

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Mr Gordana D. Tasić

**Ciklizacione reakcije alilnih alkohola  
katalizovane paladijumovim kompleksima**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY

Mr. Gordana D. Tasić

**Cyclisation reaction of allyl alcohols  
catalyzed by palladium complexes**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

**Mentori:**

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

Dr Veselin Maslak, docent  
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Članovi komisije:**

Dr Nina Todorović, naučni savetnik  
IHTM, Centar za hemiju, Univerzitet u Beogradu

Dr Dragana Milić, vanredni profesor  
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr Zorana Tokić-Vujošević, vanredni profesor  
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

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

*Ova doktorska disertacija urađena je na Katedrama za organsku hemiju Farmaceutskog i Hemijskog fakulteta u Beogradu.*

*Temu rada predložili su mentori dr Vladimir Savić, redovni profesor Farmaceutskog fakulteta u Beogradu i dr Veselin Maslak, docent Hemijskog fakulteta u Beogradu koji su svojim savetima pomagali i usmeravali njenu izradu. Zahvaljujem se mentorima na uloženom vremenu, trudu i prenesenom znanju kao i pomoći tokom izrade i pisanja doktorske teze. Veoma sam zahvalna članovima komisije dr Zorani Tokić Vujošević vanrednom profesoru, dr Nini Todorović, naučnom savetniku i dr Dragani Milić vanrednom profesoru, na korisnim savetima i sugestijama tokom izrade i pisanja ovog rada.*

*Ostalim kolegama iz istraživačke grupe: dr Mileni Simić docentu, dr Milošu Petkoviću Predragu Jovanoviću, dr Jeleni Randelović i dr Marku Kaliniću se zahvaljujem za pomoć i podršku u toku rada, kao i za sve lepe trenutke koje smo proveli zajedno u toku izrade disertacije.*

*Zahvaljujem se kolegama iz Centra za instrumentalnu analizu IHTM, gde su urađeni NMR i tačno maseni spektri. Veliku pomoć u prikupljanju literature pružili su mi dr Goran Petrović i dr Stanimir Popović.*

*Posebnu i veliku zahvalnost dugujem svom suprugu Vladimiru Tasiću kao i svojim roditeljima za neizmernu podršku i razumevanje koje su mi pružili tokom izrade disertacije. Dušici i Lazaru hvala na strpljenju i lepim rečima čime su mi olakšali put ka ostvarenju cilja.*

*Autor*

*Mojoj porodici,  
za sve one sate koje nismo proveli zajedno*

# Ciklizacione reakcije alilnih alkohola katalizovane paladijumovim kompleksima

## Rezime:

Cilj ove doktorske disertacije bio je razvoj sintetičke metodologije za dobijanje funkcionalizovanih bicikličnih ketona čijom daljom transformacijom bi bilo moguće sintetisati prirodne proizvode korialstonin i korialstonidin. Sintezu pomenutih ketona moguće je ostvariti intramolekulskom Heck-ovom reakcijom vinil-halogenida i alil-alkoholne grupe odgovarajućeg polifunkcionalizovanog ciklopentenskog derivata.

Kako bi dobili uvid u faktore koji kontrolišu regioselektivnost procesa, intramolekulsku Heck-ovu reakciju najpre smo proučavali na model sistemu čijom ciklizacijom može nastati biciklični keton (azabiciklo[4.2.1]nonan). U zavisnosti od načina ciklizacije koji u odnosu na alilnu alkoholnu funkcionalnu grupu može biti *egzo* i *endo*, postoji mogućnost dobijanja regioizomernih proizvoda. Tokom ovih istraživanja utvrđeno je da priroda grupa koje su vezane za ciklopentenov prsten (etarska ili alkoholna) utiču na regioselektivnost ciklizacije, pri čemu je moguće dobiti strukturno različite proizvode pod istim uslovima. Ciklični alilni alkoholi koji imaju zaštićenu -OH grupu u obliku etra ciklizovani su na *egzo*-način. Nezaštićena alkoholna grupa vodi nastanku *endo*-proizvoda ciklizacije tj. bicikličnog ketona. Proučavani su faktori koji usmeravaju ovaj korak sa ciljem razvoja metodologije koja omogućava kontrolisanu sintezu bicikličnih derivata.

Razvijeni sintetički pristup primenjen je na odgovarajući *cis*-ciklizacioni prekursor sa alil-alkoholnom grupom u cilju sinteze bicikličnog skeleta (azabiciklo[3.2.1]oktanon) prirodnih proizvoda korialstonina i korialstonidina. Proučavanjem reakcionog puta utvrđeno je da se ciklizacija odvijala na *endo*-način pri čemu su dobijena tri proizvoda u relativno dobrom prinosu. Ovom ciklizacijom očekivani proizvod nije dobijen. Iz tog razloga ciklični alilni alkohol je podvrgnut oksidaciji, a potom ciklizaciji pod reduktivnim Heck-ovim uslovima. Kao jedan od proizvoda ove ciklizacije dobijen je biciklični keton koji ima azabiciklo[3.2.1]oktanski skelet.

U drugom delu istraživanja razvijen je sintetički pristup policikličnim derivatima indola koji imaju *N*-vinilnu grupu. Proučavane su reakcije uvođenja vinilne grupe na azotov atom indolnog prstena, kao i mogućnost anelacije dobijenih derivata reakcijom RCM. Uvođenje jednostavne *N*-vinil grupe što je bitno sa stanovišta "atom economy" karaktera reakcije, moguće

je ostvariti dvostepenom transformacijom koja obuhvata *N*-alilovanje i migraciju dvostruke veze. Primenom relativno blagih reakcionih uslova dobijeni su vinilovani indoli u dobrom do odličnom prinosu najčešće kao smesa *Z/E* izomera. Kompleksni bis-alilovani derivati indola pokazali su se kao odlični supstrati za anelacije što omogućava dobijanje prstenova različite veličine iz istog polaznog jedinjenja. Opisana metodologija primenjena je u sintezi ( $\pm$ ) debromarborescidina B.

**Ključne reči:** korialstonin, korialstonidin, biciklična jedinjenja, Heck-ova reakcija, regioselektivnost, *N*-vinilindol, izomerizacija, debromarborescidin B

**Naučna oblast:** Hemija

**Uža naučna oblast:** Organska hemija

**UDK:** 547

## Cyclisation reaction of allyl alcohols catalyzed by palladium complexes

### Resume:

The aim of this doctoral thesis was the development of synthetic methodologies for the preparation of functionalised bicyclo ketones whose further transformation would enable the synthesis of natural product: corialstonidine and corialstonine. These ketones could be synthesized by an intramolecular Heck reaction of a vinyl halogenide and an allyl alcohol moiety of an appropriate polyfunctionalised cyclopentene derivative.

To get insight into the elements controlling the regioselectivity the intramolecular Heck reaction was first examined on a model system whose cyclization results in the bicyclo[4.2.1]nonanon skeleton. Depending on the mode of cyclization, which in relation to the allyl alcohol functional groups can be *exo* and *endo*, regioisomeric products may be obtained. During this research it was found that the nature of substituents of the cyclopentene ring (ether or alcohol moieties) affects the regioselectivity of the cyclization, leading to different structural products under the same conditions. Cyclic allylic alcohols that have a protected OH group in the form of ether are cyclized in the *exo* manner. The unprotected alcohol group generates *endo* cyclization products i.e. bicyclic ketones, whose structure is the basis for the skeletons of corialstonidine and corialstonine. Factors that direct this step were studied with the aim of developing a methodology that would allow the controlled synthesis of bicyclic derivatives.

The developed synthetic approach was applied to a corresponding cyclic allylic alcohol to synthesise azabicyclo[3.2.1]octane, a key intermediate in the synthesis of natural products corialstonidine and corialstonine. The study of the reaction pathway revealed that the cyclization is carried out in the *endo* manner giving three products in relatively good yield. The expected product was not obtained. For this reason, the cyclic allylic alcohol was oxidized, and then subjected to cyclization under reductive Heck conditions. One of the products of this cyclization was a bicyclic keton, possessing the azabicyclo[3.2.1]octane skeleton.

In the second part of the research, a synthetic approach to polycyclic indole derivatives with the *N*-vinyl group was developed. Methods for introducing vinyl groups on the nitrogen atom of the indole ring were studied, as well as the possibility of annelating the obtained derivatives using RCM. The introduction of a simple *N*-vinyl group, important from the



viewpoint of “atom economy” character of the reaction, is achievable through a two-stage transformation involving *N* allylation and the migration of the double bond. Vinylated indole derivatives were obtained using relatively mild reaction conditions in good to excellent yields usually as a mixture of *Z/E* isomers. More complex bis allylic indole derivatives proved to be excellent substrates for annelation allowing the synthesis of rings of different sizes from the same starting compounds. Described methodology was applied to the synthesis of ( $\pm$ ) debromoarborescidine B.

**Keywords:** corialstonine, corialstonidine, bicyclo compounds, Heck reaction, regioselectivity, *N*-vinyl indole, isomerisation, debromoarborescidine B

**Academic Expertise:** Chemistry

**Field of Academic Expertise:** Organic Chemistry

**UDK:** 547

## Skraćenice

Ac	acetil
Ar	aril
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Boc	<i>tert</i> butoksikarbonil
Bn	benzil
BuLi	butil-litijum
BPPFOH	( <i>S,R</i> )-1,1'-bis(difenilfosfino)-2-(1-hidroksietil)-ferocen
Brs	prošireni singlet
COSY	homonuklearna H; H-korelisana 2D NMR spektroskopija
Cy	cikloheksil
d	dublet
dba	dibenzilidenaceton
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-dihloretnan
DCM	metilen-hlorid
dd	dublet dubleta
DEPT	poboljšanje prenosa polarizacije bez distorzije
DFT	metode funkcionala elektronske gustine
DIBAL	diizobutilaluminijum-hidrid
DIOP	<i>O</i> -izopropiliden-2,3-dihidroksi-1,4-bis(difenilfosfino) butan
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamin
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamid
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -ov perjodinan
DMSO	dimetil-sulfoksid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	deuterisani dimetil-sulfoksid
dppb	1,4-bis(difenilfosfino)butan
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferocendiil
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propan

dt	dublet tripleta
dq	dublet kvarteta
$\delta$	hemijsko pomeranje
$\Delta$	zagrevanje
<i>e.e.</i>	enantiomerni višak
EI	elektronska jonizacija
Et	etil
ekv	ekvivalent
Et <sub>3</sub> N	trietilamin
GC/MS	gasna hromatografija/masena spektroskopija
HMBC	heteronuklearna korelacija preko više veza
HMPA	heksametilfosfortriamid
HNBOH	(+) <i>endo</i> -2-hidroksi- <i>endo</i> -3-aminobornan
HPLC	visoko efikasna tečna hromatografija
HRMS	maseni spektar visokog razlaganja
HSQC	heteronuklearna korelacija preko jednostrukih kvantnih prelaza
Hz	herc
<i>i</i> Pr	izopropil
IR	infracrvena spektroskopija
<i>J</i>	konstanta kuplovanja
LDA	litijum-diizopropilamid
m	multiplet
Me	metil
MeCN	acetonitril
MS	molekulska sita
NaHMDS	natrijum-heksametildisilazid
NMR	nuklearna magnetna rezonanca
NOESY	dvodimenzionalna NOE spektroskopija
NMP	<i>N</i> -metil pirolidin
$\nu$	frekvenca
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butil

<i>o</i> -tol	<i>o</i> -toluil
P	zaštitna grupa
PCC	piridinijum-hlorhromat
PDC	piridinijum-dihromat
Ph	fenil
POT	tri ( <i>o</i> -tolil) fosfin
Pv	pivaloil ( <i>terc</i> -butilkarbonil)
q	kvartet
R	alkil
RCM	metateza alkena uz ciklizaciju (Ring Close Metathesis)
<i>R<sub>f</sub></i>	faktor zadržavanja u hromatografiji (Retention factor)
s	singlet
S <sub>N</sub> 2	bimolekulska nukleofilna supstitucija
s.t.	sobna temperatura
t	triplet
TBAC	tetrabutilamonijum-hlorid
TBAF	tetrabutilamonijum-fluorid
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsilil
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsilil
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butil
Tf	trifluorometansulfonil
THF	tetrahidrofuran
TLC	tankoslojna hromatografija
TMS	trimetilsilil
TPAP	tetrapropilamonijum-perrutenat
TPPTS	natrijum-trifenilfosfin- <i>m</i> -trisulfonat
T.t.	tačka topljenja

## Sadržaj

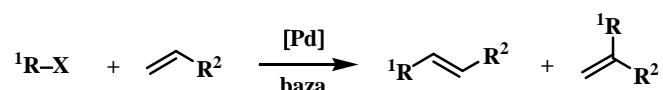
1. OPŠTI DEO .....	1
1.1 Heck-ova reakcija.....	1
1.1.1 Mehanizam Heck-ove reakcije.....	2
1.1.2 Regioselektivnost u Heck-ovoj reakciji: uticaj strukture alkena .....	5
1.1.3 Stereoselektivnost u Heck-ovoj reakciji.....	6
1.1.4 Primena u sintezi .....	8
1.2 Alilni alkoholi u Heck-ovoj reakciji.....	9
1.3 Intermolekulska Heck-ova reakcija alilnih alkohola .....	11
1.3.1 Uticaj aditiva .....	15
1.3.2 Regioselektivnost .....	16
1.3.2.1 Adicije na $\gamma$ -ugljenikovom atomu alilnog alkoholnog sistema .....	17
1.3.2.2 Adicije na $\beta$ -ugljenikovom atomu alilnog alkoholnog sistema.....	24
1.4 Intramolekulska Heck-ova reakcija alilnih alkohola.....	28
1.4.1 Regioselektivno nastajanje proizvoda egzo-ciklizacijom .....	30
1.4.2 Regioselektivno nastajanje proizvoda endo-ciklizacijom .....	33
1.5 Stereoselektivna Heck-ova reakcija alilnih alkohola.....	38
1.6 Primena Heck-ove reakcije alilnih alkohola u sintezi kompleksnih organskih molekula .....	39
2. NAŠI RADOVI.....	47
Uvod.....	47
2.1 Sinteza bicikličnog skeleta korialstonidina i korialstonina.....	48
2.1.1 Hinolinski alkaloidi sa antimalarijskim osobinama .....	48
2.1.2 Retrosintetička analiza korialstonina i korialstonidina .....	49
2.1.3 Studija model sistema.....	53
2.1.3.1 Sinteza ciklizacionog prekursora .....	54
2.1.3.2 Intramolekulska Heck-ova reakcija.....	58
2.1.3.3 DFT studija prelaznih stanja.....	68
2.1.4 Studija ciklizacionog procesa na ciklopentenolskom derivatu 2.1.....	71
2.1.4.1 Sinteza ciklizacionog prekursora .....	72
2.1.4.2 Intramolekulska Heck-ova reakcija.....	80
2.1.4.3 Oksidacija ciklopentenolskog derivata 2.1 .....	85
2.1.4.4 Reduktivna Heck-ova reakcija .....	90

2.1.4.5 Alkoksikarbonilovanje bicikličnog ketona .....	101
2.2 Indolni alkaloidi sa N-vinilnom grupom .....	110
2.2.1 Metode za uvođenje N-vinilne grupe.....	111
2.2.2 Migracija dvostruke veze na N-alilnim derivatima indola .....	112
2.2.3 Anelacija proizvoda migracije N-alilindola reakcijom RCM.....	120
2.2.4 Migracija dvostruke veze na cikličnim N-alilnim derivatima indola.....	122
2.2.5 Sinteza (±)-debromarborescidina B.....	124
3. EKSPERIMENTALNI DEO .....	128
3.1 Opšti podaci .....	128
3.2 Eksperimentalni postupci i spektralni podaci.....	129
4. ZAKLJUČAK .....	174
5. CONCLUSION .....	177
6. LITERATURA .....	180
7. BIOGRAFIJA .....	186

# 1. OPŠTI DEO

## 1.1 Heck-ova reakcija

Paladijumom katalizovano kuplovanje alkenil- ili aril-halogenida ili triflata i alkena predstavlja jednu od najvažnijih reakcija katalizovanih kompleksima prelaznih metala i često se u literaturi označava kao Heck-ova ili Mizoroki-Heck-ova reakcija (**Shema 1.1**).<sup>1-3</sup>



${}^1\text{R}$ = Alkenil, aril, alil, alkinil, benzil, alkoksikarbonilmetil

$\text{R}^2$ = Alkil, alkenil, aril, COOR, OR, itd.

X= I, Br, Cl, OTf

### Shema 1.1

Klasični eksperimentalni uslovi za izvođenje Heck-ove reakcije obuhvataju zagrevanje smese alkena, alkenil- (ili aril-) halogenida, katalitičke količine paladijum-acetata, liganda, nekoliko ekvivalenata baze u odgovarajućem rastvaraču. Od liganda se najčešće upotrebljavaju fosfinski i to kao monodentatni: trifenil-fosfin, tri(*o*-tolil)-fosfin, kao i bidentatni: 1,4-bis(difenilfosfino)butan (dppb), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferocendiil (dppf), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP). Pored često korišćenog Pd(OAc)<sub>2</sub>, kao izvor paladijuma u upotrebi su i kompleksi Pd(0) sa dibenziliden-acetonom: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> i Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>2</sub>, kao i sve popularniji kompleksi sa *N*-heterocikličnim karbenima.<sup>4</sup> Kao baze se najčešće koriste tercijarni amini: Et<sub>3</sub>N, DIPEA; pored amina primenu su našle i neorganske baze: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, NaOAc. Heck-ova reakcija se izvodi u polarnim aprotičnim rastvaračima: acetonitrilu, DMF-u, kao i nepolarnim: THF-u, benzolu, toluolu. Reakcija se može uspešno vršiti i u protičnim rastvaračima (MeOH, EtOH) pa i u vodi; tada je neophodno koristiti ligande koji su rastvorni u vodi (npr. natrijum-trifenilfosfin-*m*-trisulfonat - TPPTS).

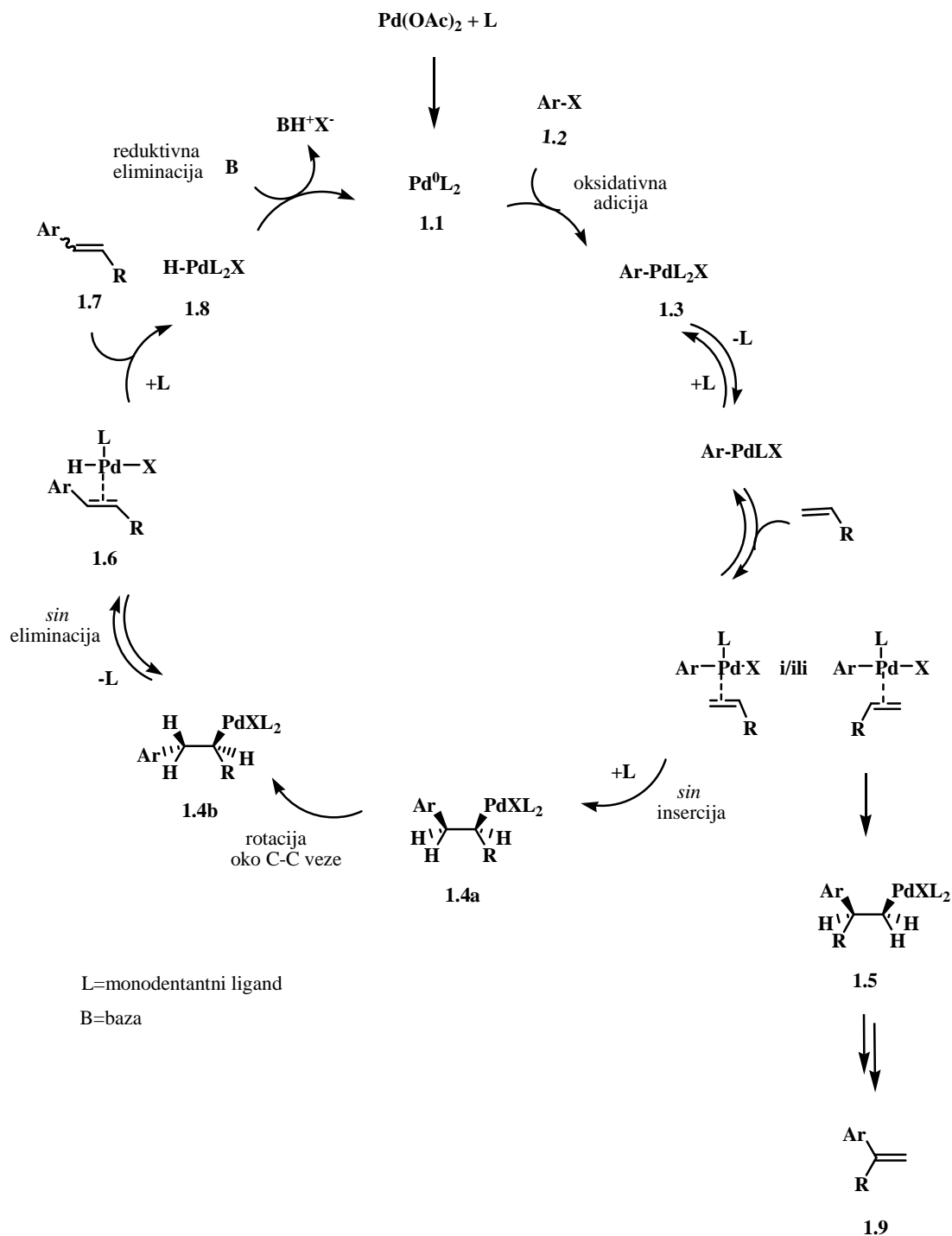
Različitim modifikacijama eksperimentalnih uslova (rastvarač, baza, katalizator) često je moguće izvršiti efikasno kuplovanje i na sobnoj temperaturi.

