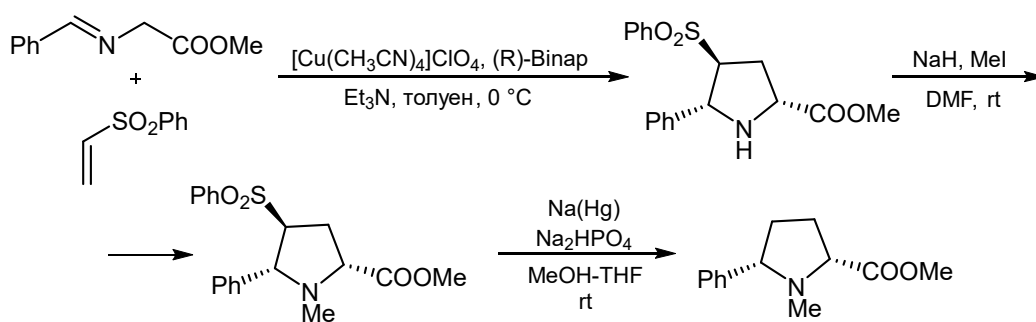


Схема 2.16. Уклањање сулфонил-групе након циклоадиционе реакције [48]

Услове за извођење асиметричне циклоадиционе реакције имино-естара и нитро-алкена описао је Takayoshi Arai са сарадницима. Употребом различитих база и растварача оптимизовани су услови за извођење реакције ка *endo*-производу и са енантиомерним вишком од чак 99% (схема 2.17).

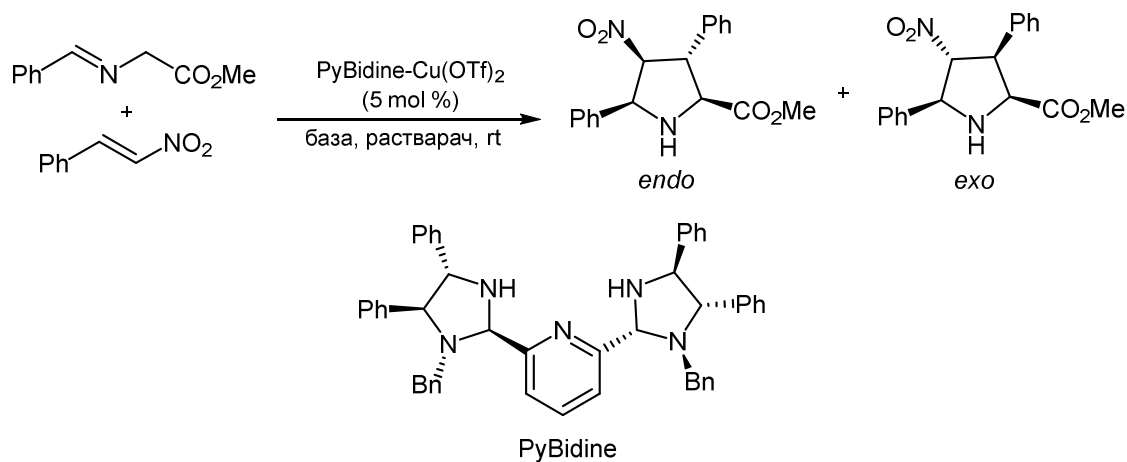


Схема 2.17. Употреба нитро-алкена као диполарофила у циклоадицији [49]

Посебно место у циклоадицијама заузимају циклични диполарофили. На овај начин брзо и лако се могу добити кондензовани системи, засићени и незасићени. Додатни диверзитет се остварује инкорпорацијом хетероатома у већ постојећи циклични систем, чиме се у ствари многоструко повећава број потенцијалних диполарофила. Примери поменуте реакције са и без хетероатома су приказани на схемама 2.18 и 2.19.

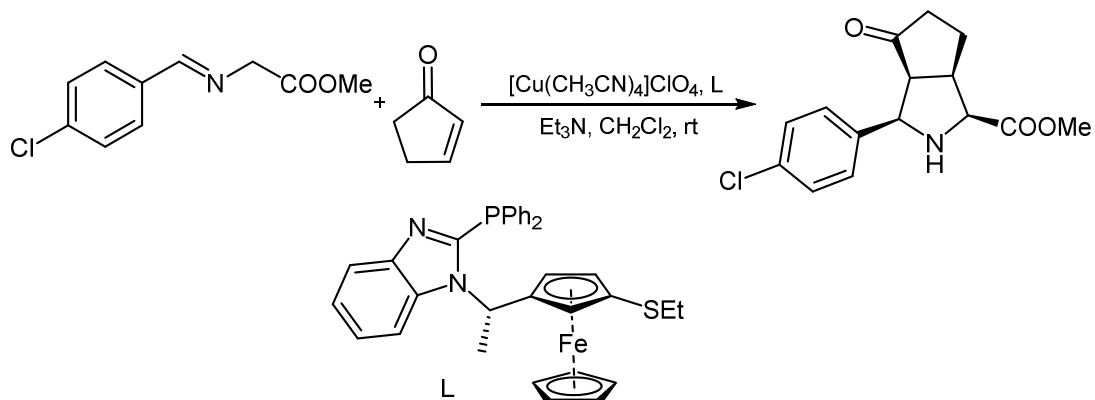


Схема 2.18. Пример циклоадиције са цикличним диполарофилом [50]

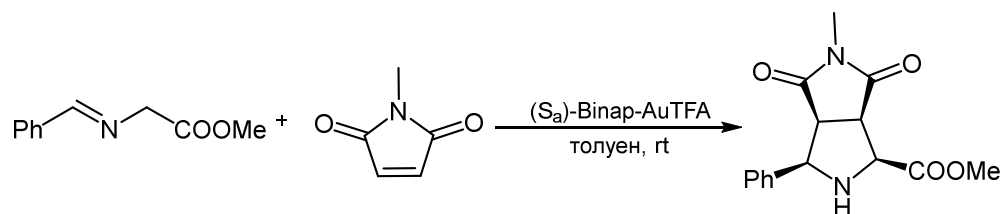


Схема 2.19. Пример циклоадиције са цикличним диполарофилом који садржи хетероатом [51]

Константна испитивања у пољу циклоадиција су довела до усавршавања технике извођења реакције, које се огледа и у смањењу броја корака које је неопходно извести да би се добио одговарајући производ. Тако је, рецимо, Ibrahim са сарадницима извео циклоадициону реакцију без претходно синтетисаног азометин-ида, већ је дипол генерисан *in situ*, а реакција носи епитет трокомпонентне (схема 2.20). Као катализатор у овом примеру употребљен је дериват пиридина.

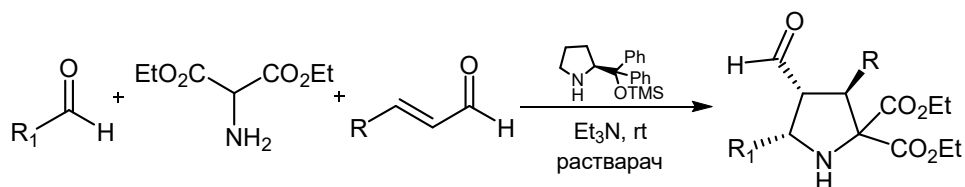
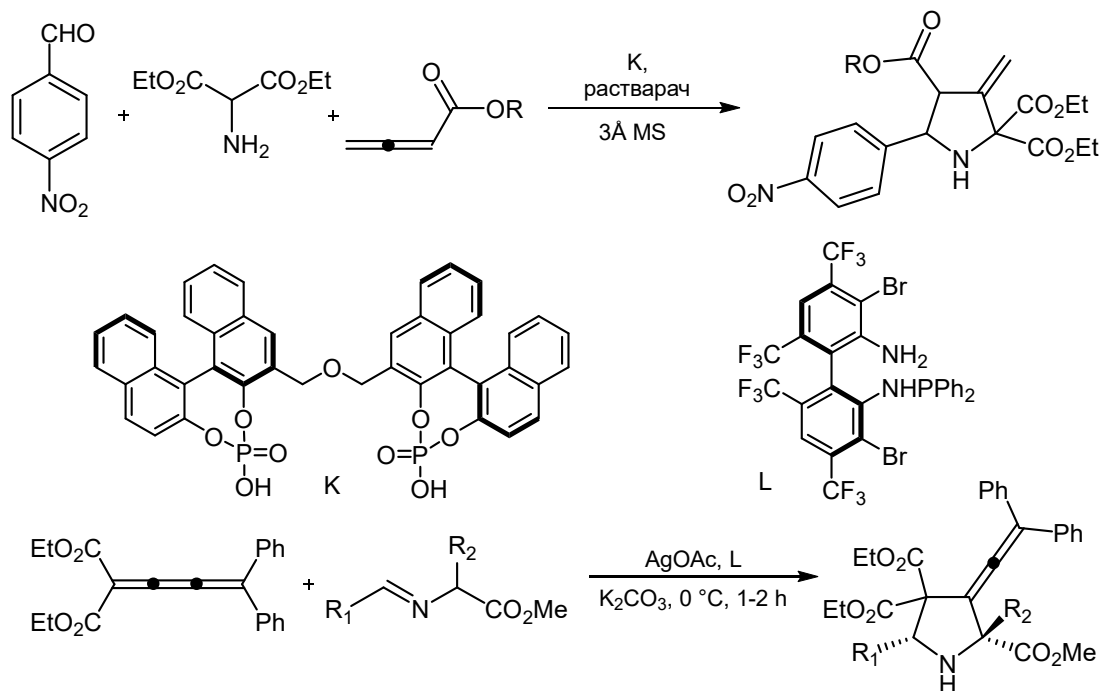


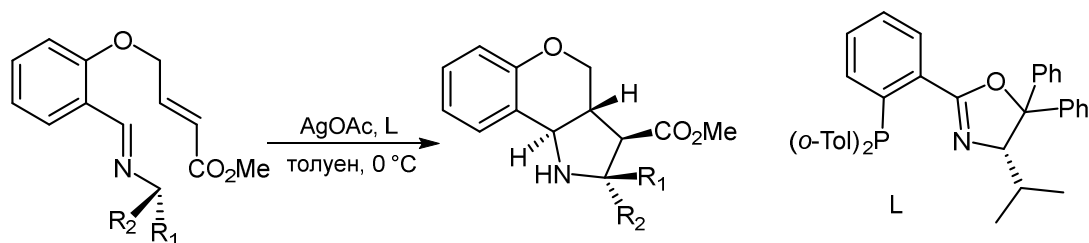
Схема 2.20. Пример трокомпонентне циклоадиције [52]

У овом веку све чешће се јављају извештаји у којима диполарофил има више незасићења, а нарочито су занимљиве реакције у којима су незасићене везе кумуловане. На тај начин се добијају производи који такође имају незасићење, а уколико је оно на самом новоформираном прстену, постоји могућност за нову циклоадициону реакцију и формирање спиро-једињења (схема 2.21).



**Схема 2.21.** Једињења са кумулованим незасићењима као диполарофили [53,54]

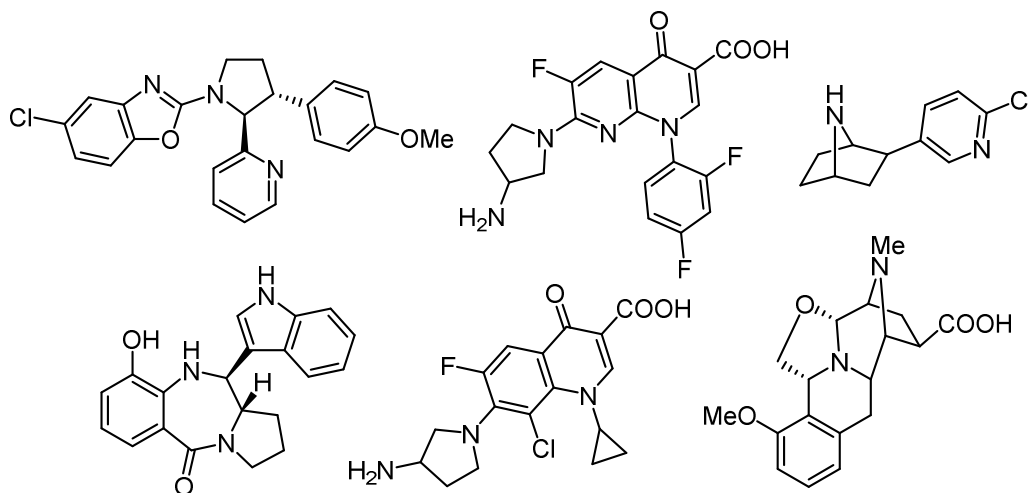
Међу осталим реакцијама органским синтетичарима су посебно значајне реакције интрамолекулске циклизације. Неке од њих се могу сврстати у циклоадиционе реакције. Пример интрамолекулске [3+2] циклоадиције дат је на схеми 2.22.



**Схема 2.22.** Пример интрамолекулске [3+2] циклоадиције [55]

## 2.6. Значај пиридинских деривата

Пиридин је чест структурни фрагмент природних производа, и као такав заузима битно место у органској, медицинској и фармацеутској хемији. Широко је распрострањен у биолошки активним молекулима и потенцијалним фармацеутским производима, што деривате пиридина сврстава у синтетички атрактивна једињења и корисне градивне компоненте у органској хемији. Пиридински прстен се препознаје у структури есенцијалне аминокиселине L-пролина и других сличних органокатализатора [46]. Молекули који садрже пиридинско језгро показују широк спектар потенцијалних терапеутских особина, међу којима су аналгетичке [56], антибактеријске [6,8], антитуморске [5], антиинфламаторне [9,10], као и инхибирајуће дејство према одређеним ензимима [57]. Стога и не чуди што се хемија пиридина интензивно развија последњих деценија и што се број познатих деривата увећава сваке године. Синтетишу се нови аналоги у потрази за једињењима са бољом биоактивношћу од већ описаних (слика 2.11). Ова дисертација представља допринос наставку истраживања хемије пиридина.



Слика 2.11. Примери сложених биолошки активних деривата пиридина

У складу са важношћу наведених деривата, неколико синтетичких путева ка пиридинском језгру је развијено у последње три декаде [58,59], од којих се рута базирана на [3+2] диполарним циклоадицијама издвојила као најкориснија [4]. [3+2] Циклоадиционе реакције представљају лак и доступан начин за добијање петочланих хетероцикала. Посебно се истиче употребљивост реакције у асиметричној синтези одређених фармаколошки активних молекула, где је неопходан стереохемијски тачно дефинисан исход. 1,3-Диполарна циклоадиција може бити и основна реакција мултикомпонентног система за добијање наизглед сложених продуката, поликондензованих једињења, као и малих супституисаних молекула [23]. Сам пиридин јесте мали молекул и разноликост супституената на прстену је итекако пожељна, обзиром да може утицати на активност молекула.

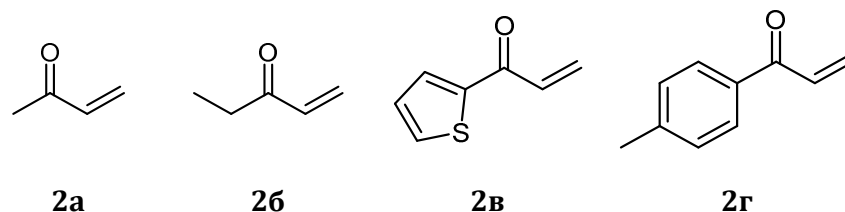
Стога постоји константна потражња за елегантним поступцима синтезе супституисаних деривата овог хетероцикла. Све претходно наведено сведочи да су циклоадиционе реакције у којима учествују Michael-ови (Мајклови) акцептори економични процеси широке примене, брзи и лаки за извођење, у којима се могу добити високо супституисани деривати пиролидина.

### **3. Наши радови**

### 3.1. Синтеза деривата пиридина употребом алифатичних и ароматичних Michael-ових (Мајклових) акцептора

#### 3.1.1. Синтеза, оптимизација услова и карактеризација продукта

Реализација истраживања које је ушло у оквир ове дисертације је спроведена у две фазе. У првој је задатак био да се испита диверзитет [3+2] диполарне циклоадиције на примерима алифатичних и ароматичних Michael-ових (Мајклових) акцептора [46]. Овом приликом су изабрана два алифатична (**2а** и **2б**) и два ароматична енона (**2в** и **2г**) који су приказани на слици 3.1. Поткласа винил-енона иначе се показала као група погодних, реактивних диполарофила, која је већ коришћена у оквиру истраживања наше групе [60].



Слика 3.1. Коришћени алифатични и ароматични Michael-ови (Мајклови) акцептори

Другу реакциону компоненту су представљали азометин-илиди – диполарне врсте која обезбеђује инкорпорацију C–N–C фрагмента у синтетисани прстен. Устаљени протокол за синтезу азометин-илида је приказан на схеми 3.1. Као што се може видети, први корак подразумева кондензацију естара природних  $\alpha$ -аминокиселина и одговарајућег алдехида у којој настаје  $\alpha$ -имино-естар **1** [46]. Настали интермедијер **1** подлеже депротонувању које се најчешће врши помоћу јаких органских база услед чега се добија анјон. Реагујућа честица (азометин-илид) се формира координацијом карбанјона за метални јон [61]. Неколико металних соли се показало успешним у катализи процеса утичући на стабилност илида и стереоселективност реакције [62]. Међу њима се посебно издваја сребро-ацетат (AgOAc), као најефикаснији у обезбеђивању високог приноса једног стереоизомера [38,63], мада су литературни подаци указивали и на каталитичке способности бакра [38].

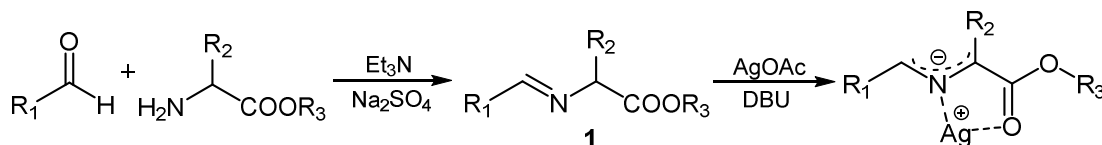
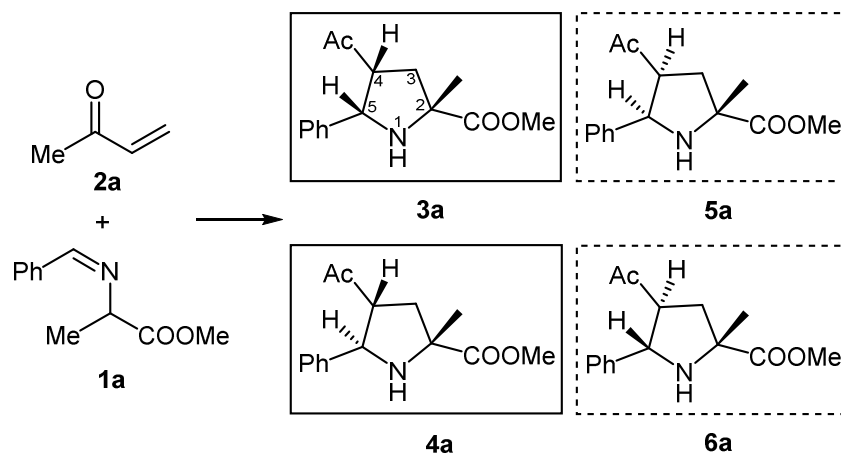


Схема 3.1. Грађење азометин-имида и формирање илида

Иницијална анализа је била усмерена ка испитивању растварача, катализатора и база које се могу употребити у овој реакцији [46]. Циљ је био умањење трошкова и поспешивање саме реакције у виду повећања приноса жељеног производа. Као тест реакција узета је адиција бут-3-ен-2-она (метил-винил-кетона, **2a**) на азометин-илид добијен из метил-2-(бензилиденамино)пропаноата (**1a**) (табела 3.1).

**Табела 3.1.** Испитивање услова за извођење [3+2] диполарне циклоадиције азометин-илида наgraђеног из **1a** и бут-3-ен-2-она (**2a**) [46]



Унос	Катализатор	Растварач	База	Принос (%)*	cis/trans однос (3a+5a)/(4a+6a)*
1	-	MeCN	DBU	63	(5+2) : (45+48)
2	AgOAc	MeCN	DBU	84	23 : 77
3	AgOAc	n-Hex	DBU	70	23 : 77
4	AgOAc	EtOAc	DBU	64	9 : 91
5	AgOAc	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DBU	69	30 : 70
6	AgOAc	Et <sub>2</sub> O	DBU	68	52 : 48
7	AgOAc	Tol	DBU	67	47 : 53
8	AgOAc	THF	DBU	78	39 : 61
9	AgOAc	1,4-диоксан	DBU	92	33 : 67
10	AgOAc	Me <sub>2</sub> CO	DBU	90	17 : 83
11	CuI	MeCN	DBU	43	71 : 29
12	ZrCl <sub>4</sub>	MeCN	DBU	-	-
13	Cu(OAc) <sub>2</sub>	MeCN	DBU	-	-
14	Cu(acac) <sub>2</sub>	MeCN	DBU	-	-
15	Co(OAc) <sub>2</sub>	MeCN	DBU	-	-
16	Mn(OAc) <sub>3</sub>	MeCN	DBU	18	72 : 18
17	Zn(OAc) <sub>2</sub>	MeCN	DBU	-	-
18	Mn(OAc) <sub>2</sub>	MeCN	DBU	-	-
19	Ni(OAc) <sub>2</sub>	MeCN	DBU	-	-
20	CuCl	MeCN	DBU	56	94 : 6
21	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	MeCN	DBU	-	-
22	LiI	MeCN	DBU	-	-
23	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	DBU	-	-
24	AgOAc	MeCN	Et <sub>3</sub> N	29	50 : 50
25	AgOAc	MeCN	Py	65	83 : 17

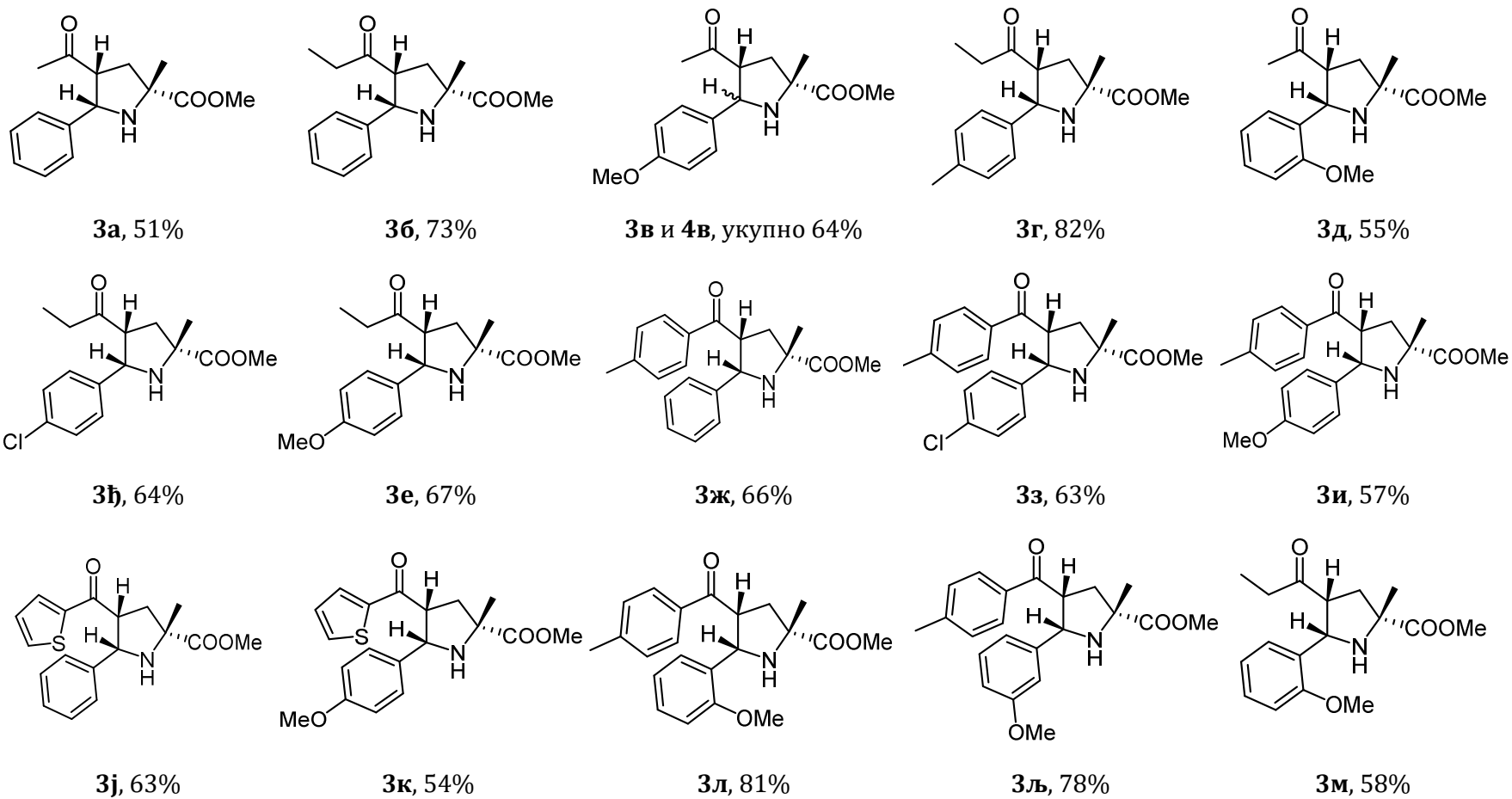
\* израчунато анализом <sup>1</sup>H NMR спектра сирових реакционих смеша



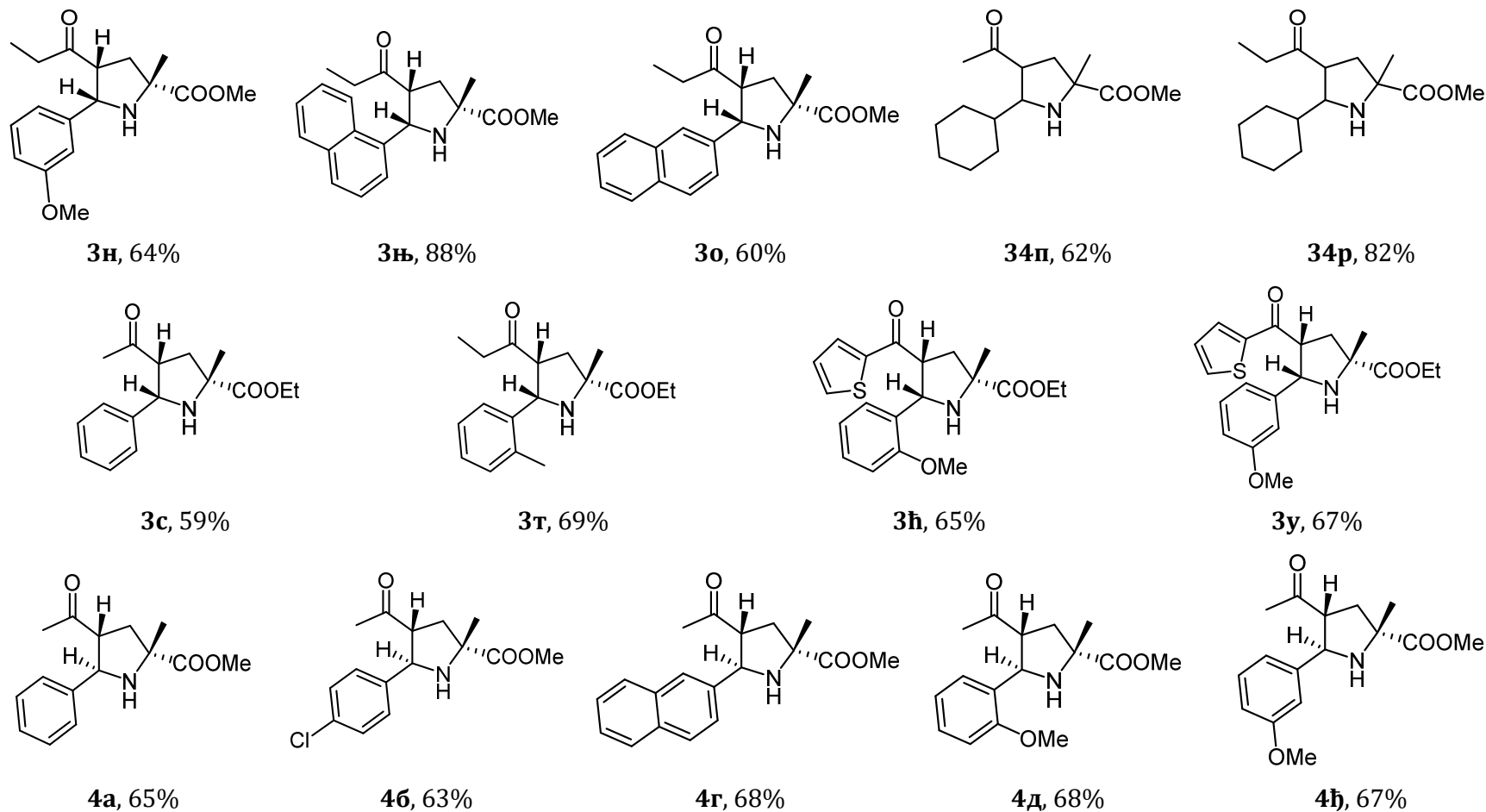
Прво су испитани потенцијални растварачи (табела 3.1, уноси 2-10), међу којима су повољни резултати добијени за реакције извођене у ацетону, 1,4-диоксану и ацетонитрилу (табела 3.1, уноси 2, 9 и 10). Међутим, допринос ацетона и 1,4-диоксана у погледу селективности реакције је био минималан, обзиром да је примећено присуство више од четири производа реакције. Насупрот овим растварачима, ацетонитрил фаворизује настајање само два дијастереоизомера. У складу са овим резултатима, ацетонитрил (MeCN) је даље коришћен као растварач.

У следећој фази истраживања, 14 соли је било испитано у својству катализатора процеса [46]. Подаци су представљени у табели 3.1 (уноси 2 и 11-23), а прикупљени су анализом  $^1\text{H}$  NMR спектра сирових реакционих смеша. Задовољавајуће приносе показале су реакције катализоване  $\text{Ag}^+$  и  $\text{Cu}^+$  јонима (табела 3.1, уноси 2, 11 и 20), док су остали метални катјони били неактивни у датим реакционим условима, са изузетком јона  $\text{Mn}^{3+}$  у чијем присуству се одвијала циклоадиција, али са slabим приносом од само 18% (табела 3.1, унос 16). Ово практично значи да је већина металних соли показала инхибирајућу активност, будући да се реакција одвија и без присуства катализатора, са приносом од 63% (табела 3.1, унос 1). Ипак, одсуство катализатора драстично умањује стереоселективност процеса. Ваља напоменути и да  $\text{Li}^+$  јон није показао никакву активност, упркос томе што је у литератури наведен као погодан катализатор [38,61,62]. Покушаји да се раније коришћена база 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) замени јефтинијим триетиламином или пиридином нису допринели развоју методе (табела 3.1, уноси 24 и 25, приноси: 29% и 65%), обзиром да су реакциони приноси били знатно нижи него у случају када је коришћен DBU. Установљено је да оптимални услови за спровођење ове врсте циклоадиционих реакција подразумевају употребу  $\text{AgOAc}$  као катализатора и базе DBU.

Разматрањем теоријских модела утврђено је да реакције између азометинилида **1a** и Michael-овог (Мајкловог) акцептора **2a** за исход може имати четири стереохемијски различита производа (**3a**, **4a**, **5a** и **6a**, видети схему у табели 3.1). Међутим, овакав крајње неповољан резултат није очекиван будући да су реакциони услови успостављени тако да се добије само цисоидни облик азометинилида. У ову сврху су коришћени литературни подаци који фаворизују настајање само једног облика илида [38]. На овај начин је предвиђено да ће се један стереоизомер издвојити по заступљености, уз напомену да је искључена могућност настајања *exo*-производа циклоадиције (**5a** и **6a**). *Exo*-механизам реакције није фаворизиран, будући да је прелазно стање *endo*-циклоадиције ниже енергетске вредности услед стабилизације секундарним орбиталним интеракцијама  $\pi$ -система (видети одељак 3.1.2). Резултати прикупљени током прелиминарних испитивања слагали су се са очекиваним исходом. Реакција између **1a** и **2a** извођена у трајању од 45 минута дала је два дијастереоизомера, чије је присуство потврђено анализом  $^1\text{H}$  NMR спектра сирове реакционе смеше. Један од њих, метил-(2*R*,4*R*,5*R*)-4-ацетил-2-метил-5-фенилпиролидин-2-карбоксилат (**4a**), изолован је хроматографијом на колони (65%) и његова структура је потврђена стандардним спектроскопским методама (слика 3.2). Други дијастереоизомер (**3a**) није изолован, иако је његово присуство било уочено [46].