Istorijski, otkriće Heck-ove reakcije i razumevanje njenog mehanizma, pružili su snažan podsticaj za razvoj drugih organskih reakcija katalizovanih kompleksima prelaznih metala.

### 1.1.1 *Mehanizam Heck-ove reakcije*

Opšti mehanizam Heck-ove reakcije prikazan je **Shemom 1.2**.<sup>5</sup> Katalitički ciklus započinje oksidativnom adicijom Pd(0) katalizatora **1.1** na halogenid **1.2**, uz nastajanje organopaladijumovog intermedijera **1.3**. Sledeći korak u Heck-ovoj reakciji je stvaranje veze ugljenik-ugljenik. U ovoj fazi dolazi prvo do izmene liganda sa alkenom, koji koordinira metalni jon. Zatim dolazi do insercije alkena i građenja  $\sigma$ - veze Pd-R<sup>1</sup>, pri čemu nastaje intermedijer **1.4a** ili **1.5**. Tačan mehanizam koordinacije-insercije zavisi od prirode upotrebljenih reagenasa i u velikoj meri utiče na regioselektivnost reakcije (i na enantioselektivnost u slučajevima asimetrične Heck-ove reakcije). U stereochemijskom pogledu, reakciona sekvenca koordinacija-insercija predstavlja *sin* adiciju, što znači da se Pd i R<sup>1</sup>-grupa vezuju za alken sa iste strane  $\pi$ -sistema. Iz intermedijera **1.4b** nastaje  $\pi$ -olefinski kompleks sa paladijum hidridom **1.6**. Konačni proizvod **1.7** nastaje  $\beta$ -hidridnom eliminacijom. Stereochemijski uslov za ovu reakciju je *sin*-periplanarna orijentacija vodonikovog i paladijumovog atoma u **1.4b** što znači da se prethodno mora izvršiti rotacija oko novonastale ugljenik-ugljenik veze (**1.4a**→**1.4b**). Pored konačnog reakcionog proizvoda, supstituisanog alkena,  $\beta$ -eliminacijom nastaje i hidridopaladijum-halogenid **1.8** iz koga se Pd(0) katalizator regeneriše reduktivnom eliminacijom halogenovodonika; prisustvom baze sprečena je povratna reakcija **1.1**. Na osnovu rezultata iz literature u nekim slučajevima organopaladijumov intermedijer **1.4a** i/ili **1.5** podleže *anti*  $\beta$ -hidridnoj eliminaciji.<sup>6</sup> Na formiranje ovih proizvoda Heck-ove reakcije utiču struktura supstrata kao i reakcioni uslovi.



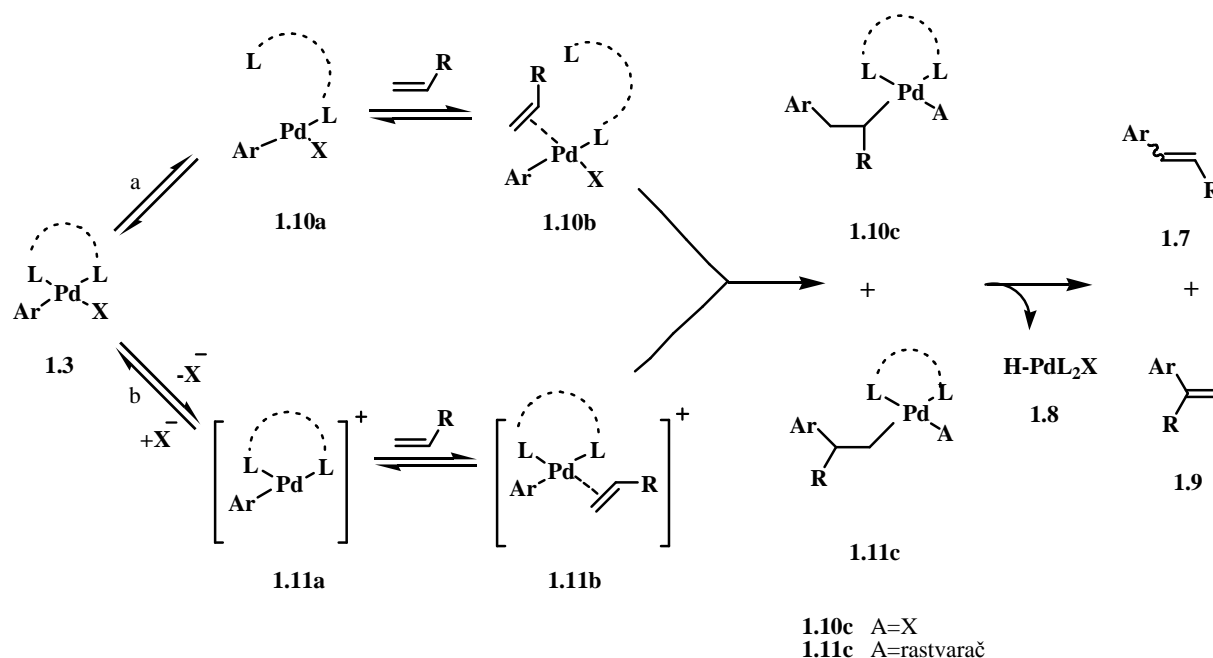


**Shema 1.2**

Pomenuto je da se stvaranje veze ugljenik-ugljenik odvija u fazi koordinacije-insercije. Ovaj proces određuje regioselektivnost, a često i brzinu reakcije. Utvrđeno je da se koordinacija može vršiti na dva načina:

- a. preko neutralnog kompleksa (put a)
- b. preko katjonskog kompleksa (put b),

što zavisi od prirode liganda (L) i odlazeće grupe (X), shema 1.3.<sup>7</sup>

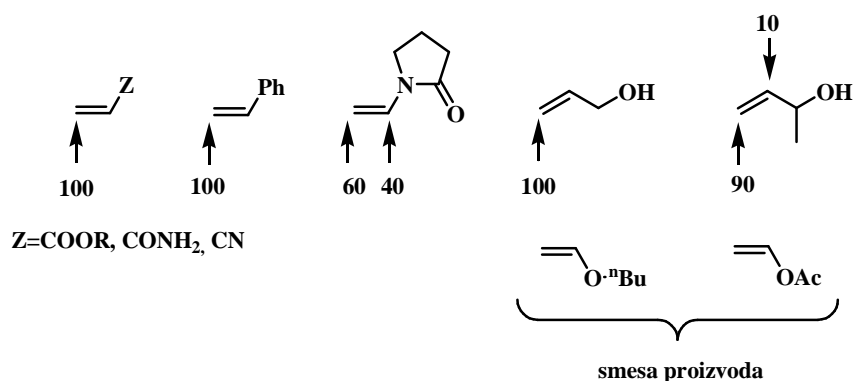


**Shema 1.3**

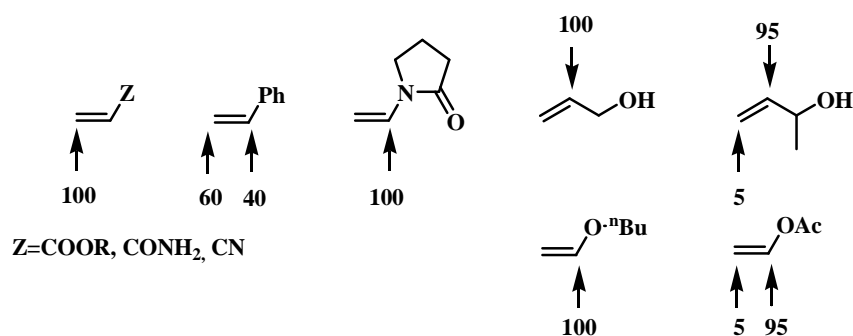
Koordinacija preko neutralnog kompleksa (put a) vrši se kada su ligandi na atomu paladijuma monodentantni i kada je odlazeća grupa halogen (X=Cl, Br, I). U ovom slučaju slaba Pd-L veza (u slučaju monodentantnih liganada) raskida se pre nego jaka Pd-X veza, pri čemu nastaje neutralni trikoordinirani Pd<sup>2+</sup> intermedijer, koji gradi kompleks sa alkenom (**1.10a** i **1.10b**), a potom podleže inserciji (**1.10c** i **1.11c**). Kada je X veoma dobra odlazeća grupa (OTf) i u prisustvu liganada koji jako koordiniraju paladijum (npr. bidentantni fosfinski ligandi), dolazi do disocijacije anjonskog liganda triflata, pri čemu nastaje katjonski intermedijer (put b) koji podleže koordinaciji alkena i inserciji (**1.11a-1.11c** i **1.10c**). Ukoliko je X atom halogena (Cl, Br, I) u prisustvu srebrovih ili talijumovih (I) soli koordinacija se odvija na isti način, preko katjonskog kompleksa, (put b). Kada reakcija ide preko neutralnog kompleksa (A=X) glavni proizvod reakcije je **1.7**, a u slučaju katjonskog kompleksa (A=rastvarač) dominira proizvod **1.9**. Pravilnim izborom reagenasa i reakcionih uslova, reakcija se može kontrolisano voditi jednim od pomenutih mehanističkih puteva što daje mogućnost kontrole regioselektivnosti.

### 1.1.2 Regioselektivnost u Heck-ovoj reakciji: uticaj strukture alkena

Regiohemijski ishod proizvoda Heck-ove reakcije određen je sternim i elektronskim faktorima i zavisi kako od strukture alkena, tako i od reakcionih uslova. Intermolekulskom Heck-ovom reakcijom elektron-deficitarnih alkena i organopaladijumovih intermedijera dobijaju se proizvodi u kojima se alkil- ili aril- grupa veže na manje supstituisani ugljenikov atom dvostruke veze. Regiohemijski ishod reakcije sa elektron-bogatim alkenima zavisi da li se reakcija odvija preko neutralnog ili katjanskog kompleksa. U prvom slučaju, dominiraju sterni efekti što vodi nastajanju proizvoda adicije na nesupstituisanom ugljenikovom atomu (izuzev kod enoletara i enolestara koji daju smese regioizomera).<sup>8</sup> U drugom slučaju dominiraju elektronski efekti što vodi inverziji regioselektivnosti (**shema 1.4**).<sup>7</sup> Kontrola mehanističkog toka reakcije, a time i regioselektivnosti može se ostvariti primenom aditiva. Od aditiva u Heck-ovoj reakciji najčešće se koriste kvaternerne amonijum-soli  $n\text{-Bu}_4\text{NX}$  ( $X=\text{Cl}, \text{Br}$ ), soli srebra i talijuma (nitrati, karbonati, acetati).



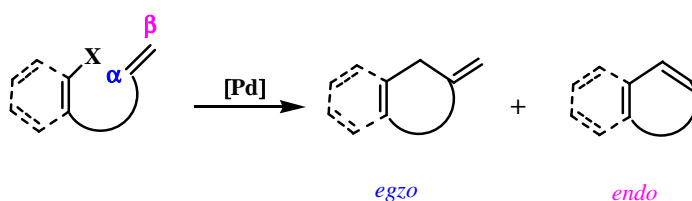
Regioselektivnost Heck-ove reakcije preko neutralnog kompleksa



Regioselektivnost Heck-ove reakcije preko katjanskog kompleksa

**Shema 1.4**

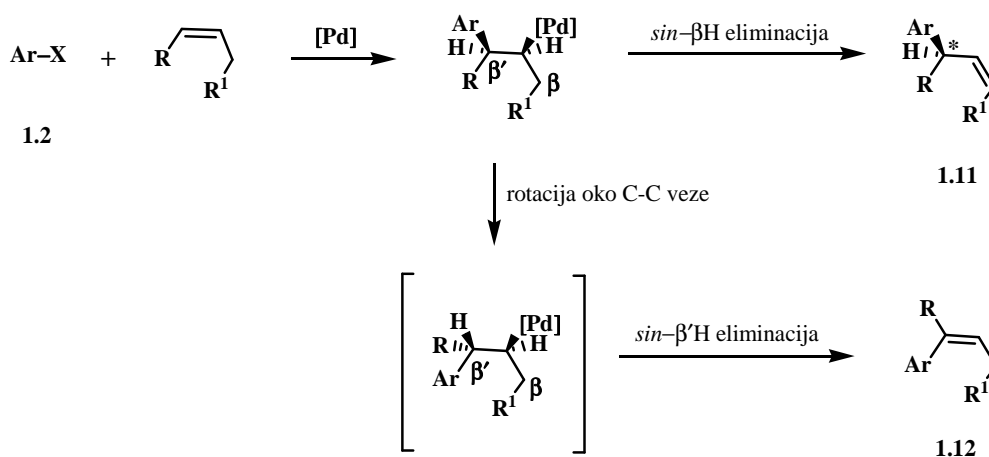
Pored intermolekulske moguća je i intramolekulska Heck-ova reakcija, kojom se najefikasnije zatvaraju prstenovi sa 5-7 C atoma; u literaturi su opisane i makrociklizacije koje se vrše u uslovima visokog razblaženja.<sup>3</sup> Ciklizacija se može vršiti i na trisupstituisanim, pa čak i na tetrasupstituisanim alkenima.<sup>7</sup> Intramolekulskom Heck-ovom reakcijom mogu nastati dva tipa proizvoda: *egzo* koji odgovara  $\alpha$ -adiciji i *endo* koji odgovara  $\beta$ -adiciji. Regioselektivnost Heck-ove ciklizacije je određena veličinom prstena, a supstituenti na alkeni imaju manji uticaj. U skladu sa Baldwin-ovim pravilima,<sup>9</sup>  $\Delta^5$ - i  $\Delta^6$ - nezasićeni halogenidi predominantno daju *egzo*-proizvode (**shema 1.5**).



**Shema 1.5**

### 1.1.3 Stereoselektivnost u Heck-ovoj reakciji

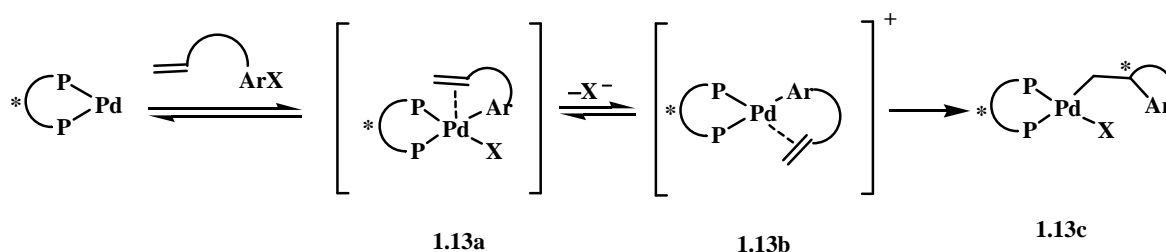
Heck-ovom reakcijom vinil- ili aril-halogenida sa prohiralnim alkenima mogu nastati nekonjugovani dieni (odnosno aril-alkeni) **1.11** koji poseduju bar jedan stereocentar (**Shema 1.6**).<sup>10</sup> U zavisnosti od strukture supstrata može doći do  $\beta$  i/ili  $\beta'$  hidridne eliminacije (proizvodi **1.11** i **1.12**), **shema 1.6**.



**Shema 1.6**

Primenom hiralnih liganada<sup>10</sup> moguće je izvršiti enantioselektivnu Heck-ovu reakciju, uz kontrolu apsolutne konfiguracije novonastalog stereocentra. Faza koja određuje stereochemijski ishod Heck-ove reakcije je koordinacija/insercija koja se može vršiti “katjonskim” i “neutralnim” putem, **shema 1.3**. Asimetrična indukcija će biti maksimalna kada je hiralni ligand u svim fazama reakcije helatno vezan za centralni metalni jon, pri čemu dolazi do efikasnog prenosa stereochemijske informacije sa hiralnog kompleksa na supstrat u prelaznom stanju. Ovo se može ostvariti kada se koordinacija/insercija vrši preko katjonskog intermedijera **1.11a-1.11c**, (**shema 1.3**), dok neutralni put podrazumeva privremenu disocijaciju jednog liganda **1.10a-1.10c**. Stoga izbor reakcionih uslova koji favorizuju katjonski put vodi višem stepenu optičke čistoće, dok neutralni put daje proizvode sa nižim *e.e.* vrednostima. Uočeno je da se kod nekih kompleksa, koji poseduju bidentantne hiralne ligande i halogen kao odlazeću grupu, koordinacija može vršiti preko pentakoordiniranog kompleksa **1.13a**, **shema 1.7**, asocijativnom izmenom halogenidnog jona. Nakon koordinacije dvostruke veze iz aril-halogenida nastaje pentakoordinirani intermedijer **1.13a**. Na osnovu teorijskih izračunavanja i eksperimentalnih podataka koji su dati u literaturi direktna migratorna insercija iz kompleksa **1.13a** nije energetski povoljna.<sup>11</sup> Overman i saradnici su pretpostavili da eliminacijom halogenidnog jona iz kompleksa **1.13a** nastaje tetrakoordinirani-katjonski kompleks **1.13b**. Visoka enantioselektivnost Heck-ove reakcije postignuta u uslovima pod kojima nije favorizovan katjonski mehanizam objašnjena je asocijativnom izmenom halogenidnog jona u **1.13a** i nastankom intermedijera sa katjonskim paladijumom (**1.13 b**, **shema 1.7**). Ciklizacija po ovom mehanizmu može se ostvariti i kada se kao prekursori koriste triflati uz dodatak kvaternernih amonijum-soli, pri čemu enantioselektivnost reakcije može biti čak i viša u odnosu na katjonske uslove.

Asocijativna izmena halogenidnog jona:



**Shema 1.7**

Utvrđeno je da enantioselektivnost ciklizacije u velikoj meri zavisi od izbora rastvarača i hiralnog liganda. Kao najbolji rastvarač pokazao se NMP, dok su niže *e.e.* vrednosti dobijene u THF-u, acetonitrilu, DMSO-u. Od hiralnih fosfinskih liganada najčešće su korišćeni BINAP, DIOP, ferocenski BPPFOH. Najviši stepen asimetrične indukcije ostvaren je primenom (*R*)-BINAP-a. Pošto su kao ciklizacioni prekursori često korišćeni jodidi, “usmeravanje” reakcije katjonskim putem ostvareno je primenom srebrovih soli kao aditiva. Nezavisno jedan od drugoga Shibasaki i Overman su razvili prvu katalitičku, asimetričnu intramolekulsku Mizoroki-Heck reakciju.<sup>10,11</sup> Mada je enantioselektivnost reakcija ovih inicijalnih studija bila umerena, u radovima koji slede povećana je na više od 80% u nekim slučajevima čak i do 99%.

Primenom asimetrične Heck-ove reakcije dobijeni su različiti karbociklični, heterociklični kao i spirociklični sistemi sa odličnom enantio i/ili diastereoselektivnošću.<sup>10,11</sup>

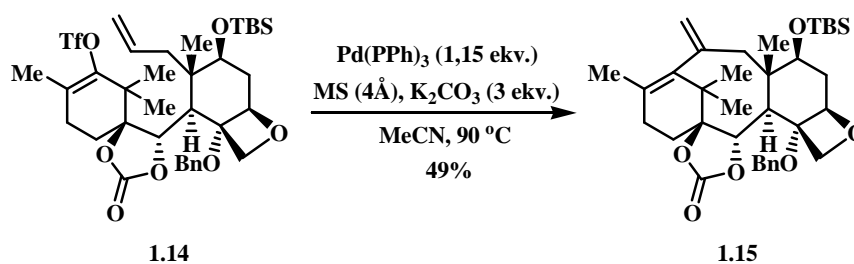
#### ***1.1.4 Primena u sintezi***

Heck-ova reakcija poseduje veliki sintetički potencijal zbog:

- a) visoke hemoselektivnosti,
- b) blagih reakcionih uslova koji omogućavaju korišćenje visoko funkcionalizovanih polaznih jedinjenja,
- c) visoke regioselektivnost, kao i
- d) relativno dobrih prinosa.

Iz tih razloga Heck-ova reakcija je našla veoma široku primenu u sintezi prirodnih proizvoda i biološki aktivnih jedinjenja. Na **shemi 1.8** je prikazan jedan od velikog broja primera sintetičke primene Heck-ove reakcije. U totalnoj sintezi taksola, jednog od najefikasnijih lekova u terapiji nekih vrsta kancerogenih oboljenja, ključna faza jeste zatvaranje osmočlanog prstena intramolekulskom Heck-ovom reakcijom. Ciklizacija je ostvarena između enol-triflatne i alilne grupe u prekursoru **1.14** u prisustvu stehiometrijske količine paladijumovog katalizatora (**shema 1.8**).<sup>12,13</sup> Generalno, na lakoću zatvaranja osmočlanog prstena utiče faktor napona koji je definisan termohemijskom stabilnošću ( $\Delta H$ ) i faktor verovatnoće ili faktor rastojanja (entropija zatvaranja prstena  $\Delta S$ ).<sup>14</sup> I pored nepovoljnog faktora napona (zbog nevalencionog transanularnog napona) i malog faktora verovatnoće, zatvaranje osmočlanog prstena izvršeno je primenom Heck-ove reakcije. Smatra se da istovremenim koordiniranjem enol-triflatne i slobodno-rotirajuće alilne grupe u molekulu prekursora **1.14**, atom paladijuma templatnim

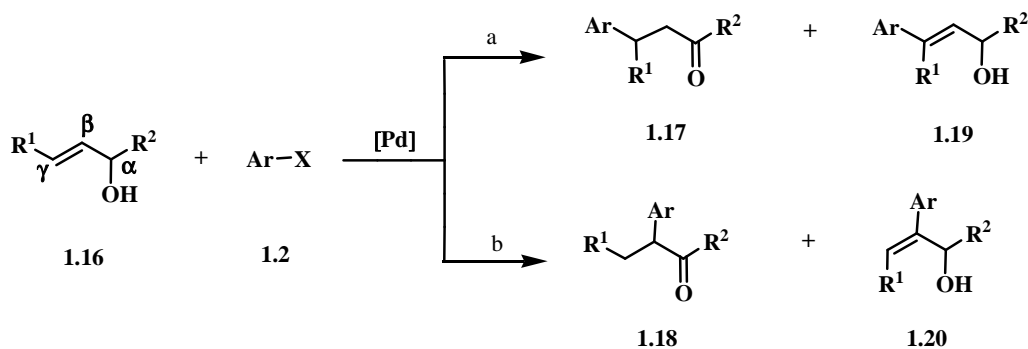
efektom, inicira približavanje reakcionih centara, i zauzimanje kruće konformacije prelaznog stanja što omogućava kuplovanje. Uspešnost ove reakcije može se pripisati i prisustvu cikličnog karbonata koji ograničava rotacioni stepen slobode u prekursoru **1.14** i tako čini reakciju entropijski povoljnom. Iako je neophodna stehiometrijska količina katalizatora da bi se kompletirala reakcija, blagi reakcioni uslovi omogućavaju očuvanje svih funkcionalnih grupa u molekulu.



**Shema 1.8**

## 1.2 Alilni alkoholi u Heck-ovoj reakciji

Od alilnih supstrata u reakcijama promovisanim katalitičkom količinom paladijuma značajno mesto zauzimaju alkoholi. Sa primarnim i sekundarnim alilnim alkoholima Heck-ovom reakcijom mogu nastati dva tipa proizvoda: karbonilna jedinjenja ili supstituisani alilni alkoholi, **shema 1.9**.<sup>15</sup> Tercijarni alilni alkoholi kao supstrati su retko korišćeni u Heck-ovoj reakciji.<sup>16</sup> Upotrebom pogodnog supstrata i odgovarajućih reakcionih uslova može se postići da supstituisani nezasićeni alkohol bude jedini proizvod u ovoj reakciji.

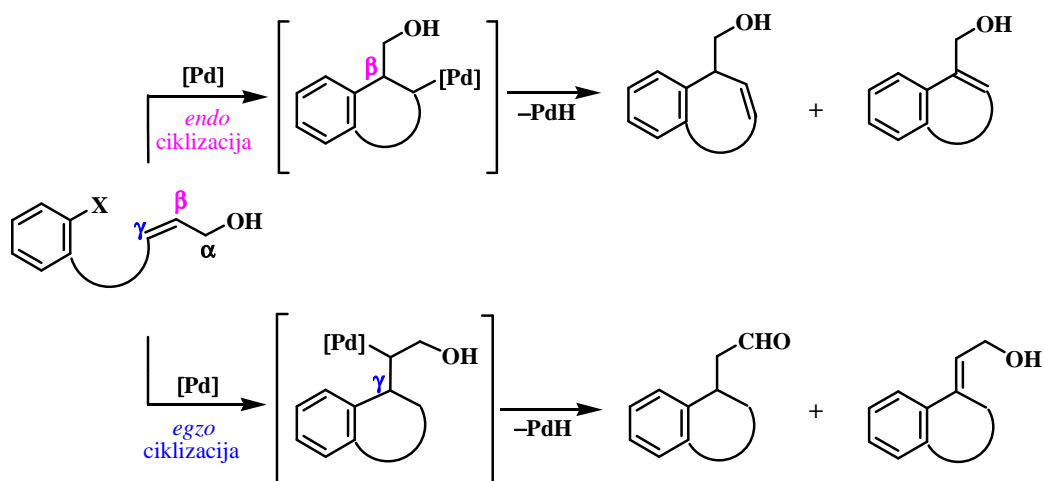


**Shema 1.9**

Kao što je prikazano u **shemi 1.9** nakon karbopaladacije alilnog alkohola **1.16** i adicije aril-grupe na terminalni C atom alilnog sistema ( $\gamma$ ), proizvodi  $\beta$ -hidridne eliminacije su alilni alkohol **1.19** i karbonilno jedinjenje **1.17** (put **a**). Arilovanjem  $\beta$ -C atoma alilnog alkohola **1.16** nakon eliminacije hidridopaladijum-halogenida mogu nastati alilni alkohol **1.20** i karbonilno jedinjenje **1.18** kao rezultat izomerizacije inicijalno formiranog arilovanog alilnog alkohola (put **b**). Mehanizam reakcije i nastajanje svakog od ovih proizvoda biće objašnjeno u okviru intermolekulskih reakcija katalizovanih paladijumom (**shema 1.12**, poglavlje **1.3**).

Regioselektivnost insercije je uglavnom kontrolisana sternim faktorima: sa alil-alkoholima koji imaju terminalnu dvostruku vezu ( $R^1=H$ , **shema 1.9**, put **a**) adicija aril-grupe se najčešće javlja na nesupstituisanom C atomu dvostruke veze.<sup>17,18</sup> Kada je  $R^1 \neq H$ , selektivnost reakcije je prilično nepredvidiva i zavisi od koordinacionih osobina alkoholne grupe, kao i reakcionih uslova (u prvom redu aditiva).<sup>15</sup>

Znatno su brojniji primeri primene intramolekulske Heck-ove reakcije za zatvaranje prstenova različite veličine, mono-, bi- policikličnih, kondenzovanih, i premošćenih sistema.<sup>3</sup> Alilni alkoholi kao supstrati u intramolekulskim kuplovanjima katalizovanim paladijumom mogu dati proizvode *egzo*- i *endo*-ciklizacije. Na **shemi 1.10** prikazana je ciklizacija na aril-halogenidnom supstratu koji u *orto*-položaju ima ostatak sa primarnom alil-alkoholnom grupom.



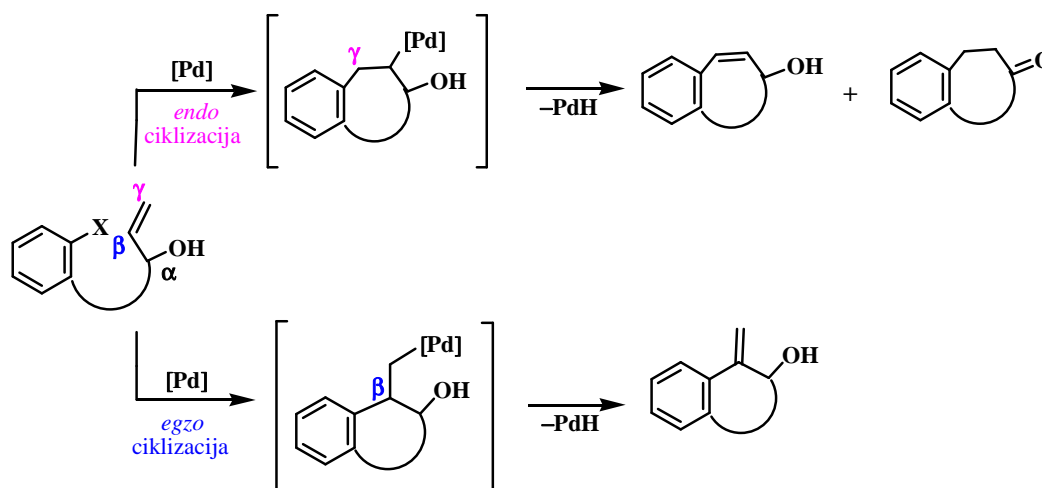
**Shema 1.10**

Na prikazanom primeru prema Baldwin-ovim pravilima<sup>9</sup> *egzo*-ciklizacijom dolazi do stvaranja nove veze na  $\gamma$ -C atomu alil-alkoholnog sistema, dok u *endo*-procesu nova C-C veza



nastaje na  $\beta$ -C atomu. U zavisnosti od načina na koji dolazi do ciklizacije može nastati odgovarajući aldehid ili nezasićeni alkoholi.

Na **shemi 1.11** prikazana je ciklizacija na aril-halogenidnom supstratu koji u *orto*-položaju ima ostatak sa sekundarnom alilnom alkoholnom grupom. Na prikazanom ciklizacionom prekursoru, prema Baldwin-ovim pravilima,<sup>9</sup> u procesu *egzo*-ciklizacije dolazi do stvaranja nove veze na  $\beta$ -C atomu alilnog alkoholnog sistema, dok u *endo*-ciklizacionom proizvodu nova C-C veza nastaje na  $\gamma$ -C atomu. Ciklizacioni proizvodi na supstratu sa primarnom i sekundarnom alilnom alkoholnom grupom nastaju na analogan način kao i u **shemi 1.5**. Generalno, *egzo*-proizvod odgovara adiciji aril-halogenidne grupe na C atom dvostruke veze koji joj je bliži, dok u *endo* nova veza nastaje sa C atomom dvostruke veze koji je udaljeniji (na primeru u **shemi 1.11** terminalnim).



**Shema 1.11**

Generalno, način na koji dolazi do zatvaranja prstena (*egzo* ili *endo*) zavisi od njegove veličine.<sup>1</sup> Regioselektivnost ovih ciklizacija biće objašnjena u okviru intramolekulskih reakcija katalizovanih paladijumom.

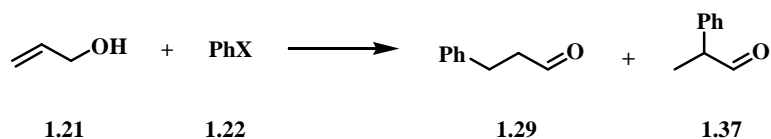
### 1.3 Intermolekulska Heck-ova reakcija alilnih alkohola

Prvi rad iz ove oblasti objavio je R. F. Heck 1968. godine i u njemu prikazao sintezu 3-arilpropanala iz primarnih i sekundarnih alilnih alkohola u prisustvu arilpaladijumovih kompleksa dobijenim iz odgovarajućih arilmerkuri-hlorida ili acetata i ekvimolarne količine

paladijum (II)-soli.<sup>19</sup> Značajna poboljšanja ostvarena su 1976. godine kada su Heck i Chalk nezavisno jedan od drugog utvrdili da se kao kuplujući reagensi sa alil-alkoholima mogu koristiti aril-jodidi ili bromidi (umesto merkuri-hlorida) u prisustvu katalitičke količine paladijumovog katalizatora. Kao izvor paladijuma korišćen je Pd(OAc)<sub>2</sub> ili PdCl<sub>2</sub> najčešće u acetonitrilu ili NMP-u kao rastvaraču, u prisustvu trietilamina, DIPEA-a ili neorganske baze (**tabela 1.1**). Pd(II) iz soli je redukovano *in situ*, formirajući Pd(0) katalitički aktivnu vrstu.

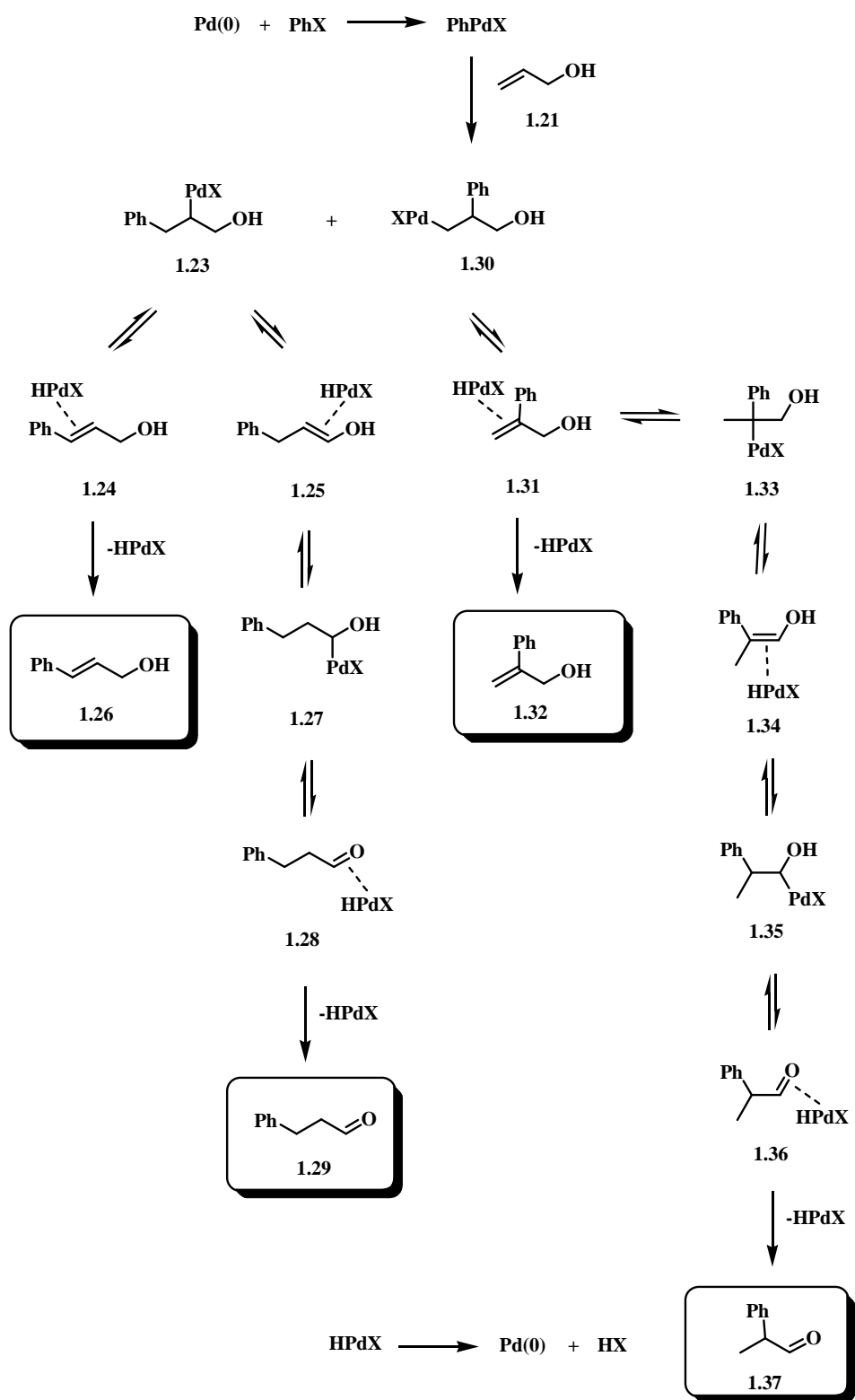
Fenilovanje alilnog alkohola **1.21** katalizovano paladijumom (**tabela 1.1**), izvedeno je pod različitim eksperimentalnim uslovima: sa ili bez liganada (primeri **3**, **5** i **6** odnosno **1.2** i **4**), kao i u prisustvu tetrabutil-amonijum soli kao aditiva (primer **3**). Najbolji prinos dobijen je bez prisustva liganda sa NaHCO<sub>3</sub> kao bazom (primer **4**), pri čemu je izolovan samo proizvod **1.29**. U drugim primerima dobijeni su α- i β-fenilovani aldehidi **1.37** i **1.29** pri čemu je proizvod adicije na terminalnom C atomu dobijen u većem prinosu.

Tabela 1.1: Fenilovanje alil-alkohola pod različitim eksperimentalnim uslovima



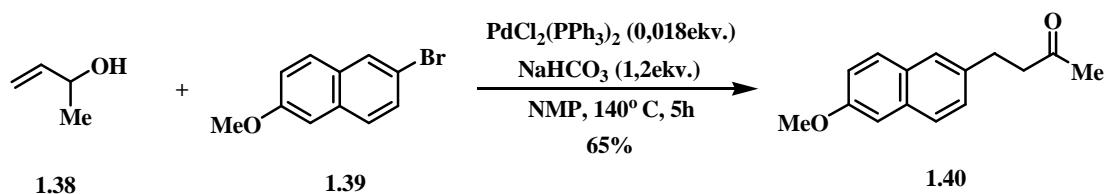
Primer	X	katalizator (ekv.)	baza (ekv.)	rastvarač	Prinos (%)
					1.29/1.37
<b>1</b> <sup>20</sup>	I	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,003)	Et <sub>3</sub> N (1,25)	MeCN	60/11
<b>2</b> <sup>21</sup>	I	PdCl <sub>2</sub> (0,009)	NaHCO <sub>3</sub> (1,2)	NMP	23/10
<b>3</b> <sup>22</sup>	I	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,05), P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> (0,1)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,4) <i>n</i> Bu <sub>4</sub> NCl(1)	MeCN-H <sub>2</sub> O	73/16
<b>4</b> <sup>23</sup>	I	Pd(OAc) <sub>2</sub> (kat.)	NaHCO <sub>3</sub>	DMF	90/0
<b>5</b> <sup>21</sup>	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,006), PPh <sub>3</sub> (0,018)	NaHCO <sub>3</sub> (0,8) DIPEA (kat.)	NMP	36/13
<b>6</b> <sup>21</sup>	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,006), PPh <sub>3</sub> (0,08)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,8) DIPEA (kat.)	NMP	34/13

Katalitički ciklus intermolekulske Heck-ove reakcije sa alilnim alkoholima kao supstratima predstavljen je na **shemi 1.12**.<sup>21</sup> Nakon karbopaladacije nastaju kompleksi **1.23** i **1.30**. Eliminacijom hidridopaladijum-halogenida nastaju  $\pi$ -olefinski kompleksi sa hidridom **1.24**, **1.25** i **1.31**. Kako je reakcija HPdX brza, dolazi do nastajanja intermedijera **1.33-1.36**. Kompleksi **1.28** i **1.36** su aldehidni i manje su stabilni nego olefinski, stoga brzo generišu karbonilne proizvode **1.29** i **1.37**.