**Слика 3.2.** Производи добијени циклоадицијом алифатичних и ароматичних Michael-ових (Мајклових) акцептора (**3** – *cis*-производи, **4** – *trans*-производи, **34** – производи са недефинисаном стереохемијом)



**Слика 3.2.** Производи добијени циклоадицијом алифатичних и ароматичних Michael-ових (Мајклових) акцептора (**3** – *cis*-производи, **4** – *trans*-производи, **34** – производи са недефинисаном стереохемијом) – наставак

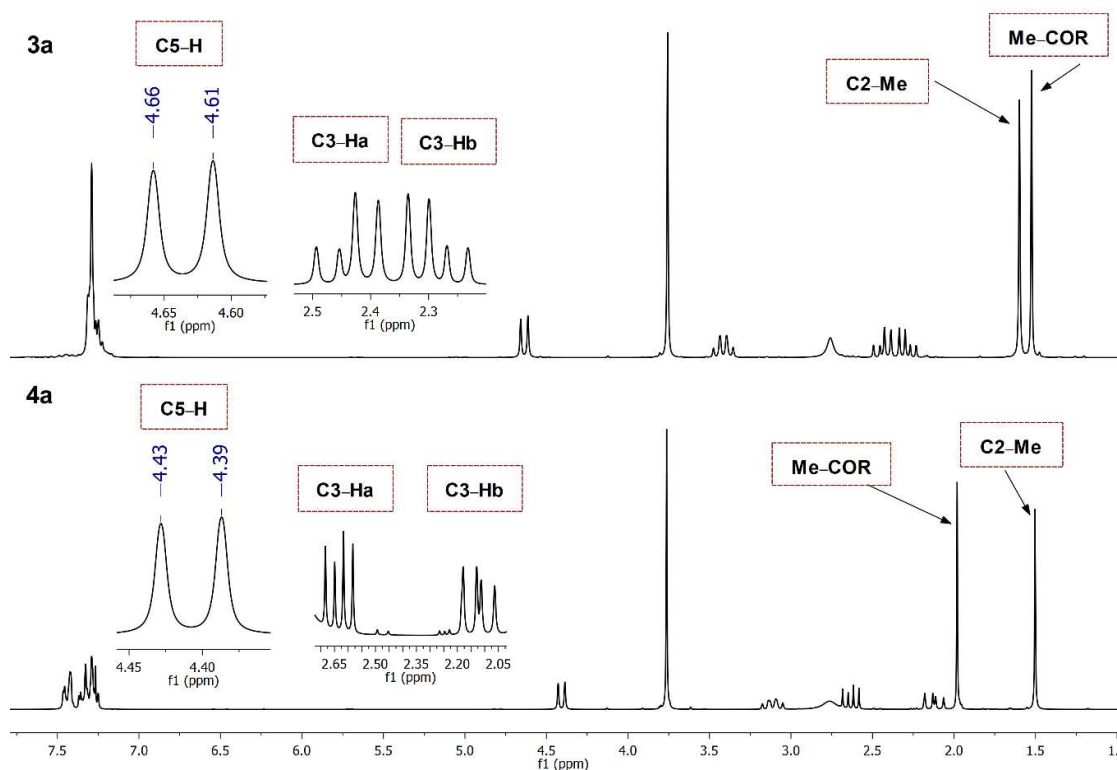
Користећи горе поменуте услове, испитан је диверзитет реакције. Употребљена су четири Michael-ова (Мајклова) акцептора (**2a-g**) и тринаест различитих имино-естара (**1a-l**). Подаци о добијеним производима, уз назначен принос реакције, дати су на слици 3.2. Сви Michael-ови (Мајклови) акцептори који у положају C4 садрже групу волуминознију од метил-групе искључиво су дали производе *cis*-оријентације супституената на C4–C5 фрагменту (слика 3.2, продукти **3b**, **3g**, **3h-o** и **3t-y**). Супротно поменутој ситуацији, употреба метил-винил-кетона (**2a**) доминантно је водила настајању *trans*-супституисаних деривата пирилоидина (слика 3.2, продукти **4a-h**). Све циклоадиционе реакције су се одигравале брзо, са умереним до високим приносима једног дијастереоизомера. Споредни производи реакције су били детектовани <sup>1</sup>H NMR спектроскопијом, али у врло малим количинама, те њихово изоловање није било могуће. Изузетак од овог правила је у случају реакције у којој је коришћен *o*-анисалдехид, где су изолована оба дијастереоизомера (**3d** и **4d**); слично, у реакцији са *p*-анисалдехидом производе није било могуће раздвојити раније успешно употребљеном техником (**3v** и **4v**) [46].

Структурна идентификација производа примарно је извршена на основу <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C NMR спектра, а употпуњена IR спектроскопијом [46]. У протонским спектрима приметна је значајна разлика у области 5,3 – 4,3 ppm, где се налази добро дефинисани дублет који потиче од водоника на C5 атому (C5-H). У зависности од стереохемијског распореда супституената на C4 и C5 атомима (*cis* – *trans*), хемијско померање поменутог протона варира за око 1 ppm, док су константе купловања врло сличне ( $J = 7,2 - 9,4$  Hz). Дијастереоизомери са *cis*-оријентацијом супституената (**3a-o** и **3c-y**) показују пикове C5-H на нешто већем хемијском померању (5,29 – 4,58 ppm), док се сигнали *trans*-продуката налазе на нижим вредностима хемијског померања (4,73 – 4,39 ppm). Као што је већ напоменуто, вредности константи купловања за протон на атому C4 су врло сличне, мада се може уочити да су ове вредности код *cis*-производа нешто више (0,5 – 1,0 Hz). Уочене разлике у хемијским померањима и константама купловања представљају јасну последицу различитог просторног распореда супституената. Заправо, магнетна анизотропија коју индукују арил-групе је основни разлог ових разлика. Приметан је и различит облик сигнала који потичу од дијастереотопних протона на C3 атому (C3-H<sub>a</sub> и C3-H<sub>b</sub>), који је примарно условљен њиховом разликом у хемијском померању (видети слику 3.3).

Кључну улогу у одређивању стереохемијске структуре молекула имале су ацетил-групе код једињења **3a** и **4a**. Арил-супституент јако утиче на ацетил-групу код *cis*-деривата **3a**, те је вредност хемијског померања протона те групе знатно нижа од очекиване, 1,52 ppm (слика 3.3). Вредност хемијског померања код *trans*-деривата **4a** је у очекиваним границама (1,98 ppm). Такође, утицај магнетне анизотропије арил-групе је примећен и код **4a**, што се огледа у хемијском померању протона на C4 (који се налази на 3,11 ppm, док је код **3a** на 3,42 ppm), као и у случају метил-групе која потиче од L-аланина и налази се у положају C2 (помера се ка јачем пољу са 1,60 ppm на 1,50 ppm).

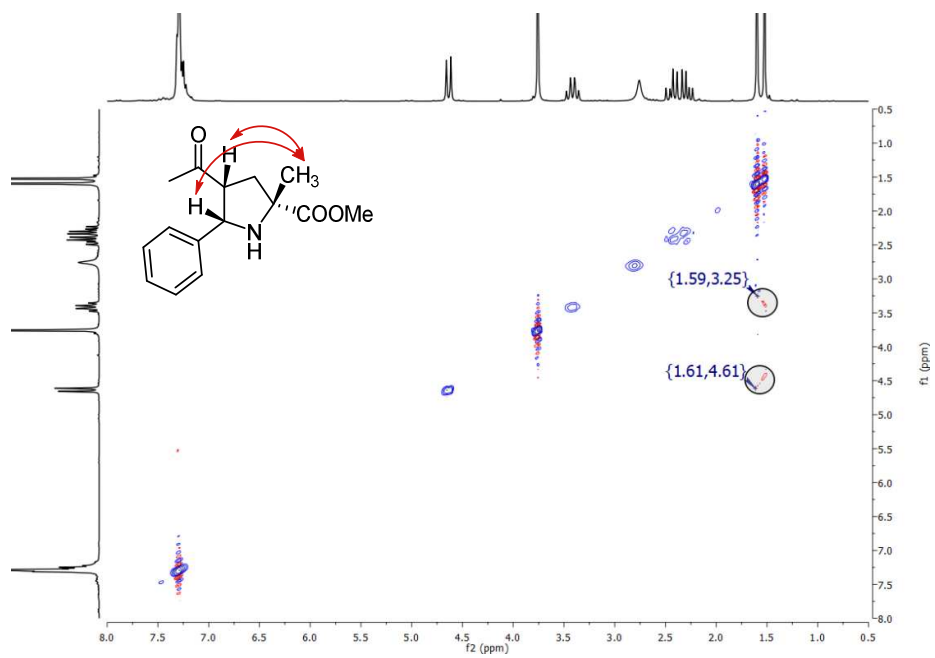
Сличан ефекат примећен је и код једињења **3b**, где утицај магнетне анизотропије арил-групе осећају протони из пропаноил-групе. Сигнали који потичу од метилених протона налазе се у региону 1,9 – 1,7 ppm, док је сигнал протона из метил-групе умерен јако ниско, на 0,51 ppm. Поред тога, утицај арил-супституента уочљив је и код продуката добијених реакцијом имино-естра

синтетисаног из *p*-анисалдехида. Тако су код производа **3и** и **3к** пикови протона из метокси-групе померени ка јачем пољу (3,65 ppm) за разлику од продукта у коме се не налази арил-супституент у суседном положају (**3е**, 3,77 ppm).

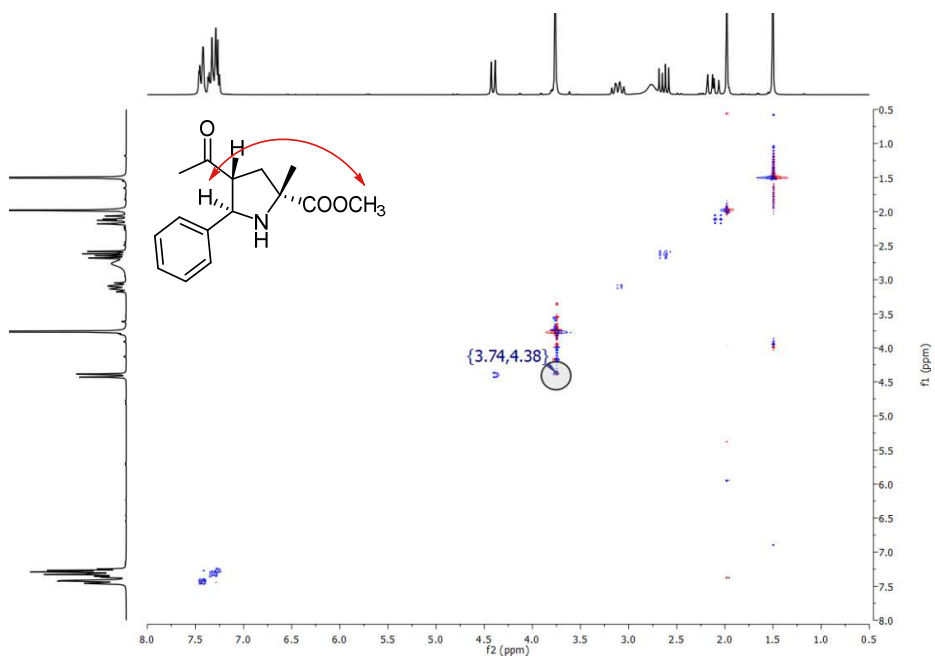


Слика 3.3.  $^1\text{H}$  NMR спектралне разлике између **3а** (горе) и **4а** (доле) [46]

Просторни распоред супституената у једињењима **3а** и **4а** потврђен је и дводимензионалном NMR спектроскопијом, и то анализом NOESY (nuclear Overhauser effect spectroscopy) спектара. У случају *cis*-производа **3а** уочене су интеракције између протона са пиролидинског прстена у положајима C4 (C4-H) и C5 (C5-H) са протонима метил-групе у положају C2 (C2-Me, слика 3.4). Потврду стереохемије *trans*-деривата **4а** пружио је увид у NOESY интеракције између протона у положају C5 (C5-H) и протона метил-групе из естарског дела аминокиселине (RCOOMe, слика 3.5). Утицај магнетне анизотропије није било могуће приметити у случајевима **34п** и **34р** (производи добијени од циклохексанкарбалдехида), што је ограничило поуздану идентификацију просторног распореда супституената код ова два деривата пиролидина.



Слика 3.4. Уочене NOESY интеракције (црвене стрелице) за **3a** [46]



Слика 3.5. Уочена NOESY интеракција (црвена стрелица) за **4a** [46]

### 3.1.2. Механизам реакције и изомеризациони процес

Као што је напоменуто у претходном одељку, структурна идентификација је успешно спроведена, при чему је уочена интересантна чињеница да се конфигурација најзаступљенијих производа реакције разликује у случајевима када је као супстрат коришћен метил-винил-кетон [46]. Сви производи су без обзира на структуру реагујућег енона добијени реакцијом која се одвија по *endo*-механизму што је у сагласности са литературним подацима [38,62]. На основу механизма, предложени су и модели потенцијалних интермеђијера, што је илустровано на схеми 3.2 која приказује реакцију између **1a** и **2a**.

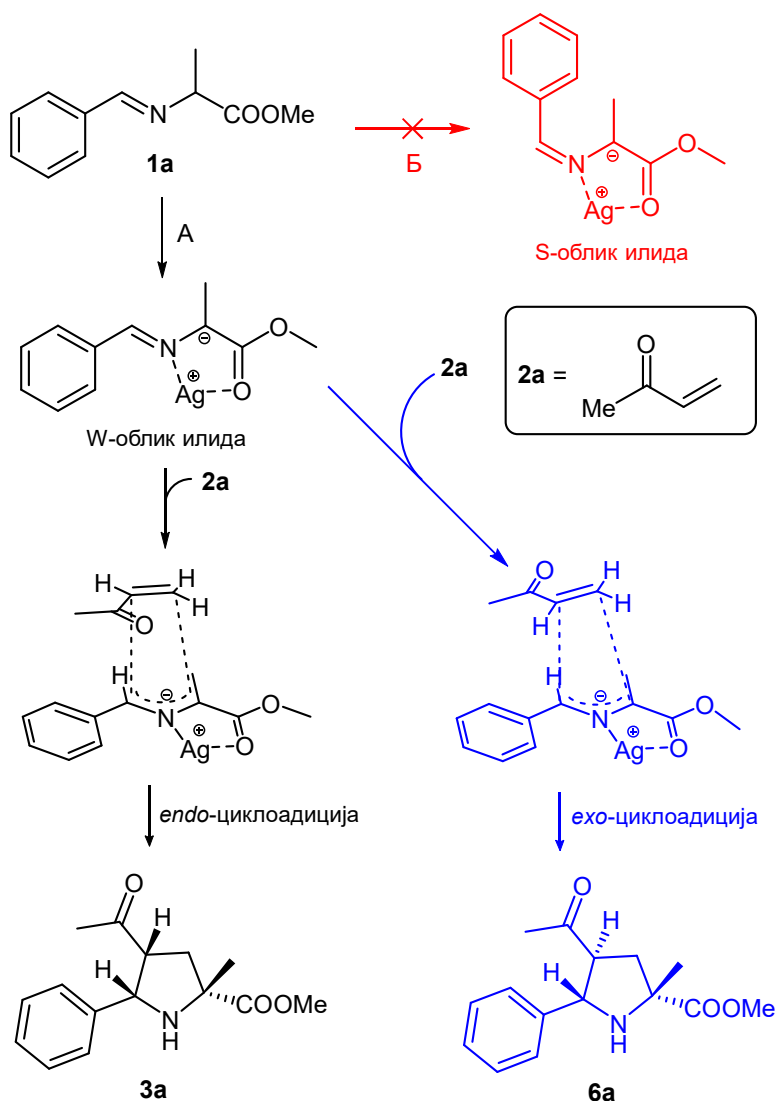


Схема 3.2. Претпостављени механизам циклоадиционе реакције између **1a** и **2a** [46]

Као што се са схеме 3.2 може видети, имино-естар **1a** може бити „*W*- или *S*-конфигурације“ у току реакције [38]. Присуство сребрних јона ( $Ag^+$ ) у ацетонитрилу

фаворизује настајање „W-облика“ дипола, услед чега је мало вероватно да се реакција одвија по Б путањи (схема 3.2). Региоселективност је дефинисана расподелом (формалног) наелектрисања у реагујућим врстама. Парцијално позитивно наелектрисани β-положај енона интерагује са центром у азометинилиду са кога је база уклонила протон и стога на себи има највећу густину делокализованог електронског облака. Секундарне орбиталне интеракције π-система арил- и/или карбонил-група фаворизују *endo*-механизам циклоадиције, задржавајући тако супституенте у положајима C4 и C5 *cis* у односу на раван централног пирролидинског прстена.

Овакав след реакционих фаза не подразумева добијање деривата **4a** који се разликује од преовлађујућег производа **3a** по конфигурацији на C5 атому. Претпоставка је да се примарно формира продукт **3a** по наведеној А путањи механизма (схема 3.2), који се потом изомеризује у производ са *trans*-оријентацијом супституената на C4 и C5 атомима (**4a**, видети схему 3.3).

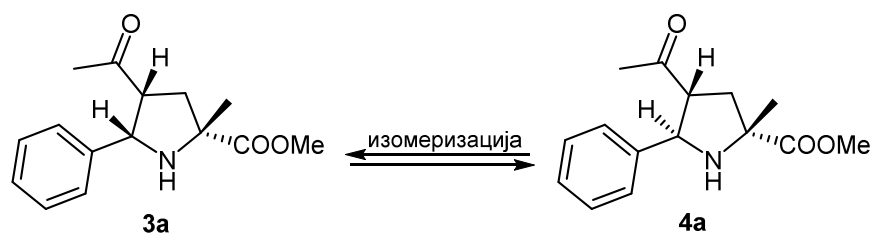


Схема 3.3. Изомеризациони процес производа **3a**

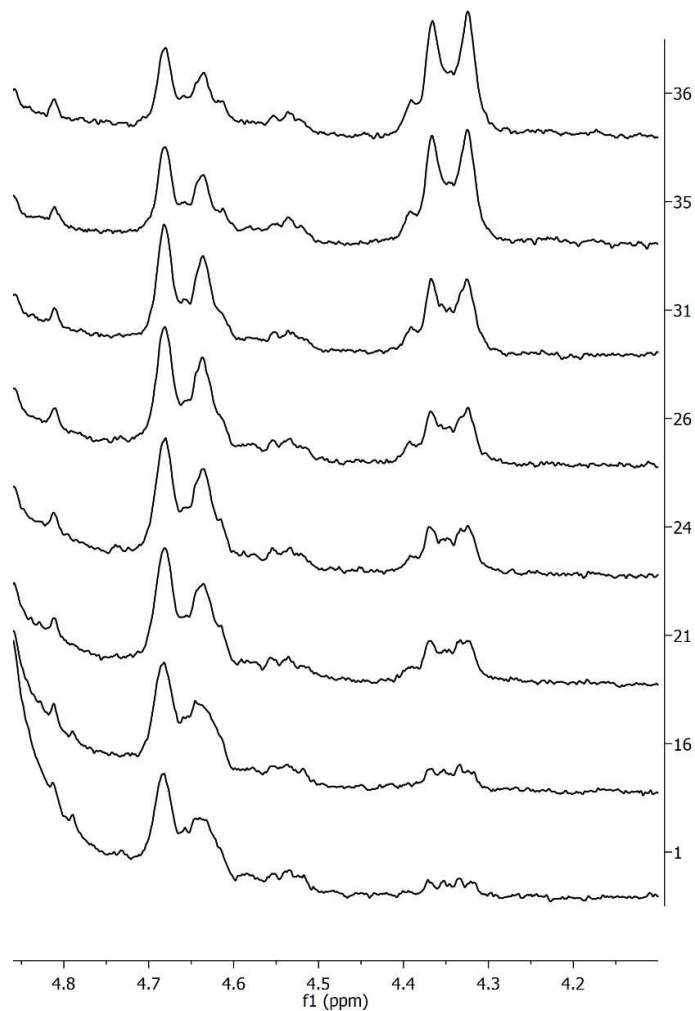
Ради потврде изомеризационог процеса, **1a** и **2a** су поново подвргнути реакцији, али у знатно краћем временском периоду. Изненађујуће, принос циклоадиције је био добар (82%) после само 15 минута мешања, уз доминантно формирање *cis*-производа **3a** (однос **3a** : **4a** = 66 : 34) који је изолован након уобичајеног пречишћавања хроматографијом на колони. Са друге стране, реакциона смеша након 3 сата мешања садржала је готово чист **4a**, који је такође изолован, у приносу од 65%. Примећено је и да се изомеризација поспешује у присуству киселог катализатора (конкретно на колони са силика-гелом као стационарном фазом), те се производ **4a** може добити и стајањем *cis*-деривата на колони у трајању од пар сати или додавањем силика-гела у реакциону смешу [46].

У циљу провере методе за добијање *cis*-производа коришћењем метилвинил-кетона (**2a**) синтетисано је и једињење **3c** по истом принципу, чиме је потврђено да се благом модификацијом реакционих услова може добити више различитих дијастереоизомера, у зависности од потребе. Епимеризација сличних система није непознат процес [38,64], мада је у нашем случају примећено да се спонтано одвија искључиво када се као Michael-ов (Мајклов) акцептор користи метилвинил-кетон (**2a**). У свим осталим случајевима (употреба Michael-ових (Мајклових) акцептора **2b-g**) неопходно је систему саопштити додатну количину енергије (нпр. рефлуктовањем) како би се добио други дијастереоизомер.

Кинетика реакције између **1a** и **2a** праћена је и <sup>1</sup>H NMR спектроскопијом у деутерисаном ацетонитрилу (CD<sub>3</sub>CN). Добијени резултати су приказани на слици 3.6 и потврђују изомеризациони процес [46]. На почетку експеримента (слика 3.6,



спектар 1) не може се уочити дублет на око 4,35 ppm који потиче од протона на C5 атому у **4a** (*trans*-производ). Међутим, сигнал постаје јачи са временом и добро је уочљив у спектрима 31, 35 и 36. Сигнал који потиче од истог протона из **3a** (*cis*-производ, дублет на око 4,65 ppm) присутан је од самог почетка експеримента, а при крају снимања полако губи на интензитету.

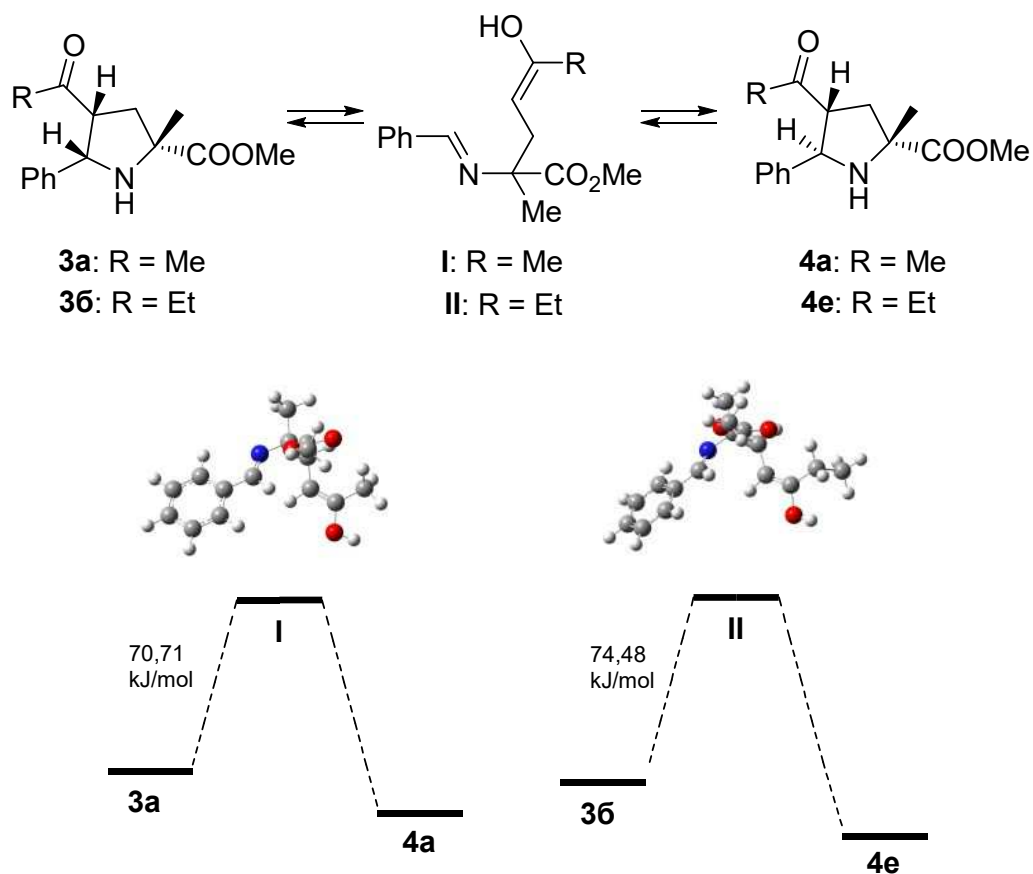


Слика 3.6.  $^1\text{H}$  NMR спектри праћења реакције између **1a** и **2a** [46]

Насупрот **2a**, остали испитивани енони **2b-g** као доминантни производ градили су деривате пиروлидина са *cis*-оријентацијом супституената на C4 и C5 атомима прстена. Ови производи нису подлегли спонтаној изомеризацији, потврђујући на тај начин претпостављени *endo*-механизам циклоадиционе реакције (схема 3.2, путања А).

Механизам изомеризације проучавао је и G. Gerosa са сарадницима [64], који је показао да се процес одвија ретро-Mannich//Mannich -овом каскадном реакцијом у присуству киселине као катализатора. Пратећи ову претпоставку, предложени су интермедијери у процесима изомеризације **3a** и **3b** (I и II, респективно) [46]. Прорачун је изведен на DFT (*density functional theory*) теоријском нивоу, софтвером

*Gaussian 09* [65], користећи препоручени метод B3LYP (6-31G *basis set*) за дијастереоизомере **3a**, **3b**, **4a** и **4e**, као и за претпостављене интермедијере **I** и **II** (слика 3.7). Вредности слободне енергије су биле ниже у случају *trans*-деривата (**4a** и **4e**) у односу на *cis*-производе (**3a** и **3b**), како је и очекивано. Међутим, разлика у вредности слободне енергије између интермедијера и *cis*-деривата је већа у случају производа добијеног из етил-винил-кетона (**2b**), и то између **I** и **3a** иноси 70,71 kJ/mol, а у случају **II** и **3b** је 74,48 kJ/mol. Обзиром да не долази до спонтане изомеризације производа циклоадиције са етил-винил-кетоним (**2b**), закључено је да поменута баријера у виду разлике у слободној енергији може бити пресудна за одвијање тог процеса.



Слика 3.7. Разлике у вредностима слободне енергије између дијастереоизомера **3a**, **3b**, **4a**, **4e** и одговарајућих интермедијера **I** и **II** [46]

## 3.2. Синтеза деривата пиролидина употребом Michael-ових (Мајклових) акцептора са фeroценским језгром

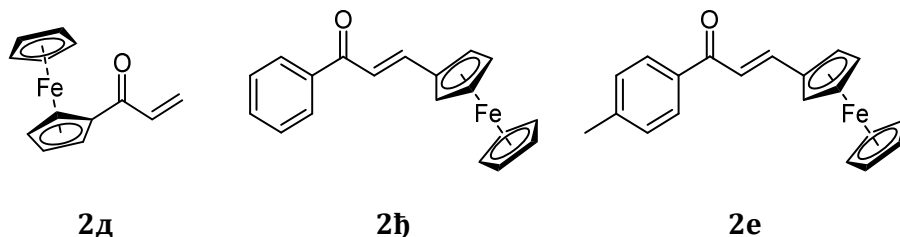
### 3.2.1. Синтеза и карактеризација продуката

Други део доктората је подразумевао испитивање реактивности енонских супстрата у области диполарних циклоадиција, који у свом саставу садрже фeroцен [66,67]. Прецизније, анализирана је примењивост акрилоил-фeroцена и структурних аналога халкона код којих је једна фенил-група формално замењена фeroценом у реакцијама са одговарајућим азометин-илидима.

Хемија металоцена се интензивно развија у последњих пар десетина година. Нарочита пажња се обраћа на фeroцен (Fc) и његове деривате, примарно у областима медицине и фармације. Висока стабилност фeroценског језгра чини га одличном градивном компонентом у органској синтези [68-70]. Поменути металоцен се лако може оксидовати до ферицинијум-јона што битно утиче на растворљивост молекула у води чији је део фeroценска јединица [68]. Поред тога, метални центар се налази у нижем оксидационом стању, ограничавајући на тај начин оксидативни стрес који ћелија може претрпети [69].

У сталној потрази за молекулима који показују високоселективну цитотоксичну активност, фeroценски деривати се издвајају као одлична решења, будући да показују разнолику биолошку активност (антифунгалну, цитотоксичну, антитуморску...) [68-76]. Добро је познато да фeroкин (фeroценски аналог хлорокина) показује изузетну антималаријску активност, док је фeroцифен (фeroценски аналог тамоксифена) јако ефикасан у супресији ћелија карцинома дојке [67]. Слични фeroценски деривати показали су активност у борби против леукемије, канцера плућа и једњака и других чврстих тумора [67,68,77-79]. Уопштено, цитотоксични фeroцени спадају у фармацеутике са великим потенцијалом у борби против тумора [68]. Активност се најчешће испољава на два начина: а) формирањем активних радикала оксидацијом кисеоничних врста и б) интеракцијом са ДНК и инхибицијом транскрипције [75].

Узимајући у обзир раније назначен значај пиролидинских деривата, закључено је да би синтеза серије једињења која у свом саставу садрже и фeroценско језгро поред пиролидинског могла да буде од великог значаја за даљи развој истраживања. Један од основних принципа имплементације фeroценске јединице јесте формална замена неког ароматичног фрагмента биолошки активног једињења фeroценским језгром [67]. Обзиром да је акценат ове дисертације био на испитивању реакционог потенцијала различитих диполарофила, сматрано је да се употребом Michael-ових (Мајклових) акцептора који у свом саставу имају фeroценску групу у циклоадиционим реакцијама може постићи значајан напредак у смеру повећања диверзитета и добијања нових интересантних биолошки активних молекула (2д-е, слика 3.8).