Shema 1.12

Arilovanja alilnih alkohola su proširena na različite heteroaril-<sup>24</sup> i aril-bromide.<sup>25-27</sup> Tako u reakciji naftil-bromida **1.39** sa alilnim alkoholom **1.38** nastaje  $\beta$ -supstituisani keton nabumeton **1.40**, koji je nesteroidni anti-inflamatorni lek (**shema 1.13**).

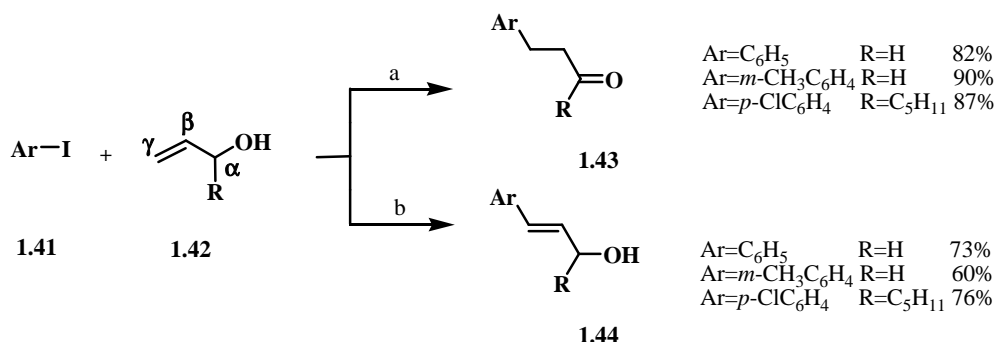


**Shema 1.13**

### 1.3.1 Uticaj aditiva

Heck-ovom reakcijom sa primarnim i sekundarnim alilnim alkoholima moguće je dobiti dva tipa proizvoda: karbonilna jedinjenja ili supstituisane alilne alkohole. Pravilnim izborom reakcionih uslova, u prvom redu aditiva kao što su kvaternerne amonijum-soli  $n$ -Bu<sub>4</sub>NX (X=Cl, Br), soli srebra i talijuma (nitrati, karbonati, acetati), moguće je reakciju voditi u smislu selektivnog nastajanja ketona, odnosno alilnog alkohola.

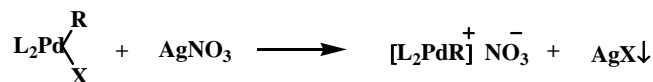
Uočeno je da se reakcija vrši znatno brže u prisustvu kvaternernih amonijum-soli, **shema 1.14**.<sup>28</sup> U ovoj modifikaciji Heck-ove reakcije, pod Jeffery-jevim uslovima “katalitički koktel” sadrži Pd(OAc)<sub>2</sub>,  $n$ -Bu<sub>4</sub>NX (X=Cl, Br), bazu (NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOAc), a kao rastvarači se koriste DMF ili DMSO (fosfinski ligandi u ovoj modifikaciji najčešće se ne dodaju). U reakciji pod Jeffery-jevim uslovima (**shema 1.14**, uslovi **a**) kao glavni proizvod nastaje  $\beta$ -arilovano karbonilno jedinjenje **1.43**. Proizvod **1.44** je prisutan u zanemarljivoj količini.



Uslovi: a. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,02 ekv.), NaHCO<sub>3</sub>, *n*Bu<sub>4</sub>NCl (1 ekv.), DMF  
 b. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 ekv.) / PPh<sub>3</sub> (0,06 ekv.), AgOAc (1 ekv.), DMF

**Shema 1.14**

Pored kvaternernih amonijum-soli u reakcijama katalizovanim paladijumom koriste se soli srebra i talijuma (**shema 1.14** uslovi **b**).<sup>28</sup> U prisustvu AgOAc dobijen je  $\gamma$ -supstituisani alilni alkohol **1.44**. Karbonilno jedinjenje **1.43** je prisutno u tragovima. Dodatkom srebrovih (AgNO<sub>3</sub> ili Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) ili talijumovih soli (TlOAc ili Tl<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) dolazi do nepovratne izmene anjona i promene mehanizma Heck-ove reakcije, tako da se u ovim uslovima ona vrši katjonskim putem (**shema 1.3**, poglavlje **1.1.1** i **shema 1.15**). Takođe, sprečava se izomerizacija inicijalno nastalih Heck-ovih proizvoda putem adicije/eliminacije Pd(II)-hidridnog kompleksa.<sup>2</sup>



**Shema 1.15**

Reakcije prikazane **shemom 1.14** su visoko regioselektivne pri čemu dolazi do adicije aril-grupe na  $\gamma$ -C atom (terminalni) alilnog alkoholnog sistema. Osim toga, reakcija u prisustvu AgOAc je stereoselektivna i u dobijenom proizvodu **1.44** prisutna je samo *E* dvostruka veza.

Primena aditiva ovog tipa koristi se za kontrolu regioselektivnosti kako u inter- tako i u inramolekulskoj varijanti.

### 1.3.2 Regioselektivnost

Kao što je pomenuto u poglavlju **1.1.3** regiohemijski ishod u reakcijama katalizovanim paladijumom zavisi od sternih i elektronskih faktora alkena kao i primenjenih reakcionih uslova:

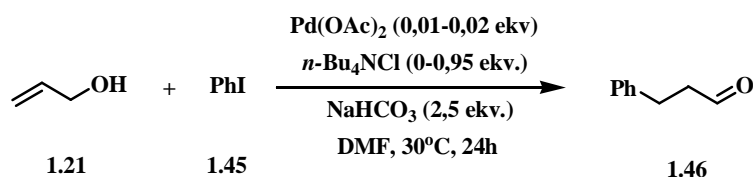
baze, rastvarača, aditiva.<sup>7,8</sup> U nekim slučajevima regioselektivnost dobijenog proizvoda je teško predvideti, što je posledica uticaja više navedenih faktora.

Sa alilnim alkoholima kao supstratima moguće je dobiti četiri proizvoda adicije ako zanemarimo geometrijske izomere (**shema 1.9**). Izomerizacijom dvostruke veze koja se javlja kao posledica reaktivacije hidridopaladijum-halogenida (**shema 1.9** i **1.12**), moguće je dobiti dva alilna alkohola  $\beta$ - i  $\gamma$ -supstituisane, i dva supstituisana karbonilna jedinjenja ( $\alpha$  i  $\beta$ ).<sup>15</sup>

Iz tog razloga biće odvojeno razmatrani uticaj i sternih i elektronskih faktora kao i reakcionih uslova (u prvom redu aditiva) na regiohemijski ishod Heck-ove reakcije sa alilnim alkoholima.

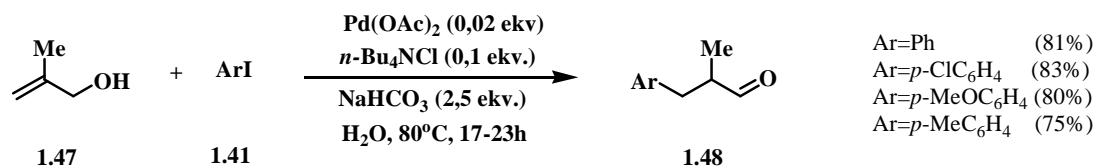
### 1.3.2.1 Adicije na $\gamma$ -ugljenikovom atomu alilnog alkoholnog sistema

Alilni alkoholi pod Jeffery-jevim uslovima reakcije (u prisustvu kvaternernih amonijum soli), **shema 1.14** formiraju proizvode adicije na  $\gamma$ -ugljenikovom atomu. Kuplovanja se mogu izvršiti korišćenjem ekvimolarne količine amonijum-soli u organskom rastvaraču (**shema 1.16**),<sup>29</sup> ili katalitičke količine u vodi (**shema 1.17**),<sup>30</sup> pri čemu nastaju karbonilna jedinjenja **1.46** i **1.48**.



bez Bu<sub>4</sub>NCl, konverzija 0%  
 sa Bu<sub>4</sub>NCl (0,4 ekv.), konverzija 61%, prinos 47%  
 sa Bu<sub>4</sub>NCl (0,95 ekv.), konverzija 100%, prinos 91%

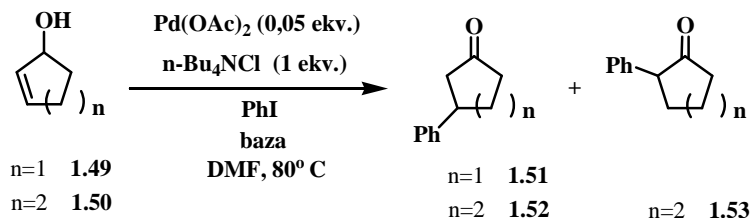
**Shema 1.16**



**Shema 1.17**

U nekim slučajevima arilovanja alilnih alkohola **1.49** i **1.50** sa jodbenzenom katalizovana paladijumom mogu dati smesu  $\alpha$ - i  $\beta$ -supstituisanih karbonila **1.52** i **1.53** (samo iz **1.50**), **shema**

**1.18.**<sup>31</sup> Utvrđeno je da su priroda baze i odnos reagujućih komponenti veoma bitni za optimizaciju reakcije, postizanje visokih prinosa i odnos izomera (**tabela 1.2**).



**Shema 1.18**

**Tabela 1.2: Arilovanje 1.49 i 1.50 katalizovano paladijumom**

Primer	ekv. PhI	ekv. 1.49	ekv. 1.50	baza	prinos (%) 1.51	prinos (%) 1.52 i 1.53	1.52/1.53
<b>1</b>	2	1	1	KOAc	88	56	5/1
<b>2</b>	2 <sup>a</sup>	2	1	Et <sub>3</sub> N	55	40	1/1
<b>3</b>	2 <sup>a</sup>	2	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	27	samo <b>1.52</b>
<b>4</b>	2	1	1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	0	-
<b>5</b>	1	-	2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	0	-
<b>6<sup>b</sup></b>	1	2	2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	52	55	7,5/1
<b>7</b>	2	-	1	KHCO <sub>3</sub>	-	60	samo <b>1.52</b>

<sup>a</sup> u reakciji sa **1.49** korišćen je 1 ekv.

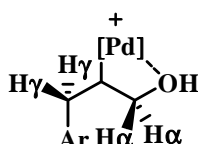
<sup>b</sup> dodato 5 mol % PPh<sub>3</sub>

U reakciji 2-ciklopentenola **1.49** sa jodbenzenom kalijum-acetat se pokazao superiornim, primer **1** u **tabeli 1.2**, u odnosu na kalijum- ili natrijum-karbonat (primeri **3** i **4**), dok je u reakciji u prisustvu trietilamina dobijen arilovani proizvod u nižem prinosu (primer **2**). Dodatak 5 mol% PPh<sub>3</sub> je povećao prinos proizvoda arilovanja u reakciji sa natrijum-karbonatom (primer **6**).



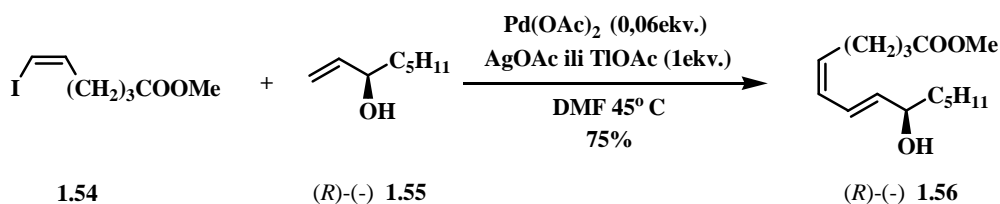
Arilovanjem 2-cikloheksenola **1.50** sa kalijum-acetatom kao bazom postignut je najviši prinos, (primer **1**) ali kao 1:5 smesa  $\alpha$ - i  $\beta$ -supstituisanih karbonila. Upotrebom trietilamina dobijena je smesa izomera u odnosu 1:1 (primer **2**), dok su najbolji rezultati dobijeni korišćenjem kalijum-karbonata ili bikarbonata kao baze (primeri **3** i **7**) pri čemu je izolovan samo jedan izomer **1.52**. Kada je reakcija izvedena u prisustvu natrijum-karbonata na alkoholu **1.50** u odsustvu PPh<sub>3</sub> (primer **5**) proizvod adicije nije izolovan, a njegovim dodatkom dobijena je smesa ketona **1.52** i **1.53** u odnosu 7,5:1 (primer **6**).

U poglavlju **1.3.1** pomenuto je da dodatkom srebrovih ili talijumovih soli nastaju  $\gamma$ -supstituisani alilni alkoholi. Utvrđeno je da se upotrebom ovih soli favorizuje eliminacija protona sa ugljenikovog atoma koji se nalazi u  $\gamma$ -položaju u odnosu na alkoholnu grupu.<sup>1,28</sup> Katjonski organopaladijumov intermedijer je koordiniran sa OH-grupom što sprečava *sin* orijentaciju H $\alpha$  i Pd(II) što je neophodno da bi došlo do  $\beta$ -hidridne eliminacije (slika **1.1**).



**Slika 1.1** Koordinacija katjonskog paladijuma sa OH-grupom

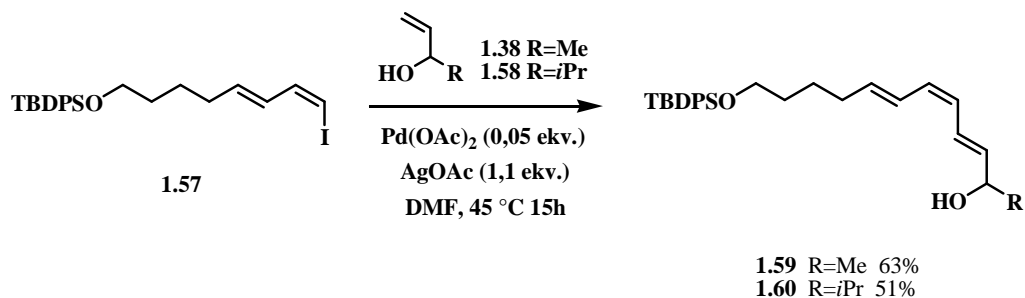
Optički čist alilni alkohol **1.55** podleže Heck-ovoj reakciji bez racemizacije (shema **1.19**) pri čemu nastaje konjugovani dienol **1.56**.<sup>32</sup> Retencija konfiguracije u proizvodu **1.56** potvrđuje da je u paladijum hidridnu eliminaciju uključen vodonik sa  $\gamma$ -C-atoma, slika **1.1**.



**Shema 1.19**

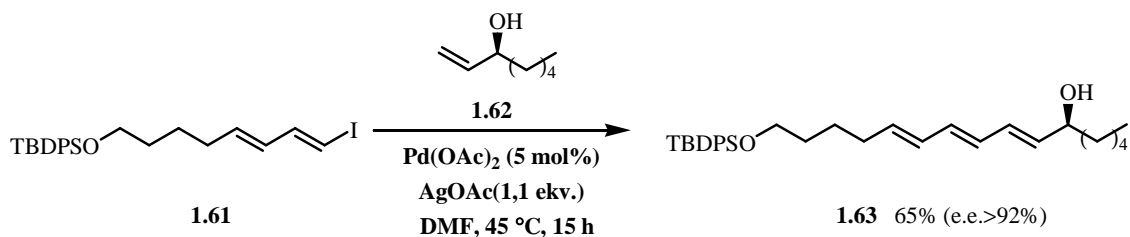
Konjugovani trienoli su prisutni u velikom broju biološki aktivnih prirodnih proizvoda sa antitumorskim, antifungalnim i antibiotskim dejstvom.<sup>33</sup> Pod Jeffery-jevim uslovima u prisustvu AgOAc nezaštićeni alilni alkoholi se kupluju sa 1-jod-1,3-dienima pri čemu nastaju  $\gamma$ -supstituisani alilni alkoholi sa visokom hemo-, regio- i stereoselektivnošću.

Reakcijom diena **1.57** (*Z,E*)/(*E,E*)=93/7 i alilnih alkohola **1.38** (R=Me) i **1.58** (R=*i*Pr) izolovani su odgovarajući trienoli **1.59** i **1.60** u prinosu od 63% i 51%, (*E,Z,E*)/(*E,E,E*) u odnosu 90/10 (**shema 1.20**).<sup>33</sup>



**Shema 1.20**

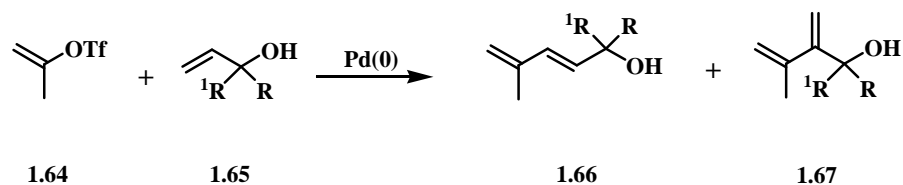
Pod istim uslovima reakcijom (*E,E*)-1-jod-1,3-diena i optički aktivnog alilnog alkohola (*S*)-**1.62** (*e.e.*=99%) sintetisan je trienol u prinosu od 65% čiji je *e.e.*>92%, **shema 1.21**.<sup>33</sup>



**Shema 1.21**

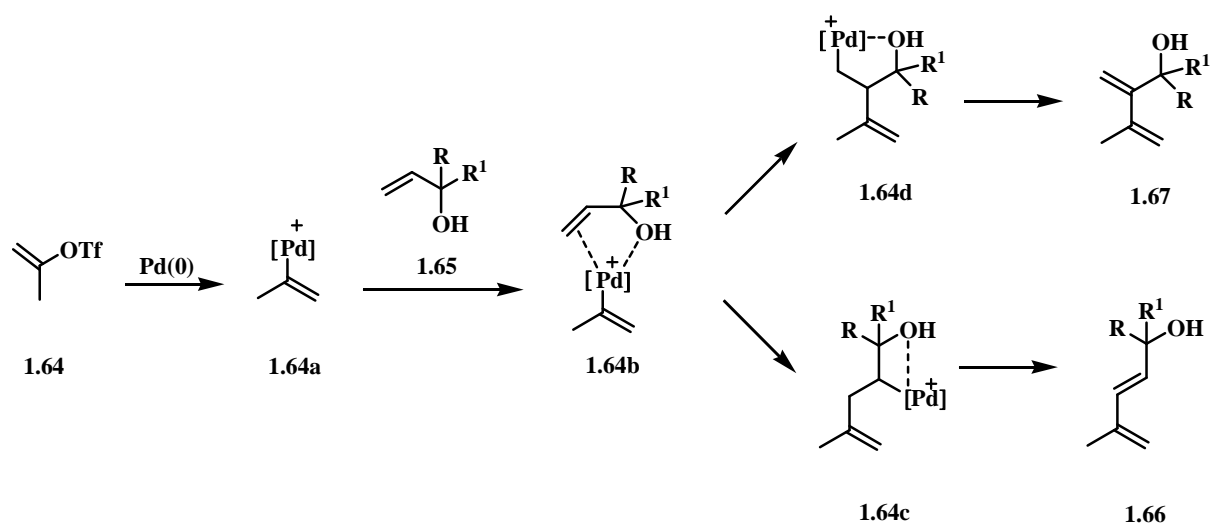
1-Brom-1,3-dieni ne reaguju pod datim uslovima, što ukazuje da su primenjeni reakcioni uslovi hemoselektivni.