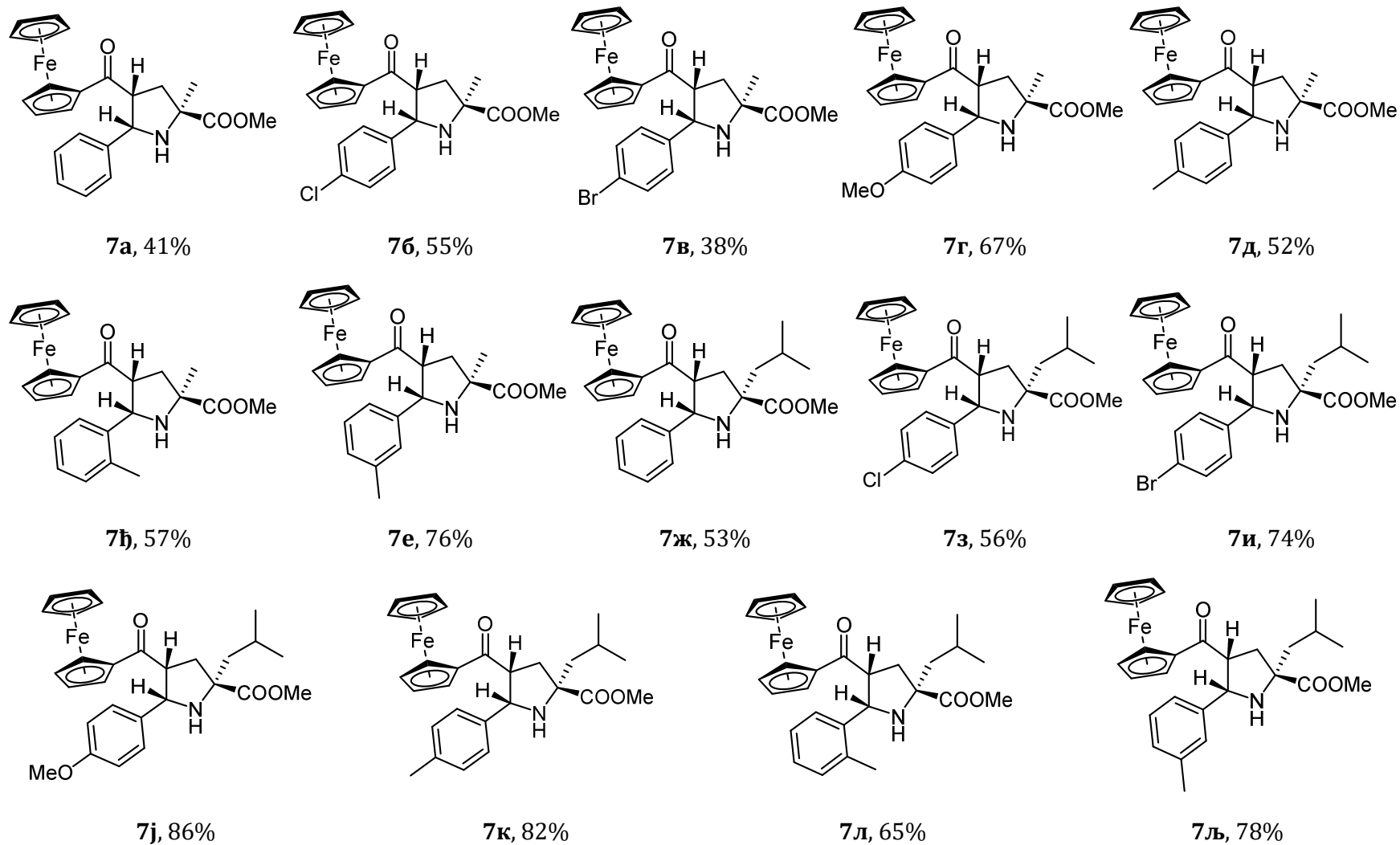


**Слика 3.8.** Коришћени Michael-ови (Мајклови) акцептори са фероценским језгром

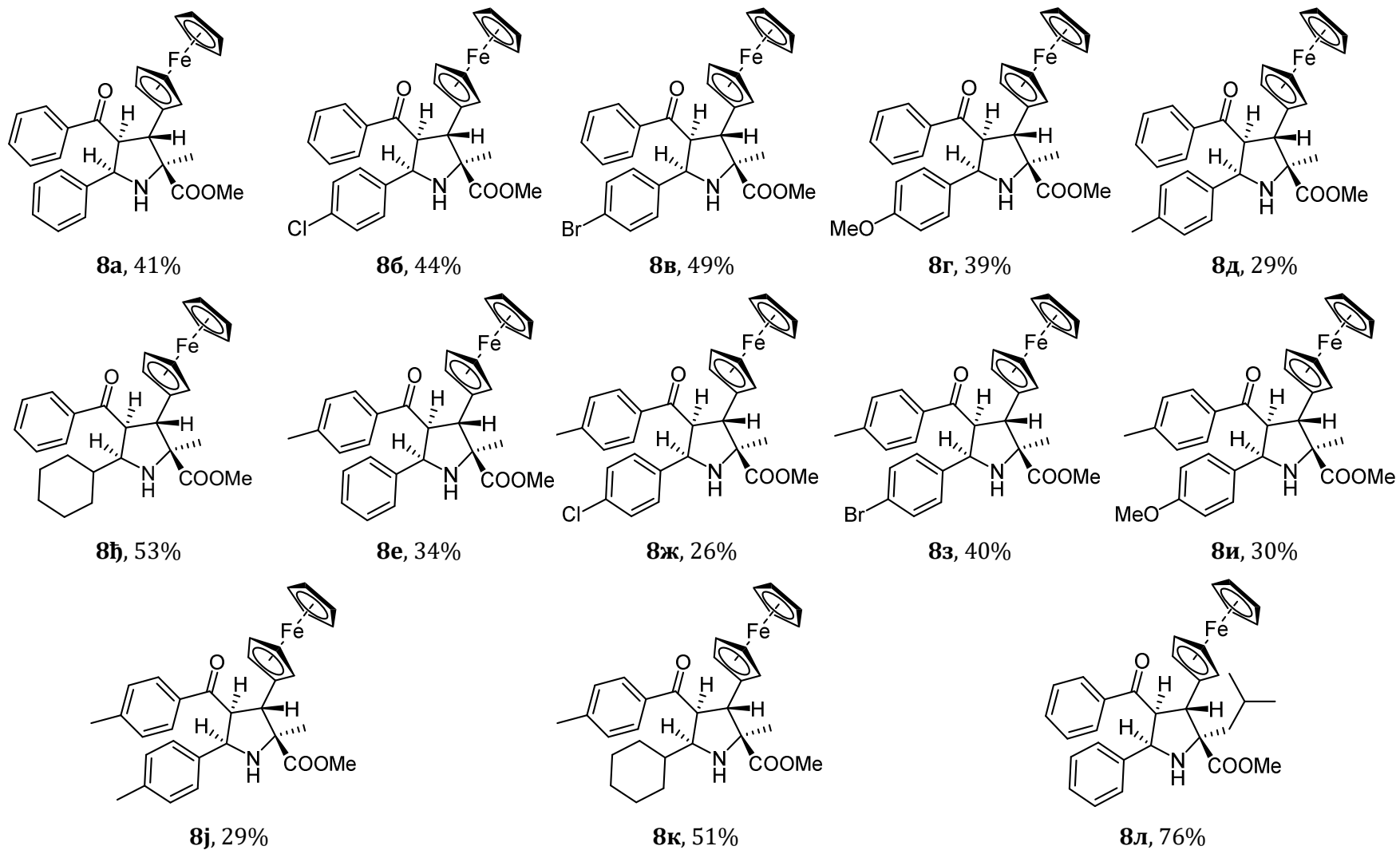
Синтеза жељених деривата пиридина спроведена је на исти начин као и у случају деривата без фероценске јединице. Процедура се састојала из два корака. У првом делу алдехиди су реаговали са метил-естром природне аминокиселине (L-аланин или L-леуцин) градећи притом  $\alpha$ -имино-естре. Други корак је подразумевао круцијално настајање илида од награђених  $\alpha$ -имино-естара додавањем јаке базе (DBU) и соли сребра (AgOAc), који су потом лако интераговали са синтетисаним Michael-овим (Мајкловим) акцепторима **2d-e**. На овај начин добијене су још две серије структурно сличних деривата, са потенцијално добром биолошком активношћу (**7a-љ**, **8a-л**, слика 3.9).

Приноси поменутих реакција су се кретали од умерених до добрих (до 86%). Серија **7a-љ** имала је више реакционе приносе од серије **8a-л**. Побољшање приноса серије **8a-л** постигнуто је повећањем реакционог времена на 90 минута (уместо 45 минута колико је било за серију **7a-љ**), уз констатацију да додатно продужење времена реакције и након 90 минута није дало жељени резултат. Производи добијени употребом L-леуцина имали су више приносе од својих аналога синтетисаних коришћењем L-аланина. Овај податак је поприлично изненађујућ, имајући у виду врло правилан пад приноса изолованих хроматографисаних производа са повећањем волуминозности супституената реактанта, прелазећи са серије **7a-љ** (38-86%) на серију **8a-л** (26-76%).

Волуминозност супституената утицала је не само на принос реакције, већ и на високо изражену стереоселективност [66,67]. Раније је поменуто да циклоадиционе реакције азометин-илида са Michael-овим (Мајкловим) акцепторима могу дати више дијастереоизомера, у зависности од реакционог механизма и/или изомеризационог процеса. За разлику од деривата без фероцена (**3a-o**, **34п-р**, **3с-у**, **4a-ћ**), код серија **7a-љ** и **8a-л** примећено је да настаје само један дијастереоизомер, који је успешно изолован стандардним хроматографским поступком. Структурна идентификација је одрађена на основу IR и NMR спектра производа, као и дифракције X-зрака на монокристалима одабраних примера. Утврђено је да производи настају по принципу најмањих стерних сметњи, као и да је фероценска јединица довољно утицајна да диктира стереохемијски исход реакције.

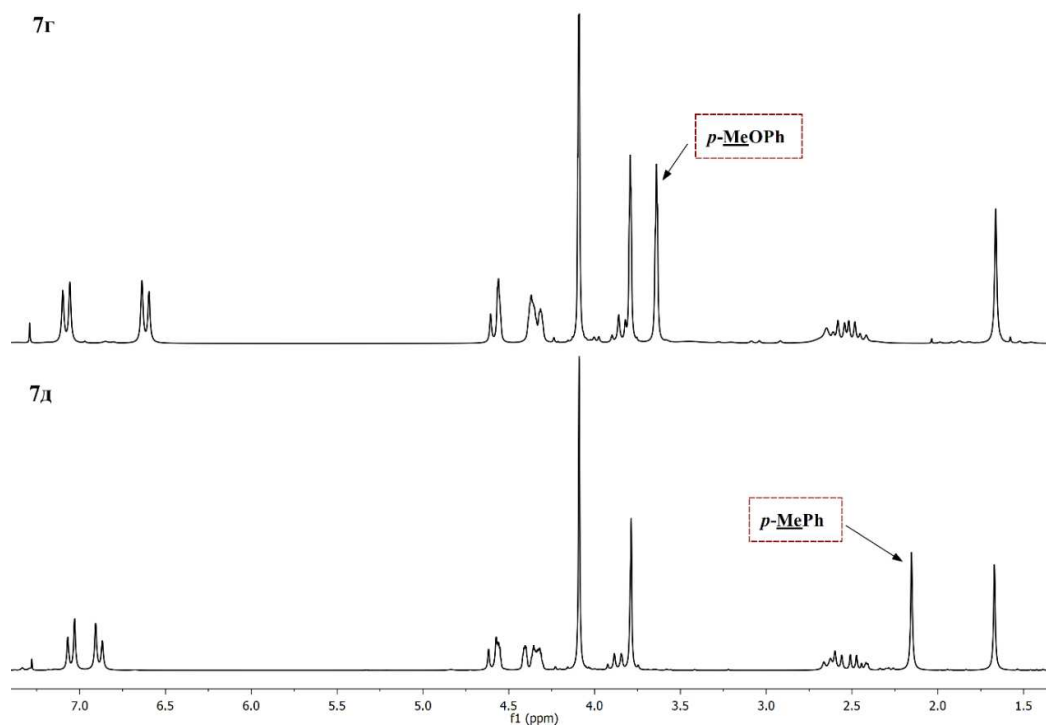


*Слика 3.9. Производи добијени у реакцијама диполарофила са фероценским језгром*



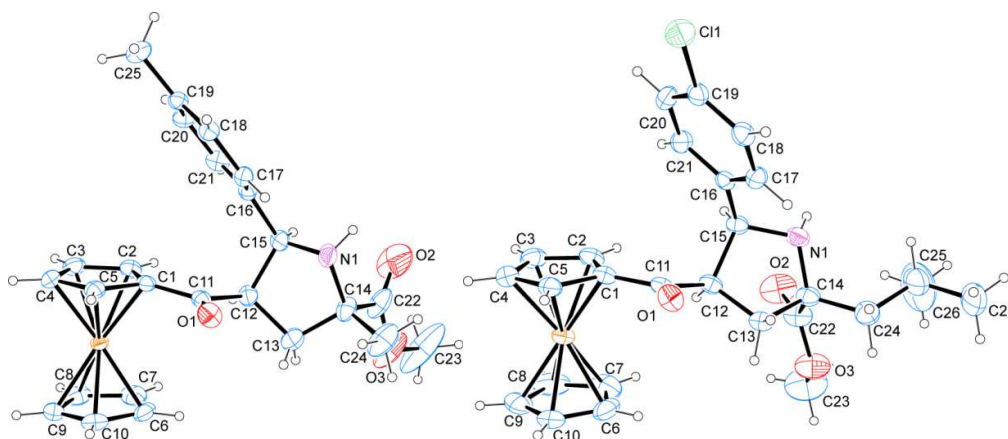
Слика 3.9. Производи добијени у реакцијама диполарофила са фероценским језгром – наставак

У случају производа **7a-љ** [66],  $^1\text{H}$  NMR спектри су показали карактеристичне сигнале који потичу од арил-супституента (7,3 – 6,9 ppm), фeroценоил-групе (синглет од пет протона са несупституисаног циклопентадиенилног (Cp) прстена на око 4,09 ppm, као и још по неколико сигнала различите мултиплетности са супституисаног Cp прстена), као и са пиридинског прстена (широки синглет измењивог протона NH и још четири сигнала у области 4,9 – 2,3 ppm). Најважнију улогу при одређивању прецизног просторног распореда супституената имали су сигнали који потичу од метил- и метокси-група вазаних за бензенски прстен. Поменути пикови налазили су се на нижим вредностима хемијског померања него што је очекивано, показујући притом јасан утицај фeroценске јединице на хомогеност магнетног поља тј. постојање магнетне анизотропије у околини органометалне јединице (слика 3.10).  $^{13}\text{C}$  NMR спектри били су у сагласности са резултатима добијеним из протонских спектра.



**Слика 3.10.**  $^1\text{H}$  NMR спектри производа **7г** (горе) и **7д** (доле) са назначеним сигнаlima који су учествовали у идентификацији просторног распореда супституената [66]

Структура производа је недвосмислено потврђена дифракцијом X-зрака на монокристалима узорака **7д** и **7з**. Молекулске структуре ових кристалних деривата су представљене на слици 3.11, док се у табели 3.2 могу наћи одабране дужине веза и углови који су помогли детаљну идентификацију производа.



Слика 3.11. Молекулска структура производа **7д** (лево) и **7з** (десно) [66]

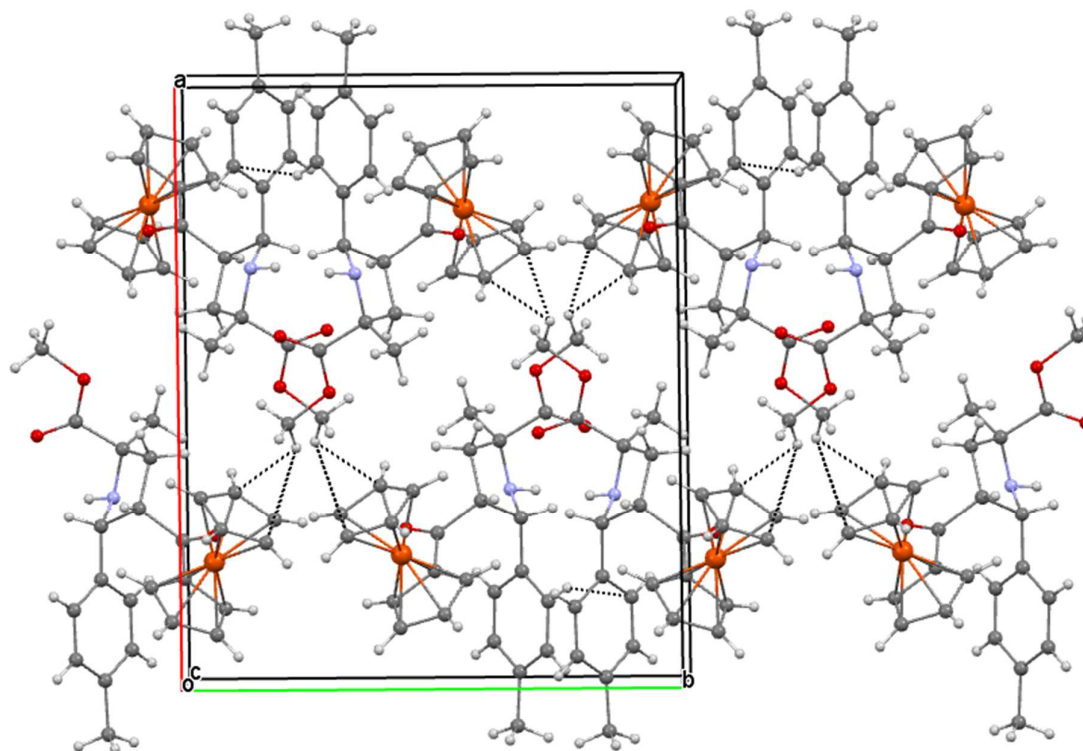
Табела 3.2. Вредности дужине веза (Å) и углова (°) за **7д** и **7з** [66]

Веза	<b>7д</b>	<b>7з</b>
O1–C11	1,218(3)	1,219(5)
C11–C12	1,522(3)	1,520(5)
C1–C11	1,464(3)	1,468(6)
N1–C14	1,450(3)	1,451(5)
N1–C15	1,469(3)	1,471(5)
C12–C13	1,528(4)	1,520(6)
C13–C14	1,519(4)	1,522(6)
C15–C16	1,514(3)	1,507(5)
Угао	<b>7д</b>	<b>7з</b>
C14–N1–C15	107,3(2)	112,0(3)
N1–C15–C12	101,3(2)	102,9(3)
N1–C14–C13	102,4(2)	100,8(3)
C13–C12–C15	103,9(2)	103,9(3)
C12–C13–C14	107,0(2)	103,7(3)

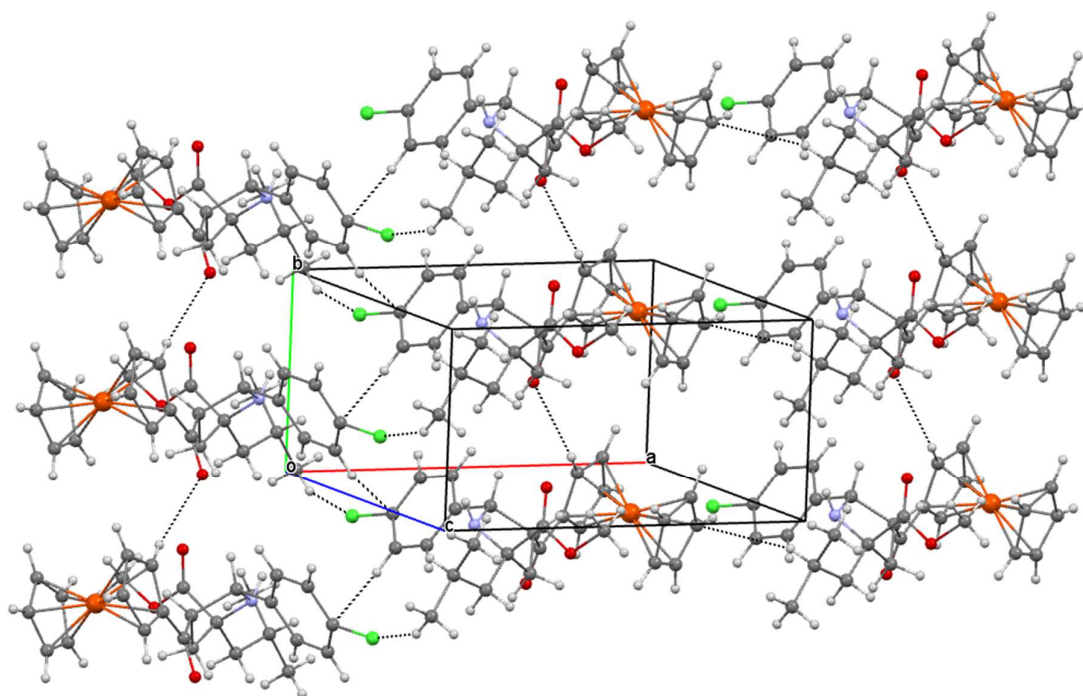
У оба случаја уочено је да су парови циклопентадиенилних прстенова фероцена у готово еклипсном положају. На основу торзионих углова C1–Cg1–Cg2–C6 од 2,98° за **7д** и 12,85° за **7з** закључено је да је веће одступање од еклипсне конформације фероцена код производа **7з**, при чему су Cg1 и Cg2 центроиди прстенова C1–C5 и C6–C10. Равни Cp прстенова исте фероценске јединице су паралелне, док је карбонилна група готово у истој равни у којој се налази моносупституисани циклопентадиенилни прстен за који је везана. Торзиони углови између ове две групе износили су C5–C1–C11–O1 -7,1(3)° код **7д** и -13,9(6)° код **7з**. Паковање и формирање кристалне решетке молекула **7д** и **7з** базирано је, пре свега, на slabим C–H...π и C–H...O интеракцијама (слике 3.12 и 3.13). Најбитнија структурна разлика између испитаних молекула огледа се у конформацији пирролидинског прстена. У случају производа **7д** пирролидински прстен заузима конформацију отворене коверте, са азотом атомом изван равни. Пирролидински прстен код **7з** показује увртање око C13–C14 везе, што резултује благом променом просторне оријентације супституената на прстену, која се огледа у другачијим



вредностима диедарског угла који фенил-група заклапа са другим супституентима [66].

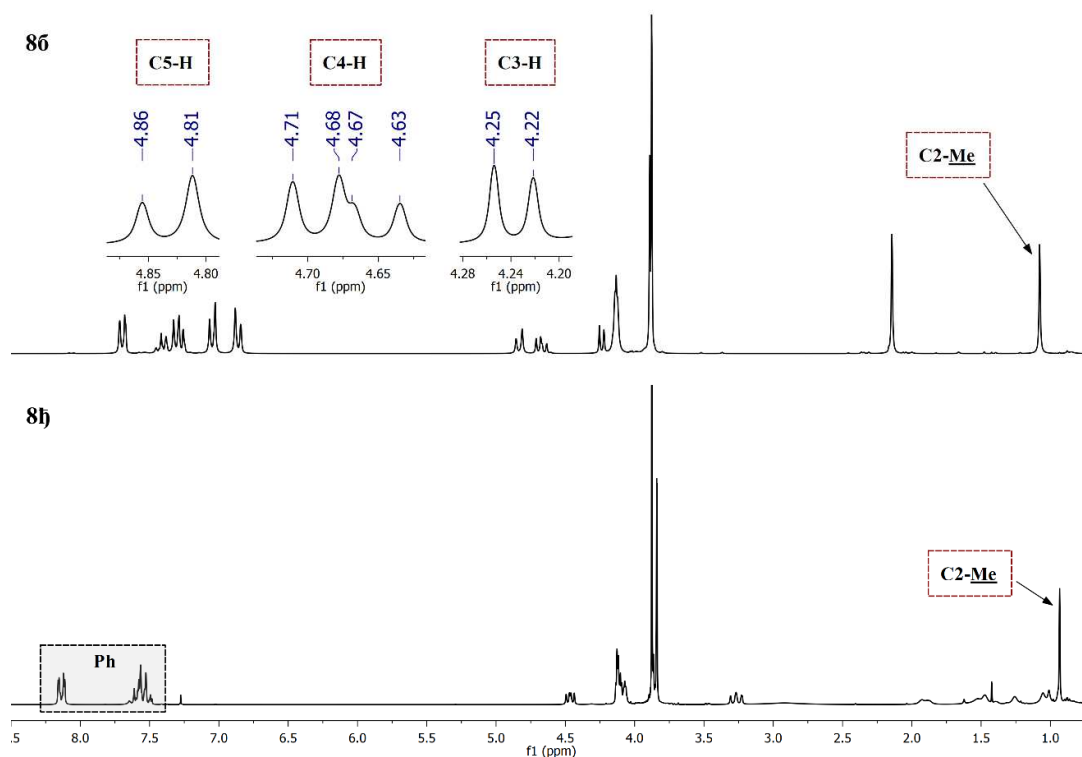


Слика 3.12. Кристално паковање производа 7d стабилизовано C-H...π интеракцијама [66]



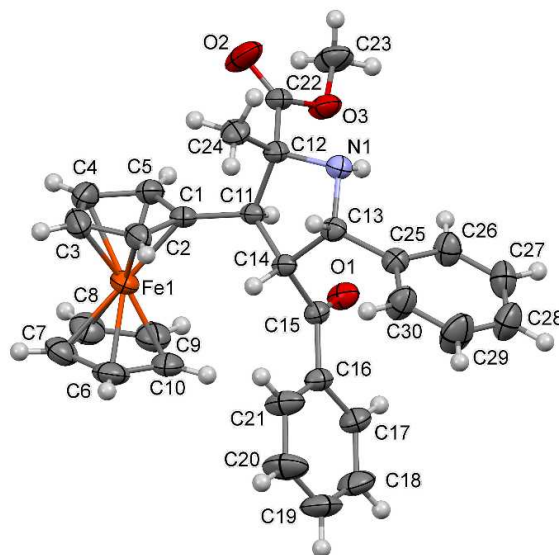
Слика 3.13. Кристално паковање производа 7z стабилизовано slabим C-H...O интеракцијама [66]

Примарна идентификација производа **8а-л** извршена је на основу  $^1\text{H}$  NMR спектра [67]. Уочени су карактеристични сигнали који потичу од арил- (8,2 – 6,6 ppm) и фeroценил-групе (синглет на око 3,87 ppm од пет протона са несупституисаног Ср прстена, као и још по неколико сигнала у истој области, различите мултиплетности, са супституисаног Ср прстена). Широки синглет NH био је у области 3,4 – 2,9 ppm. Преостала три мултиплета која потичу од протона на пиролидинском прстену уочена су у области 5,2 – 4,2 ppm, и то: C5-H као добро дефинисани дублет на око 4,9 ppm, C4-H као дублет дублета или псеудо-триплет на око 4,7 ppm, и C3-H такође као добро дефинисани дублет на око 4,3 ppm (са изузетком производа са алифатичним алдехидним остатком **8ђ** и **8к**, слика 3.14). Слично као и у случају производа **7а-љ**, кључну улогу у дефинисању стереохемије имале су метил- и метокси-групе везане за бензенски прстен. Арил-супституенти су показали анизотропни утицај на поменуте групе, померајући њихове сигнале ка јачем пољу (2,15 ppm за метил- и 3,65 ppm за метокси-групу). У случају продуката добијених из алифатичних алдехида (**8ђ** и **8к**) сигнали који потичу од арил-групе имају виша хемијска померања и неки се налазе на преко 8 ppm, услед одсуства магнетне анизотропије која потиче од алдехидног остатка. Приметан је и утицај магнетне анизотропије коју индукује фeroценско језгро, обзиром да се синглети који потичу од метил-групе аланина (C2-Me) код ове серије налазе на око 1,00 ppm (слика 3.14).  $^{13}\text{C}$  NMR спектри били су у сагласности са предложеним структурама.



**Слика 3.14.**  $^1\text{H}$  NMR спектри производа **8б** и **8ђ** са назначеним сигнаlima који су учествовали у идентификацији просторног распореда супституената [67]

Просторни распоред у молекулу додатно је потврђен дифракцијом X-зрака на монокристалима једног представника серије, **8a**. Молекулска структура је приказана на слици 3.15.



Слика 3.15. Молекулска структура производа **8a** [67]

Табела 3.3. Вредности дужине веза (Å) у молекулу **8a** [67]

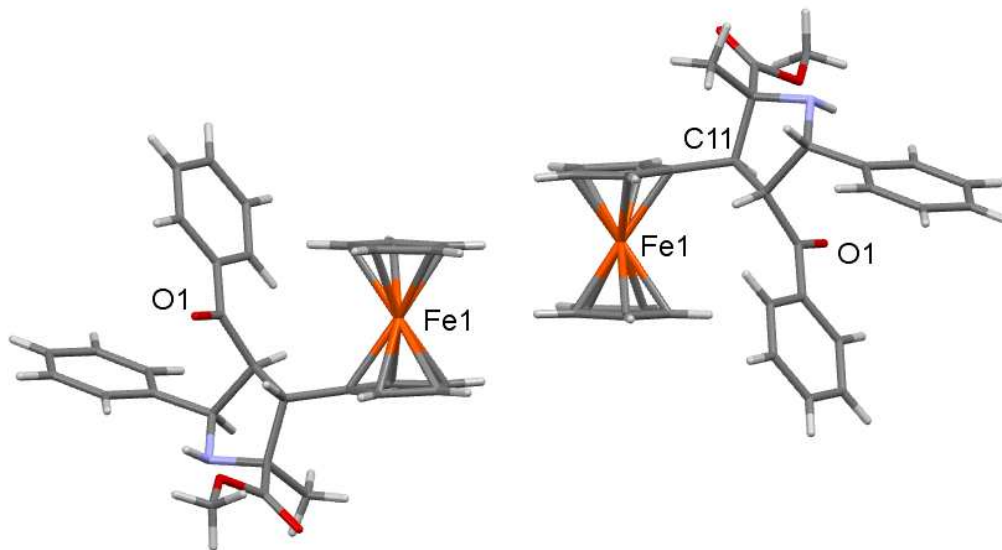
Веза	<b>8a</b>	Веза	<b>8a</b>
N1–C13	1,462(3)	C3–C4	1,405(4)
N1–C12	1,470(3)	C4–C5	1,410(3)
O1–C15	1,220(2)	C11–C14	1,544(3)
O2–C22	1,185(3)	C11–C12	1,571(3)
O3–C22	1,329(3)	C12–C22	1,516(3)
O3–C23	1,440(3)	C12–C24	1,524(3)
C1–C5	1,424(3)	C13–C25	1,507(3)
C1–C2	1,424(3)	C13–C14	1,588(3)
C1–C11	1,498(3)	C14–C15	1,513(3)
C2–C3	1,413(4)	C15–C16	1,492(3)

Пиролидински прстен и у овом случају заузима централну позицију у молекулу, где су угљеникови атоми приближно копланарни, док је азотов атом измештен из равни. Диедарски угао између супституисаног Ср прстена и равни фрагмента C11–C12–C13–C14 износи 74,2(1)°. Диедарски угао између естарске групе и основне равни пиролидинског прстена износи 89,4(1)°, док два бененова прстена заклапају угао од 45,0(1)°. Везе C11–C12 и C13–C14 су најдуже C–C везе у молекулу са вредностима од 1,571(3) и 1,588(3) Å (везе које се награде у реакцији циклоадиције, табела 3.3).

Атом азота N1 (слика 3.15) има тетраедарску геометрију, а интересантно је да водоников атом везан за N1 заузима аксијални положај уместо екваторијалног.

Објашњење овог феномена налази се у врло малом растојању између N1-H и O3 од 2,28(2) Å, услед чега се формира водонична веза која условљава положај протона.

У производу **8a** нису забележене п...п интеракције. Такође је занимљиво и одсуство стабилних интермолекулских водоничних веза, када се узме у обзир број хетероатома у молекулу. Идентификована је димерска Fc...Fc интеракција, која се базира на електростатичкој комплементарности две фeroценске јединице у паралелној оријентацији (слика 3.16). Присуство поменутих Fc...Fc дејстава је и раније описано [80] и може значајно стабилизovati кристалну структуру за око 6 kcal/mol [81].



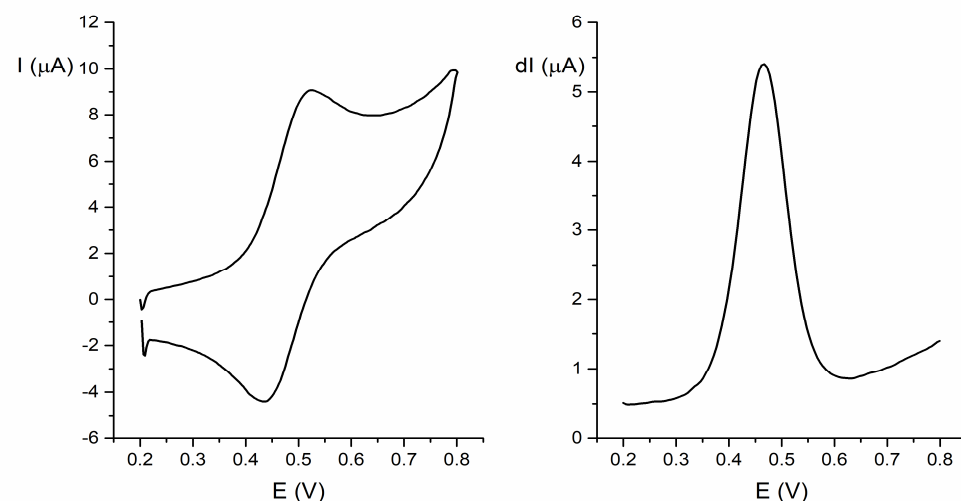
*Слика 3.16. Центросиметрични димер формиран интермолекулским интеракцијама између две фeroценске јединице [67]*

### 3.2.2. Електрохемијска карактеризација производа

Електрохемијске методе анализе се често користе у циљу процене редокс особина производа. Посебно су постале популарне у овом миленијуму, са развојем технологије. Одликују их брзина и лакоћа извођења експеримената, добра репродуктивност, поузданост, као и висок ниво поверења добијених резултата. Имајући на уму претходно наведено, одрађене су електрохемијске анализе добијених производа, и то циклична волтаметрија (CV) и диференцијална пулсна волтаметрија (DPV). CV представља једну од најмодернијих метода за одређивање редокс стабилности једињења, коју карактерише промена интензитета струје у односу на потенцијал. Електродни потенцијал варира од оксидационе до редукционе зоне, те се добија увид у оба процеса који се могу одиграти на електродама. DPV се користи само за одређивање анодног потенцијала анализата, али је знатно осетљивија метода од CV. Већа осетљивост се постиже бележењем разлике у интензитету струје пре и након промене потенцијала. Са

диференцијалних пулсних волтамограма се недвосмислено може установити вредност потенцијала анодне оксидације производа [66,67].

CV анализе су вршене у атмосфери аргона, у смеси диметил-сулфооксида и фосфатног пуфера (DMSO : PBS = 9 : 1), користећи калијум-нитрат ( $\text{KNO}_3$ ,  $C = 0,1 \text{ M}$ ) као помоћни електролит, на собној температури и при брзини скенирања од  $100 \text{ mVs}^{-1}$ . Употребљен је троелектродни систем, опремљен диском од стакластог угљеника (glassy carbon, GC, пречник  $2 \text{ mm}$ ) са улогом радне електроде, платинском жицом (Pt) као помоћном електродом и сребро/среброхлоридном електродом ( $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ) у односу на коју су мерени потенцијали. DPV испитивања су спроведена под сличним условима као и CV. Параметри за извођење DPV анализа били су следећи: скок потенцијала  $5 \text{ mV}$ , пулсно време  $0,05 \text{ s}$ , амплитуда пулса  $25 \text{ mV}$  (видети слику 3.17). У свим случајевима концентрација електролита у ћелији била је  $1 \text{ mM}$ . Добијени резултати су обрађени софтвером *General-Purpose Electrochemical System (GPES, верзија 4.9)*.

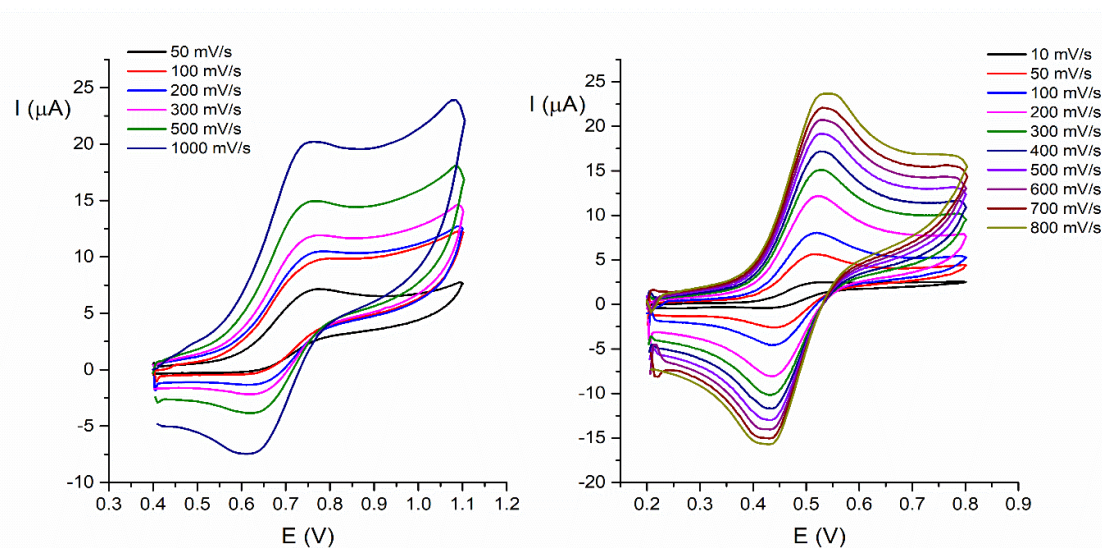


**Слика 3.17.** Пример цикличног (лево) и диференцијалног пулсног (десно) волтамограма за **8a**

Сви испитани деривати пирролидина (**7a-љ** и **8a-л**) показали су да се одвија квази-реверзибилан, једноелектронски процес у области позитивних потенцијала у односу на фероцен (око  $0,4 \text{ V}$ ), који је контролисан дифузијом (слика 3.18). Уочена редокс активност је последица присуства фероценске јединице у молекулу, која је у конјугацији са карбонилном групом, а вероватно постоји и одређени утицај присуства хетероцикличног фрагмента. Примећене су и нешто ниже вредности јачине струје при DPV тестовима што је очекивано, узимајући у обзир да се начин бележења  $I_a$  разликује код CV и DPV (табела 3.4).

**Табела 3.4.** Сумирани подаци добијени цикличном и диференцијалном њулсном волтаметријом за производе **7а-љ** и **8а-к** где су:  $E_{pa}$  – вредности њошеницијала анодног њика (V),  $E_{pc}$  – вредности њошеницијала катодног њика (V),  $E_{pa/2}$  – вредности њолушталасног анодног њошеницијала (V),  $I_a$  – инњензињиет сњрује ( $\mu A$ ) [66,67]

	CV				DPV			CV			DPV	
	$E_{pa}$	$E_{pc}$	$E_{pa/2}$	$I_a$	$E_{pa}$	$I_a$		$E_{pa}$	$E_{pa/2}$	$I_a$	$E_{pa}$	$I_a$
<b>7а</b>	0,754	0,635	0,664	11,2	0,662	4,4	<b>8а</b>	0,517	0,455	7,0	0,467	4,9
<b>7б</b>	0,778	0,653	0,683	10,6	0,682	3,9	<b>8б</b>	0,517	0,457	5,9	0,467	5,3
<b>7в</b>	0,778	0,653	0,684	11,6	0,682	3,6	<b>8в</b>	0,511	0,452	6,9	0,462	5,5
<b>7г</b>	0,788	0,635	0,670	8,0	0,672	3,1	<b>8г</b>	0,527	0,459	7,4	0,467	5,3
<b>7д</b>	0,791	0,653	0,674	12,4	0,672	4,1	<b>8д</b>	0,527	0,459	8,1	0,472	5,9
<b>7ђ</b>	0,754	0,635	0,656	9,5	0,657	4,1	<b>8ђ</b>	0,517	0,456	6,8	0,467	5,4
<b>7е</b>	0,788	0,635	0,672	9,8	0,662	3,5	<b>8е</b>	0,517	0,454	7,4	0,462	5,4
<b>7ж</b>	0,791	0,653	0,678	4,2	0,672	1,6	<b>8ж</b>	0,517	0,456	12,2	0,462	8,0
<b>7з</b>	0,788	0,641	0,680	8,3	0,672	2,8	<b>8з</b>	0,517	0,451	6,3	0,462	5,1
<b>7и</b>	0,763	0,653	0,674	10,9	0,677	4,5	<b>8и</b>	0,517	0,456	7,1	0,467	5,3
<b>7ј</b>	0,791	0,653	0,678	9,7	0,677	3,1	<b>8ј</b>	0,517	0,455	7,2	0,467	5,1
<b>7к</b>	0,791	0,641	0,681	9,1	0,677	3,2	<b>8к</b>	0,517	0,456	5,8	0,467	5,0
<b>7л</b>	0,791	0,641	0,666	8,9	0,657	3,5	<b>8л</b>	0,517	0,452	6,0	0,467	4,4
<b>7љ</b>	0,797	0,653	0,686	8,5	0,672	2,8						



**Слика 3.18.** Поређење брзине снимања CV за **7з** (лево) и **8а** (десно)

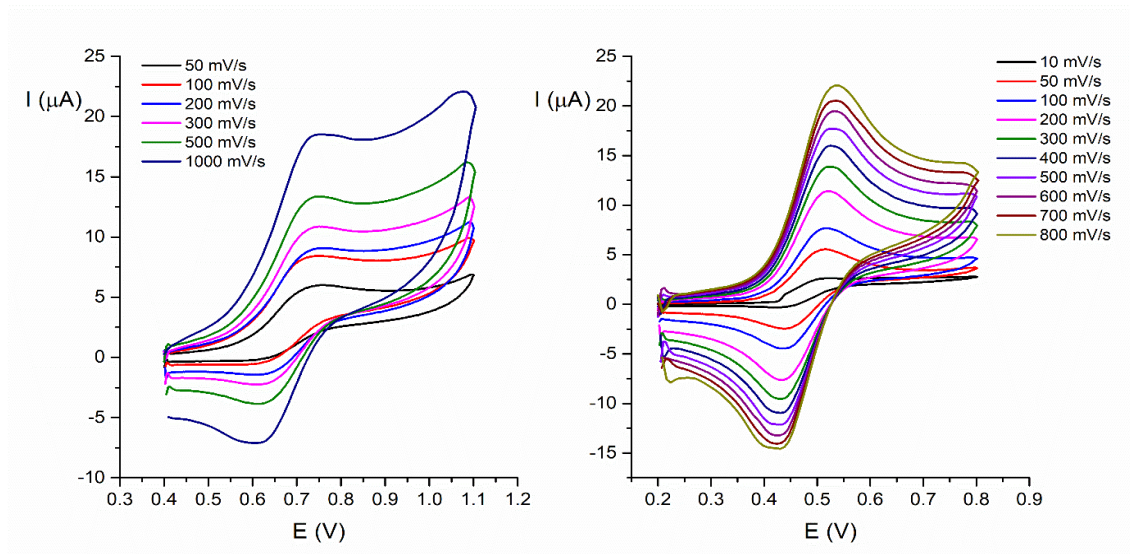
### 3.2.3. Електрохемијско испитивање интеракција производа са ДНК

Волтаметријске технике представљају добро познат метод испитивања интеракција ДНК са малим молекулама који показују редокс активност. Биолошка активност компоненти (нарочито антиканцерогена, антиоксидативна и/или антиинфламаторна) може се повезати са капацитетом интеракције производа са нуклеинским киселинама [82]. Оваква врста електрохемијске анализе није превише захтевна и обезбеђује употребљиве податке у кратком временском периоду. Из поменутих разлога, одлучено је да се процена медицинског и/или биолошког потенцијала синтетисаних производа изврши цикличном и диференцијалном пулсном волтаметријом, посматрањем интеракција тих молекула са ДНК изолованог из тимуса домаћег говечета (calf thymus, CT DNA). Коришћени су раније описани услови за извођење волтаметријских тестова (видети претходно поглавље), уз незнатно прилагођавање процедура која је подразумевала додавање одређене количине раствора ДНК у ћелију и благо мешање раствора. У зависности од експеримента, додата количина ДНК раствора је била 100  $\mu\text{L}$  или 200  $\mu\text{L}$ , обезбеђујући на тај начин концентрацију ДНК у ћелији реда величине  $10^{-4}$  –  $10^{-5}$  М [66,67].

Процес анодне оксидације је контролисан искључиво дифузијом и након додатка ДНК, што је потврђено израчунавањем дифузионих коефицијената производа пре и после додатка нуклеинске киселине (слика 3.19, табела 3.5).

**Табела 3.5.** Дифузиони коефицијенти добијени CV експериментима, где су  $D_0$  – дифузиони коефицијент пре додавања ДНК ( $\text{cm}^2\text{s}^{-1}$ ),  $D$  – дифузиони коефицијент након додајка 200  $\mu\text{L}$  раствора ДНК ( $\text{cm}^2\text{s}^{-1}$ ) [66,67]

	$D_0$ ( $10^{-10}$ )	$D$ ( $10^{-10}$ )		$D_0$ ( $10^{-10}$ )	$D$ ( $10^{-10}$ )
7а	17,930	8,630	8а	7,023	5,179
7б	15,828	7,377	8б	4,950	4,160
7в	18,964	6,867	8в	6,678	4,600
7г	9,142	7,083	8г	7,804	6,046
7д	21,677	12,427	8д	9,272	7,699
7ђ	12,815	5,830	8ђ	6,480	4,800
7е	13,731	9,880	8е	7,823	6,197
7ж	2,540	1,761	8ж	21,19	8,428
7з	9,792	5,405	8з	5,660	4,725
7и	16,739	7,539	8и	7,236	5,892
7ј	13,434	9,121	8ј	7,287	5,655
7к	11,822	7,176	8к	4,817	3,036
7л	11,118	3,621	8л	5,059	3,487
7љ	10,207	3,842			



Слика 3.19. Поређење брзине снимања CV после додатка ДНК за 7g (лево) и 8a (десно)

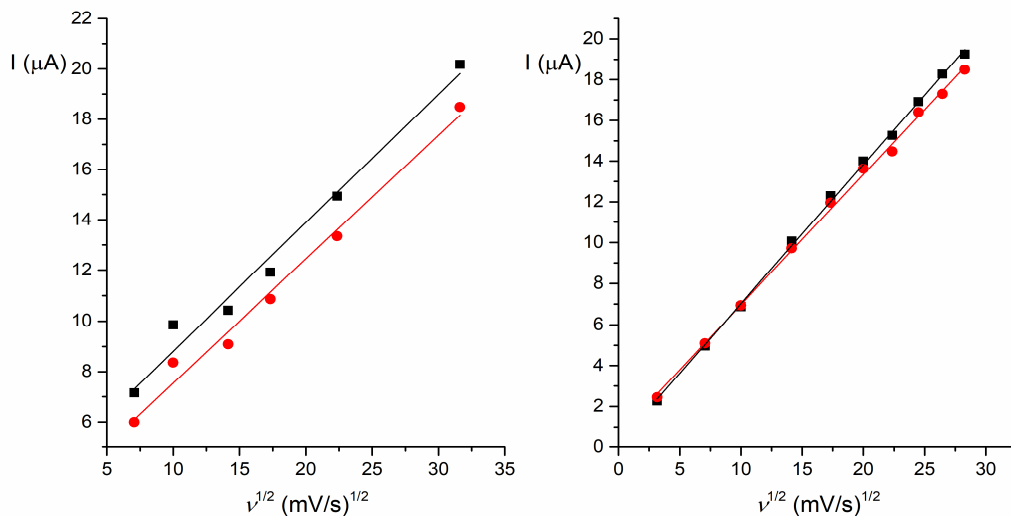
За израчунавање дифузионих коефицијената коришћена је Randles-Sevcik-ова једначина [66,67]:

$$I_{pa} = 2,99 \times 10^5 n(\alpha n)^{1/2} A C_0^* D_0^{1/2} \nu^{1/2}$$

где су  $I_{pa}$  јачина струје анодног пика,  $D_0$  дифузиони коефицијент,  $\alpha$  коефицијент трансфера наелектрисања,  $n$  број електрона који учествује у процесу,  $C_0^*$  концентрација редокс активне врсте у  $\text{molL}^{-1}$ ,  $A$  површина радне електроде у  $\text{cm}^2$ , док је  $\nu$  брзина скенирања у  $\text{Vs}^{-1}$ .

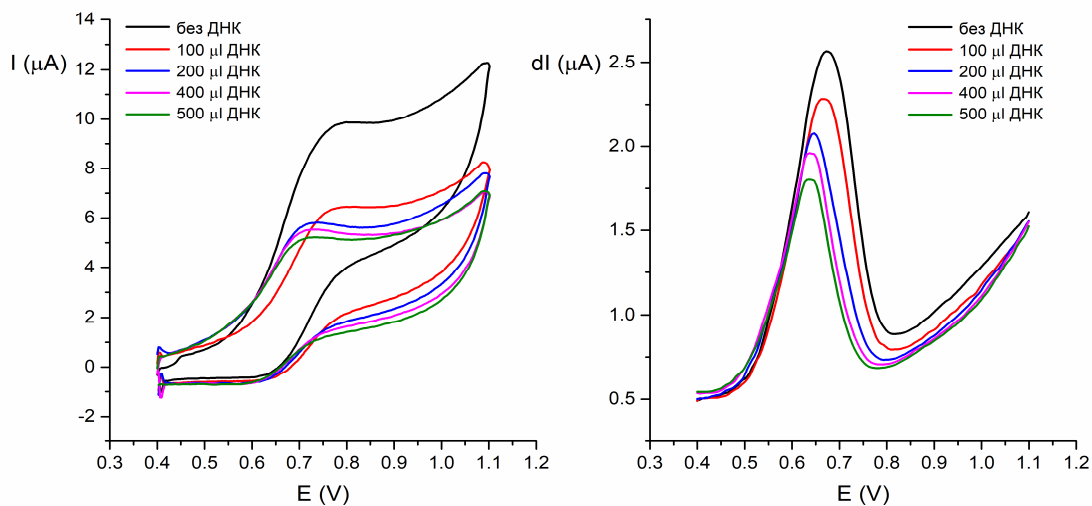
Израчунати дифузиони коефицијенти су забележени у табели 3.5. за све производе и то као  $D_0$  за дифузиони коефицијент пре додавања ДНК, а  $D$  за дифузиони коефицијент након додавања 200  $\mu\text{L}$  раствора ДНК. Интензитет пикова анодне струје расте линеарно са порастом квадратног корена брзине скенирања, што указује да је процес контролисан искључиво дифузијом. Такође, криве  $I_{pa} / \nu^{1/2}$  добијене након додавања ДНК имају ниже вредности јачине струја, потврђујући тако интеракције између добијених производа и ДНК, које су израженије у случају серије 7a-љ у односу на серију 8a-л (слика 3.20).



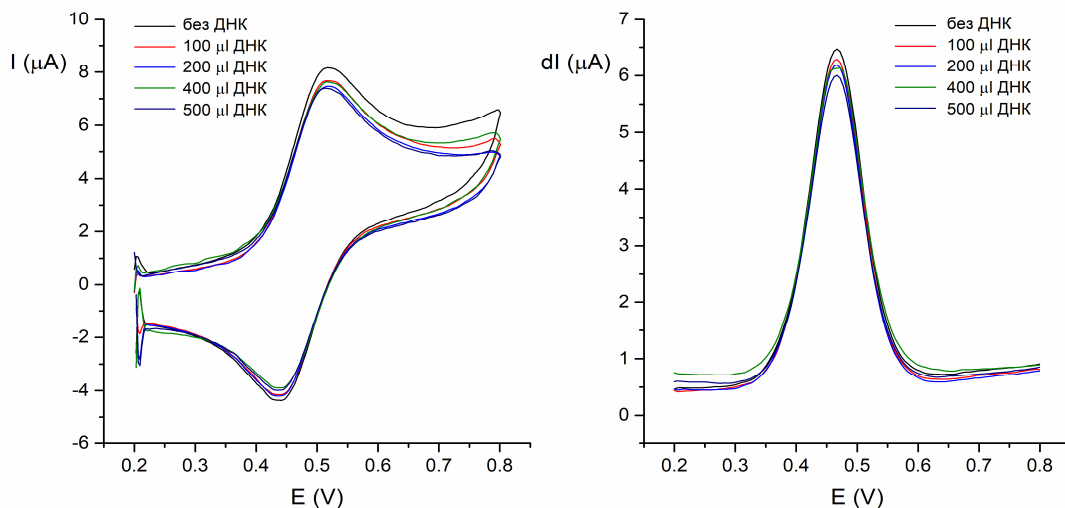


Слика 3.20. Поређење зависности  $I_{pa} / v^{1/2}$  за 7г (лево) и 8а (десно) без (црно) и са (црвено) додатком ДНК

Циклични и диференцијални пулсни волтамограми представника 7г и 8а приказани су на сликама 3.21 и 3.22, а добијени су сукцесивним додавањем раствора ДНК.



Слика 3.21. Циклични и диференцијални пулсни волтамограми добијени вишеструким додавањем раствора ДНК за 7г



**Слика 3.22.** Циклични и диференцијални пулсни волтамограми добијени вишеструким додавањем раствора ДНК за **8a**

Приметно је да јачина анодне струје опада са додатком ДНК, потврђујући на тај начин присуство интеракција. Разлике између јачина струје дају информацију о константи везивања молекула анализата за нуклеинску киселину [83], и могу се израчунати по следећој једначини:

$$\log\left(\frac{1}{[\text{DNA}]}\right) = \log K + \log\left(\frac{I}{I_0 - I}\right)$$

где  $K$  представља вредност константе везивања, док су  $I$  и  $I_0$  ознаке за интензитет јачине струје пикова са и без додате ДНК. Потом се приступило одређивању броја везивних места, што је урађено по једначини [84]:

$$\frac{C_b}{C_f} = \frac{K[\text{free base pairs}]}{s}$$

у којој  $s$  представља број везивних места, док су  $C_f$  и  $C_b$  концентрације врста без и са везаним ДНК молекулом, респективно. Како је концентрација слободних базних парова једнака половини концентрације ДНК базних парова, претходна једначина се може записати и као:

$$\frac{C_b}{C_f} = \frac{K[\text{DNA base pairs}]}{2s}$$

Коначне вредности параметра  $s$  добијене су заменом количника  $C_b/C_f$  са  $(I_0 - I)/I$ , обзиром да је однос струја већ био одређен. Све израчунате вредности представљене су у табели 3.6.

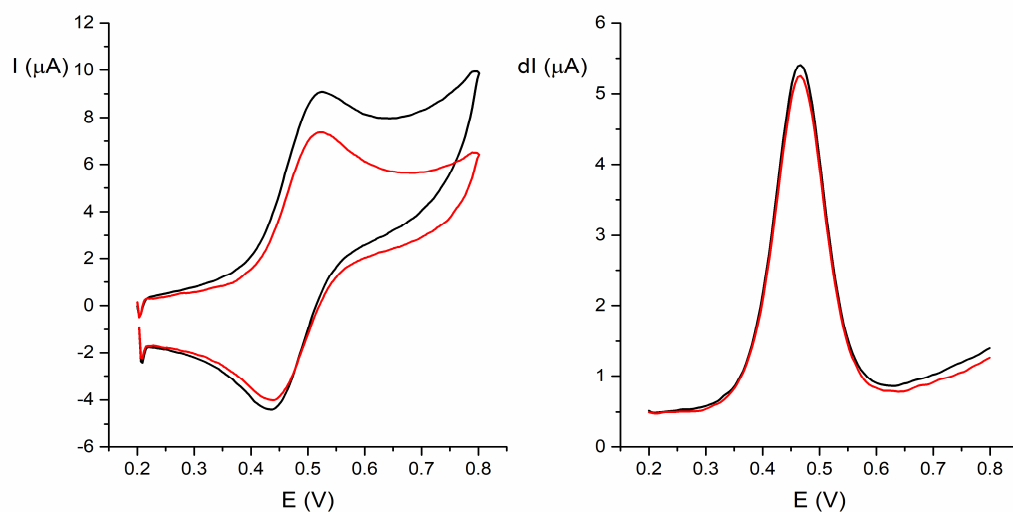
**Табела 3.6.** Параметри добијени експериментима са ДНК, где су  $K$  – вредности константе везивања ( $M^{-1}$ ) и  $s$  – број везивних места у молекулу ДНК ([66,67])

	CV			DPV		
	log K	K	s	log K	K	s
7а	4,38	$2,4 \cdot 10^4$	0,5	3,19	$1,6 \cdot 10^3$	0,5
7б	4,40	$2,5 \cdot 10^4$	0,5	3,74	$5,5 \cdot 10^3$	0,5
7в	4,55	$3,6 \cdot 10^4$	0,5	3,56	$3,6 \cdot 10^3$	0,5
7г	3,87	$7,4 \cdot 10^3$	0,5	3,79	$6,2 \cdot 10^3$	0,5
7д	4,24	$1,7 \cdot 10^4$	0,5	2,83	$6,8 \cdot 10^2$	0,5
7ђ	4,42	$2,6 \cdot 10^4$	0,5	3,91	$8,1 \cdot 10^3$	0,5
7е	3,99	$9,7 \cdot 10^3$	0,5	3,37	$2,3 \cdot 10^3$	0,5
7ж	4,04	$1,1 \cdot 10^4$	0,5	3,71	$5,1 \cdot 10^3$	0,5
7з	4,27	$1,9 \cdot 10^4$	0,5	3,55	$3,5 \cdot 10^3$	0,5
7и	4,42	$2,6 \cdot 10^4$	0,5	3,70	$5,0 \cdot 10^3$	0,5
7ј	4,06	$1,2 \cdot 10^4$	0,5	3,44	$2,8 \cdot 10^3$	0,5
7к	4,19	$1,5 \cdot 10^4$	0,5	3,48	$3,0 \cdot 10^3$	0,5
7л	4,61	$4,1 \cdot 10^4$	0,5	4,13	$1,4 \cdot 10^4$	0,5
7љ	4,53	$3,4 \cdot 10^4$	0,5	3,98	$9,5 \cdot 10^3$	0,5
8а	2,34	$2,2 \cdot 10^2$	0,5	1,55	$0,4 \cdot 10^2$	0,5
8б	2,08	$1,2 \cdot 10^2$	0,5	2,00	$1,0 \cdot 10^2$	0,5
8в	2,44	$2,7 \cdot 10^2$	0,5	1,80	$0,6 \cdot 10^2$	0,5
8г	2,26	$1,8 \cdot 10^2$	0,5	1,64	$0,4 \cdot 10^2$	0,5
8д	2,11	$1,3 \cdot 10^2$	0,5	1,54	$0,3 \cdot 10^2$	0,5
8ђ	2,34	$2,2 \cdot 10^2$	0,5	1,99	$1,0 \cdot 10^2$	0,5
8е	2,22	$1,6 \cdot 10^2$	0,5	1,88	$0,8 \cdot 10^2$	0,5
8ж	2,89	$7,8 \cdot 10^2$	0,5	2,78	$6,0 \cdot 10^2$	0,5
8з	2,10	$1,3 \cdot 10^2$	0,5	2,10	$1,3 \cdot 10^2$	0,5
8и	2,16	$1,4 \cdot 10^2$	0,5	1,87	$0,7 \cdot 10^2$	0,5
8ј	2,26	$1,8 \cdot 10^2$	0,5	1,43	$0,3 \cdot 10^2$	0,5
8к	2,54	$3,5 \cdot 10^2$	0,5	2,41	$2,6 \cdot 10^2$	0,5
8л	2,44	$2,7 \cdot 10^2$	0,5	2,14	$1,4 \cdot 10^2$	0,5

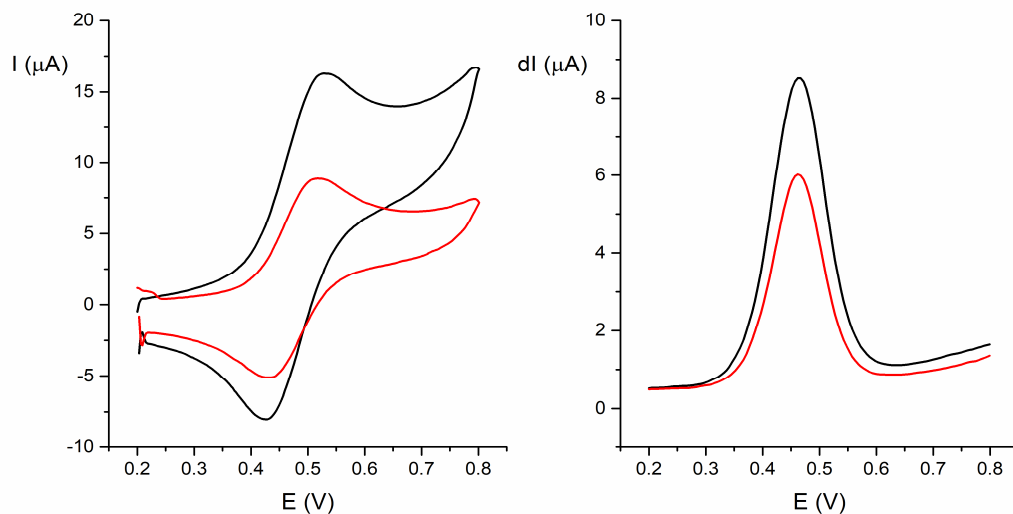
Приметно је да су константе везивања нешто ниже у DPV експериментима у односу на CV тестове. Ипак, те вредности несумњиво показују присуство интеракција свих производа са нуклеинском киселином, на шта су раније указале и вредности дифузионих коефицијената (табела 3.5). Интересантно је да су сви прорачуни дали истоветну вредност броја везивних места од 0,5, указујући на тај начин да су доминантне интеракције производа са ДНК јонског карактера, највероватније између позитивно наелектрисаног фeroценског језгра и негативно наелектрисаних фосфата нуклеинске киселине. На електростатички тип интеракција указало је и померање анодног пика након додавања ДНК у случају серије 7а-љ. Код сваког од производа из поменуте серије дошло је до промене потенцијала анодног пика за око 50 mV ( $\Delta E_a \approx 50$  mV) ка нижим вредностима

електродног потенцијала. Померање Е ка негативнијим вредностима дешава се само у случају јонских интеракција електроактивних врста [84].

Серија **7а-љ** је показала виши степен интеракција и боље везивање за ДНК, док се код серије **8а-л** издвојио један пример (**8ј**) са знатно вишим вредностима К. У случају **8ј**, пад интензитета струје износио је 4,5  $\mu\text{A}$ , што је око пет пута виша вредност у односу на све друге производе те серије (слике 3.23 и 3.24). На овај начин се производ **8ј** кандидовао за даље биолошке анализе, које ће бити накнадно спроведене.



Слика 3.23. CV и DPV за **8а** пре (црно) и након (црвено) додатка ДНК



Слика 3.24. CV и DPV за **8ј** пре (црно) и након (црвено) додатка ДНК

### 3.2.4. Молекуларна докинг анализа

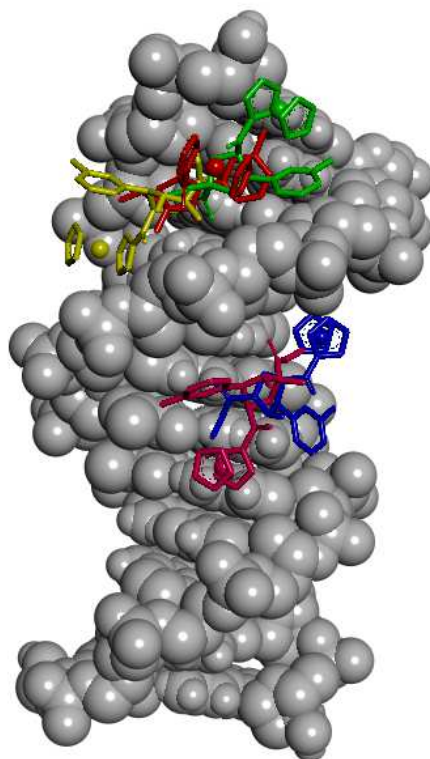
У циљу добијања детаљнијег увида у тип интеракција између синтетисаних производа и нуклеинске киселине, спроведене су DFT анализа (density functional theory) и молекуларна докинг анализа [66,67]. Том приликом коришћен је софтвер *Gaussian 09* [65] и *AutoDock Vina* [85]. Просторни распоред супституената одређен је конформацијом централног пирролидинског прстена. Имајући то у виду, прво је одрађена DFT оптимизација геометрије молекула **7a** (*basis set* B3LYP/LANL2DZ/6-31++G(d)). Оптимизована структура производа **7a** била је у сагласности са молекуларном структуром добијеном дифракцијом X-зрака, те је даље коришћена у случају свих осталих продуката серије **7a-љ**, уз адекватну замену супституената. Након тога се приступило молекуларној докинг анализи софтвером *AutoDock Vina*. Сви производи су доковани у молекул ДНК (PDB ID: 2DYW), а вредности слободне енергије везивања приказане су у табели 3.7.