Enol-triflati kao supstrati u Heck-ovoj reakciji sa alilnim alkoholima pokazuju sličnu reaktivnost kao vinil-jodidi u prisustvu soli srebra. Cacchi i saradnici su u reakciji triflata **1.64** sa primarnim, sekundarnim i tercijarnim alilnim alkoholima **1.65** dobili konjugovane dienole, kao proizvod adicije na  $\gamma$ -C-atomu alilnog sistema **1.66**, i izomerni dienol **1.67**, (**shema 1.22**),<sup>34</sup> izolovan u tragovima, (**tabela 1.3**).



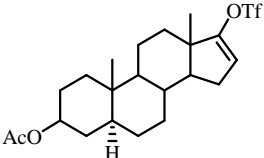
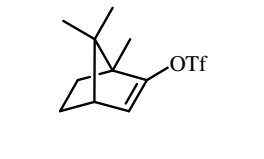
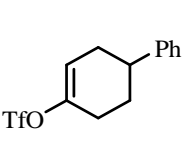
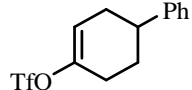
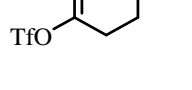
**Shema 1.22**

Sličnost između ovih i rezultata koje je dobio Jeffery, sugerira da vinilovanje alilnih alkohola enol-triflatima ide preko istih intermedijera kao i sa vinil-jodidima u prisustvu srebrnih soli. Po analogiji sa Hallberg-ovim pretpostavkama<sup>35</sup> vinil-paladijum intermedijer **1.64a** se u oba slučaja generiše kao rezultat slabe koordinacione sposobnosti triflatnog anjona<sup>34</sup> ili nepovratnom izmenom jodidnog anjona u prisustvu jona srebra (slika 1.1, shema 1.23). Autori pretpostavljaju da ovaj intermedijer **1.64a** formira neku vrstu  $\pi$ -kompleksa u kome se javlja koordinacija -OH grupe sa katjonskim paladijumom i dvostrukom vezom alilnog sistema **1.64b**. Ova koordinacija kao i prisustvo R i R<sup>1</sup> grupa usmerava inserciju vinil grupe na stereo manje zaštićen C-atom dvostruke veze pri čemu nastaje adukt **1.64c**. Kao što je već prikazano na slici 1.1 zbog koordinacije hidroksilne grupe sa paladijumom u proces PdH eliminacije uključen je H $\gamma$  pri čemu nastaje **1.66**.



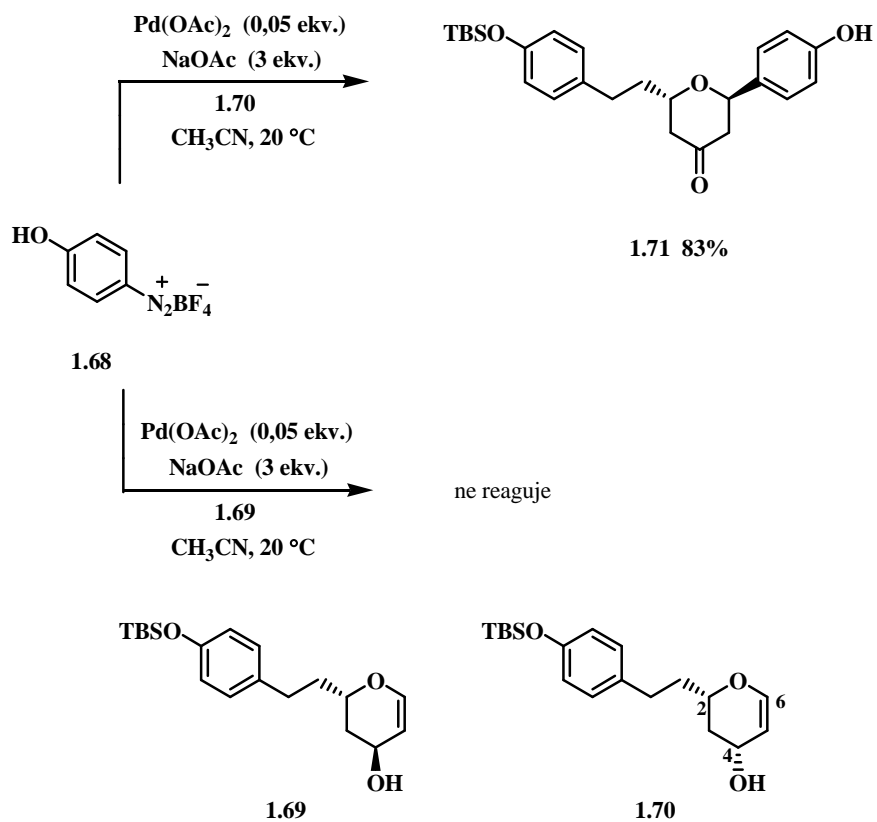
**Shema 1.23**

**Tabela 1.3: Paladijumom katalizovano vinilovanje alilnog alkohola 1.65 sa enol-triflatima<sup>a</sup>**

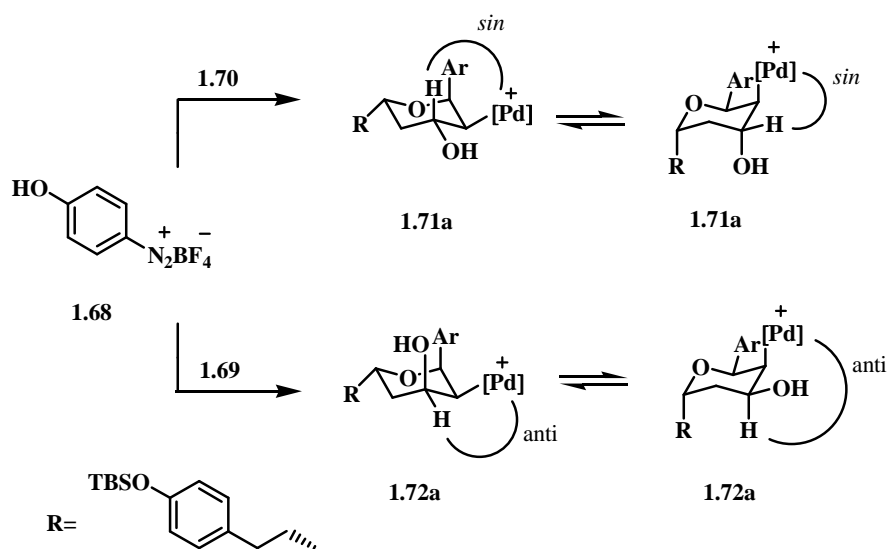
Primer	enol triflat	alilni alkohol 1.65		proizvodi (prinos %)	
		R	R <sup>1</sup>	1.66	1.67
1		H	H	72	u tragu
2		H	CH <sub>3</sub>	75	u tragu
3		H	CH <sub>3</sub>	68	9
4		H	CH <sub>3</sub>	75	10
5		H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	59	4
6		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	69	0 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 ekv.), P(*o*-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)<sub>3</sub>, (0,06 ekv.), Et<sub>3</sub>N (2 ekv.), DMF, 60 °C, 3 h. <sup>b</sup> umesto Et<sub>3</sub>N korišćen je K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

Pored najčešće korišćenih halogenida ili triflata, primenu kao elektrofilu našle su i diazonijum soli. U Heck-ovoj reakciji fenildiazonijum-soli i cikličnog alilnog alkohola **1.70** dobijen je samo jedan proizvod, *trans*-piranon **1.71**.<sup>36</sup> Dakle, fenilovanjem *cis*-dihidropirana **1.70** u prisustvu katalitičke količine Pd(OAc)<sub>2</sub> i NaOAc kao baze, bez prisustva liganda dobijen je *trans*-derivat tetrahidropiranona **1.71** u dobrom prinosu i sa visokom diastereoselektivnošću. *Trans*-dihidropiran **1.69** pod istim uslovima ne reaguje (**shema 1.24**). Kako autori navode ovo se može pripisati uticaju supstituenta na C(2) atomu na stereohemijski ishod reakcije, koji usmerava aril-paladijumov kompleks sa suprotne strane dvostruke veze C(5)-C(6). Nakon insercije aril-paladijum intermedijera na dvostruku vezu, katalitički ciklus u slučaju *trans*-dihidropirana (**1.69**) je zaustavljen zbog nemogućnosti *sin*-β-hidridne eliminacije (**shema 1.25**).



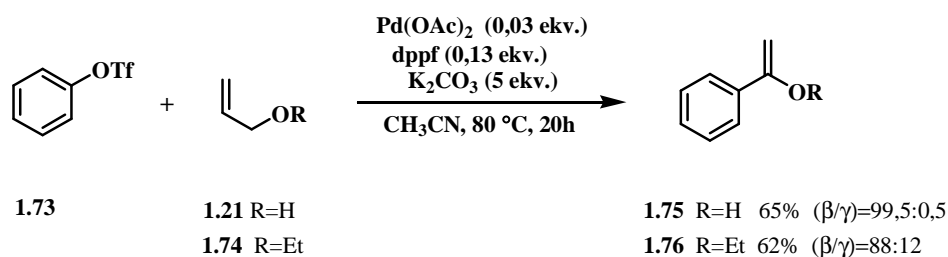
Shema 1.24



Shema 1.25

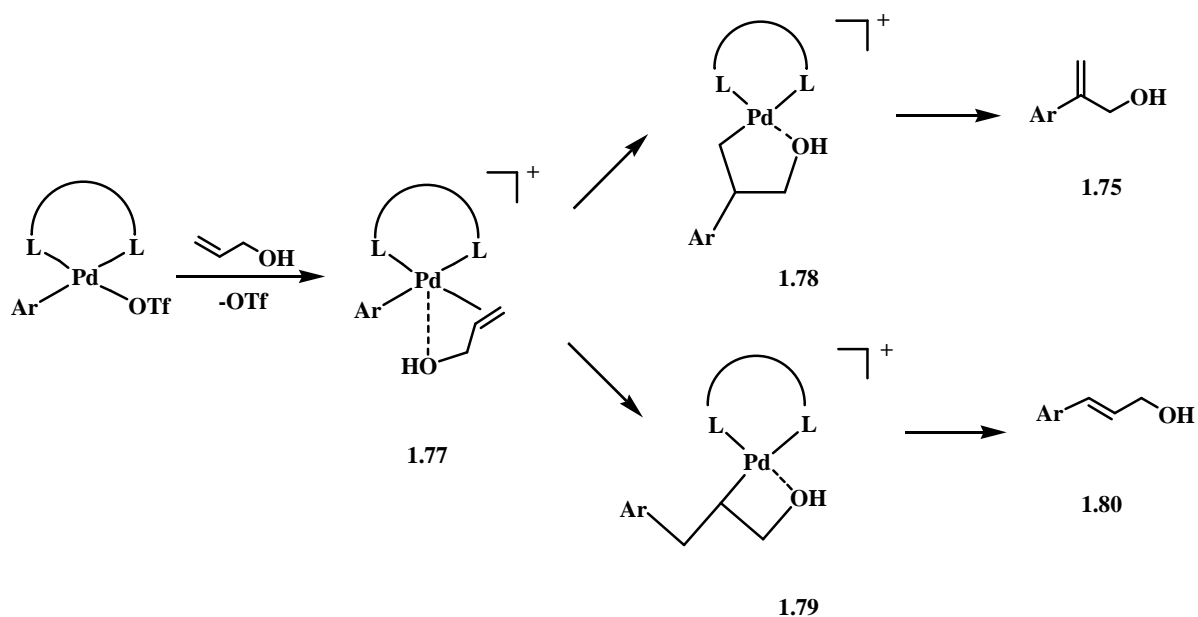
### 1.3.2.2 Adicije na $\beta$ -ugljenikovom atomu alilnog alkoholnog sistema

Reakcionim uslovima koji favorizuju koordinaciju i inserciju preko katjonskog kompleksa postignuta je visoka regioselektivnost u Heck-ovoj reakciji (nastaje proizvod napada na  $\beta$ -ugljenikov atom, **poglavlje 1.1.1**). Cabri i saradnici su koristili bidentatne ligande kako bi postigli visoku selektivnost tokom arilovanja acikličnih olefina sa elektron-donorskim grupama.<sup>37</sup> U reakciji alilnih alkohola sa feniltriflatima u prisustvu dppf postignuta je selektivnost  $\beta/\gamma=99,5:0,5$ . Pod istim uslovima, regiohemijski ishod arilovanja alil-etil-etra je lošiji  $\beta/\gamma=88:12$ , i sličan funkcionalizaciji alkena bez heteroatoma (za 4-metil penten  $\beta/\gamma=86:14$ ), **shema 1.26**.<sup>38</sup>



Shema 1.26

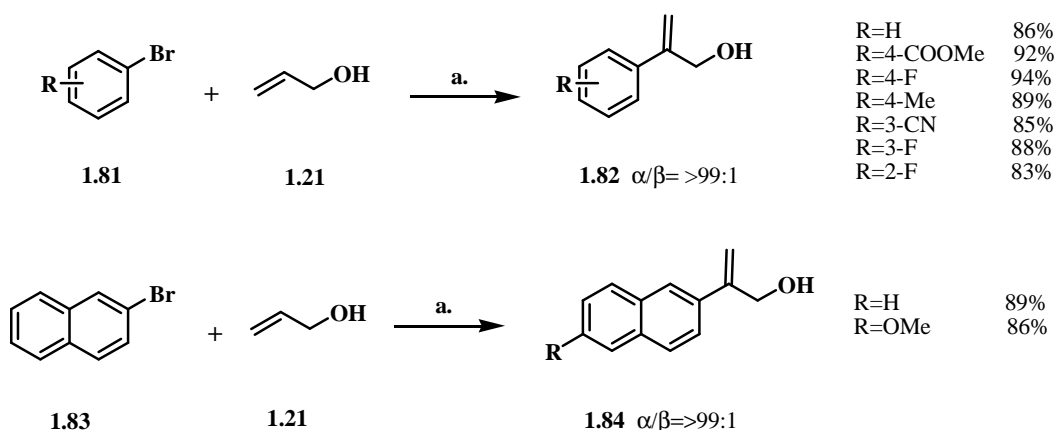
Visoka selektivnost u reakciji aril-triflata sa alilnim alkoholom **1.21** u prisustvu bidentatnih liganada (kao što je dppf) može se objasniti preko pentakoordiniranog kompleksa.<sup>38</sup> Rezultati iz literature sugerišu da je u nekim slučajevima moguće izolovati i okarakterisati ovakve komplekse samo u prisustvu jakih elektron-donorskih liganada.<sup>39</sup> Koordinacijom -OH grupe i dvostruke veze iz alilnog alkohola nastaje pentakoordinirani  $\pi$ -kompleks paladijuma **1.77**. Kako autori navode iz ovog  $\pi$ -kompleksa nastaje petočlani  $\sigma$ -kompleks **1.78** pri čemu dolazi do vezivanja aril-grupe za  $\beta$ -ugljenikov atom (**shema 1.27**). Kada se u molekul aril-triflata uvede elektron-donorski supstituent postiže se lošija regioselektivnost pod istim reakcionim uslovima, što ide u prilog helatnoj kontroli insercije.<sup>38,40</sup>



**Shema 1.27**

Nedostatak selektivnosti alil-etil-etra ukazuje da u koraku koji određuje regiohemijski ishod alkoholni kiseonik podleže jačoj koordinaciji nego etarski.<sup>41</sup>

Odlična regioselektivnost je postignuta izvođenjem reakcije u jonskim tečnostima. Umesto tradicionalno korišćenih rastvarača kao što su CH<sub>3</sub>CN, DMF, DMSO reakcija se izvodi u 1-butil-3-metilimidazolijum-tetrafluorboratu. Iako je reakcija izvedena bez prisustva srebrnih soli, elektrostatičke interakcije u jonskom medijumu u potpunosti favorizuju nastajanje katjenskog kompleksa iz dva neutralna prekursora. Arilovanjem alilnog alkohola **1.21**, sa Pd-dppp kao katalitičkim sistemom dobijeni su β-arilovani nezasićeni alkoholi, **shema 1.28**.<sup>17</sup> Reakcija je izvedena sa različitim aril- (**1.81**) i naftil-bromidima (**1.83**).

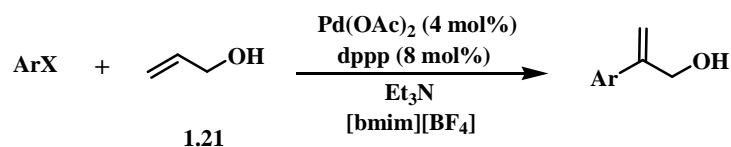


Uslovi: a. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,04 ekv.), dppp (0,08 ekv.), [bmim][BF<sub>4</sub>]/DMSO=1/ 1, Et<sub>3</sub>N, 115 °C, 36h

### Shema 1.28

Kako autori pretpostavljaju razlog zbog čega su jonske tečnosti tako efikasne u β-arilovanju jeste nastajanje katjonskog Pd(II)-intermedijera, (**shema 1.3**). Na ovaj način se izbegava upotreba skupih i toksičnih srebrovih ili talijumovih soli kao i aril-triflata. Disocijacija halogenidnog jona u Pd(II)-intermedijeru (**1.3, shema 1.3**) olakšana je u jonskom medijumu. Ovo su potvrdili Amatore i Jutand koji su u svojim proučavanjima pokazali da povećanje jonske jačine favorizuje β-arilovanje.<sup>42,43</sup>

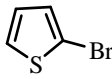
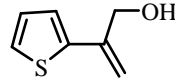
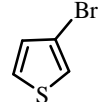
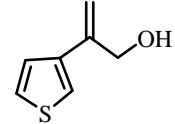
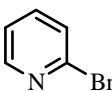
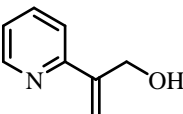
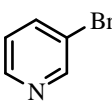
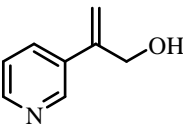
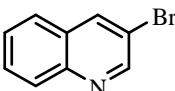
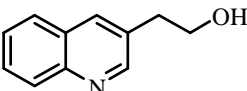
Upotrebom katalitičkog sistema Pd-dppp u imidazolijumskim jonskim tečnostima u reakciji Heck-ovog arilovanja alilnog alkohola **1.21** sa heteroaril-halogenidima<sup>18</sup> dobijeni su β-supstituisani alkoholni derivati, **shema 1.29**. U svim primerima proizvodi su izolovani sa odličnom regioselektivnošću β/γ = >99:1 i u visokom prinosu (**tabela 1.4**).