**Табела 3.7.** Вредности слободних енергија везивања добијене молекуларном докинг анализом производа **7a-љ** [66]

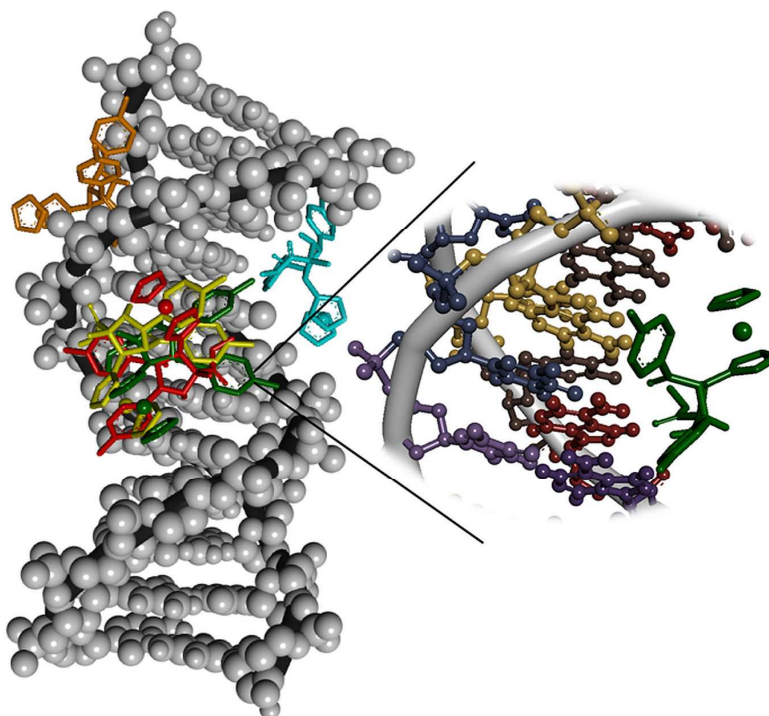
Производ	Афинитет (kcal/mol)	Производ	Афинитет (kcal/mol)
1 <b>7a</b>	-6,9	8 <b>7ж</b>	-6,8
2 <b>7б</b>	-6,6	9 <b>7з</b>	-6,6
3 <b>7в</b>	-6,6	10 <b>7и</b>	-6,5
4 <b>7г</b>	-7,0	11 <b>7ј</b>	-6,5
5 <b>7д</b>	-6,9	12 <b>7к</b>	-6,5
6 <b>7ђ</b>	-6,6	13 <b>7л</b>	-6,3
7 <b>7е</b>	-7,1	14 <b>7љ</b>	-6,9

Поступак анализе је поновљен и у случају производа **8j**, уз процену да остали деривати серије **8a-л** нису показали завидан ниво интеракција, због којих би могли бити оцењени као погодни кандидати за биолошку анализу.

Молекуларна докинг анализа је потврдила закључке електрохемијских студија. Интеракције између синтетисаних производа и молекула ДНК су претежно електростатичке природе, благо потпомогнуте водоничним везама и хидрофобним интеракцијама [86]. Показано је да се сви производи највероватније смештају у велику завојницу ДНК, уз јасну интеракцију фероценског језгра са фосфатном кичмом ДНК, док су арил-групе оријентисане према нуклеинским базама. Ради бољег разумевања, на слици 3.25 илустровано је пет најбољих докинг положаја молекула **7e**, који је показао највећи афинитет према ДНК у својој серији (-7,1 kcal/mol, табела 3.7, унос 7). Такође, на слици 3.26 приказано је пет најбољих докинг места производа **8j** (вредност слободне енергије везивања -7,2 kcal/mol).



Слика 3.25. Пет најбољих докинг положаја производа **7e** у молекулу ДНК [66]



Слика 3.26. Пет најбољих докинг положаја производа **8j** у молекулу ДНК [67]

## **4. Експериментални део**

## 4.1. Опште информације

Све хемикалије и растварачи коришћени у изради ове докторске дисертације комерцијално су доступни (*Sigma-Aldrich*, *Fluka*, *Merck*, *Acros Organics*) и употребљени су без даљег пречишћавања, осим растварача који су пречишћени дестилацијом и потом сушени одговарајућим средством [46,66,67].

Имино-естри (**1**) су припремљени по раније описаној процедури [38]. Ароматични винил-кетони (**2в** и **2г**) су добијени коришћењем стратегије која се састоји из два синтетичка корака: а) Friedel-Crafts-овог ациловања ароматичног једињења 3-хлорпропионил-хлоридом и б) дехидрохалогеновањем добијених хлоркетона користећи раније описане поступке [87,88]. Спектралне карактеристике добијених винил-кетона у сагласности су са литературним подацима [89-91]. Акрилоил-фероцен (**2д**) је синтетисан по протоколу који је развијен у нашој лабораторији [92,93], док су фероценски енони **2ђ** и **2е** добијени благом модификацијом познатог поступка за синтезу халкона [94].

Све реакције су праћене танкослојном хроматографијом (TLC) на алуминијумским плочама превученим силика-гелом (*Silica gel 60 F254*, 200  $\mu\text{m}$  дебљина слоја, *Sigma-Aldrich*), а мрље су визуелизоване UV светлошћу таласне дужине 254 nm. У сврху детекције мрља производа **8ђ**, **8к**, **34п** и **34р**, коришћене су паре јода. Као стационарна фаза за хроматографију на стубу употребљен је силика-гел (*Silica gel 0,060-0,200 mm*, 60 A, *Acros Organics*).

Тачке топљења одређене су на апарату *MelTemp 1001* и дате су без корекције. Инфрацрвени спектри снимљени су на спектрометру *Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR 31725-X* у облику KBr таблета код чврстих узорака или танког филма код течних узорака. NMR спектри су снимљени у деутерисаном хлороформу ( $\text{CDCl}_3$ ) и ацетонитрилу ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) на апарату *Varian Gemini 2000*, и то на фреквенцији од 200 MHz за  $^1\text{H}$  спектре, односно 50 MHz за  $^{13}\text{C}$  спектре. Хемијска померања ( $\delta$ , ppm) су дата у односу на недеутерисани растварач или тетраметилсилан (TMS), који је коришћен као интерни стандард.  $^1\text{H}$  NMR подаци су наведени следећим редоследом: хемијско померање, мултиплетност (s = синглет, bs = широки синглет, d = дублет, dd = дублет дублета, ddd = дублет дублета дублета, t = триплет, dt = дублет триплета, q = квартет, dq = дублет квартета, sept = септулет, m = мултиплет), константе купловања ( $J$ , Hz), интеграл и асигнација. Подаци добијени анализом  $^{13}\text{C}$  NMR спектра су представљени у форми хемијских померања [46,66,67].

Дифракција X-зрака на монокристалима одабраних једињења спроведена је на собној температури, уз употребу дифрактометара *Oxford Gemini S*, опремљеног CCD детектором, користећи монохроматски извор зрачења  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). Редукција података и корекција апсорпције извршени су *CrysAlisPRO* софтвером [95]. Кристалне структуре су дешифроване директном методом користећи софтвер *SHELXS*, а након тога и прецизиране уз помоћ *SHELXL* софтвера [96]. Софтвер *PARST* [97] и *PLATON* [98] су коришћени за геометријске прорачуне, док су програми *MERCURY* [99] и *ORTEP3* [100] употребљени за израду слика молекула.

Електрохемијска испитивања су извршена на потенциостату *Autolab PGSTAT 302N*, опремљеним софтвером *General-Purpose Electrochemical System (GPES)*, верзија 4.9. Употребљен је троелектродни систем, у коме је радну електроду представљао



диск од стакластог угљеника ( $\varnothing = 2 \text{ mm}$ , glassy carbon, GC) на керамичком носачу. Платинска жица је имала улогу помоћне електроде, а потенцијали су мерени у односу на Ag/AgCl референтну электроду за неводене системе (са двоструким зидом, Luggin-ова капилара садржала је 3 M KCl). Радна електрода је полирана пре сваког снимања суспензијом  $\text{Al}_2\text{O}_3$  у пар капи двоструко дестиловане воде и испирана истом водом. Сви електрохемијски експерименти (циклична волтаметрија – CV и диференцијална пулсна волтаметрија – DPV) су спроведени на собној температури у атмосфери аргона, у раствору фосфатног пуфера у диметил-сулфоксиду (DMSO : PBS = 9:1, v/v, pH = 7,4) који је као помоћни електролит садржао  $\text{KNO}_3$  концентрације 0,1 M [66,67].

Раствори ДНК (calf thymus, CT DNA) добијени су растварањем соли нуклеинске киселине у фосфатном пуферу (PBS, двоструко дестилована вода, pH = 7,4, C = 0,01 M) уз употребу ултразвучног купатила. Концентрација ДНК је одређена UV/VIS спектрофотометријом, користећи вредност моларног апсорпционог коефицијента који на таласној дужини од 260 nm износи  $6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Припремљени раствори нуклеинске киселине показали су однос апсорбанци  $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}} > 1,8$ , што је сигнал да раствор ДНК не садржи додатне количине слободних протеина, те да се може користити за испитивања без накнадног пречишћавања [101]. Раствори су чувани на 4 °C, и коришћени највише 3 дана након припремања.

Прелиминарна анализа просторног распореда супституената добијених производа извршена је софтвером *Gaussian 09* [65]. Оптимизација геометрије производа урађена је на основу теорије густине (*density functional theory*, DFT, *basis set* B3LYP/LANL2DZ/6-31++G(d)). Молекуларна докинг анализа је извршена на ДНК молекулу (RSCB Protein Data Bank идентификациона шифра: 2DYW, са резолуцијом од 1,13 Å), користећи молекулске структуре оптимизоване геометрије и софтвер *AutoDockTools-1.5.6* (*AutoDock Vina*) [85]. Ради идентификације потенцијално активних компоненти, производи су доковани и рангирани према приказаном афинитету везивања за молекул ДНК [66,67].

## 4.2. Опште процедуре

### 4.2.1. Синтеза $\alpha$ -имино-естара

$\alpha$ -Имино-естри (**1**) су припремљени благо модификованим литературним поступком [38,46]. Анхидровани натријум-сулфат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 284 mg, 2 mmol, 2 equiv.) и триетиламин ( $\text{Et}_3\text{N}$ , 111 mg, 1,1 mmol, 1,1 equiv.) су додати у раствор одабраног хидрохлорида естра аминокиселине (1,1 mmol, 1,1 equiv.) у анхидрованом дихлорметану (5  $\text{cm}^3$ ). Суспензија је мешана 1 сат на собној температури, након чега је додат одговарајући алдехид (1 mmol, 1 equiv.) и смеша остављена да се меша преко ноћи. Након цеђења, филтрат је испран воденим раствором  $\text{NaHCO}_3$ , осушен (анхидрованим  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрован на вакууму како би се добили сирови  $\alpha$ -имино-естри, који су коришћени у циклоадиционим реакцијама без додатног пречишћавања.

#### 4.2.2. Синтеза ароматичних винил-кетона

Ароматични винил-кетони (**2в** и **2г**) су синтетисани по следећем протоколу: суспензија 3-хлорпропионил-хлорида (700 mg, 5,5 mmol, 1,1 equiv.) и алуминијум-хлорида (AlCl<sub>3</sub>, 801 mg, 6 mmol, 1,2 equiv.) у дихлорметану (40 cm<sup>3</sup>) је охлађена на 0 °C. Ароматично једињење (толуен или тиофен, 5 mmol, 1 equiv.) је додато укапавањем, па је смеша остављена да се меша преко ноћи на собној температури. Након изливања у ледену воду, реакциона смеша је екстрахована дихлорметаном, а комбиновани органски слојеви су сушени над анхидрованим Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упарени. Сирови производ је растворен у смеси диетил-етра (20 cm<sup>3</sup>) и триетиламина (2 cm<sup>3</sup>), па је остављен да се меша на собној температури 60 сати. По истеку реакционог времена, у смешу је додат водени раствор NaCl, и вршена је екстракција диетил-етром. Органски слој је осушен (анхидрованим Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрован на вакууму. На овај начин изоловани су жељени ароматични винил-кетони, који су употребљени у реакцијама циклоадиције сирови и без наканадног пречишћавања, како би се смањила вероватноћа полимеризације производа [46].

#### 4.2.3. Синтеза акрилоил-фероцена

Акрилоил-фероцен (1-фероценилпроп-2-ен-1-он, **2д**) је синтетисан по процедури развијеној у нашој лабораторији [92,93]. Суспензија фероцена (5,6 g, 0,03 mmol, 1 equiv.), алуминијум-хлорида (AlCl<sub>3</sub>, 5,3 g, 0,04 mmol, 1,3 equiv.) и 3-хлорпропионил-хлорида (3,9 g, 0,03 mmol, 1 equiv.) у 150 cm<sup>3</sup> дихлорметана остављена је да се меша преко ноћи. Након изливања у ледену воду, смеша је екстрахована дихлорметаном, па флеш-хроматографијом грубо пречишћена (силика-гел, толуен : етил-ацетат = 4:1, v/v). Производ је растворен у 100 cm<sup>3</sup> етанола и додат је калијум-ацетат (KOAc, 2 g, 0,02 mmol), па је смеша рефлугована 150 минута. Реакциона смеша је затим концентрована на вакууму, испрана раствором NaHCO<sub>3</sub>, те екстрахована дихлорметаном. Сирови производ је пречишћен хроматографијом на колони, где је као елуент коришћена смеша толуен : етил-ацетат = 19:1, v/v. Након упаравања елуента, изолован је чисти акрилоил-фероцен [66].

#### 4.2.4. Синтеза фероценских енона

Енони (*E*)-1-фенил-4-фероценилбут-2-ен-1-он (**2ђ**) и (*E*)-4-фероценил-1-(*p*-толил)бут-2-ен-1-он (**2е**) су синтетисани растварањем ацетофенона/4'-метилацетофенона (480/536 mg, 4 mmol, 1 equiv., респективно) и натријум-хидроксида (NaOH, 800 mg, 20 mmol, 5 equiv.) у 20 cm<sup>3</sup> апсолутног етанола [67,94]. Након 10 минута мешања, додат је фероценкарбалдехид (856 mg, 4 mmol, 1 equiv.) и остављено је да се меша још 3 сата. Реакциона смеша је потом концентрована на вакууму и екстрахована дихлорметаном. Органски слој је испран раствором NaCl и хроматографисан на стубу силика-гела (*n*-хексан : етил-ацетат = 3:2, v/v), услед чега су изоловани чисти енони **2ђ** и **2е**.

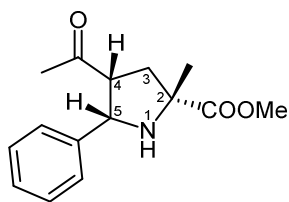
### 4.2.5. [3+2] Циклоадиционе реакције

$\alpha$ -Имино-естар (1 mmol, 1 equiv.) и одговарајући Michael-ов (Мајклов) акцептор (1,2 mmol, 1,2 equiv.) су растворени у анхидрованом ацетонитрилу, тако да концентрација  $\alpha$ -имино-естра износи 0,5 M. Суд је заштићен од светлости, па су додати сребро-ацетат (AgOAc, 56 mg, 0,3 mmol, 0,3 equiv.) и 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 15 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv.). Након мешања на собној температури у временском периоду од 15-180 минута (у зависности од жељеног производа), реакциона смеша је филтрирана и филтрат концентрован на вакууму. Сирови производ је пречишћен хроматографијом на колони (силика-гел, *n*-хексан : етил-ацетат = 4:1, v/v). Чистоћа производа је проверена танкослојном хроматографијом (TLC, 20% етил-ацетата у *n*-хексану, v/v),  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектроскопијом, као и дифракцијом X-зрака на монокристалима одабраних производа [38,46,66,67].

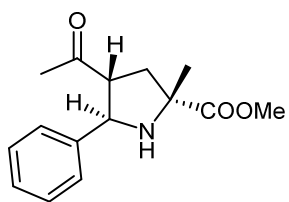
### 4.3. Спектрална карактеризација

Структуре свих новосинтетисаних једињења су потврђене инфрацрвеном спектроскопијом (IR) и једнодимензионалном нуклеарно-магнетно резонантном спектроскопијом ( $^1\text{H}$  NMR и  $^{13}\text{C}$  NMR). Физички и спектрални подаци на основу којих је утврђена структура једињења дати су у овом делу.

У циљу детаљне анализе просторног распореда супституената на пирролидинском прстену, за одабране примере одрађена је дводимензионална NMR анализа (2D NMR, NOESY експерименти), као и дифракција X-зрака на монокристалима.

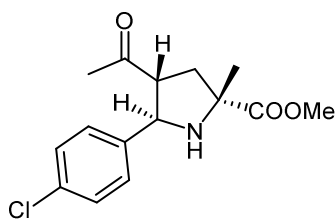


*Метил-(2R,4R,5S)-4-ацетил-2-метил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (3a, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>):* светло жута течност; 67 mg, принос 51%;  $R_f = 0,4$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,38 – 7,15 (m, 5H, Ph), 4,64 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H, C5-H), 3,76 (s, 3H, RCOOMe), 3,42 (ddd,  $J = 8,9, 7,9, 7,2$  Hz, 1H, C4-H), 2,76 (bs, 1H, N-H), 2,44 (dd,  $J = 13,4, 7,9$  Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,28 (dd,  $J = 13,4, 7,2$  Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,60 (s, 3H, C2-Me), 1,52 (s, 3H, MeCOR);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208,1, 177,7, 140,1, 128,4, 127,8, 127,5, 65,5, 64,0, 56,6, 52,5, 37,7, 30,8, 25,5; IR (течно):  $\bar{\nu} = 3322, 3041, 2980, 1725, 1704, 1459, 1193, 1160, 851, 713$  cm<sup>-1</sup> [46].

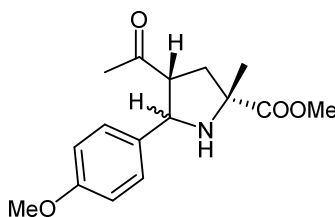


*Метил-(2R,4R,5R)-4-ацетил-2-метил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (4a, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>):* светло жута течност; 85 mg, принос 65%;  $R_f = 0,4$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,49 – 7,24 (m, 5H, Ph), 4,41 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, C5-H), 3,76 (s, 3H, RCOOMe), 3,11 (ddd,  $J = 9,9, 8,3, 6,9$  Hz, 1H, C4-H), 2,76 (bs, 1H, N-H), 2,63 (dd,  $J = 13,2, 6,9$  Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,12 (dd,  $J = 13,2, 9,9$  Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,98 (s, 3H, MeCOR), 1,50

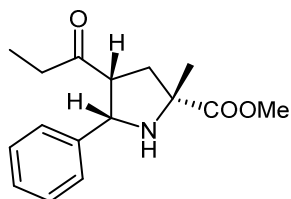
(s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207,5, 177,2, 142,4, 128,4, 127,5, 127,0, 65,2, 64,1, 59,5, 52,4, 38,8, 30,1, 26,9; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3345, 3028, 2952, 1731, 1713, 1456, 1361, 1266, 1176, 1106, 702  $\text{cm}^{-1}$  [46].



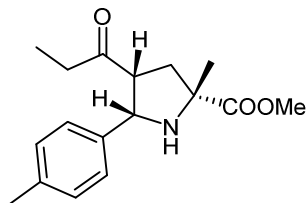
Метил-(2R,4R,5R)-4-ацетил-2-метил-5-(4-хлорфенил)-пирролидин-2-карбоксилат (**46**,  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ ): светло жута течност; 78 mg, принос 63%;  $R_f$  = 0,5 ( $n$ -Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 – 7,34 (m, 2H,  $p$ -ClPh), 7,32 – 7,24 (m, 2H,  $p$ -ClPh), 4,41 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H, C5-H), 3,75 (s, 3H, RCOOMe), 3,13 – 2,91 (m, 1H, C4-H), 2,82 (bs, 1H, N-H), 2,58 (dd,  $J$  = 13,2, 6,9 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,12 (dd,  $J$  = 13,2, 9,9 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 2,00 (s, 3H, MeCOR), 1,49 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207,4, 177,3, 141,6, 133,1, 128,6, 128,4, 65,1, 63,1, 59,8, 52,5, 39,0, 30,1, 27,1; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3339, 2954, 1730, 1713, 1490, 1361, 1267, 1176, 1103, 1015, 831  $\text{cm}^{-1}$  [46].



Метил-(2R,4R)-4-ацетил-2-метил-5-(4-метоксифенил)-пирролидин-2-карбоксилат (**3B** и **4B**,  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ): светло жута течност; 93 mg, принос 64%;  $R_f$  = 0,4 ( $n$ -Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) *cis*:  $\delta$  7,25 – 7,18 (m, 2H,  $p$ -MeOPh), 6,84 – 6,78 (m, 2H,  $p$ -MeOPh), 4,59 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H, C5-H), 3,79 (s, 3H,  $p$ -MeOPh), 3,76 (s, 3H, RCOOMe), 3,38 (ddd,  $J$  = 9,0, 8,0, 7,5 Hz, 1H, C4-H), 2,85 (bs, 1H, N-H), 2,41 (dd,  $J$  = 13,4, 8,0 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,27 (dd,  $J$  = 13,4, 7,5 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,58 (s, 3H, C2-Me), 1,55 (s, 3H, MeCOR) *trans*:  $\delta$  7,40 – 7,32 (m, 2H,  $p$ -MeOPh), 6,91 – 6,84 (m, 2H,  $p$ -MeOPh), 4,32 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H, C5-H), 3,77 (s, 3H,  $p$ -MeOPh), 3,75 (s, 3H, RCOOMe), 3,17 – 3,00 (m, 1H, C4-H), 2,85 (bs, 1H, N-H), 2,63 (dd,  $J$  = 13,3, 7,1 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,10 (dd,  $J$  = 13,3, 9,8 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,96 (s, 3H, MeCOR), 1,49 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208,4, 207,8, 177,8, 177,4, 159,2, 159,1, 134,3, 132,2, 128,6, 128,3, 113,9, 113,8, 65,4, 65,1, 64,1, 63,4, 59,6, 56,6, 55,4, 55,3, 52,6, 52,5, 38,9, 37,6, 31,0, 30,3, 27,1, 25,5 [46].

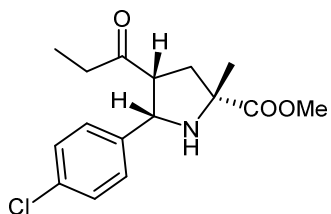


Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-4-пропионил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**36**,  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ): светло жута течност; 100 mg, принос 73%;  $R_f$  = 0,5 ( $n$ -Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 – 7,15 (m, 5H, Ph), 4,62 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H, C5-H), 3,76 (s, 3H, RCOOMe), 3,42 (ddd,  $J$  = 8,8, 8,0, 7,1 Hz, 1H, C4-H), 2,73 (bs, 1H, N-H), 2,43 (dd,  $J$  = 13,3, 8,0 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,29 (dd,  $J$  = 13,3, 7,1 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,92 (dq,  $J$  = 18,0, 7,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ ), 1,72 (dq,  $J$  = 18,0, 7,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ ), 1,61 (s, 3H, C2-Me), 0,51 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210,6, 177,6, 139,8, 128,1, 127,5, 127,4, 65,4, 64,1, 55,5, 52,3, 37,7, 37,0, 25,2, 7,0; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3333, 3031, 2973, 1728, 1705, 1449, 1273, 1114, 756  $\text{cm}^{-1}$  [46].

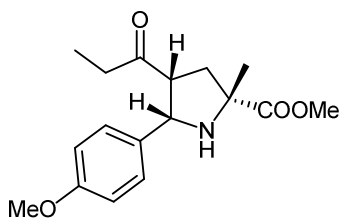


Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-4-пропионил-5-( $p$ -толил)пирролидин-2-карбоксилат (**37**,  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ): светло жута течност; 117 mg, принос 82%;  $R_f$  = 0,5 ( $n$ -Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,21 – 7,02 (m, 4H,  $p$ -MePh), 4,58 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H, C5-H), 3,75 (s, 3H, RCOOMe), 3,40 (ddd,  $J$  = 8,8, 7,8, 7,2 Hz, 1H, C4-H), 2,69 (bs, 1H, N-H), 2,42 (dd,  $J$  = 13,3, 7,8 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,30 (s, 3H,  $p$ -MePh), 2,29 (dd,  $J$  = 13,3, 7,2 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,93 (dq,  $J$  = 17,9, 7,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ ), 1,73 (dq,  $J$  = 17,9, 7,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ ), 1,60 (s, 3H, C2-Me), 0,54 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210,8, 177,7, 137,1, 136,8, 128,8, 127,2, 65,4, 64,0, 55,6, 52,3, 37,7, 37,1,

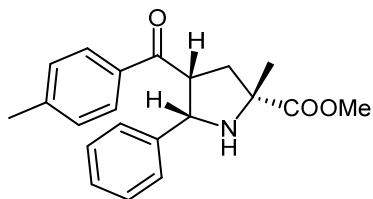
25,2, 21,0, 7,1; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3335, 2976, 2951, 1729, 1458, 1267, 1194, 1111, 817  $\text{cm}^{-1}$  [46].



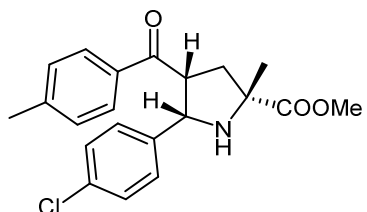
Метил-(2*R*,4*R*,5*S*)-2-метил-4-пропионил-5-(4-хлорфенил)-пирролидин-2-карбоксилат (**3h**,  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$ ): светло жута течност; 93 mg, принос 64%;  $R_f$  = 0,4 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 – 7,11 (m, 4H, *p*-ClPh), 4,59 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H, C5-H), 3,75 (s, 3H, RCOOMe), 3,40 (ddd,  $J$  = 9,0, 8,0, 7,5 Hz, 1H, C4-H), 2,82 (bs, 1H, N-H), 2,41 (dd,  $J$  = 13,4, 8,0 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,28 (dd,  $J$  = 13,4, 7,5 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,96 (dq,  $J$  = 18,3, 7,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ ), 1,75 (dq,  $J$  = 18,3, 7,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ ), 1,59 (s, 3H, C2-Me), 0,56 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210,2, 177,6, 138,7, 133,2, 128,9, 128,3, 65,4, 63,2, 55,2, 52,4, 37,6, 37,3, 25,2, 7,1; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3342, 2975, 2952, 1729, 1490, 1273, 1195, 1110, 1015  $\text{cm}^{-1}$  [46].



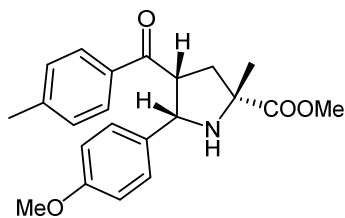
Метил-(2*R*,4*R*,5*S*)-2-метил-5-(4-метоксифенил)-4-пропионилпирролидин-2-карбоксилат (**3e**,  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ): светло жута течност; 102 mg, принос 67%;  $R_f$  = 0,2 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 – 7,08 (m, 2H, *p*-MeOPh), 6,90 – 6,75 (m, 2H, *p*-MeOPh), 4,58 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H, C5-H), 3,77 (s, 3H, *p*-MeOPh), 3,76 (s, 3H, RCOOMe), 3,42 (ddd,  $J$  = 8,9, 7,9, 7,2 Hz, 1H, C4-H), 2,41 (dd,  $J$  = 13,4, 7,9 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,29 (dd,  $J$  = 13,4, 7,2 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,95 (dq,  $J$  = 18,2, 7,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ ), 1,74 (dq,  $J$  = 18,2, 7,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ ), 1,60 (s, 3H, C2-Me), 0,56 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COR}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210,8, 177,6, 158,9, 131,8, 128,5, 113,6, 65,4, 63,6, 55,4, 55,2, 52,3, 37,6, 37,2, 25,2, 7,2; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3342, 2973, 2954, 1728, 1610, 1512, 1248, 1180, 1111  $\text{cm}^{-1}$  [46].



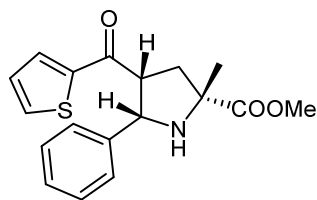
Метил-(2*R*,4*R*,5*S*)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**3j**,  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ): светло жута течност; 103 mg, принос 66%;  $R_f$  = 0,4 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 – 7,40 (m, 2H, *p*-MePh), 7,15 – 6,89 (m, 7H, Ph, *p*-MePh), 4,80 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H, C5-H), 4,28 (pseudo q,  $J$  = 8,6 Hz, 1H, C4-H), 3,78 (s, 3H, RCOOMe), 2,87 (bs, 1H, N-H), 2,62 – 2,40 (m, 2H, C3-H<sub>a</sub>, C3-H<sub>b</sub>), 2,30 (s, 3H, *p*-MePh), 1,66 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199,0, 177,9, 143,2, 140,3, 135,3, 128,8, 128,2, 127,8, 127,6, 127,1, 65,8, 64,8, 52,5, 50,7, 38,4, 25,3, 21,6; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3347, 3029, 2948, 2924, 1719, 1671, 1607, 1455, 1256, 1194, 1161  $\text{cm}^{-1}$  [46].



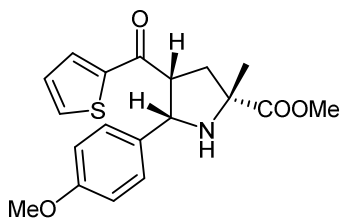
Метил-(2*R*,4*R*,5*S*)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (**3z**,  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$ ): светло жута течност; 109 mg, принос 63%;  $R_f$  = 0,4 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 – 7,40 (m, 2H, *p*-MePh), 7,18 – 7,04 (m, 2H, *p*-MePh), 6,96 (s, 4H, *p*-ClPh), 4,78 (d,  $J$  = 9,4 Hz, 1H, C5-H), 4,26 (ddd,  $J$  = 9,4, 8,8, 8,3 Hz, 1H, C4-H), 3,79 (s, 3H, RCOOMe), 2,88 (bs, 1H, N-H), 2,55 (dd,  $J$  = 13,1, 8,8 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,45 (dd,  $J$  = 13,1, 8,3 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 2,33 (s, 3H, *p*-MePh), 1,64 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198,5, 177,7, 143,4, 139,0, 135,0, 132,6, 129,0, 128,8, 128,1, 127,6, 65,6, 63,7, 52,4, 50,3, 38,0, 25,2, 21,5; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3435, 2952, 1729, 1678, 1607, 1281, 1182, 1110, 1015, 821  $\text{cm}^{-1}$  [46].



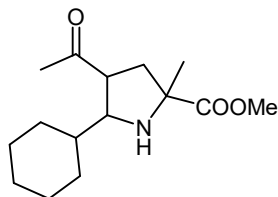
Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-5-(4-метоксифенил)пирролидин-2-карбоксилат (**3и**, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>): светло жута течност; 86 mg, принос 57%; R<sub>f</sub> = 0,1 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 – 7,42 (m, 2H, *p*-MePh), 7,14 – 7,02 (m, 2H, *p*-MePh), 6,98 – 6,87 (m, 2H, *p*-MeOPh), 6,62 – 6,48 (m, 2H, *p*-MeOPh), 4,77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, C5-H), 4,25 (ddd, *J* = 9,3, 8,7, 7,8 Hz, 1H, C4-H), 3,79 (s, 3H, RCOOMe), 3,64 (s, 3H, *p*-MeOPh), 2,83 (bs, 1H, N-H), 2,55 (dd, *J* = 13,2, 8,7 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,48 (dd, *J* = 13,2, 7,8 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 2,32 (s, 3H, *p*-MePh), 1,65 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199,2, 177,9, 158,6, 143,1, 135,3, 132,6, 128,8, 128,8, 128,3, 113,1, 65,7, 64,2, 55,2, 52,5, 50,8, 38,3, 25,3, 21,7; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3435, 2952, 1728, 1677, 1608, 1512, 1250, 1181, 1110, 1034, 823 cm<sup>-1</sup> [46].



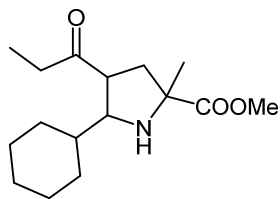
Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-4-(тиофен-2-карбонил)-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**3ј**, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S): жута течност; 103 mg, принос 63%; R<sub>f</sub> = 0,3 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 – 7,34 (m, 2H, Th), 7,18 – 6,84 (m, 6H, Ph, Th), 4,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, C5-H), 4,12 (ddd, *J* = 8,8, 7,8, 7,6 Hz, 1H, C4-H), 3,77 (s, 3H, RCOOMe), 2,83 (bs, 1H, N-H), 2,57 (dd, *J* = 13,2, 7,8 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,49 (dd, *J* = 13,2, 7,6 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,67 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192,1, 177,6, 145,0, 139,4, 133,4, 131,7, 127,6, 127,5, 127,5, 127,2, 65,7, 65,4, 52,4, 52,3, 38,2, 25,2; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3420, 3348, 3090, 2949, 2926, 1716, 1648, 1416, 1112, 731 cm<sup>-1</sup> [46].



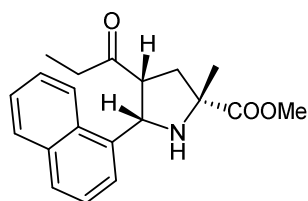
Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-5-(4-метоксифенил)-4-(тиофен-2-карбонил)пирролидин-2-карбоксилат (**3к**, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S): жута течност; 88 mg, принос 54%; R<sub>f</sub> = 0,1 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, Th), 7,41 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, Th), 7,14 – 7,00 (m, 2H, *p*-MeOPh), 6,94 (dd, *J* = 4,9, 3,6 Hz, 1H, Th), 6,73 – 6,47 (m, 2H, *p*-MeOPh), 4,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, C5-H), 4,09 (pseudo q, *J* = 8,8 Hz, 1H, C4-H), 3,79 (s, 3H, RCOOMe), 3,66 (s, 3H, *p*-MeOPh), 2,99 (bs, 1H, N-H), 2,66 – 2,38 (m, 2H, C3-H<sub>a</sub>, C3-H<sub>b</sub>), 1,67 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192,3, 177,5, 158,9, 145,2, 133,5, 131,9, 131,4, 128,9, 127,7, 113,3, 65,9, 65,1, 55,3, 52,7, 52,5, 38,4, 25,2; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3432, 3095, 2954, 2936, 1727, 1655, 1512, 1416, 1245, 839, 728 cm<sup>-1</sup> [46].



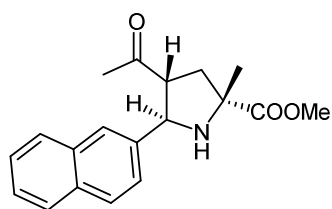
Метил-4-ацетил-2-метил-5-циклохексилпирролидин-2-карбоксилат (**34п**, C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>): светло жута течност; 70 mg, принос 62%; R<sub>f</sub> = 0,5 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v, I<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,73 (s, 3H, RCOOMe), 3,11 (ddd, *J* = 9,0, 6,7, 4,1 Hz, 1H, C4-H), 2,92 (dd, *J* = 9,1, 6,7 Hz, 1H, C5-H), 2,55 (dd, *J* = 14,0, 9,0 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,49 (bs, 1H, N-H), 2,24 (s, 3H, MeCOR), 1,96 – 1,53 (m, 5H), 1,82 (dd, *J* = 14,0, 4,1 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,49 (s, 3H, C2-Me), 1,46 – 0,85 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 211,1, 177,7, 68,1, 65,3, 53,0, 52,5, 39,5, 39,0, 31,2, 31,08, 31,06, 26,4, 25,9, 25,8, 25,7; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3361, 2926, 2852, 1732, 1700, 1450, 1354, 1192, 1160, 1105 cm<sup>-1</sup> [46].



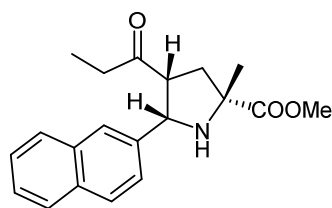
**Метил-2-метил-4-пропионил-5-циклохексилпирролидин-2-карбоксилат (34p, C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>):** светло жута течност; 115 mg, принос 82%; *R<sub>f</sub>* = 0,4 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v, I<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,72 (s, 3H, RCOOMe), 3,15 (ddd, *J* = 8,7, 6,5, 4,1 Hz, 1H, C4-H), 2,93 (dd, *J* = 9,0, 6,5 Hz, 1H, C5-H), 2,54 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR), 2,52 (dd, *J* = 13,7, 8,7 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,46 (bs, 1H, N-H), 1,97 – 1,52 (m, 5H), 1,80 (dd, *J* = 13,7, 4,1 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,49 (s, 3H, C2-Me), 1,46 – 0,86 (m, 6H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 213,8, 177,7, 68,5, 65,5, 52,4, 52,1, 40,2, 39,0, 37,2, 31,4, 31,0, 26,4, 26,0, 25,8, 25,5, 7,9; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3363, 2926, 2852, 1732, 1700, 1449, 1267, 1196, 1107 cm<sup>-1</sup> [46].



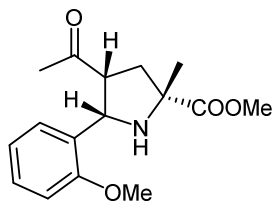
**Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-5-(нафтаден-1-ил)-4-пропионилпирролидин-2-карбоксилат (3ъ, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>):** светло жута течност; 64 mg, принос 88%; *R<sub>f</sub>* = 0,5 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Nph), 7,90 – 7,35 (m, 6H, Nph), 5,29 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, C5-H), 3,78 (s, 3H, RCOOMe), 3,70 (ddd, *J* = 8,2, 7,7, 4,5 Hz, 1H, C4-H), 2,74 (bs, 1H, N-H), 2,61 (dd, *J* = 13,5, 8,2 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,32 (dd, *J* = 13,5, 4,5 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,80 – 1,51 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR), 1,70 (s, 3H, C2-Me), 2,21 (dq, *J* = 18,0, 7,2 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR), 0,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 211,4, 178,1, 134,6, 133,6, 131,1, 129,1, 128,0, 126,3, 125,6 (2C), 124,4, 122,7, 65,0, 60,6, 54,6, 52,6, 38,4, 36,7, 25,7, 7,0; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3332, 3052, 2974, 2937, 1728, 1457, 1270, 1195, 1111, 802, 778 cm<sup>-1</sup> [46].



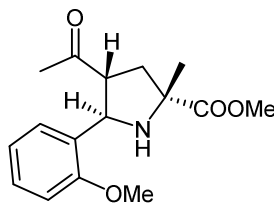
**Метил-(2R,4R,5R)-4-ацетил-2-метил-5-(нафтаден-2-ил)-пирролидин-2-карбоксилат (4г, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>):** светло жута течност; 63 mg, принос 68%; *R<sub>f</sub>* = 0,4 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 – 7,73 (m, 4H, Nph), 7,58 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H, Nph), 7,50 – 7,40 (m, 2H, Nph), 4,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, C5-H), 3,77 (s, 3H, RCOOMe), 3,18 (ddd, *J* = 9,8, 8,2, 6,9 Hz, 1H, C4-H), 2,94 (bs, 1H, N-H), 2,67 (dd, *J* = 13,2, 6,9 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,15 (dd, *J* = 13,2, 9,8 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,96 (s, 3H, MeCOR), 1,53 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 207,7, 177,5, 140,2, 133,4, 133,2, 128,4, 127,9, 127,7, 126,1, 126,0, 125,8, 125,0, 65,4, 64,4, 59,6, 52,6, 39,1, 30,3, 27,1; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3342, 3058, 2951, 1729, 1712, 1361, 1268, 1194, 1169, 1105, 860, 820, 751 cm<sup>-1</sup> [46].



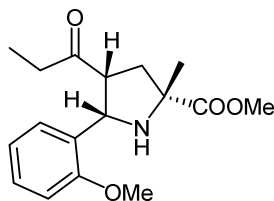
**Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-5-(нафтаден-2-ил)-4-пропионилпирролидин-2-карбоксилат (3о, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>):** светло жута течност; 51 mg, принос 60%; *R<sub>f</sub>* = 0,4 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 – 7,72 (m, 4H, Nph), 7,49 – 7,41 (m, 2H, Nph), 7,38 (dd, *J* = 8,7, 1,2 Hz, 1H, Nph), 4,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, C5-H), 3,78 (s, 3H, RCOOMe), 3,50 (ddd, *J* = 8,7, 7,9, 6,9 Hz, 1H, C4-H), 2,82 (bs, 1H, N-H), 2,49 (dd, *J* = 13,4, 7,9 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,36 (dd, *J* = 13,4, 6,9 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,92 (dq, *J* = 18,0, 7,2 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR), 1,68 (dq, *J* = 18,0, 7,2 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR), 1,66 (s, 3H, C2-Me), 0,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 210,8, 177,8, 137,4, 133,2, 133,0, 128,1, 128,0, 127,7, 126,3, 126,2, 125,9, 125,7, 65,8, 64,6, 55,7, 52,6, 38,1, 37,3, 25,4, 7,3; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3460, 3059, 2976, 1728, 1458, 1270, 1193, 1112, 859, 821, 751 cm<sup>-1</sup> [46].



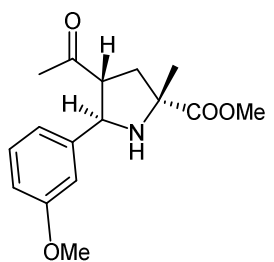
Метил-(2R,4R,5S)-4-ацетил-2-метил-5-(2-метоксифенил)пирролидин-2-карбоксилат (**3д**, C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>): светло жута течност; 39 mg, принос 55%; R<sub>f</sub> = 0,2 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 7,27 – 7,17 (m, 1H, *o*-MeOPh), 6,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 4,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, C5-H), 3,84 (s, 3H, *o*-MeOPh), 3,76 (s, 3H, RCOOMe), 3,58 (ddd, *J* = 8,3, 8,2, 5,9 Hz, 1H, C4-H), 2,68 (bs, 1H, N-H), 2,50 (dd, *J* = 13,4, 8,3 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,19 (dd, *J* = 13,4, 5,9 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,62 (s, 3H, C2-Me), 1,58 (s, 3H, MeCOR); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 208,9, 177,8, 156,5, 128,5, 127,8, 127,6, 120,8, 110,0, 65,3, 58,6, 55,3, 54,7, 52,5, 38,3, 30,2, 25,6; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3334, 2953, 2838, 1728, 1601, 1490, 1463, 1244, 1162, 1110, 758 cm<sup>-1</sup> [46].



Метил-(2R,4R,5R)-4-ацетил-2-метил-5-(2-метоксифенил)пирролидин-2-карбоксилат (**4д**, C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>): светло жута течност; 33 mg, принос 68%; R<sub>f</sub> = 0,1 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 7,24 (dt, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 6,96 (td, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 4,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, C5-H), 3,77 (s, 6H, *o*-MeOPh, RCOOMe), 3,09 (ddd, *J* = 9,6, 7,2, 5,7 Hz, 1H, C4-H), 2,86 (bs, 1H, N-H), 2,61 (dd, *J* = 13,2, 5,7 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,08 (s, 3H, MeCOR), 2,03 (dd, *J* = 13,2, 9,6 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,50 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 208,3, 177,5, 156,7, 131,1, 128,3, 127,5, 120,8, 110,3, 65,8, 59,3, 58,1, 55,1, 52,6, 39,2, 29,4, 27,1; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3361, 2952, 1731, 1489, 1464, 1362, 1244, 757 cm<sup>-1</sup> [46].

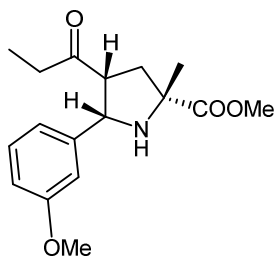


Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-5-(2-метоксифенил)-4-пропиолпирролидин-2-карбоксилат (**3м**, C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>): светло жута течност; 76 mg, принос 58%; R<sub>f</sub> = 0,2 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 7,20 (td, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 6,89 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 6,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, *o*-MeOPh), 4,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, C5-H), 3,84 (s, 3H, *o*-MeOPh), 3,75 (s, 3H, RCOOMe), 3,57 (ddd, *J* = 8,3, 8,2, 5,6 Hz, 1H, C4-H), 2,61 (bs, 1H, N-H), 2,49 (dd, *J* = 13,4, 8,3 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,18 (dd, *J* = 13,4, 5,6 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,97 (dq, *J* = 17,9, 7,3 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR), 1,79 (dq, *J* = 17,9, 7,3 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR), 1,63 (s, 3H, C2-Me), 0,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 211,7, 177,9, 156,4, 128,2, 127,7, 127,5, 120,6, 109,8, 65,3, 58,6, 55,2, 53,7, 52,4, 38,4, 36,5, 25,5, 7,2; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3426, 2972, 2941, 1728, 1490, 1463, 1243, 1113, 757 cm<sup>-1</sup> [46].

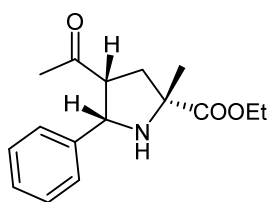


Метил-(2R,4R,5R)-4-ацетил-2-метил-5-(3-метоксифенил)пирролидин-2-карбоксилат (**4h**, C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>): светло жута течност; 48 mg, принос 67%; R<sub>f</sub> = 0,3 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, *m*-MeOPh), 7,09 – 6,95 (m, 2H, *m*-MeOPh), 6,84 – 6,75 (m, 1H, *m*-MeOPh), 4,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, C5-H), 3,81 (s, 3H, *m*-MeOPh), 3,76 (s, 3H, RCOOMe), 3,16 – 3,01 (m, 1H, C4-H), 2,64 (bs, 1H, N-H), 2,62 (dd, *J* = 13,2, 6,7 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,10 (dd, *J* = 13,2, 9,9 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 2,00 (s, 3H, MeCOR), 1,50 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 207,7, 177,5, 159,9, 144,7, 129,5, 119,4, 113,1, 112,7, 65,3, 64,1, 59,8, 55,4, 52,6, 39,1, 30,2, 27,1; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3336, 2953, 2838, 1732, 1713, 1601, 1488, 1456, 1436, 1265, 1166, 1107, 1045, 785 cm<sup>-1</sup> [46].

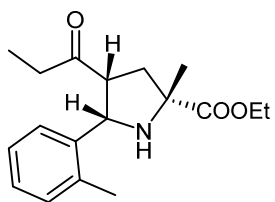




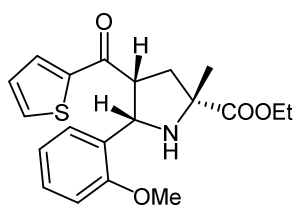
Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-5-(3-метоксифенил)-4-пропиони-  
лпиролидин-2-карбоксилат (**3n**, C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>): светло жута  
течност; 45 mg, принос 64%; R<sub>f</sub> = 0,3 (n-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (d, J = 8,0, Hz, 1H, *m*-MeOPh),  
6,90 – 6,81 (m, 2H, *m*-MeOPh), 6,80 – 6,72 (m, 1H, *m*-MeOPh),  
4,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H, C5-H), 3,78 (s, 3H, *o*-MeOPh), 3,75 (s, 3H,  
RCOOMe), 2,42 (dd, J = 13,4, 7,8 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,28 (dd, J = 13,4, 6,9  
Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,94 (dq, J = 17,8, 7,1 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR), 1,75 (dq, J = 17,8, 7,2 Hz, 1H,  
CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR), 1,61 (s, 3H, C2-Me), 0,57 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ 210,7, 177,8, 159,7, 141,8, 129,3, 119,9, 113,4, 113,1, 65,6, 64,3, 55,7, 55,4, 52,5,  
37,8, 37,2, 25,4, 7,4; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3345, 2972, 2941, 1729, 1601, 1488, 1457, 1271,  
1046, 786, 704 cm<sup>-1</sup> [46].



Етил-(2R,4R,5S)-4-ацетил-2-метил-5-фенилпиролидин-2-ка-  
рбоксилат (**3c**, C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>): светло жута течност; 76 mg,  
принос 59%; R<sub>f</sub> = 0,5 (n-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200  
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 – 7,16 (m, 5H, Ph), 4,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H,  
C5-H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H, RCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,40 (ddd, J = 9,0, 8,0,  
7,3 Hz, 1H, C4-H), 2,68 (bs, 1H, N-H), 2,44 (dd, J = 13,3, 8,0 Hz, 1H,  
C3-H<sub>a</sub>), 2,27 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,59 (s, 3H, C2-Me),  
1,52 (s, 3H, MeCOR), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H, RCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ 208,1, 177,3, 140,3, 128,5, 128,3, 127,7, 127,5, 127,1, 65,4, 63,9, 61,3, 56,6, 37,5, 30,7,  
25,4, 14,4; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3351, 3031, 2978, 1724, 1456, 1371, 1265, 1184, 1106, 1022,  
702 cm<sup>-1</sup> [46].

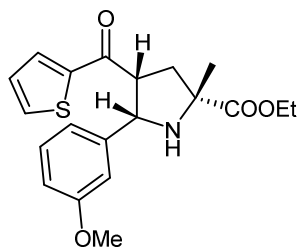


Етил-(2R,4R,5S)-2-метил-4-пропионил-5-(*o*-толил)пироли-  
дин-2-карбоксилат (**3t**, C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>): светло жута течност; 54  
mg, принос 69%; R<sub>f</sub> = 0,5 (n-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200  
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 – 7,38 (m, 1H, *o*-MePh), 7,20 – 7,04 (m, 3H,  
*o*-MePh), 4,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H, C5-H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H,  
RCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,43 (ddd, J = 8,3, 8,2, 5,3 Hz, 1H, C4-H), 2,56 (bs,  
1H, N-H), 2,51 (dd, J = 13,5, 8,3 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,37 (s, 3H,  
*o*-MePh), 2,26 (dd, J = 13,5, 5,3 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,92 (dq, J = 17,6, 7,2 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR),  
1,63 (s, 3H, C2-Me), 1,57 (dq, J = 17,6, 7,2 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H,  
RCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 211,1,  
177,4, 137,5, 135,2, 130,2, 127,3, 126,6, 126,2, 65,0, 61,3, 60,7, 53,8, 37,9, 36,3, 25,6, 19,7,  
14,4, 7,2; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3338, 2977, 2938, 1719, 1461, 1374, 1267, 1187, 1108, 761  
cm<sup>-1</sup> [46].

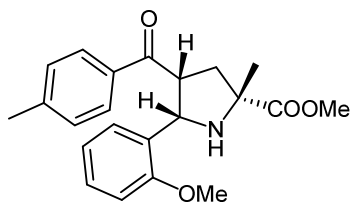


Етил-(2R,4R,5S)-2-метил-5-(2-метоксифенил)-4-(тиофен-  
2-карбонил)пиролидин-2-карбоксилат (**3h**, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S):  
жута течност; 44 mg, принос 65%; R<sub>f</sub> = 0,3 (n-Hex : EtOAc =  
4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (dd, J = 3,9, 1,0 Hz,  
1H, Th), 7,43 – 7,34 (m, 2H, Th, *o*-MeOPh), 6,98 (dd, J = 8,0, 1,8  
Hz, 1H, *o*-MeOPh), 6,91 (ddd, J = 4,9, 3,9, 0,6 Hz, 1H, Th),  
6,85 – 6,73 (m, 1H, *o*-MeOPh), 6,48 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H,  
*o*-MeOPh), 4,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H, C5-H), 4,35 – 4,20 (m, 1H, C4-H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H,  
RCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,60 (s, 3H, *o*-MeOPh), 2,64 (dd, J = 13,3, 8,2 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,62 (bs, 1H,  
N-H), 2,34 (dd, J = 13,3, 5,9 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,68 (s, 3H, C2-Me), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H,  
RCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193,5, 177,4, 155,9, 145,2, 133,3, 131,4, 128,0,

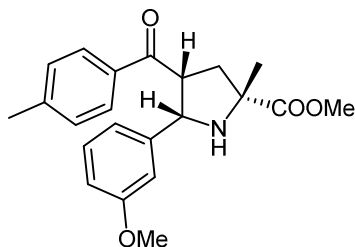
127,6, 127,4, 127,2, 120,3, 109,1, 65,7, 61,3, 59,5, 54,6, 50,6, 39,2, 25,3, 14,4; IR (течно):  $\bar{\nu} = 3336, 3077, 2978, 2937, 1723, 1660, 1490, 1464, 1417, 1244, 1184, 1106, 1026, 755, 727 \text{ cm}^{-1}$  [46].



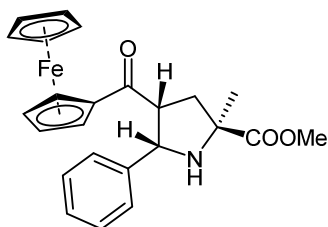
**Етил-(2R,4R,5S)-2-метил-5-(3-метоксифенил)-4-(тиофен-2-карбонил)пиролдин-2-карбоксилат (3у, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S)**: жута течност; 62 mg, принос 67%;  $R_f = 0,3$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,45 (dd,  $J = 4,9, 1,1$  Hz, 1H, Th), 7,41 (dd,  $J = 3,8, 1,1$  Hz, 1H, Th), 7,02 – 6,85 (m, 2H, Th, *m*-MeOPh), 6,79 – 6,65 (m, 2H, *m*-MeOPh), 6,57 (ddd,  $J = 8,2, 2,6, 1,0$  Hz, 1H, *m*-MeOPh), 4,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, C5-H), 4,24 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, RCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,09 (ddd,  $J = 8,9, 7,8, 7,7$  Hz, 1H, C4-H), 3,63 (s, 3H, *m*-MeOPh), 2,73 (bs, 1H, N-H), 2,51 (dd,  $J = 13,3, 7,7$  Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,47 (dd,  $J = 13,3, 7,8$  Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,66 (s, 3H, C2-Me), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, RCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192,1, 177,3, 159,1, 145,3, 141,4, 133,4, 131,7, 128,7, 127,6, 120,1, 113,4, 113,0, 65,7, 65,4, 61,3, 55,2, 52,4, 38,1, 25,3, 14,4; IR (течно):  $\bar{\nu} = 3345, 3077, 2978, 2937, 1723, 1659, 1602, 1466, 1417, 1263, 1182, 1155, 1108, 1043, 855, 791, 728 \text{ cm}^{-1}$  [46].



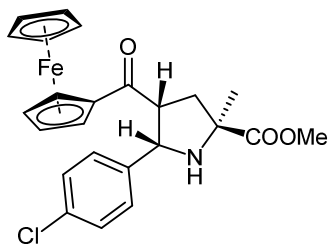
**Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-5-(2-метоксифенил)пиролдин-2-карбоксилат (3л, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>)**: светло жута течност; 59 mg, принос 81%;  $R_f = 0,3$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,46 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, *p*-MePh), 7,32 (dd,  $J = 7,7, 1,8$  Hz, 1H, *o*-MeOPh), 7,01 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, *p*-MePh), 7,02 – 6,91 (m, 1H, *o*-MeOPh), 6,83 – 6,72 (m, 1H, *o*-MeOPh), 6,37 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, *o*-MeOPh), 4,94 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, C5-H), 4,45 (ddd,  $J = 8,4, 8,1, 6,7$  Hz, 1H, C4-H), 3,79 (s, 3H, RCOOMe), 3,46 (s, 3H, *o*-MeOPh), 2,62 (dd,  $J = 13,2, 8,1$  Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,57 (bs, 1H, N-H), 2,37 (dd,  $J = 13,2, 6,7$  Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 2,30 (s, 3H, *p*-MePh), 1,69 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200,7, 178,0, 155,9, 142,7, 129,1, 128,6, 128,4, 128,1, 127,9, 127,7, 120,2, 109,1, 65,9, 59,3, 54,4, 52,5, 48,9, 39,5, 25,5, 21,7; IR (течно):  $\bar{\nu} = 3435, 2952, 2840, 1730, 1678, 1606, 1490, 1464, 1245, 1181, 1107, 1028, 756 \text{ cm}^{-1}$  [46].



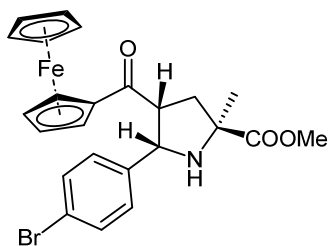
**Метил-(2R,4R,5S)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-5-(3-метоксифенил)пиролдин-2-карбоксилат (3љ, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>)**: светло жута течност; 72 mg, принос 78%;  $R_f = 0,2$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,49 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, *p*-MePh), 7,06 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, *p*-MePh), 6,98 – 6,86 (m, 1H, *m*-MeOPh), 6,65 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, *m*-MeOPh), 6,58 – 6,48 (m, 2H, *o*-MeOPh), 4,78 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H, C5-H), 4,27 (pseudo q,  $J = 8,5$ , 1H, C4-H), 3,79 (s, 3H, RCOOMe), 3,56 (s, 3H, *m*-MeOPh), 2,63 (bs, 1H, N-H), 2,51 (m, 2H, C3-H<sub>a</sub>, C3-H<sub>b</sub>), 2,32 (s, 3H, *p*-MePh), 1,66 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199,0, 177,9, 159,0, 143,2, 142,0, 135,4, 128,8, 128,7, 128,3, 120,1, 113,3, 113,1, 65,8, 64,8, 55,0, 52,5, 50,7, 38,3, 25,3, 21,6; IR (течно):  $\bar{\nu} = 3352, 2952, 2836, 1728, 1678, 1607, 1456, 1258, 1181, 1110, 1043, 788, 702 \text{ cm}^{-1}$  [46].



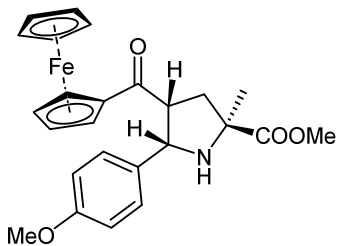
**Метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-2-метил-5-фенил-4-фероценоилпиридин-2-карбоксилат (7а, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FeNO<sub>3</sub>):** чврста наранџаста супстанца, т.т. 139°C; 49 mg, принос 41%; *R<sub>f</sub>* = 0,3 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 – 6,97 (m, 5H, Ph), 4,69 – 4,48 (m, 2H, C5-H и Fc), 4,41 – 4,28 (m, 3H, Fc), 4,09 (s, 5H, Fc), 3,94 – 3,80 (m, 1H, C4-H), 3,81 (s, 3H, RCOOMe), 2,85 – 2,30 (m, 3H, N-H, C3-H<sub>a</sub> и C3-H<sub>b</sub>), 1,68 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,5, 177,9, 139,3, 127,81, 127,80, 127,3, 79,9, 72,3, 72,1, 70,3, 69,6, 68,6, 65,9, 65,7, 52,7, 52,5, 38,8, 25,3; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3340, 2949, 1732, 1645, 1454, 1255, 1111, 819, 702 cm<sup>-1</sup> [66].



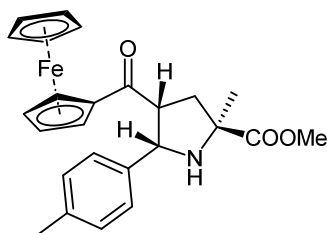
**Метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-2-метил-5-(4-хлорфенил)-4-фероценоилпиридин-2-карбоксилат (7б, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClFeNO<sub>3</sub>):** чврста тамно наранџаста супстанца, т.т. 141°C; 70 mg, принос 55%; *R<sub>f</sub>* = 0,5 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, *p*-ClPh), 7,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, *p*-ClPh), 4,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, C5-H), 4,57 (pseudo dt, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H, Fc), 4,42 – 4,37 (m, 2H, Fc), 4,37 – 4,32 (m, 1H, Fc), 4,10 (s, 5H, Fc), 3,85 (pseudo q, *J* = 7,8 Hz, 1H, C4-H), 3,80 (s, 3H, RCOOMe), 2,62 (bs, 1H, N-H), 2,58 (dd, *J* = 13,4, 7,9 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,48 (dd, *J* = 13,4, 8,1 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,65 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,0, 177,9, 138,4, 132,9, 129,2, 127,9, 79,8, 72,5, 72,3, 70,1, 69,7, 68,7, 65,8, 64,5, 52,6, 52,1, 38,4, 25,3; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3319, 3090, 2948, 1736, 1646, 1455, 1255, 1152, 1106, 1086, 815 cm<sup>-1</sup> [66].



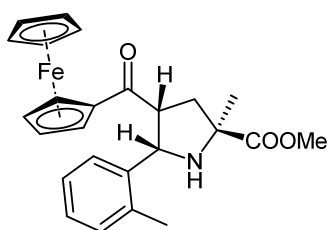
**Метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-5-(4-бромфенил)-2-метил-4-фероценоилпиридин-2-карбоксилат (7в, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrFeNO<sub>3</sub>):** чврста наранџаста супстанца, т.т. 138°C; 53 mg, принос 38%; *R<sub>f</sub>* = 0,4 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 – 7,17 (m, 2H, *p*-BrPh), 7,11 – 7,01 (m, 2H, *p*-BrPh), 4,64 – 4,53 (m, 2H, C5-H и Fc), 4,44 – 4,33 (m, 3H, Fc), 4,11 (s, 5H, Fc), 3,92 – 3,80 (m, 1H, C4-H), 3,81 (s, 3H, RCOOMe), 2,75 – 2,35 (m, 3H, N-H, C3-H<sub>a</sub> и C3-H<sub>b</sub>), 1,65 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,0, 177,9, 138,9, 130,9, 129,7, 121,1, 79,7, 72,6, 72,3, 70,2, 69,7, 68,8, 65,8, 64,7, 52,8, 52,1, 38,5, 25,3; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3319, 3106, 2946, 2928, 1737, 1647, 1455, 1255, 1173, 1152, 1110, 838, 814 cm<sup>-1</sup> [66].



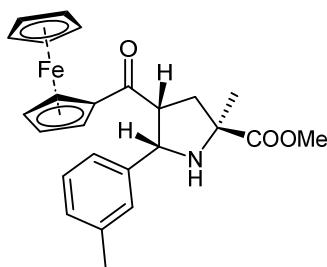
**Метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-2-метил-5-(4-метоксифенил)-4-фероценоилпиридин-2-карбоксилат (7г, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FeNO<sub>4</sub>):** тамно наранџасто уље; 85 mg, принос 67%; *R<sub>f</sub>* = 0,2 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, *p*-MeOPh), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, *p*-MeOPh), 4,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, C5-H), 4,57 – 4,53 (m, 1H, Fc), 4,41 – 4,28 (m, 3H, Fc), 4,09 (s, 5H, Fc), 3,84 (pseudo q, *J* = 8,1 Hz, 1H, C4-H), 3,79 (s, 3H, RCOOMe), 3,64 (s, 3H, *p*-MeOPh), 2,65 (bs, 1H, N-H), 2,60 (dd, *J* = 13,2, 7,8 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,47 (dd, *J* = 13,2, 7,2 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,66 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,5, 177,9, 158,6, 131,5, 128,7, 113,2, 79,9, 72,2, 72,1, 70,3, 69,5, 68,4, 65,7, 65,0, 55,1, 52,5, 52,4, 38,6, 25,2; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3333, 3086, 2947, 2834, 1739, 1648, 1513, 1455, 1242, 1106, 821 cm<sup>-1</sup> [66].



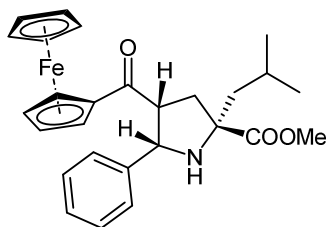
**Метил-(2S,4R,5S)-2-метил-5-(*p*-толил)-4-фероценоилпи-  
ролидин-2-карбоксилат (7д, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FeNO<sub>3</sub>):** чврста тамно  
наранџаста супстанца, т.т. 129°C; 64 mg, принос 52%;  
R<sub>f</sub> = 0,5 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, *p*-MePh), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H,  
*p*-MePh), 4,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, C5-H), 4,56 (dd, *J* = 2,8, 1,5  
Hz, 1H, Fc), 4,43 – 4,39 (m, 1H, Fc), 4,38 – 4,29 (m, 2H, Fc),  
4,09 (s, 5H, Fc), 3,85 (pseudo dd, *J* = 16,5, 8,4 Hz, 1H, C4-H),  
3,79 (s, 3H, RCOOMe), 2,63 (bs, 1H, N-H), 2,61 (dd, *J* = 12,7, 7,8 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,46 (dd,  
*J* = 12,7, 6,2 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 2,15 (s, 3H, *p*-MePh), 1,67 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ 203,5, 177,8, 136,6, 136,3, 128,4, 127,5, 79,9, 72,1, 72,0, 70,3, 69,5, 68,3, 65,7,  
65,3, 52,4 (2C), 38,8, 25,2, 21,0; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3323, 3097, 2953, 1720, 1663,  
1452, 1250, 1191, 1107, 821 cm<sup>-1</sup> [66].