### Shema 1.29



**Tabela 1.4: Kuplovanje alilnog alkohola 1.21 sa heteroaril-halogenidima<sup>a,b</sup>**

Primer	ArX	proizvod	prinos (%)
1			93
2			89
3			86
4			82
5			95

<sup>a</sup> Uslovi reakcije: Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mol%), dppp (8 mol%), [bmim][BF<sub>4</sub>], Et<sub>3</sub>N, 125 °C, 30 h

<sup>b</sup> Svi proizvodi su dobijeni sa regioselektivnošću β:γ = >99/1

## ***1.4 Intramolekulska Heck-ova reakcija alilnih alkohola***

Nezasićeni halogen-hidrini (vinil- ili aril-) sa alil-alkoholnim ostatkom u bočnom nizu, poslužili su kao supstrati u intramolekularnoj Heck-ovoj reakciji, čime je omogućeno dobijanje karbocikličnih i heterocikličnih prstenova različite veličine, kao i policikličnih kondenzovanih, premošćenih i spiro jedinjenja.<sup>1</sup> Uslovi za izvođenje reakcije su blagi, skoro neutralni a stepen tolerancije na prisustvo funkcionalnih grupa visok. U intramolekularnoj reakciji katalizovanoj paladijumom, strukturno različiti alilni alkoholi mogu da podlegnu *egzo*- i *endo*-ciklizaciji dajući pri tome karbonilna jedinjenja ili nazasićene alkohole (**shema 1.10 i 1.11**). Regioselektivnost intramolekulske Heck-ove reakcije proučavao je Gaudin,<sup>44</sup> a rezultati njegovih istraživanja su prikazani u **tabeli 1.5**:

Gaudin je na osnovu proizvoda ciklizacije koje je dobio (što je u skladu sa Baldwin-ovim pravilima)<sup>9</sup> utvrdio da se radije vrše:

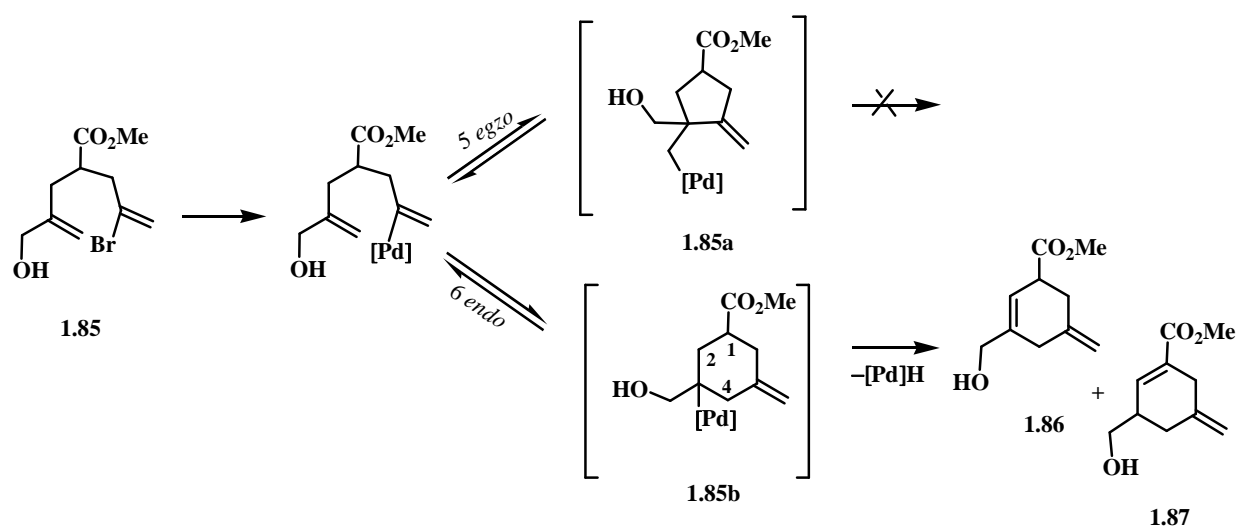
- a) 5-*endo* nego 4-*egzo* (primer **8**);
- b) 5-*egzo* nego 6-*endo* (primeri **1,2 i 7**);
- c) 6-*egzo* nego 7-*endo* procesi ciklizacije (primeri **4,5 i 6**).

Tabela 1.5: Egzo- i endo-ciklizacije

Primer	supstrat <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub> (mol%)	ciklizacioni proizvod	prinos (%)
1		5/15		60
2		5/20		83
3		6/25		93
4		10/60		52
5		3/12		74
6		6/25		62
7		10/40		86
8		10/40		52

<sup>a</sup> E=COOMe

Iako je 5-*egzo*-ciklizacioni proces favorizovan u odnosu na 6-*endo*, u primeru **3** nastaje proizvod kao rezultat 6-*endo*-ciklizacije. Ovo je najverovatnije uzrokovano nedostatkom  $\beta$ -vodonika u organopaladijumovom intermedijeru **1.85a** koji je neophodan u procesu eliminacije, shema **1.30**. U intermedijeru **1.85b** teško je predvideti smer ove eliminacije koja je moguća sa C(2), C(4) ili iz hidroksimetil-grupe. Pored ciklizacionog proizvoda **1.86** dobija se i proizvod **1.87** kao rezultat migracije dvostruke veze.

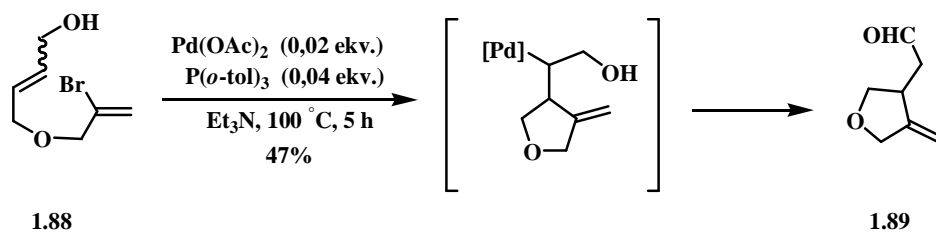


Shema 1.30

Položaj alil-alkoholne grupe bez obzira da li je deo prstena ili se nalazi u bočnom ostatku, nema uticaja na tok reakcije koji je kontrolisan Baldwin-ovim pravilima (poglavlje 1.1.2, shema 1.5). Dakle, na regiohemijski ishod u intramolekularnoj Heck-ovoj reakciji najviše utiče veličina prstena koji se zatvara ciklizacijom ali i struktura alilnog alkohola.

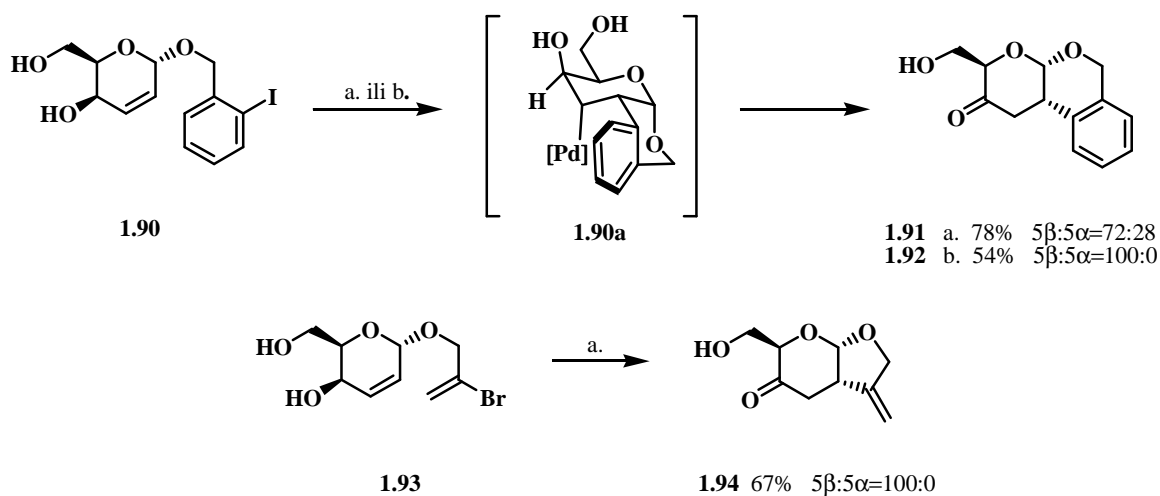
#### 1.4.1 Regioselektivno nastajanje proizvoda *egzo*-ciklizacijom

Prvu intramolekulsku reakciju alilnih alkohola katalizovanu paladijumom objavili su Heck i saradnici 1983. godine. Mešoviti etar, 2-bromalil-4-hidroksi-2-butenil-etar **1.88** (u obliku smese *Z* i *E* izomera) konvertovan je u prisustvu katalizatora paladijum-acetata / tri *o*-tolilfosfina u petočlani ciklični aldehid **1.89** u prinosu od 47% (shema 1.31).<sup>45</sup> Oksidativna adicija paladijuma praćena je *egzo*-ciklizacijom, uz zatvaranje tetrahidrofuranskog prstena.



**Shema 1.31**

Za proučavanje regioselektivnosti, kao polazna jedinjenja poslužili su heks-2-en-piranozidi sa  $\alpha$ -glikozidnom vezom, koji u aglukonskom delu sadrže aril- odnosno vinil-halogenidnu strukturu, jedinjenja **1.90** i **1.93**. Pod standardnim uslovima za izvođenje Heckove reakcije iz ovih jedinjenja dobijeni su *cis*-kondenzovani pirano- odnosno furo-[2,3-*b*]pirani, **1.91**, **1.92** i **1.94**, kao proizvodi 6-*egzo* odnosno 5-*egzo*-ciklizacije (**shema 1.32**).<sup>46</sup>



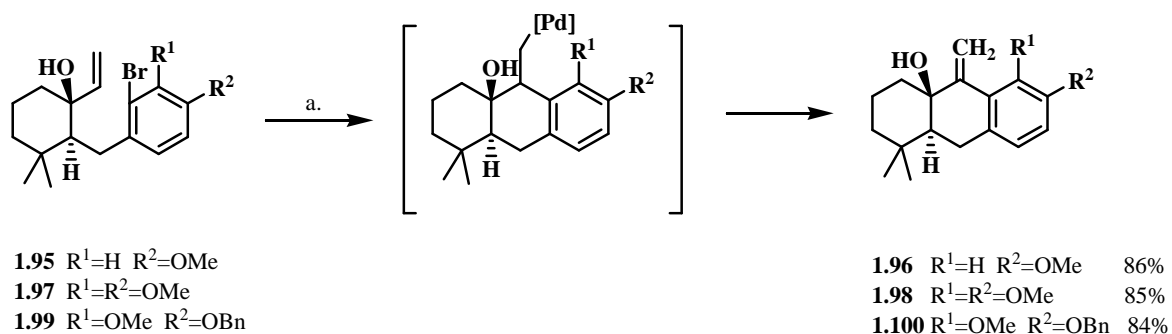
Uslovi: a.  $\text{Pd(OAc)}_2$  (0,05 ekv.),  $\text{PPh}_3$  (0,2 ekv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 ekv.), MeCN, refluks  
 b.  $\text{Pd(OAc)}_2$  (0,05 ekv.),  $\text{PPh}_3$  (0,2 ekv.),  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (1,1 ekv.), MeCN, refluks

**Shema 1.32**

Autori navode da je konfiguracija hidroksilne grupe u položaju 4 kod šećera ograničavajući uslov za ciklizaciju, odnosno da samo 1,4-*trans*-disupstituisani piranozidi ciklizuju. Jedino tako moguće je ostvariti *sin*-eliminaciju  $\beta$ -vodonika kod organopaladijumovog intermedijera **1.90a**. U prisustvu  $\text{Et}_3\text{N}$  proizvod ciklizacije dobijen je kao smesa diastereoizomera

(jedinjenje **1.91**, 5 $\beta$ :5 $\alpha$ =72:28) što je posledica bazno indukovane epimerizacije u položaju 5 šećernog dela molekula. Korišćenjem srebro-karbonata kao baze dobijen je samo jedan diastereoizomer.

Niz prirodnih proizvoda terpeneske strukture sintetisan je primenom reakcije intramolekuskog kuplovanja katalizovanog paladijumom na polaznim jedinjenjima koja sadrže alil-alkoholnu komponentu pogodno orijentisanu u odnosu na dvostuku vezu vinilnog-halogenida. Sinteza ključnog tetrahidroantracenskog intermedijera linearnog diterpena umbrozona i njemu sličnih jedinjenja ostvarena je 6-*egzo*-ciklizacijom.<sup>47</sup> Najbolji prinos tricikličnog proizvoda dobijen je po Shengming Ma-ovoj metodi u kojoj je korišćeno 0,1 ekv. Pd(OAc)<sub>2</sub> i 0,4 ekv. PPh<sub>3</sub>.<sup>48</sup> Promena supstituenata na ciklizacionom prekursoru (**shema 1.33**) ima mali uticaj na prinos proizvoda (84-86%).

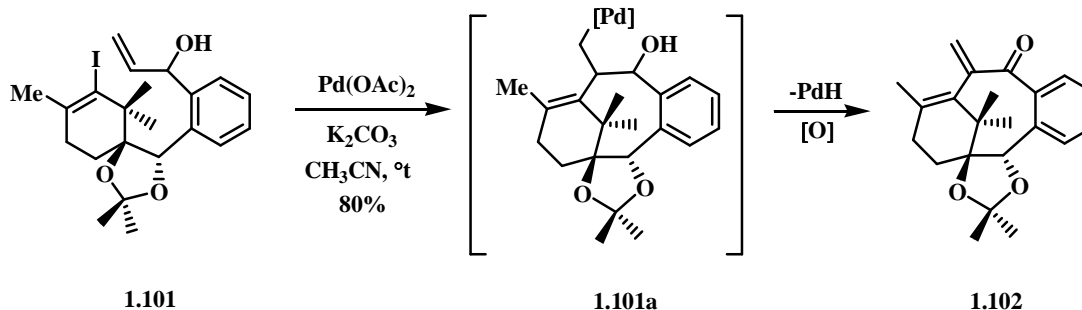


Uslovi: a. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 ekv.), PPh<sub>3</sub> (0,4 ekv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 ekv.), CH<sub>3</sub>CN, refluks, 48 h

### Shema 1.33

Tetraciklična stuktura taksola je još početkom 1990-ih predstavljala izazov u sintezi prirodnih proizvoda zbog svoje citotoksične aktivnosti. U cilju ispitivanja odnosa strukture i aktivnosti Danishefsky i saradnici su sintetisali nekoliko različitih derivata proučavajući mogućnosti za zatvaranje osmočlanog prstena. Za razliku od totalne sinteze taksola u kojoj je korišćen enol-triflat kao ciklizacioni prekursor (**shema 1.8**), u preliminarnim istraživanjima je nastajanje ovog prstena ostvareno intramolekulskom Heck-ovom reakcijom vinil-jodida na dvostruku vezu sekundarnog alil-alkohola **1.101** (**shema 1.34**).<sup>12</sup> Reakcija je regioselektivna; stvaranje nove C-C veze je ostvareno adicijom cikličnog vinil-jodida na  $\beta$ -ugljenikov atom alil-alkoholnog sistema, što odgovara 8-*egzo* ciklizaciji (**shema 1.11**). Eliminacijom PdH iz **1.101a**

dobijena je egzociklična dvostruka veza. Reakcija je praćena oksidacijom sekundarnog alkohola u prisustvu Pd(II)-soli pri čemu nastaje **1.102**.<sup>49</sup>

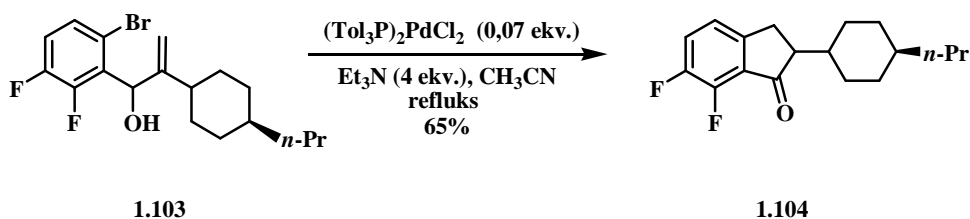


**Shema 1.34**

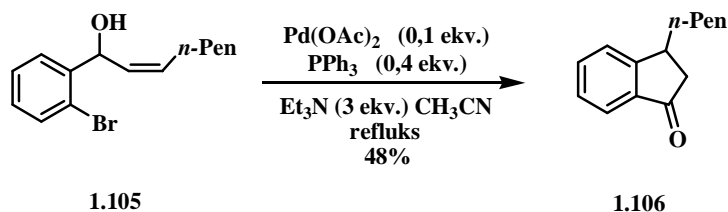
### ***1.4.2 Regioselektivno nastajanje proizvoda endo-ciklizacijom***

Iako su brojniji primeri gde se ciklizacija intramolekulskom Heck-ovom reakcijom vrši na *egzo*-način, *endo*-ciklizacioni proizvodi su prisutni u sintezi karbocikličnih i heterocikličnih prstenova.<sup>1</sup> Prema Baldwinovim pravilima<sup>9</sup> 5-*endo*-ciklizacije su nepovoljne, mada su proizvodi ovih reakcija dominantni u odnosu na 4-*egzo*-ciklizacione proizvode. Generalno, lakoća zatvaranja petočlanog prstena u odnosu na četvoročlani sa kinetičkog i termodinamičkog aspekta je veća što važi za sve metode uključujući i Heck-ovu reakciju. Uzimajući u obzir faktor verovatnoće ili rastojanja i faktor napona koji je za petočlani prsten znatno manji, razlika u lakoći zatvaranja i sintetičkoj stabilnosti petočlanog u odnosu na četvoročlani prsten je velika.

Sekundarni alilni alkohol **1.103** sa terminalnom dvostrukom vezom 5-*endo*-ciklizacijom daje indanon **1.104** u prinosu od 65%. Ova jedinjenja su našla primenu u sintezi novih materijala za LCD-TV, **shema 1.35**.<sup>50</sup> Interesantno je da pozicija supstituenata na dvostrukoj vezi alilnog alkohola ima uticaja na prinos 5-*endo*-ciklizacionih proizvoda.<sup>1</sup> Prisustvo supstituenta na terminalnom C atomu dvostruke veze jedinjenja koje prikazano u **tabeli 1.5**, primer **8** (*E* izomer) 5-*endo*-ciklizacijom daje proizvod u umerenom prinosu od 52%. *Z*-izomer istog jedinjenja daje 48% ciklizacionog proizvoda **1.106**, **shema 1.36**.

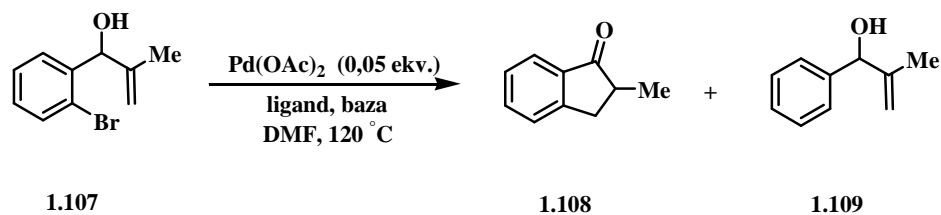


**Shema 1.35**



**Shema 1.36**

Muzart i saradnici su proučavali ciklizacije na prohiralnom aril-halogenidnom supstratu koji u *orto*-položaju ima sekundarnu alil-alkoholnu grupu kao deo bočnog niza (jedinjenje **1.107**). Prvi eksperimenti su izvedeni u DMF-u na 120 °C, sa Pd(OAc)<sub>2</sub> kao katalizatorom, NaHCO<sub>3</sub> kao bazom i u prisustvu katalitičke količine cinhonina ili (+) *endo*-2-hidroksi-*endo*-3-aminobornana (shema 1.37 i tabela 1.6). Očekivani keton **1.108** dobijen je 5-*endo*-ciklizacijom u visokom prinosu ali kao racemat. Uticaj različitih liganada i baza na reaktivnost **1.107** prikazani su u tabeli 1.6.