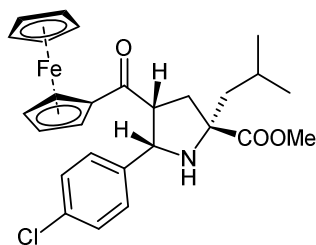
**Метил-(2S,4R,5S)-2-метил-5-(*o*-толил)-4-фероценоилпи-  
ролидин-2-карбоксилат (7h, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FeNO<sub>3</sub>):** чврста тамно  
наранџаста супстанца, т.т. 136°C; 51 mg, принос 57%;  
R<sub>f</sub> = 0,3 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ 7,34 – 7,21 (m, 1H, *o*-MePh), 7,08 – 6,88 (m, 3H, *o*-MePh),  
4,84 – 4,47 (m, 2H, C5-H и Fc), 4,38 – 4,19 (m, 3H, Fc), 4,05  
(s, 5H, Fc), 3,90 – 3,75 (m, 1H, C4-H), 3,79 (s, 3H, RCOOMe),  
2,94 – 2,08 (m, 3H, N-H, C3-H<sub>a</sub> и C3-H<sub>b</sub>), 2,34 (s, 3H, *o*-MePh),  
1,71 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,3, 177,8, 136,5, 134,6, 129,8, 127,0,  
126,9, 125,7, 79,6, 72,2, 71,9, 69,5, 69,3, 68,7, 65,5, 62,0, 52,6, 50,7, 39,8, 25,3, 20,0; IR  
(KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3346, 3083, 2948, 1734, 1659, 1452, 1264, 1193, 1105, 1086, 822,  
762 cm<sup>-1</sup> [66].



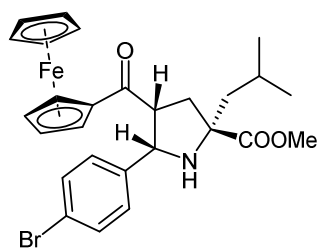
**Метил-(2S,4R,5S)-2-метил-5-(*m*-толил)-4-фероценоил-  
пи-ролидин-2-карбоксилат (7е, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FeNO<sub>3</sub>):** тамно  
наранџасто уље; 75 mg, принос 76%; R<sub>f</sub> = 0,4 (*n*-Hex : EtOAc  
= 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 – 6,90 (m, 3H,  
*m*-MePh), 6,89 – 6,79 (m, 1H, *m*-MePh), 4,66 – 4,45 (m, 2H,  
C5-H и Fc), 4,43 – 4,26 (m, 3H, Fc), 4,08 (s, 5H, Fc), 3,91 – 3,78  
(m, 1H, C4-H), 3,80 (s, 3H, RCOOMe), 2,82 – 2,30 (m, 3H, N-H,  
C3-H<sub>a</sub> и C3-H<sub>b</sub>), 2,17 (s, 3H, *m*-MePh), 1,68 (s, 3H, C2-Me);  
<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,7, 177,8, 139,0, 137,2, 128,4,  
127,9, 127,7, 124,7, 79,8, 72,1, 71,9, 70,2, 69,5, 68,5, 65,8, 65,7, 52,6, 52,5, 38,9, 25,2, 21,4;  
IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3094, 2921, 1727, 1664, 1454, 1252, 1193, 1107, 821 cm<sup>-1</sup> [66].



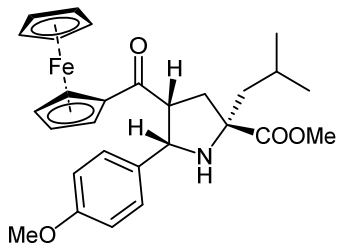
**Метил-(2S,4R,5S)-2-изобутил-5-фенил-4-фероценоилпи-  
ролидин-2-карбоксилат (7ж, C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>FeNO<sub>3</sub>):** тамно  
наранџасто уље; 69 mg, принос 53%; R<sub>f</sub> = 0,7 (*n*-Hex : EtOAc  
= 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 – 6,98 (m, 5H,  
Ph), 4,67 – 4,48 (m, 2H, C5-H и Fc), 4,42 – 4,26 (m, 3H, Fc),  
4,09 (s, 5H, Fc), 3,90 – 3,75 (m, 1H, C4-H), 3,80 (s, 3H,  
RCOOMe), 2,84 – 2,41 (m, 3H, N-H, C3-H<sub>a</sub> и C3-H<sub>b</sub>), 2,01  
(pseudo d, *J* = 6,5 Hz, 2H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,76 (pseudo  
sept, *J* = 6,5 Hz, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,95 (d,  
*J* = 6,4 Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,2, 177,9, 139,7, 127,9,  
127,7, 127,3, 79,8, 72,2, 72,0, 70,3, 69,6, 69,1, 68,5, 64,9, 52,3, 51,6, 48,2, 38,1, 25,7, 24,1,  
23,5; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3087, 2951, 1727, 1664, 1454, 1227, 1163, 822 cm<sup>-1</sup> [66].



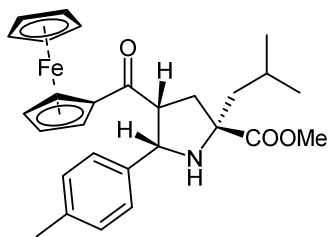
**Метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-2-изобутил-4-фероценоил-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (7з, C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClFeNO<sub>3</sub>):** чврста тамно наранџаста супстанца, т.т. 98°C; 85 mg, принос 56%; *R<sub>f</sub>* = 0,4 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, *p*-ClPh), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, *p*-ClPh), 4,64 – 4,49 (m, 2H, C5-H и Fc), 4,42 – 4,31 (m, 3H, Fc), 4,11 (s, 5H, Fc), 3,88 – 3,72 (m, 1H, C4-H), 3,80 (s, 3H, RCOOMe), 2,79 – 2,33 (m, 3H, N-H, C3-H<sub>a</sub> и C3-H<sub>b</sub>), 2,02 (d, *J* = 14,4, 6,2 Hz, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,95 (d, *J* = 14,4, 6,0 Hz, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,74 (pseudo sept, *J* = 6,5 Hz, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202,8, 177,9, 138,7, 132,8, 129,4, 127,8, 79,8, 72,5, 72,2, 70,1, 69,7, 69,1, 68,7, 63,9, 52,4, 51,4, 48,3, 37,9, 25,7, 24,2, 23,6; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3376, 3086, 2952, 1725, 1663, 1453, 1225, 1160, 821 cm<sup>-1</sup> [66].



**Метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-5-(4-бромфенил)-2-изобутил-4-фероценоилпирролидин-2-карбоксилат (7и, C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>BrFeNO<sub>3</sub>):** чврста тамно наранџаста супстанца, т.т. 114°C; 53 mg, принос 74%; *R<sub>f</sub>* = 0,4 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, *p*-BrPh), 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, *p*-BrPh), 4,66 – 4,50 (m, 2H, C5-H и Fc), 4,44 – 4,32 (m, 3H, Fc), 4,11 (s, 5H, Fc), 3,89 – 3,76 (m, 1H, C4-H), 3,81 (s, 3H, RCOOMe), 2,75 – 2,34 (m, 3H, N-H, C3-H<sub>a</sub> и C3-H<sub>b</sub>), 2,09 – 1,87 (m, 2H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,73 (pseudo sept, *J* = 6,4 Hz, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202,7, 177,9, 139,3, 130,8, 129,7, 121,1, 79,9, 72,5, 72,3, 70,1, 69,7, 69,1, 68,7, 64,0, 52,4, 51,3, 48,3, 37,9, 25,7, 24,2, 23,6; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3377, 3090, 2951, 1662, 1704, 1452, 1225, 1158, 821 cm<sup>-1</sup> [66].

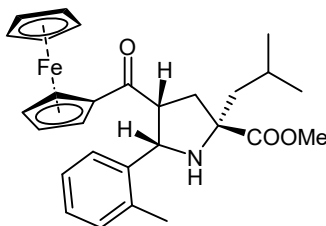


**Метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-2-изобутил-5-(4-метоксифенил)-4-фероценоилпирролидин-2-карбоксилат (7ј, C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FeNO<sub>4</sub>):** тамно наранџасто уље; 87 mg, принос 86%; *R<sub>f</sub>* = 0,2 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, *p*-MeOPh), 6,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, *p*-MeOPh), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, C5-H), 4,57 – 4,51 (m, 1H, Fc), 4,43 – 4,28 (m, 3H, Fc), 4,09 (s, 5H, Fc), 3,87 – 3,81 (m, 1H, C4-H), 3,79 (s, 3H, RCOOMe), 3,64 (s, 3H, *p*-MeOPh), 2,62 (bs, 1H, N-H), 2,57 (dd, *J* = 14,0, 8,0 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,50 (dd, *J* = 14,0, 7,9 Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 1,99 (pseudo d, *J* = 6,6 Hz, 2H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,75 (pseudo sept, *J* = 6,5 Hz, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,97 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,94 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,2, 177,9, 158,6, 131,9, 128,9, 113,1, 80,0, 72,1, 72,0, 70,3, 69,5, 68,9, 68,4, 64,2, 55,1, 52,2, 51,6, 48,2, 38,0, 25,7, 24,1, 23,6; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3098, 2951, 2923, 1726, 1666, 1512, 1455, 1248, 1172, 1033, 822 cm<sup>-1</sup> [66].



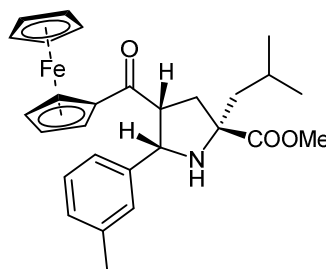
**Метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-2-изобутил-5-(*p*-толил)-4-фероценоилпирролидин-2-карбоксилат (7к, C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FeNO<sub>3</sub>):** тамно наранџасто уље; 90 mg, принос 82%; *R<sub>f</sub>* = 0,5 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, *p*-MePh), 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, *p*-MePh), 4,64 – 4,51 (m, 2H, C5-H и Fc), 4,44 – 4,39 (m, 1H, Fc), 4,37 – 4,29 (m, 2H, Fc), 4,09 (s, 5H, Fc), 3,89 – 3,78 (m, 1H, C4-H), 3,79 (s, 3H, RCOOMe), 2,63 (bs, 1H, N-H), 2,58 (dd, *J* = 11,1, 5,8 Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,49

(dd,  $J = 11,1, 6,0$  Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 2,15 (s, 3H, *p*-MePh), 2,00 (pseudo d,  $J = 6,6$  Hz, 2H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,75 (pseudo sept,  $J = 6,6$  Hz, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,97 (d,  $J = 5,4$  Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,94 (d,  $J = 5,4$  Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,2, 177,8, 136,8, 136,6, 128,4, 127,7, 80,0, 72,1, 72,0, 70,3, 69,5, 69,1, 68,4, 64,6, 52,2, 51,7, 48,2, 38,2, 25,7, 24,1, 23,6, 21,1; IR (течно):  $\bar{\nu} = 2950, 2922, 1726, 1666, 1455, 1381, 1251, 1164, 821$  cm<sup>-1</sup> [66].



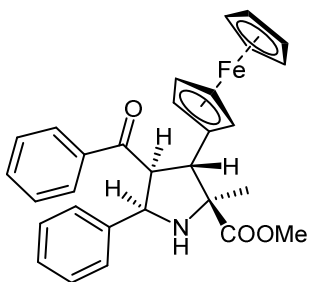
Метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-2-изобутил-5-(*o*-толил)-4-фероценоилпирролидин-2-карбоксилат (**7л**, C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FeNO<sub>3</sub>): тамно наранџасто уље; 43 mg, принос 65%;  $R_f = 0,4$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, *o*-MePh), 7,05 – 6,85 (m, 3H, *o*-MePh), 4,73 – 4,48 (m, 2H, C5-H и Fc), 4,35 – 4,20 (m, 3H, Fc), 4,06 (s, 5H, Fc), 3,90 – 3,74 (m, 1H, C4-H), 3,78 (s, 3H, RCOOMe), 2,84 – 2,39 (m, 3H, N-H, C3-H<sub>a</sub> и C3-H<sub>b</sub>), 2,32 (s, 3H, *o*-MePh), 2,12 (dd,  $J = 13,9, 6,6$  Hz,

1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,01 (dd,  $J = 13,9, 7,2$  Hz, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,75 (pseudo sept,  $J = 6,4$  Hz, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,99 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,94 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,0, 177,9, 137,0, 134,7, 129,7, 127,4, 126,8, 125,7, 79,7, 72,2, 71,8, 69,8, 69,5, 69,2, 68,8, 61,3, 52,3, 50,0, 48,2, 39,5, 25,7, 24,1, 23,5, 20,0; IR (течно):  $\bar{\nu} = 2951, 1726, 1665, 1454, 1250, 1165, 821$  cm<sup>-1</sup> [66].



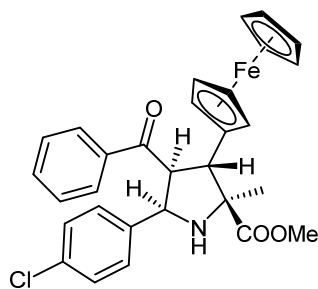
Метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-2-изобутил-5-(*m*-толил)-4-фероценоилпирролидин-2-карбоксилат (**7љ**, C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FeNO<sub>3</sub>): тамно наранџасто уље; 52 mg, принос 78%;  $R_f = 0,4$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04 – 6,90 (m, 3H, *m*-MePh), 6,89 – 6,77 (m, 1H, *m*-MePh), 4,61 – 4,48 (m, 2H, C5-H и Fc), 4,42 – 4,26 (m, 3H, Fc), 4,09 (s, 5H, Fc), 3,88 – 3,74 (m, 1H, C4-H), 3,79 (s, 3H, RCOOMe), 2,60 (bs, 1H, N-H), 2,59 (dd,  $J = 13,1, 7,6$  Hz, 1H, C3-H<sub>a</sub>), 2,48 (dd,  $J = 13,1, 7,4$  Hz, 1H, C3-H<sub>b</sub>), 2,16 (s, 3H, *m*-MePh), 2,01 (pseudo d,  $J = 6,6$  Hz, 2H,

C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,76 (pseudo sept,  $J = 6,6$  Hz, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,98 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,95 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,3, 177,9, 139,5, 137,1, 128,6, 127,9, 127,6, 124,9, 80,0, 72,1, 71,9, 70,2, 69,5, 69,1, 68,5, 65,0, 52,3, 51,7, 48,2, 38,3, 25,7, 24,1, 23,5, 21,4; IR (течно):  $\bar{\nu} = 3098, 2952, 1728, 1666, 1454, 1379, 1227, 1164, 1028, 821$  cm<sup>-1</sup> [66].

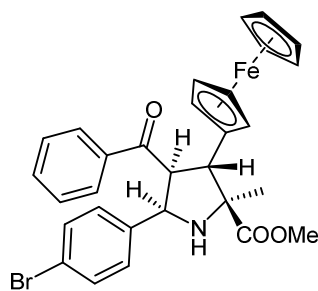


Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-бензоил-2-метил-5-фенил-3-фероценоилпирролидин-2-карбоксилат (**8а**, C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>FeNO<sub>3</sub>): чврста жута супстанца, т.т. 151 °C; 70 mg, принос 41%;  $R_f = 0,2$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (pseudo d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, Ph), 7,48 – 6,94 (m, 8H, Ph), 4,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, C5-H), 4,71 (pseudo t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, C4-H), 4,26 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H, C3-H), 4,16 (bs, 4H, Fc), 3,89 (s, 8H, Fc и RCOOMe), 3,11 (bs, 1H, N-H), 1,10 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200,0, 175,7, 137,8, 132,8, 128,3, 128,2, 128,0,

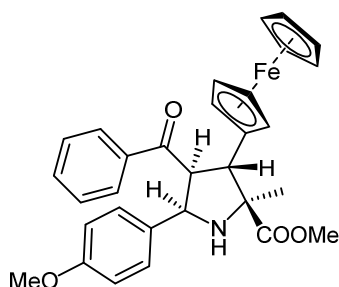
127,74, 127,69, 86,7, 69,5, 69,2, 68,8, 68,1, 67,4, 66,0, 65,3, 57,0, 52,7, 51,7, 21,3; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu} = 3322, 2919, 1743, 1656, 1448, 1251, 745$  cm<sup>-1</sup> [67].



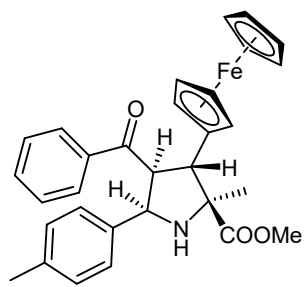
**Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-бензоил-2-метил-3-фероценил-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (8б, C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClFeNO<sub>3</sub>):** чврста жута супстанца, т.т. 144 °C; 45 mg, принос 44%;  $R_f = 0,2$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 – 7,67 (m, 2H, Ph), 7,51 – 7,40 (m, 1H, Ph), 7,38 – 7,28 (m, 2H, Ph), 7,15 – 7,07 (m, 2H, *p*-ClPh), 7,07 – 6,99 (m, 2H, *p*-ClPh), 4,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, C5-H), 4,69 (dd,  $J = 8,8, 6,6$  Hz, 1H, C4-H), 4,28 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H, C3-H), 4,19 – 4,07 (m, 4H, Fc), 3,89 (s, 3H, RCOOMe), 3,88 (s, 5H, Fc), 3,18 (bs, 1H, N-H), 1,08 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199,7, 175,6, 137,7, 136,9, 133,4, 133,1, 129,2, 128,5, 128,1 (2C), 86,4, 69,4, 69,2, 68,8, 68,1, 67,4, 65,9, 64,3, 56,5, 52,7, 51,3, 21,2; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu} = 3428, 3339, 3087, 2932, 1740, 1668, 1252, 818$  cm<sup>-1</sup> [67].



**Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-бензоил-5-(4-бромфенил)-2-метил-3-фероценилпирролидин-2-карбоксилат (8в, C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>BrFeNO<sub>3</sub>):** чврста жута супстанца, т.т. 158 °C; 31 mg, принос 49%;  $R_f = 0,3$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 – 7,67 (m, 2H, Ph), 7,51 – 7,42 (m, 1H, Ph), 7,39 – 7,28 (m, 2H, Ph), 7,23 – 7,15 (m, 2H, *p*-BrPh), 7,10 – 7,01 (m, 2H, *p*-BrPh), 4,83 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H, C5-H), 4,68 (dd,  $J = 8,9, 6,7$  Hz, 1H, C4-H), 4,27 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H, C3-H), 4,19 – 4,08 (m, 4H, Fc), 3,89 (s, 3H, RCOOMe), 3,87 (s, 5H, Fc), 3,13 (bs, 1H, N-H), 1,08 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199,6, 175,6, 137,8, 137,4, 133,1, 131,1, 129,5, 128,5, 128,1, 121,6, 86,5, 69,4, 69,2, 68,8, 68,1, 67,4, 66,0, 64,4, 56,4, 52,7, 51,2, 21,2; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu} = 3435, 3339, 3088, 2922, 1737, 1668, 1251, 1201, 1160, 814$  cm<sup>-1</sup> [67].

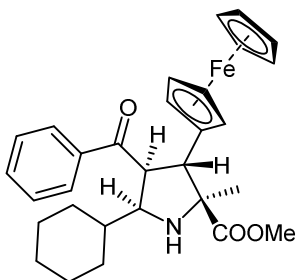


**Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-бензоил-2-метил-5-(4-метокси-фенил)-3-фероценилпирролидин-2-карбоксилат (8г, C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>FeNO<sub>4</sub>):** чврста жута супстанца, т.т. 139 °C; 67 mg, принос 39%;  $R_f = 0,1$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 – 7,67 (m, 2H, Ph), 7,47 – 7,36 (m, 1H, Ph), 7,35 – 7,24 (m, 2H, Ph), 7,09 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, *p*-MeOPh), 6,60 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, *p*-MeOPh), 4,83 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, C5-H), 4,66 (dd,  $J = 8,8, 6,6$  Hz, 1H, C4-H), 4,25 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H, C3-H), 4,18 – 4,09 (m, 4H, Fc), 3,884 (s, 3H, RCOOMe), 3,875 (s, 5H, Fc), 3,65 (s, 3H, *p*-MeOPh), 3,25 (bs, 1H, N-H), 1,08 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200,1, 175,7, 159,0, 137,9, 132,7, 130,1, 128,9, 128,3, 128,2, 113,5, 86,7, 69,4, 69,1, 68,7, 68,0, 67,3, 66,0, 64,7, 56,9, 55,3, 52,6, 51,7, 21,1; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu} = 3421, 2932, 1729, 1655, 1515, 1251, 1177, 822$  cm<sup>-1</sup> [67].

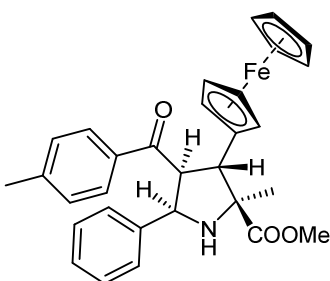


**Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-бензоил-2-метил-5-(*p*-толил)-3-фероценилпирролидин-2-карбоксилат (8д, C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>FeNO<sub>3</sub>):** чврста жута супстанца, т.т. 156 °C; 22 mg, принос 29%;  $R_f = 0,2$  (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 – 7,66 (m, 2H, Ph), 7,48 – 7,36 (m, 1H, Ph), 7,36 – 7,23 (m, 2H, Ph), 7,05 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H, *p*-MePh), 6,86 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H, *p*-MePh), 4,83 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, C5-H), 4,67 (dd,  $J = 8,7, 6,5$  Hz, 1H, C4-H), 4,24 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H, C3-H), 4,18 – 4,09 (m, 4H, Fc), 3,89 (s, 3H, RCOOMe), 3,88 (s, 5H, Fc), 3,36 (bs, 1H, N-H), 2,14 (s, 3H, *p*-MePh), 1,08 (s, 3H, C2-Me); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200,2, 175,8, 137,9, 137,2, 134,9,

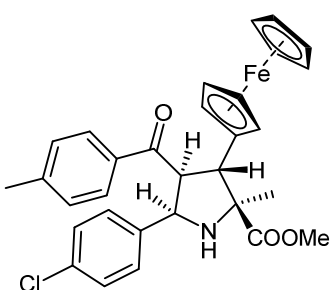
132,7, 128,7, 128,3, 128,2, 127,6, 86,7, 69,5, 69,2, 68,8, 68,0, 67,3, 66,0, 65,1, 57,1, 52,7, 51,9, 21,2, 21,1; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3420, 2919, 1741, 1657, 1448, 1246, 1107, 997  $\text{cm}^{-1}$  [67].



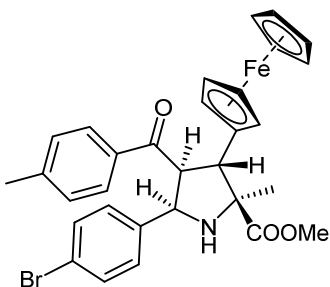
Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-бензоил-2-метил-3-фероцил-5-циклохексилпиролдин-2-карбоксилат (**8h**,  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{FeNO}_3$ ): жуто уље; 69 mg, принос 53%;  $R_f$  = 0,3 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 – 8,10 (m, 2H, Ph), 7,64 – 7,48 (m, 3H, Ph), 4,46 (dd,  $J$  = 7,0, 4,7 Hz, 1H, C4-H), 4,15 – 4,04 (m, 4H, Fc), 3,88 (s, 5H, Fc), 3,88 – 3,86 (m, 1H, C3-H), 3,84 (s, 3H, RCOOMe), 3,32 – 3,21 (m, 1H, C5-H), 2,91 (bs, 1H, N-H), 1,99 – 0,73 (m, 11H, CHex), 0,93 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,0, 175,9, 138,4, 133,4, 128,9, 128,4, 87,4, 69,4, 69,2, 68,65, 68,55, 67,9, 67,2, 65,9, 54,4, 53,3, 52,5, 38,7, 32,6, 30,9, 26,4, 25,9, 25,8, 21,6; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3435, 3083, 2922, 2850, 1740, 1666, 1448, 1264, 1232, 1107, 714  $\text{cm}^{-1}$  [67].



Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-5-фероцил-3-фероцилпиролдин-2-карбоксилат (**8e**,  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FeNO}_3$ ): чврста жута супстанца, т.т. 117 °C; 55 mg, принос 34%;  $R_f$  = 0,2 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H, *p*-MePh), 7,23 – 6,99 (m, 7H, Ph и *p*-MePh), 4,85 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H, C5-H), 4,68 (dd,  $J$  = 8,6, 6,3 Hz, 1H, C4-H), 4,24 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 1H, C3-H), 4,17 – 4,10 (m, 4H, Fc), 3,89 (s, 3H, RCOOMe), 3,87 (s, 5H, Fc), 3,26 (bs, 1H, N-H), 2,30 (s, 3H, *p*-MePh), 1,08 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199,6, 175,7, 143,5, 137,9, 135,3, 129,0, 128,3, 128,0, 127,7, 127,6, 86,7, 69,4, 69,2, 68,7, 67,9, 67,3, 65,9, 65,3, 56,8, 52,6, 51,9, 21,7, 21,3; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3423, 2927, 1737, 1654, 1606, 1248, 1184  $\text{cm}^{-1}$  [67].



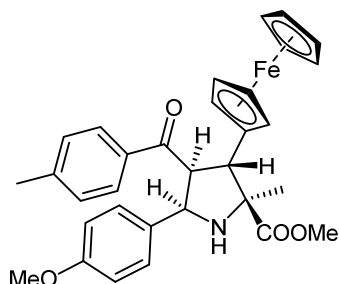
Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-3-фероцил-5-(4-хлорфенил)пиролдин-2-карбоксилат (**8ж**,  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClFeNO}_3$ ): чврста жута супстанца, т.т. 141 °C; 24 mg, принос 26%;  $R_f$  = 0,2 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H, *p*-MePh), 7,18 – 6,98 (m, 6H, *p*-ClPh и *p*-MePh), 4,83 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H, C5-H), 4,66 (dd,  $J$  = 8,8, 6,7 Hz, 1H, C4-H), 4,25 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 1H, C3-H), 4,19 – 4,06 (m, 4H, Fc), 3,89 (s, 3H, RCOOMe), 3,87 (s, 5H, Fc), 3,17 (bs, 1H, N-H), 2,35 (s, 3H, *p*-MePh), 1,07 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199,1, 175,5, 143,8, 136,9, 135,2, 133,2, 129,1, 129,0, 128,2, 128,0, 86,4, 69,3, 69,1, 68,7, 67,9, 67,2, 65,8, 64,3, 56,1, 52,6, 51,3, 21,7, 21,1; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3423, 3340, 2927, 1738, 1667, 1608, 1253, 824  $\text{cm}^{-1}$  [67].



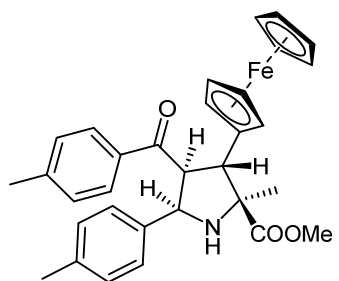
Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-3-фероцилпиролдин-2-карбоксилат (**8з**,  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{BrFeNO}_3$ ): чврста жута супстанца, т.т. 107 °C; 26 mg, принос 40%;  $R_f$  = 0,3 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H, *p*-MePh), 7,24 – 7,17 (m, 2H, *p*-BrPh), 7,17 – 7,10 (m, 2H, *p*-MePh), 7,10 – 7,03 (m, 2H, *p*-BrPh), 4,81 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H, C5-H), 4,66 (dd,  $J$  = 8,7, 6,7 Hz, 1H, C4-H), 4,25 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 1H, C3-H), 4,18 – 4,06 (m, 4H, Fc), 3,89 (s, 3H, RCOOMe), 3,87 (s, 5H, Fc),



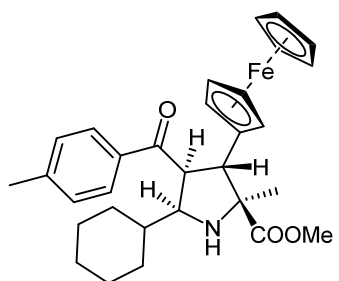
3,16 (bs, 1H, N-H), 2,35 (s, 3H, *p*-MePh), 1,07 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199,2, 175,6, 144,0, 137,6, 135,4, 131,1, 129,5, 129,3, 128,3, 121,5, 86,5, 69,4, 69,2, 68,8, 68,1, 67,3, 66,0, 64,5, 56,2, 52,7, 51,4, 21,8, 21,3; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3426, 3335, 3388, 2953, 2923, 1738, 1668, 1252, 820  $\text{cm}^{-1}$  [67].



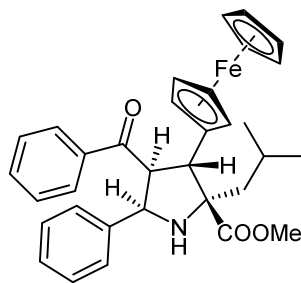
**Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-5-(4-метоксифенил)-3-фероценилпирролидин-2-карбоксилат (8и,  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{FeNO}_4$ ):** чврста жута супстанца, т.т. 98 °C; 23 mg, принос 30%;  $R_f$  = 0,1 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 2H, *p*-MePh), 7,10 (pseudo d,  $J$  = 8,1 Hz, 4H, *p*-MePh и *p*-MeOPh), 6,62 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H, *p*-MeOPh), 4,82 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H, C5-H), 4,63 (dd,  $J$  = 8,6, 6,7 Hz, 1H, C4-H), 4,23 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 1H, C3-H), 4,18 – 4,07 (m, 4H, Fc), 3,89 (s, 3H, RCOOMe), 3,87 (s, 5H, Fc), 3,67 (s, 3H, *p*-MeOPh), 3,34 (bs, 1H, N-H), 2,33 (s, 3H, *p*-MePh), 1,07 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199,8, 175,8, 158,9, 143,5, 135,5, 130,2, 129,1, 128,9, 128,3, 113,5, 86,8, 69,4, 69,2, 68,8, 68,0, 67,3, 66,0, 64,8, 56,8, 55,3, 52,7, 51,9, 21,8, 21,2; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3423, 2919, 1733, 1672, 1607, 1251, 1179, 816  $\text{cm}^{-1}$  [67].



**Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-5-(*p*-толил)-3-фероценилпирролидин-2-карбоксилат (8ј,  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{FeNO}_3$ ):** чврста жута супстанца, т.т. 170 °C; 23 mg, принос 29%;  $R_f$  = 0,2 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H, *p*-MePh), 7,10 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H, *p*-MePh), 7,06 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 2H, *p*-MePh), 6,88 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 2H, *p*-MePh), 4,82 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H, C5-H), 4,64 (dd,  $J$  = 8,7, 6,6 Hz, 1H, C4-H), 4,22 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 1H, C3-H), 4,17 – 4,07 (m, 4H, Fc), 3,89 (s, 3H, RCOOMe), 3,87 (s, 5H, Fc), 3,29 (bs, 1H, N-H), 2,32 (s, 3H, *p*-MePh), 2,16 (s, 3H, *p*-MePh), 1,07 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199,7, 175,8, 143,5, 137,2, 135,6, 135,1, 129,0, 128,7, 128,4, 127,6, 86,8, 69,4, 69,3, 68,8, 68,0, 67,3, 66,0, 65,2, 56,9, 52,7, 52,0, 21,7, 21,3, 21,2; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3352, 3081, 2920, 1732, 1672, 1605, 1444, 1253, 1180, 810  $\text{cm}^{-1}$  [67].



**Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-метил-4-(4-метилбензоил)-3-фероценил-5-циклохексилпирролидин-2-карбоксилат (8к,  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{FeNO}_3$ ):** жуто уље; 61 mg, принос 51%;  $R_f$  = 0,3 (*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H, *p*-MePh), 7,32 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H, *p*-MePh), 4,44 (dd,  $J$  = 6,8, 4,7 Hz, 1H, C4-H), 4,15 – 4,04 (m, 4H, Fc), 3,87 (s, 5H, Fc), 3,84 (s, 3H, RCOOMe), 3,87 – 3,81 (m, 1H, C3-H), 3,26 (dd,  $J$  = 8,3, 6,8 Hz, 1H, C5-H), 2,89 (bs, 1H, N-H), 2,42 (s, 3H, *p*-MePh), 1,98 – 0,82 (m, 11H, CHex), 0,93 (s, 3H, C2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,6, 175,9, 144,2, 135,9, 129,6, 128,6, 87,4, 69,4, 69,2, 68,7, 68,5, 67,9, 67,1, 65,9, 54,5, 53,1, 52,5, 38,7, 32,5, 30,9, 26,4, 25,9, 25,8, 21,8, 21,5; IR (течно):  $\bar{\nu}$  = 3442, 3089, 2923, 2852, 1733, 1662, 1606, 1448, 1267, 1181, 821  $\text{cm}^{-1}$  [67].



Метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-бензоил-2-изобутил-5-фенил-3-феро-  
ценилпиролдин-2-карбоксилат (**8л**, C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FeNO<sub>3</sub>): чврста  
жута супстанца, т.т. 168 °C; 85 mg, принос 76%; R<sub>f</sub> = 0,6  
(*n*-Hex : EtOAc = 4:1, v/v); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ 7,73 – 7,62 (m, 2H, Ph), 7,44 – 6,97 (m, 8H, Ph), 4,76 – 4,64 (m,  
2H, C5-H и C4-H), 4,17 (s, 4H, Fc), 4,09 – 4,03 (m, 1H, C3-H), 3,88  
(s, 3H, RCOOMe), 3,83 (s, 5H, Fc), 3,53 (bs, 1H, N-H), 1,81 – 1,58  
(m, 1H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,35 (dd, *J* = 14,5, 5,0 Hz, 1H,  
C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,24 (dd, *J* = 14,5, 7,7 Hz, 1H,  
C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,69 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H,  
C2-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200,5, 175,8, 137,9, 137,7, 132,7, 128,2  
(2C), 128,1, 127,8, 127,6, 86,2, 71,8, 70,3, 68,8, 68,0, 67,5, 66,6, 65,5, 57,9, 54,4, 52,3, 40,9,  
25,1, 24,8, 22,6; IR (KBr таблета):  $\bar{\nu}$  = 3446, 3087, 2954, 1730, 1650, 1448, 1267, 1232,  
1217, 1174, 748 cm<sup>-1</sup> [67].

## **5. Закључак**

[3+2] Циклоадиционе реакције имају примат при синтези хетероцикала, с обзиром да представљају брзу и лаку синтетичку методу где се већина реакција одвија при благим условима. На овај начин добијају се супституисани циклоадукти чија се стереохемија може контролисати у зависности од реакционих услова. Истраживање које улази у оквир ове докторске дисертације је потврдило да се серије деривата пиридина могу добити 1,3-диполарном циклоадицијом, при веома благим реакционим условима, на собној температури, мешањем у трајању од највише 90 минута. Реакциони приноси су варирали у односу на волуминозност супституената (од око 30% до око 85%), али је било могуће строго контролисати стереохемијски исход реакције фаворизујући кинетички производ и *endo*-механизам реакције.

Циклоадиционе реакције су у жижи интересовања органских хемичара последњих деценија због својих карактеристика. Детаљно су описане реакције у којима учествују азометин-илиди као једна од најчешћих класа дипола. Међутим, диполарофили који су коришћени у изради ове тезе (одабрани Michael-ови (Мајклови) акцептори) ретко се помињу у литератури и представљају новину у извођењу 1,3-диполарне циклоадиције. Ту се посебно истичу Michael-ови (Мајклови) акцептори који у свом саставу садрже фeroценско језгро, о којима има врло мало литературних података. Ови диполарофили су уједно и најзанимљивији из разлога што се са фeroценском јединицом уводи и читав дијапазон нових биолошких активности које синтетисани молекули може имати.

Све производе добијене у оквиру ове дисертације могуће је поделити у две велике групе: једну у којој су деривати који у свом саставу не садрже фeroценско језгро и другу где су деривати са фeroценом. Изведена је спектроскопска карактеризација свих продуката стандардним техникама (1D NMR –  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR, IR). Структуре и просторни распоред појединих једињења потврђене су и дводимензионалном нуклеарно-магнетном спектроскопијом (2D NMR – NOESY), као и рендгенском структурном анализом (X-ray) када је то било могуће.

Продукти без фeroценске јединице су послужили за испитивање реакционих услова, механизма реакције и изомеризационог процеса, уз коментарисање теоријски добијених вредности разлика у слободним енергијама дијастереоизомерних производа. Оптимизација реакционих услова је подразумевала испитивање различитих база, катализатора и растварача, као и времена трајања реакције. Строгом контролом врсте и количине поменутих агенаса могуће је фаворизовати добијање одређеног стереоизомера. На основу структуре производа је утврђено да се реакција претежно одвија по *endo*-механизму. Производ овог механистичког пута (кинетички производ) у случају када садржи ацетил-групу везану у положају 4 пиридинског прстена може подлећи изомеризацији у термодинамички стабилнији продукт. Ова изомеризација се нарочито лако одвија у присуству киселине.

Производи који садрже фeroценску јединицу су подвргнути даљем испитивању електрохемијских особина, користећи технике цикличне волтаметрије (CV) и диференцијалне пулсне волтаметрије (DPV). Утврђено је да сви производи показују једноелектронски оксидациони процес на потенцијалима позитивнијим од оног за фeroцен. Ова редокс активност је највероватније последица оксидације саме фeroценске јединице. Осим основне процене електрохемијског потенцијала производа, овим техникама је спроведено и

прелиминарно истраживање биолошке активности продуката на основу њиховог афинитета према молекулу ДНК. Сагледавајући параметаре добијене волтаметријским техникама, израчунате су константе везивања добијених продуката за ДНК и дифузиони коефицијенти. Као доминантни тип интеракција производа и ДНК издвојиле су се електростатичке интеракције између позитивно наелектрисаног фeroценског дела молекула и негативно наелектрисане фосфатне кичме двоструког хеликса ДНК.

Извршена је и докинг анализа одабраних производа у молекулу ДНК, што је пружио додатни увид у просторни распоред при интеракцијама. Продукти се највероватније смештају у велику завојницу двоструког хеликса, и то тако да хетероциклични део једињења буде окренут ка унутрашњости завојнице, а фeroценско језгро ка фосфатима нуклеинске киселине. Резултати добијени испитивањем биолошког потенцијала новосинтетисаних једињења издвојили су оне са добрим потенцијалом за будућа истраживања, и то применом савремених, брзих и јефтиних техника анализе.

## **6. Литература**

- [1] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2** (1963) 565.
- [2] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2** (1963) 633.
- [3] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **7** (1968) 321.
- [4] T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.*, **115** (2015) 5366.
- [5] P. Garner, W. B. Ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (1993) 10742.
- [6] T. Rosen, D. T. W. Chu, I. M. Lico, P. B. Fernandes, K. Marsh, L. Shen, V. G. Cepa, A. G. Pernet, *J. Med. Chem.*, **31** (1988) 1598.
- [7] Z. Ma, S. Wang, C. S. Cooper, A. K. L. Fung, J. K. Lynch, F. Plagge, D. T. W. Chu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8** (1997) 883.
- [8] H. Fukui, T. Shobata, T. Naito, J. Nakano, T. Maejima, H. Senda, W. Iwatani, Y. Tatsumi, M. Suda, T. Arika, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8** (1998) 2833.
- [9] N. K. Yee, Y. Dong, S. R. Kapadia, J. J. Song, *J. Org. Chem.*, **67** (2002) 8688.
- [10] N. K. Yee, L. J. Nummy, D. P. Byrne, L. L. Smith, G. P. Roth, *J. Org. Chem.*, **63** (1998) 326.
- [11] Y. H. Choi, J. Y. Choi, H. Y. Yang, Y. H. Him, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13** (2002) 801.
- [12] S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **130** (2008) 7198.
- [13] E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48** (2009) 6328.
- [14] R. R. Knowles, S. Lin, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **132** (2010) 5030.
- [15] I. Fleming, *Pericyclic reactions*, Oxford chemistry primers, Oxford science publications (1998).
- [16] G. Stojanović, *Organska stereochemija*, PMF Niš (2007).
- [17] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of organic compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York (1994).
- [18] M. B. Smith, J. March, *March's advanced organic chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey (2007).
- [19] J. Sisko, J. R. Henry, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **58** (1993) 4945.
- [20] S. A. Kolodziej, G. V. Nikiforovich, R. Skeeane, M. F. Lignon, J. Martinez, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.*, **38** (1995) 137.
- [21] D. J. Denhart, D. A. Griffith, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **63** (1998) 9616.
- [22] L. E. Overman, J. E. Tellew., *J. Org. Chem.*, **61** (1996) 8338.
- [23] K. A. Kumar, *Int. J. ChemTech. Res.*, **5** (2013) 3032.
- [24] T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and theory in organic chemistry*, Harper & Row Publishers, New York (1976).

- [25] P. Gizecki, R. Ait Youcef, C. Poulard, R. Dhal, G. Dujardin, *Tetrahedron Lett.*, **45** (2004) 9589.
- [26] J. Gong, E. Bonfand, E. Brown, G. Dujardin, V. Michelet, J-P. Genet, *Tetrahedron Lett.*, **44** (2003) 2141.
- [27] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **9** (1970) 751.
- [28] C. Najera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44** (2005) 6272.
- [29] S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry*, **16** (2005) 2047.
- [30] R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6** (1995) 2475.
- [31] K. Daidouji, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Org. Lett.*, **7** (2005) 1051.
- [32] O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 1384.
- [33] R. Grigg, A. Liu, D. Shaw, S. Suganthan, M. L. Washington, D. E. Woodall, G. Yoganathan, *Tetrahedron Lett.*, **41** (2000) 7129.
- [34] J. Casas, R. Grigg, C. Najera, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001** (2001) 1971.
- [35] J. Hernandez-Toribio, R. G. Arrayas, B. Martin-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.*, **11** (2009) 393.
- [36] M. Boruah, D. Konwar, S. D. Sharma, *Tetrahedron Lett.*, **48** (2007) 4535.
- [37] Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50** (2011) 4893.
- [38] G. O. Udry, E. Repetto, O. Varela, *J. Org. Chem.*, **79** (2014) 4992.
- [39] W. von E. Doering, W. R. Roth, *Tetrahedron*, **18** (1962) 67.
- [40] K. Fukui, H. Fujimoto, *Frontier Orbitals and Reaction Paths: Selected Papers of Kenichi Fukui*, Word Scientific Series in 20<sup>th</sup> Century Chemistry, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. (1997).
- [41] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **8** (1969) 781.
- [42] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87** (1965) 395.
- [43] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **87** (1965) 2046.
- [44] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87** (1965) 2511.
- [45] R. A. Firestone, *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 2285.
- [46] M. S. Pešić, J. P. Bugarinović, A. Minić, D. Ilić Komatina, A. Pejović, B. Šmit, D. Stevanović, I. Damljanović, *Monatsh. Chem.*, **150** (2019) 663.
- [47] R. Robles-Machin, M. Gonzalez-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.*, **75** (2010) 233.
- [48] T. Llamas, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *Org. Lett.*, **8** (2006) 1795.



- [49] T. Arai, A. Mishiro, N. Yokoyama, K. Suzuki, H. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (2010) 5338.
- [50] C. Zhang, S-B. Yu, X-P. Hu, D-Y. Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.*, **12** (2010) 5542.
- [51] M. Martin-Rodriguez, C. Najera, J. M. Sansano, F-L. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **21** (2010) 1184.
- [52] I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, A. Cordova, *Tetrahedron Lett.*, **48** (2007) 6252.
- [53] J. Yu, L. He, X-H. Chen, J. Song, W-J. Chen, L-Z. Gong, *Org. Lett.*, **11** (2009) 4946.
- [54] Z-Y Xue, X. Fang, C-J. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, **9** (2011) 3622.
- [55] R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis*, **9** (2005) 1431.
- [56] G. Pandey, J. K. Laha, G. Lakshmaiah, *Tetrahedron*, **58** (2002) 3525.
- [57] M. A. Alam, A. Kumar, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008** (2008) 4972.
- [58] A. Mitchinson, A. Nadin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **17** (2000) 2862.
- [59] M-Y. Han, J-Y. Jia, W. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **55** (2014) 784.
- [60] J. P. Jovanović, G. A. Bogdanović, I. Damljanović, *Synlett*, **28** (2017) 664.
- [61] R. Grigg, J. Montgomery, A. Somasunderam, *Tetrahedron*, **48** (1992) 10431.
- [62] G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.*, **106** (2006) 4484.
- [63] J. M. Longmire, B. Wang, X. M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (2002) 13400.
- [64] G. G. Gerosa, N. Grimblat, R. A. Spanevello, A. G. Suarez, A. M. Sarotti, *Org. Biomol. Chem.*, **15** (2017) 426.
- [65] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, (2013) *Gaussian 09*, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [66] M. Pešić, J. Bugarinović, A. Minić, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, A. Pejović, D. Stevanović, I. Damljanović, *Bioelectrochemistry*, **132** (2020) 107412.
- [67] M. Pešić, J. Bugarinović, A. Minić, G. A. Bogdanović, A. Pejović, D. Stevanović, I. Damljanović, *J. Electrochem. Soc.*, **167** (2020) 025502.

- [68] S. S. Braga, A. M. S. Silva, *Organometallics*, **32** (2013) 5626.
- [69] N. Metzler-Nolte, U. Schatzschneider, *Bioinorganic Chemistry: A Practical Course*, Walter de Gruyter GmbH & Co KG, Berlin (1990).
- [70] D. R. Van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.*, **104** (2004) 5931.
- [71] T. Itoh, S. Shirakami, N. Ishida, Y. Yamashita, T. Yoshida, H.-S. Kim, Y. Wataya, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10** (2000) 1657.
- [72] C. Biot, N. Francois, L. Maciejewski, J. Brocard, D. Poulain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10** (2000) 839.
- [73] H. Ju, B. Ye, J. Gu, *Sensors*, **4** (2004) 71.
- [74] L. V. Snegur, V. N. Babin, A. A. Simenel, Y. S. Nekrasov, L. A. Ostrovskaya, N. S. Sergeeva, *Russ. Chem. Bull.*, **59** (2010) 2167.
- [75] C. Ornelas, *New J. Chem.*, **35** (2011) 1973.
- [76] G. Jaouen, A. Vessiere, S. Top, *Chem. Soc. Rev.*, **44** (2015) 8802.
- [77] A. Mooney, A. J. Corry, C. Ni Ruairc, T. Mahgoub, D. O'Sullivan, N. O'Donovan, J. Crown, S. Varughese, S. M. Draper, D. K. Rai, P. T. M. Kenny, *Dalton Trans.*, **39** (2010) 8228.
- [78] B. Long, S. Liang, D. Xin, Y. Yang, J. Xiang, *Eur. J. Med. Chem.*, **44** (2009) 2572.
- [79] R. A. Hussain, A. Badshah, J. M. Pezzuto, N. Ahmed, T. P. Kondratyuk, E.-J. Park, *J. Photochem. Photobiol. B*, **148** (2015) 197.
- [80] G. A. Bogdanović, S. B. Novaković, *Cryst. Eng. Comm.*, **13** (2011) 6930.
- [81] A. Vargas-Caamal, S. Pan, F. Ortiz-Chi, J. L. Cabellos, R. A. Boto, J. Contreras-Garcia, A. Restrepo, P. K. Chattaraj, G. Merino, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **18** (2016) 550.
- [82] S. Rauf, J. J. Gooding, K. Akhtar, M. A. Ghauri, M. Rahman, M. A. Anwar, A. M. Khalid, *J. Pharmaceut. Biomed.*, **37** (2005) 205.
- [83] J. A. Ribeiro, C. M. Pereira, F. Silva, *Electrochim. Acta*, **180** (2015) 687.
- [84] F. Asghar, S. Rana, S. Fatima, A. Badshah, B. Lal, I. S. Butler, *New J. Chem.*, **42** (2018) 7154.
- [85] O. Trott, A. J. Olson, *J. Comput. Chem.*, **31** (2010) 455.
- [86] C. Woodbury, *Introduction to Macromolecular Binding Equilibria*, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, USA (2007).
- [87] C. F. H. Allen, W. E. Barker, *J. Am. Chem. Soc.*, **54** (1932) 736.
- [88] X.-J. Tang, Z. Zhang, W. R. Dolbier, *Chem. Eur. J.*, **21** (2015) 18961.
- [89] M. Cai, G. Zheng, G. Ding, *Green Chem.*, **11** (2009) 1687.

- [90] M. V. Lebedev, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Synthesis*, (1998) 89.
- [91] T. Frejd, O. Karlsson, *Tetrahedron*, **35** (1979) 2155.
- [92] A. Pejović, D. Stevanović, I. Damljanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajlov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, *Helv. Chim. Acta*, **95** (2012) 1425.
- [93] I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajlov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, *J. Organometallic Chem.*, **696** (2011) 3703.
- [94] S-Y. Lim, H-J. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **52** (2011) 3189.
- [95] Rigaku Oxford Diffraction, *CrysAlisPro* Software system (2015) Rigaku Corporation, Oxford, UK.
- [96] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **C71** (2015) 3.
- [97] M. Nardelli, *J. Appl. Crystallogr.*, **28** (1995) 659.
- [98] A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.*, **36** (2003) 7.
- [99] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.*, **39** (2006) 453.
- [100] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **30** (1997) 565.
- [101] J. Marmur, *J. Mol. Biol.*, **3** (1961) 208.

## **7. Прилог**

**СЕПАРАТИ РАДОВА ОБЈАВЉЕНИХ У ОКВИРУ ОВЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**



# Synthesis of novel multi-functionalized pyrrolidines by [3 + 2] dipolar cycloaddition of azomethine ylides and vinyl ketones

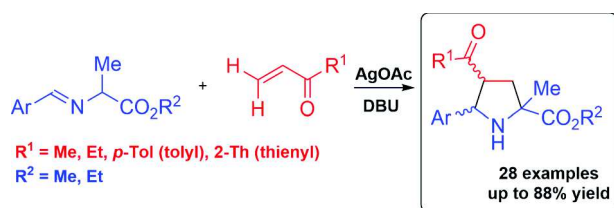
Marko S. Pešić<sup>1</sup> · Jovana P. Bugarinović<sup>1</sup> · Aleksandra Minić<sup>1</sup> · Danijela Ilić Komatina<sup>2</sup> · Anka Pejović<sup>1</sup> · Biljana Šmit<sup>1</sup> · Dragana Stevanović<sup>1</sup> · Ivan Damljanović<sup>1</sup>

Received: 23 October 2018 / Accepted: 26 November 2018 / Published online: 28 February 2019  
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

## Abstract

An efficient and easy synthetic route to substituted pyrrolidine derivatives has been established through [3 + 2] dipolar cycloaddition of vinyl ketones and azomethine ylides. The reactions proceed smoothly, under mild conditions, affording moderate to high isolated yields (up to 88%) of the products, within a short reaction time (15–45 min), providing a series of novel potentially bioactive compounds. Mechanistic considerations revealed that this cycloaddition exclusively proceeds following *endo*-pathway which enables access to the *cis*-derivatives. The products that contain acetyl group at C4 easily undergo isomerization, as it was confirmed by monitoring of the reaction kinetics and DFT calculations.

## Graphical abstract



**Keywords** Cycloadditions · Enones · Ylides · Heterocycles

## Introduction

Pyrrolidine, as frequent structural motif in natural products, occupies significant place in organic, medicinal, and pharmaceutical chemistry [1–4]. It is widely present in biologically active molecules and pharmaceutical drug candidates,

classifying pyrrolidine derivatives as a group of attractive synthetic targets. Consequently, these five-membered heterocycles are useful building blocks in the organic synthesis [5–13]. Pyrrolidine's ring is a key structural fragment of L-proline and other organocatalysts derived from it [14–17]. Pyrrolidine-containing compounds also exert the broad spectrum of potential therapeutic properties like analgesic [18], antibacterial [19–21], antitumor [22], anti-inflammatory [23, 24], and enzyme inhibiting [25].

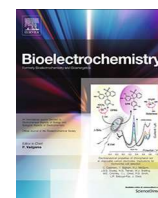
Over the past 3 decades, several synthetic routes toward pyrrolidine core were developed [26–30], and pathways based on [3 + 2] dipolar cycloadditions prevail as the most suitable and used [31]. The leading species employed for this purpose are azomethine ylides acting as dipoles. Wide range of dipolarophiles like  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic derivatives [32–50], nitroalkenes [51–57], alkenylsulfones [58–66], enones [67–70], and allenes [71–73] were examined,

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00706-018-2340-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Ivan Damljanović  
idamljanovic@kg.ac.rs

<sup>1</sup> Faculty of Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup> Faculty of Technical Sciences, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia



# Electrochemical characterization and estimation of DNA-binding capacity of a series of novel ferrocene derivatives

Marko Pešić<sup>a</sup>, Jovana Bugarinović<sup>a</sup>, Aleksandra Minić<sup>b</sup>, Slađana B. Novaković<sup>c</sup>, Goran A. Bogdanović<sup>c</sup>, Anka Todosijević<sup>a</sup>, Dragana Stevanović<sup>a</sup>, Ivan Damljanović<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, Kragujevac 34000, Serbia

<sup>b</sup> Faculty of Technical Sciences, University of Priština, Kneza Miloša 7, Kosovska Mitrovica 38000, Serbia

<sup>c</sup> Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, PO box 522, Belgrade 11001, Serbia

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 9 September 2019

Received in revised form 31 October 2019

Accepted 8 November 2019

Available online 30 November 2019

### Keywords:

[3 + 2] dipolar cycloaddition

Ferrocene

Cyclic voltammetry

Differential pulse voltammetry

DNA-binding

## ABSTRACT

The synthesis of a series of methyl 2-alkyl-5-aryl-4-ferrocenylpyrrolidine-2-carboxylates has been achieved by [3 + 2] dipolar cycloaddition of azomethine ylides to acryloylferrocene. The electrochemical properties of novel products were examined by cyclic voltammetry (CV) and differential pulse voltammetry (DPV). These techniques revealed the quasi-reversible one-electron oxidation process. The DNA-binding capacity of all the products was also studied using CV and DPV, and significant interactions between synthesized compounds and nucleic acid, mostly of the electrostatic type, were disclosed. DFT calculations and molecular docking tests were carried out to gain a more exhaustive insight into the interactions of the obtained products with nucleic acid. A detailed characterization of the new compounds was performed by IR, NMR and elemental analyses, followed by single-crystal X-ray diffraction experiments for two representatives.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Platinum-containing coordination compounds are of particular interest in antitumor research [1,2], but their widespread clinical use is burdened with toxicity. Thus, bio-organometallics, and especially ferrocene-containing compounds, have been recognized as the most promising molecular systems with the potentially reduced cytotoxic effect, since iron is a natural participant of intracellular metabolism. Moreover, ferrocene derivatives display a wide spectrum of bioactivities such as antimalarial [3], antifungal [4], DNA-cleaving [5], antitumor [6] and anticancer [7]. Ferrocene itself is considered an anticancer pharmacophore exhibiting effectiveness against lymphocytic leukemia [8], lung carcinoma [9], mammary adenocarcinoma [10] and solid tumors [11]. Two modes of ferrocene-containing compounds' action have been observed, including the one related to the interaction with DNA [7a]. The voltammetry techniques have proven to be an efficient and reliable method for the investigation of those interactions [12].

On the other hand, pyrrolidine derivatives are extensively attested as anticancer drugs, as well as glutamate receptor modulators, somatostatin receptor antagonists and agents in the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases [13]. We recently

exploited [3 + 2] dipolar cycloaddition for the syntheses of novel pyrrolidine compounds employing vinyl ketones and azomethine ylides [14], as well as a series of pyrazolopyrazolidinones utilizing acryloylferrocene as a dipolarophile [15]. To the best of our knowledge, acryloylferrocene has never been submitted to the reaction with azomethine ylides. Therefore, the synthesis and electrochemical characterization of the series of novel ferrocenyl pyrrolidines obtained in this manner could be of great interest.

In accordance with that, herein we report the synthesis of a series of methyl 2-alkyl-5-aryl-4-ferrocenylpyrrolidine-2-carboxylates by [3 + 2] dipolar cycloaddition of azomethine ylides to acryloylferrocene. In order to perform a detailed characterization of the obtained new compounds, we employed NMR analyses, single-crystal X-ray diffraction, as well as CV (cyclic voltammetry) and DPV (differential pulse voltammetry) experiments. Furthermore, the DNA-binding properties of the products were studied using CV and DPV techniques, followed by DFT calculations and molecular docking studies.

## 2. Material and methods

### 2.1. General information

All reagents were purchased from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, etc.) and used without further

\* Corresponding author.

E-mail address: [idadmljanovic@kg.ac.rs](mailto:idadmljanovic@kg.ac.rs) (I. Damljanović).



# Synthesis and Electrochemical Estimation of DNA-Binding Capacity of Novel Ferrocene-Containing Pyrrolidines

Marko Pešić,<sup>1,\*</sup> Jovana Bugarinović,<sup>1</sup> Aleksandra Minić,<sup>2</sup> Goran A. Bogdanović,<sup>3</sup>  
Anka Todosijević,<sup>4</sup> Dragana Stevanović,<sup>1</sup> and Ivan Damljanović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Science, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>Faculty of Technical Sciences, University of Priština, 38000 Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>3</sup>Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>4</sup>Faculty of Agriculture, University of Niš, 37000 Kruševac, Serbia

The design, synthesis, spectral and electrochemical characterization of a series of novel pyrrolidine derivatives have been described. The synthesis was achieved by 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and ferrocene-substituted chalcones, while detailed characterization of the compounds was performed by IR, NMR and elemental analyses, followed by X-ray diffraction experiment for one representative. The electrochemical properties of obtained ferrocene-containing heterocycles were examined by cyclic voltammetry (CV) and differential pulse voltammetry (DPV). These techniques revealed the quasi-reversible one-electron oxidation process. DNA-binding capacity of all products was studied using CV and DPV, highlighting a derivative with five times better binding affinity than the others. DFT calculations and molecular docking studies were carried out to gain more exhaustive insight into the type of interactions of the distinguished compound and the nucleic acid.

© 2020 The Electrochemical Society ("ECS"). Published on behalf of ECS by IOP Publishing Limited. [DOI: 10.1149/1945-7111/ab68cc]

Manuscript submitted October 25, 2019; revised manuscript received December 11, 2019. Published January 22, 2020.

Supplementary material for this article is available [online](#)

Ferrocene chemistry has developed quite extensively in the last couple of decades as a result of the unique chemical properties of that sandwich compound. The high stability of the ferrocene core makes it an excellent building block in organic synthesis.<sup>1–3</sup> The mentioned sandwich complex is nontoxic scaffold which can be easily oxidized to give steady ferrocenium salts, improving solubility of the target molecule.<sup>1</sup> Among the metallocene derivatives, ferrocene-containing compounds have been recognized as the most potent molecules. In the persistent pursuit for molecules that exhibit well-directed cytotoxic activity, ferrocenes prevail to be a proper solution for the problem.<sup>2</sup>

Many ferrocene-containing compounds have shown strong anti-tumor activity, among a plethora of other biological functions (antifungal, cytotoxic, DNA-cleaving).<sup>1–3</sup> It is well-known that ferroquine shows extraordinary antimalarial activity, while ferrocifen has proven to be exceptionally effective in suppression of the resistant breast carcinoma cells. Similar ferrocene derivatives have expressed effectiveness against lymphocytic leukemia, lung and esophagus carcinoma, as well as many other solid tumors.<sup>1</sup> The cytotoxic ferrocenes are among potential metal-based pharmaceuticals for cancer chemotherapy.<sup>1</sup>

According to Metzler-Nolte and his co-workers,<sup>2</sup> the highest merit for good anticancer behavior of the ferrocene derivatives is caused by redox properties of the moiety, although the mechanism of action hasn't been fully disclosed. So, an examination of the redox properties of synthesized compounds may be useful in the evaluation of their potential biological activity. Moreover, the electrochemical techniques can be successfully involved in investigation of the interactions with biomolecules of interest, particularly DNA.

On the other hand, the pyrrolidine ring has been found to play a fundamental role in biological processes.<sup>4–6</sup> The pyrrolidine-containing compounds exhibited diversified biological activity, like antibacterial,<sup>5</sup> antifungal,<sup>5</sup> and enzyme inhibiting.<sup>4</sup> Several derivatives has been well-described as anticancer drugs, as well as the potent inhibitors of acetylcholinesterase (agents in the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases).<sup>5</sup> For example, natural products such as vinblastine and vincristine act as cytostatics and are of prime importance in cancer chemotherapy,<sup>5</sup> while some other pyrrolidines display strong binding affinity toward DNA.<sup>7</sup>

We have recently described a brief methodology for the synthesis of the substituted pyrrolidines using 1,3-dipolar cycloaddition of

azomethine ylides.<sup>8</sup> Our long-term interest also comprises the synthesis of bioactive ferrocene compounds, commonly by a formal substitution of an aromatic fragment of the known bioactive derivative by ferrocene moiety. To the best of our knowledge, ferrocene-substituted chalcones have never been submitted to the reaction with azomethine ylides. Bearing all previously mentioned in mind, we found attractive to examine the synthetic pathway toward these new, possibly bioactive pyrrolidine derivatives. We have also performed a preliminary bioactivity screening, observing the redox features of compounds and their interactions with DNA. Additionally, molecular docking studies revealed the potential positions of a prominent product in a nucleic acid molecule and the type of interaction that occurs.

## Experimental

**General information.**—All reagents were purchased from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Merck, Fluka) and used without further purification, except for the solvents which were purified by distillation and dried.  $\alpha$ -Imino esters (**1a-f**) were prepared according to literature.<sup>8</sup> Enones (**2a** and **2b**) were prepared by slightly modified previously described procedure.<sup>9</sup> All reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) on Silica gel 60 F254 precoated Al foils (200  $\mu$ m layer thickness, Sigma-Aldrich). Column chromatography was performed using Silica gel 0.035–0.070 mm, 60 A (Acros Organics). Infrared spectra were recorded using a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer. Melting points (uncorrected) were determined on Mel-Temp capillary melting points apparatus, model 1001. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> on Varian Gemini 2000 as indicated. Chemical shifts ( $\delta$ , ppm) are relative to tetramethylsilane (TMS) with the resonance of the undeuterated solvent or TMS as internal standard. <sup>1</sup>H NMR data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, bs = broad singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, dd = doublet of doublet of doublets, t = triplet, m = multiplet), coupling constants (*J*, Hz), integration and assignment. Data for <sup>13</sup>C NMR spectra are presented in terms of chemical shifts. Microanalyses of carbon, hydrogen and nitrogen were carried out with a Carlo Erba 1106 microanalyzer; these results agreed favorably with the calculated values.

**X-ray crystal structure determination.**—Single-crystal X-ray diffraction data for **3a** were collected at an Oxford Gemini S

\*E-mail: marko.pesic@pmf.kg.ac.rs



## БИОГРАФИЈА

Марко С. Пешић је рођен 04.05.1989. године у Врању, где је завршио Основну школу „Вук Караџић“ и Гимназију „Бора Станковић“ као носилац Вукових диплома. Природно-математички факултет у Нишу уписао је 2010. године, на Департману за хемију, где је завршио основне академске студије са просеком 10 и мастер академске студије са просеком 9,80 на смеру општа хемија (модул: истраживање и развој). Поменуте нивое студија Марко је завршио као носилац признања „Ана Бјелетић и Иван Марковић“ за најбољег студента на Департману за хемију Природно-математичког факултета у Нишу, „Свети Сава“ за најбољег студента града Врања, као и Годишње награде Српског хемијског друштва за изузетан успех постигнут у току школовања.

Докторске академске студије Марко Пешић уписује 2015. године на Департману за хемију Природно-математичког факултета у Нишу, где се бавио фитохемијом и органском синтезом природних производа и њихових аналога. Након две године, школовање наставља на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, у Институту за хемију. Под менторством др Ивана Дамљановића истраживање усмерава на органску синтезу молекула битних за медицину и индустрију. Предмет научних истраживања на којима је Марко ангажован у Институту за хемију у Крагујевцу је синтеза органских молекула преваходно базирана на диполарној циклоадицији, као и њихова спектроскопска и електрохемијска карактеризација. Резултати досадашњег истраживања Марка Пешића публиковани су у оквиру 11 научних радова у часописима од међународног и националног значаја, и 16 саопштења на међународним и националним конференцијама.

Марко Пешић је тренутно запослен на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу као истраживач-сарадник. Осим активности у оквиру пословних обавеза, радо се бави и популаризацијом науке.

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Марко С. Пешић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Синтеза нових деривата пиридина [3+2] циклоадиционим реакцијама Мајклових акцептора”

која је одбрањена на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 20.10.2020. године,



попис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Марко С. Пешић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Синтеза нових деривата пиридина [3+2] циклоадиционим реакцијама  
Мајклових акцептора”

која је одбрањена на Природно-математичком факултету

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- ② Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, 20.10.2020. године,

  
\_\_\_\_\_  
потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: [http://creativecommons.org/rs/](http://creativecommons.org.rs/)