**Shema 1.37**

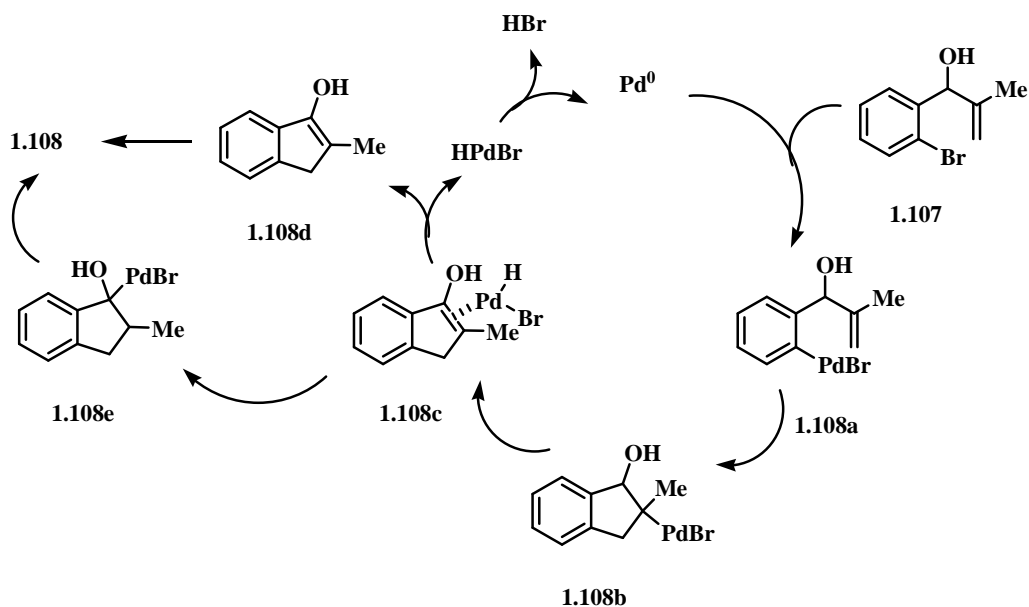


**Tabela 1.6: Uticaj liganada i baza na reaktivnost supstrata 1.107**

Primer	ligand (10 mol %)	baza (1,1 ekv.)	prinos (%) 1.108/1.109
1	cinhonin	NaHCO <sub>3</sub>	97/0
2	HNBOH <sup>a</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	87/0
3	( <i>R</i> )-BINAP	NaHCO <sub>3</sub>	37/53
4	PPh <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	80/0
5	/	NaHCO <sub>3</sub>	86/0
6 <sup>b</sup>	PPh <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	56/32
7	cinhonin	Et <sub>3</sub> N	83/0
8	cinhonin	Cy <sub>2</sub> NMe	12/0
9	cinhonin <sup>c</sup>	Cy <sub>2</sub> NMe	30/0

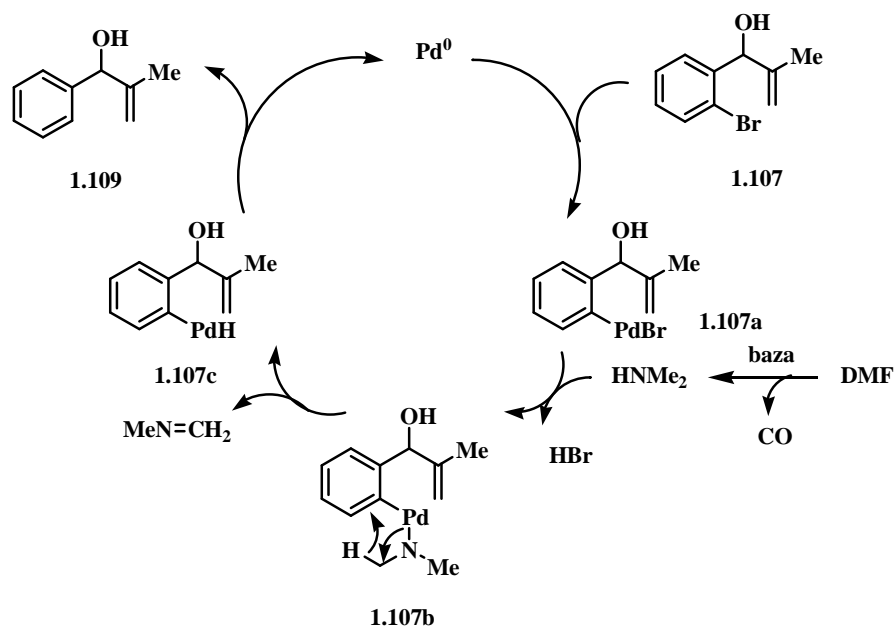
<sup>a</sup> HNBOH: (+) *endo*-2-hidroksi-*endo*-3-aminobornan <sup>b</sup> Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> kao kat. <sup>c</sup> 1,2 ekv.

Koristeći (*R*)-BINAP kao ligand nastaje smesa proizvoda **1.108** i **1.109** (primer 3). U prisustvu Pd(OAc)<sub>2</sub> kao katalizatora, keton **1.108** je selektivno dobijen čak i u odsustvu PPh<sub>3</sub> (primeri 4 i 5). Kada se kao izvor paladijuma koristi Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> nastaje smesa proizvoda, (primer 6). Za razliku od Et<sub>3</sub>N, kada se kao baza upotrebi *N,N*-dicikloheksilmetilamin (Cy<sub>2</sub>NMe) smanjuje se efikasnost reakcije što vodi lošoj konverziji (primeri 8 i 9). Rezultati predstavljeni u tabeli 1.6, ukazuju da su cinhonin kao ligand i NaHCO<sub>3</sub> kao baza najefikasniji u sintezi ketona **1.108** (primer 1). Autori pretpostavljaju da cinhonin kao *N,O*- ili *N,N*- bidentatni ligand učestvuje u stabilizaciji paladijumovog kompleksa.<sup>51,52</sup> Keton **1.108** dobija se u racemskom obliku čak i u prisustvu hiralnog aminoalkohola kao liganda ( primer 2 u tabeli 5). Ova racemizacija je posledica ne samo energičnih reakcionih uslova, prisustva baze i visoke temperature već i prirode intermedijera u Heck-ovom katalitičkom ciklusu (nastaje keto-enolni intermedijer), shema 1.38.



Shema 1.38

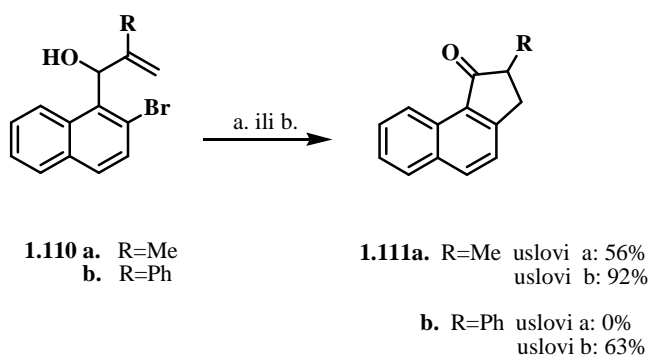
Proizvod **1.109** nastaje hidrogenolizom veze C-Br u aril-bromidu. U prisustvu neorganske baze (primeri **3** i **6**) hidrogenoliza je uzrokovana nastankom dimetilamina iz DMF-a koji reaguje sa organopaladijumovim intermedijerom kao što je predstavljeno u shemi 1.39.



Shema 1.39

Intermedijer **1.107a** koji je nastao insercijom Pd(0) u Ar-Br vezu reaguje sa dimetilaminom pri čemu nastaje intermedijer **1.107b** koji podleže eliminaciji  $\beta$ -H. Reduktivnom eliminacijom Pd(0) iz ArPdH kompleksa nastaje **1.109**.

Značajno ubrzanje inter- i intramolekulske Heck-ove reakcije ostvareno je primenom mikrotalasa, umesto konvencionalnog zagrevanja.<sup>53</sup> Reakcije koje pod standardnim uslovima traju više časova, pod dejstvom mikrotalasnog zračenja završavaju se za nekoliko minuta, a proizvodi se obično dobijaju u višim prinosima. Intramolekulska Heck-ova reakcija naftalenskih derivata je izvedena pod termičkim uslovima koji su dali najbolje rezultate u sintezi cikličnog ketona **1.108** (tabela 6, primer 1, upotrebom cinhonina kao liganda i NaHCO<sub>3</sub> kao baze) i mikrotalasnim. Nekompletna konverzija i umeren prinos ketona su karakteristični za supstrat sa metil-supstuentom pod termičkim uslovima, dok keton sa fenil-supstuentom nije izolovan. Pod mikrotalasnim uslovima rezultati su znatno bolji čak i za keton **1.111b** koji je dobijen u prinosu od 63 % (shema 1.40).

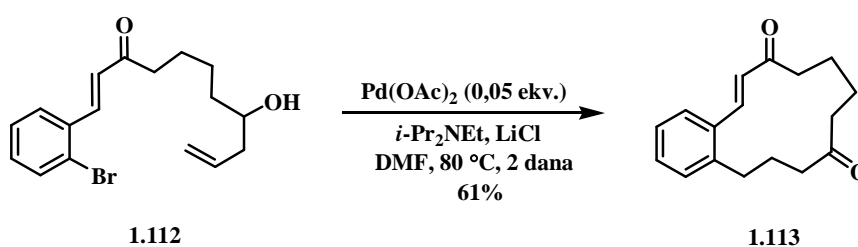


Uslovi: a. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05 ekv.), cinhonin (0,1 ekv.), NaHCO<sub>3</sub> (1,1 ekv.), DMF, 120°C, 20 h.  
b. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05 ekv.), cinhonin (0,1 ekv.), NaHCO<sub>3</sub> (1,1 ekv.), DMF, 100°C, mikrotalasi: 300 W, 0,5 h.

#### Shema 1.40

Prema Baldwin-ovim pravilima 6-*endo*-ciklizacioni procesi nisu favorizovani (5-*egzo* je povoljniji od 6-*endo*). U zavisnosti od strukture supstrata, tj. položaja dvostruke veze alilnog alkoholnog sistema može se desiti da zatvaranje prstena bude ostvareno baš 6-*endo*-ciklizacijom. Neke od takvih sistema je proučavao Gaudin tabela 5, primer 3.<sup>44</sup> Formiranje proizvoda **1.86** i **1.87** može se objasniti nedostatkom  $\beta$ -vodonika u organopaladijumovom intermedijeru koji je neophodan za eliminaciju HPdX što je prikazano u shemi **1.30**.

Intramolekulskom Heck-ovom reakcijom sintetisani su prstenovi različite veličine: mali, srednji i veliki što je pomenuto u **poglavlju 1.4**. Generalno zatvaranje prstenova sa više od 12 atoma je i pored malog faktora verovatnoće (zbog dužine niza) olakšano jer se smanjuje ukupni napon u prstenu, naročito transanularni. Duker i Grundt su sintetisali 13-člani prsten *endo*-ciklizacijom iz aril-halogenidnog supstrata koji u *orto*-položaju ima ostatak sa sekundarnom homoalil-alkoholnom grupom **1.112**. Kako autori sugerišu za uspešnost ove ciklizacije je bitno razblaženje (4 mmol/L), tako da je 13-*endo*-ciklizacioni proizvod **1.113** dobijen u prinosu od 61% (**shema 1.41**).<sup>54</sup>



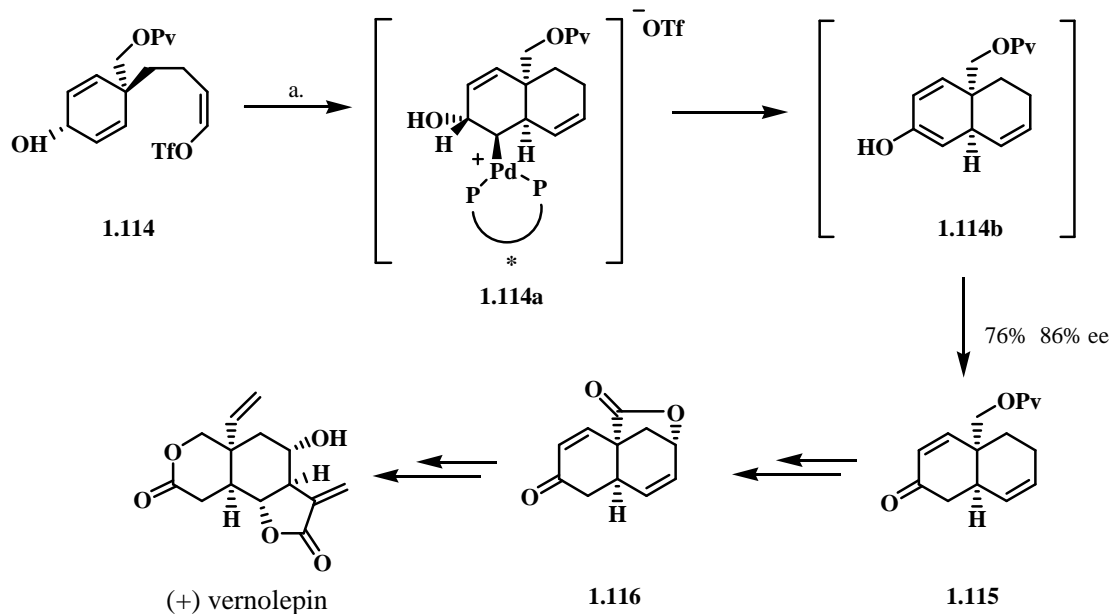
**Shema 1.41**

### 1.5 Stereoselektivna Heck-ova reakcija alilnih alkohola

Prvi primeri asimetrične Heck-ove reakcije ostvareni su na intramolekulskom planu.<sup>55</sup> Kako su Shibasaki i Overman u svojim studijama pokazali u zavisnosti od supstrata i katalitičkog sistema intramolekulska Heck-ova reakcija može biti enantioselektivna i/ili diastereoselektivna pri čemu najčešće nastaju tercijski ili kvaterni stereocentri.<sup>10,11</sup> Relativno dobra enantioselektivnost ostvarena je i na alil-alkoholnim supstratima.

Tako je iz cikloheksadienskog prekursora **1.114** ostvarena sinteza bicikličnog intermedijera **1.115** koji je daljim transformacijama preveden u ključni intermedijer **1.116** u sintezi citotoksičnog prirodnog proizvoda (+)-vernolepina, **shema 1.42**.<sup>56</sup> Asimetričnom Heck-ovom reakcijom Shibasaki i saradnici su adicijom prohiralnog vinil-triflata na dvostruku vezu cikličnog alil-alkohola **1.114** i to 6-*egzo*-ciklizacijom dobili biciklični enon **1.115** sa 86% *e.e.* u prinosu od 76%. Proučavanjem različitih hiralnih fosfinskih liganada, najbolja enantioselektivnost je postignuta korišćenjem (*R*)-BINAP u 1,2-dihloretanu kao rastvaraču. Kao izvor paladijuma koristili su Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, dok je *tert*-butanol korišćen kao aditiv čime je izbegnuto nastajanje sporednih proizvoda, a ciklizacioni proizvod izolovan u najboljem prinosu.<sup>56</sup> Oksidativnom adicijom hiralnog paladijumovog katalizatora na vinil-triflat i enantioselektivnom insercijom alkenil-paladijum-intermedijera na dvostruku vezu alil-alkohola nastaje intermedijer

**1.114a.** *Sin*- $\beta$ -hidridnom eliminacijom nastaje enol **1.114b** iz koga je tautomerijom dobijen keton **1.115**.



Uslovi: a. Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (0,09 ekv.), (R)-BINAP (0,1 ekv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ekv.), *t*-BuOH (11 ekv.), DCE, 60 °C.

**Shema 1.42**

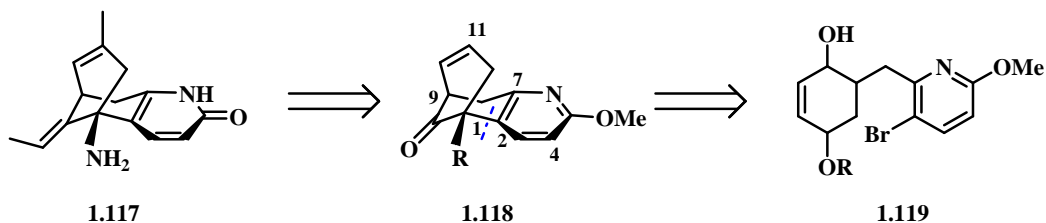
## 1.6 Primena Heck-ove reakcije alilnih alkohola u sintezi kompleksnih organskih molekula

Heck-ova reakcija na alilnim alkoholima kao supstratima našla je primenu u sintezi složenih policikličnih jedinjenja koja predstavljaju skelet prirodnih proizvoda kao i biološki aktivnih jedinjenja.

Hiperzin A **1.117** je inhibitor enzima acetiholinesteraze, a poznat je po svojoj primeni u kineskoj narodnoj medicini za tretiranje obolelih od Alchajmerove bolesti. U USA je u fazi kliničkih ispitivanja.

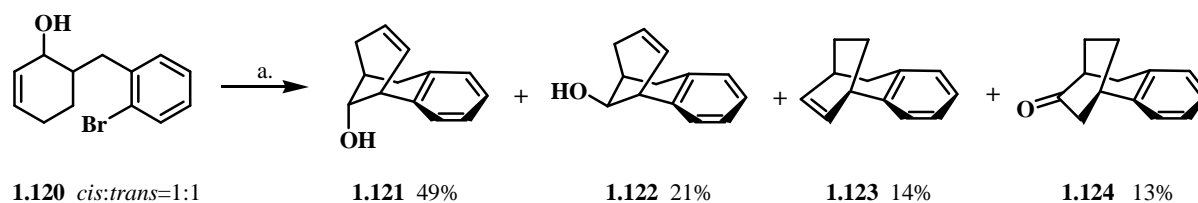
Mann i saradnici su sintezu tricikličnog skeleta hiperzina A izveli na gramskoj skali a sinteza ključnog intermedijera zasnovana je na intramolekulskoj Heck-ovoj reakciji. Kao što je prikazano retrosintetičkom analizom **shema 1.43**<sup>57</sup> formiranje veze između C(1) i C(2) atoma

može se ostvariti 6-egzo-ciklizacijom heteroaril-halogenida na cikloheksensku dvostruku vezu alil-alkoholnog derivata, **1.119**.



**Shema 1.43**

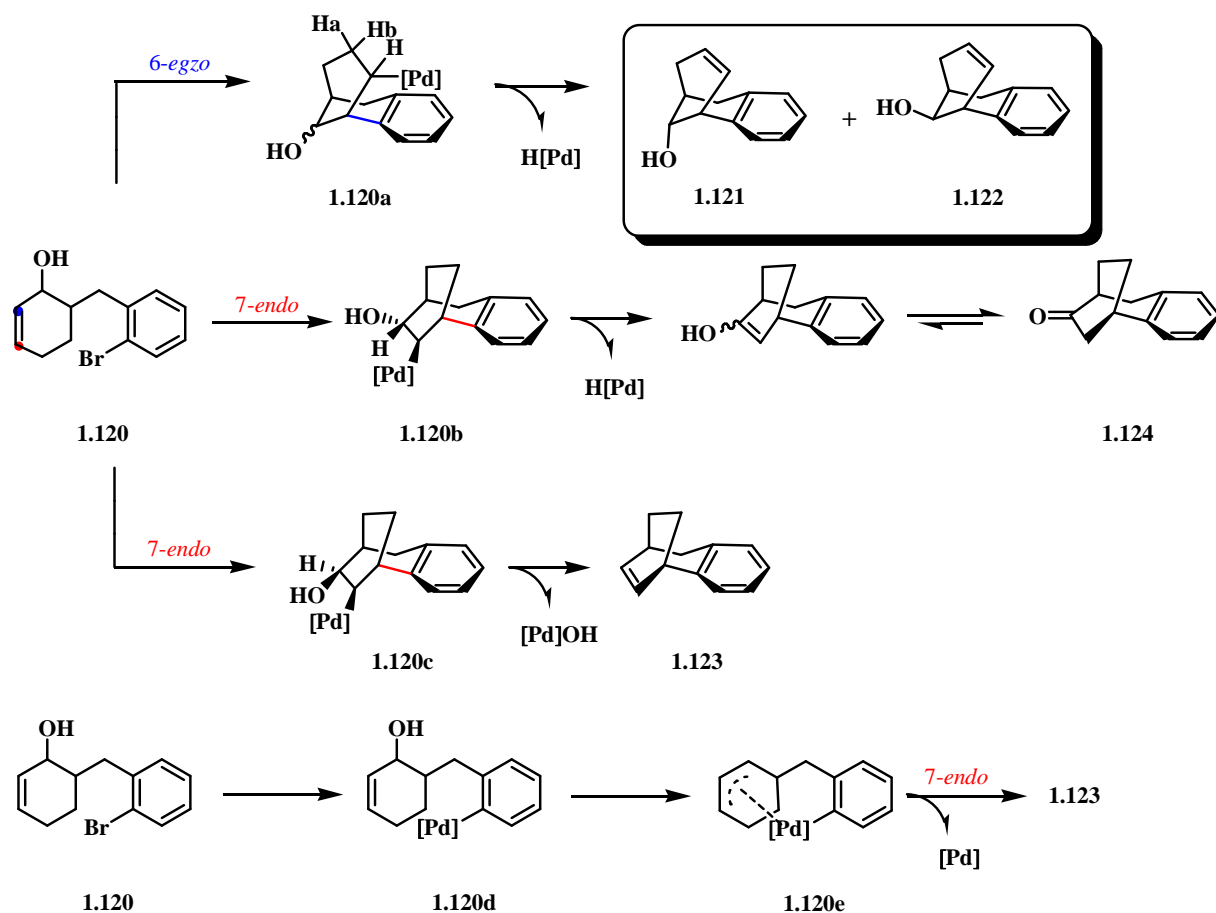
U cilju optimizacije uslova intramolekulske Heck-ove ciklizacije, reakcija je najpre izvedena na derivatu cikloheksenola **1.120** (*cis/trans*=1:1) kao model sistemu, **shema 1.44**. U odnosu na alil-alkoholnu grupu dobiveni su proizvodi 6-egzo **1.121** i **1.122** i 7-endo ciklizacije **1.123** i **1.124**.



Uslovi: a. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 ekv.), PPh<sub>3</sub> (0,2 ekv.), Et<sub>3</sub>N (12 ekv.), DMA

**Shema 1.44**

Triciklični alkoholi **1.121** i **1.122** su nastali 6-egzo-ciklizacijom preko organopaladijumovog intermedijera **1.120a** koji podleže *sin*-β-hidridnoj eliminaciji (**shema 1.45**). 7-Endo-ciklizacijom nastaje organopaladijumov intermedijer **1.120b** koji *sin* β-hidridnom eliminacijom daje enol koji tautomerizuje u više stabilni keton **1.124**. Triciklični proizvod **1.123** je nastao iz intermedijera **1.120c** 7-endo-ciklizacijom, a potom *sin*-eliminacijom paladijum hidroksida. Autori su pretpostavili da se ovaj cikloadukt može dobiti i iz π-alil-paladijumovog kompleksa **1.120e**, **shema 1.45**.<sup>57</sup>

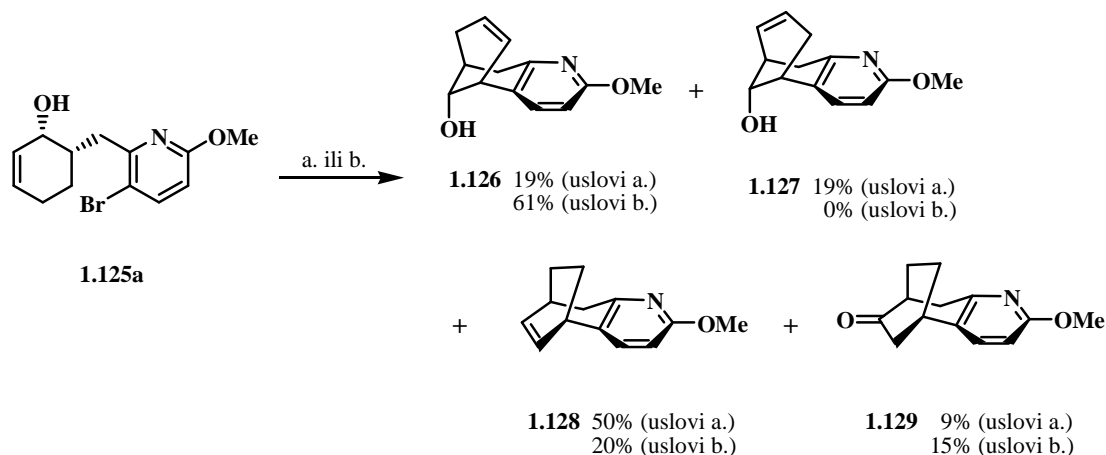


Shema 1.45

Triciklični alkoholi **1.121** i **1.122** koji su dobijeni *6-egzo*-ciklizacijom aril-bromida na dvostruku vezu cikličnog alilnog alkohola, imaju strukturu koja odgovara skeletu prirodnog proizvoda hiperzina A. Podstaknuti rezultatima ove ciklizacije Mann i saradnici su proučavali Heck-ovu reakciju na piridinskom *cis*-**1.125a** i *trans*-**1.125b** supstratu.

*Cis*-izomer piridinskog derivata (**1.125a**) podvgnut je Heck-ovoj reakciji u kojoj je korišćen Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(*o*-Tol)<sub>3</sub> kao katalitički sistem, shema 1.46 (uslovi a). Izolovana su četiri proizvoda: izomerni triciklični alkoholi **1.126** i **1.127**, triciklični proizvod **1.128** i keton **1.129**. Analogno mehanizmu reakcije koji je prikazan u shemi 1.45 proizvod **1.126** je dobijen *6-egzo*-ciklizacijom. Izomerni alkohol **1.127** je nastao zbog migracije dvostruke veze iz **1.126** u procesu eliminacije-readicije PdH kompleksa. Jedinjenje **1.127** ima dvostruku vezu u pogodnom položaju što omogućava sintezu prirodnog proizvoda hiperzina A. Triciklično jedinjenje **1.128** izolovano je u odličnom prinosu od 50%, za razliku od ketona **1.129** (9%). Poznato je da povećanje

koncentracije liganda inhibira migraciju dvostruke veze.<sup>57</sup> Kada je ciklizacija izvedena sa 0,4 ekv. PPh<sub>3</sub> (**uslovi b.**) jedinjenje **1.126** je izolovano u prinosu od 61%, a izomerni alkohol **1.127** nije dobijen. Proizvodi **1.128** i **1.129** su izolovani u umerenom prinosu, **shema 1.46**.

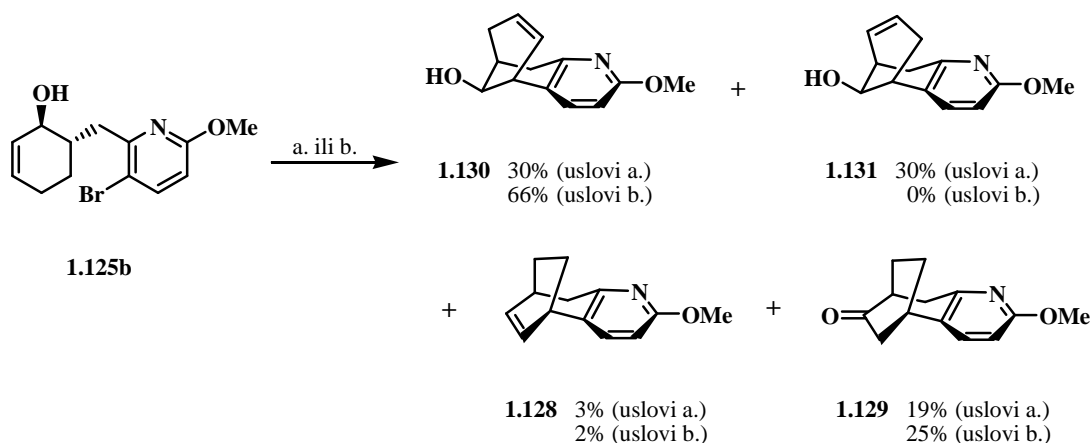


Uslovi: a. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 ekv.), POT (0,2 ekv.), Et<sub>3</sub>N (12 ekv.), DMA refluks  
 b. Pd(OAc)<sub>2</sub>, (0,1 ekv.), PPh<sub>3</sub> (0,4 ekv.), Et<sub>3</sub>N (12 ekv.), DMA refluks

### Shema 1.46

*Trans*-izomer piridinskog derivata **1.125b** je podvrgnut Heck-ovoj reakciji pod istim reakcionim uslovima kao i *cis*-izomer, **shema 1.47**. U prisustvu 0,2 ekv. PPh<sub>3</sub> (**uslovi a.**) nastaje ravnotežna smesa izomernih alkohola **1.130** i **1.131** u prinosu od 30%. Triciklični proizvod **1.128** je izolovan u tragovima, a keton **1.129** u umerenom prinosu. Kao i u prethodnoj ciklizaciji povećanjem koncentracije liganda (0,4 ekv. PPh<sub>3</sub>, **uslovi b**) ne nastaje proizvod migracije dvostruke veze **1.131**. U najboljem prinosu izolovan je alkohol **1.130** (66%), dok su triciklični proizvodi **1.128** i **1.129** izolovani u sličnim prinosima kao i sa manjom količinom liganda.

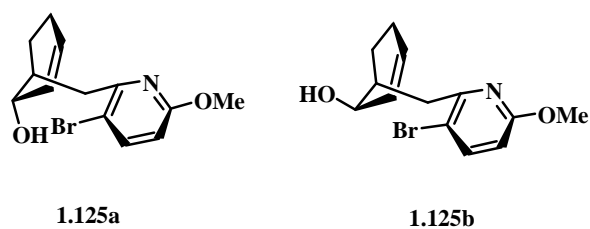




Uslovi: a. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 ekv.), PPh<sub>3</sub> (0,2 ekv.), Et<sub>3</sub>N (12 ekv.), DMA refluks  
 b. Pd(OAc)<sub>2</sub>, (0,1 ekv.), PPh<sub>3</sub> (0,4 ekv.), Et<sub>3</sub>N (12 ekv.), DMA refluks

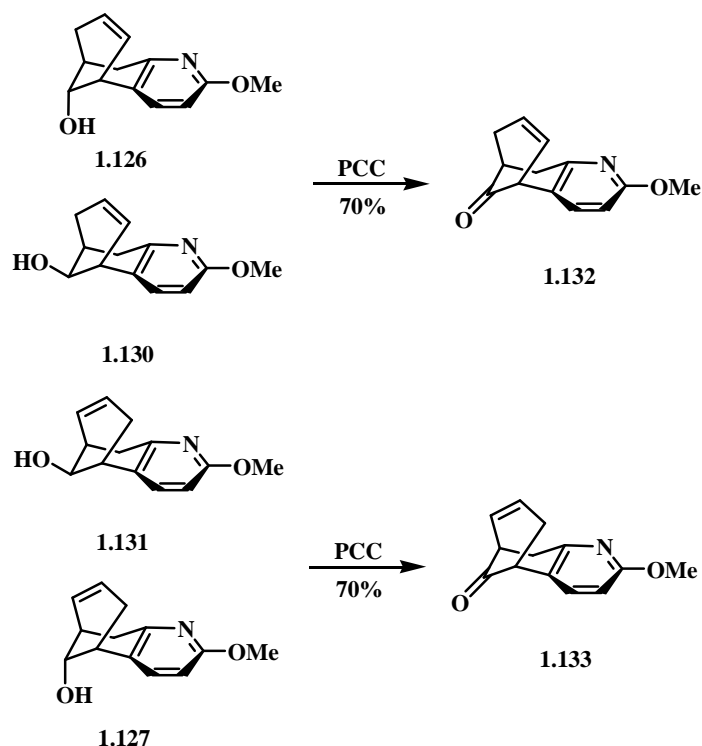
#### Shema 1.47

Poređenjem reakcije za izomerne derivate piridina **1.125a** i **1.125b** utvrđeno je da su proizvodi 6-egzo-ciklizacije dominantniji za *trans*-izomer. Autori pretpostavljaju da je to najverovatnije uzrokovano sternim efektom -OH grupe i broma koji su u *cis* izomeru **1.125a** okrenuti jedan ka drugome. U *trans*-izomeru **1.125b** OH-grupa zauzima pseudoaksijalni položaj, pa ne dolazi do repulzivnog dejstva, **slika 1.2**.



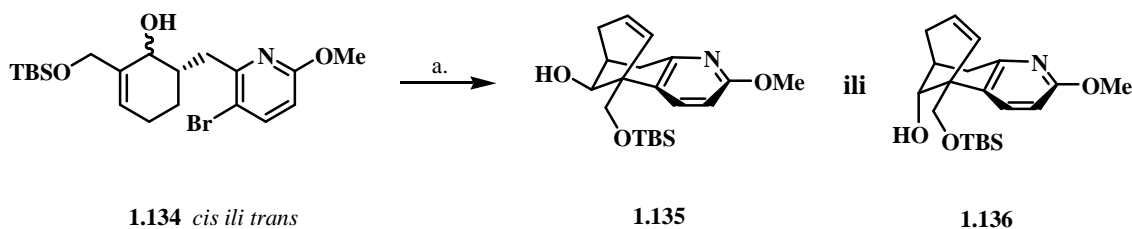
#### Slika 1.2

Oksidacijom alkohola **1.126** i **1.130** sa PCC nastaje keton **1.132**, dok alkoholi **1.127** i **1.131** pod istim uslovima daju keton **1.133**, čime je postignuta sinteza tricikličnog skeleta hiperzina A (**shema 1.48**).



Shema 1.48

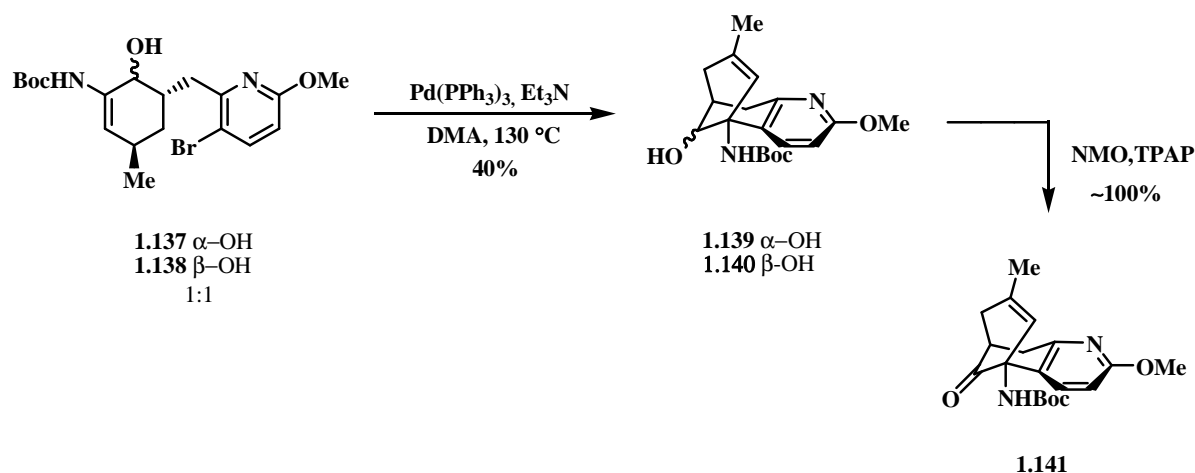
U nastavku istraživanja Mann-ova istraživačka grupa je ključnu fazu u sintezi tricikličnog skeleta ostvarila na regioselektivan način, uvođenjem tri butilsililoksimetil grupe na C(2)-atom cikličnog alil-alkohola **1.134**. Ovaj alkohol je korišćen kao *cis* ili *trans* izomer u ciklizacionom procesu. Intramolekulskom Heck-ovom reakcijom dobijen je 6-egzo-ciklizacioni proizvod, triciklični alkohol **1.135** ili **1.136** u zavisnosti od supstrata koji je korišćen. Proizvodi 7-endo-ciklizacije nisu izolovani, (shema 1.49).<sup>58</sup> Najbolji prinosi postignuti su korišćenjem liganda u višku (u odnosu na Pd(OAc)<sub>2</sub>): 0,6 ekvivalenta PPh<sub>3</sub> za *cis*-**1.134** (72%) i 0,4 za *trans*-**1.134** (57%).



Uslovi: a. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 ekv.), ligand, Et<sub>3</sub>N (12 ekv.), DMA, 24 h, refluks,

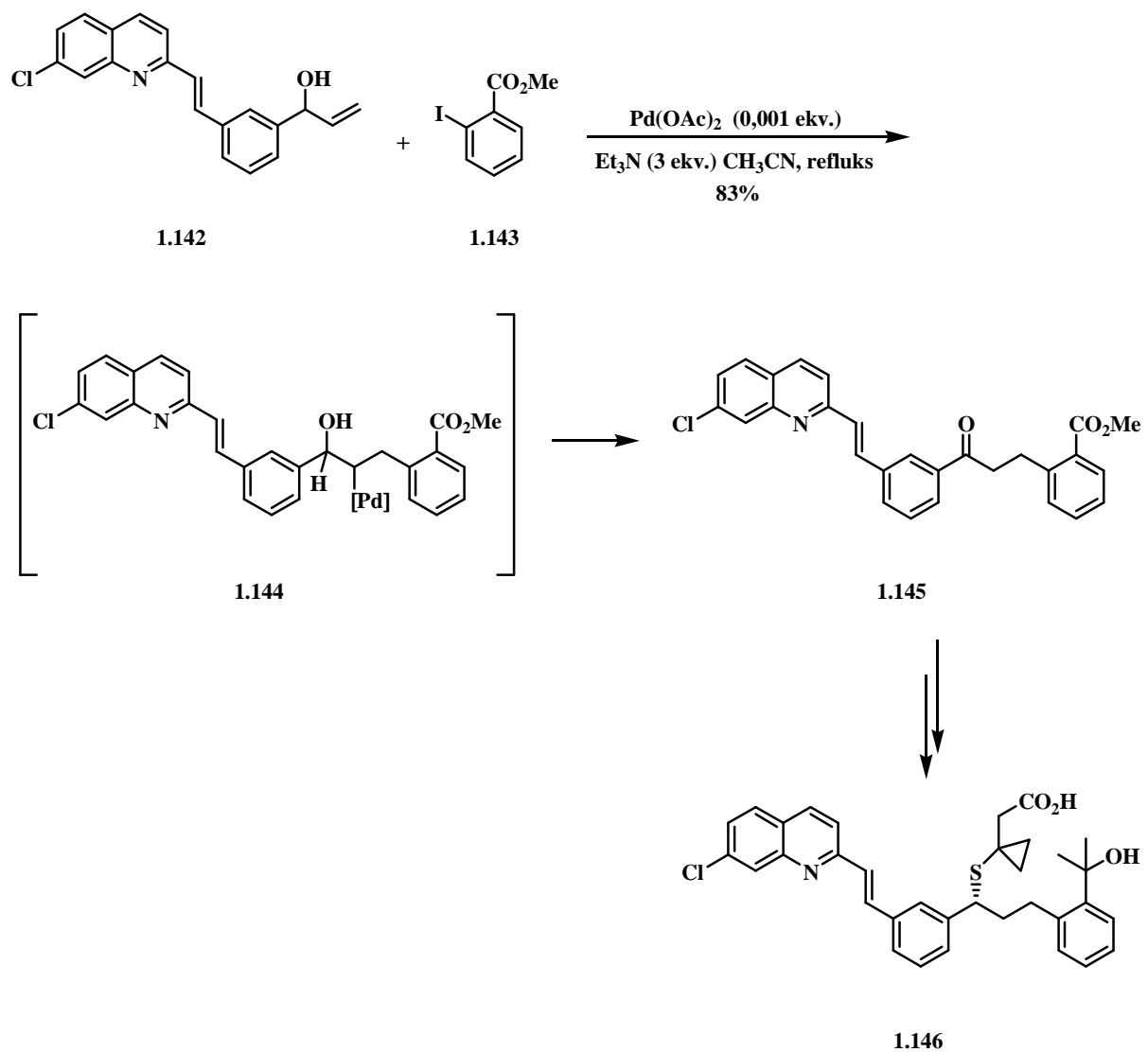
Shema 1.49

Najefikasnija sinteza hiperzina A ostvarena je korišćenjem enaminskih supstrata u Heck-ovoj ciklizaciji.<sup>59,60</sup> Smesa alilnih alkohola **1.137** i **1.138** u odnosu 1:1, podvrgnuta je intramolekularnoj ciklizaciji. Oba izomera daju skelet tricikličnog hiperzina A, **1.139** i **1.140** kao proizvod 6-egzo-ciklizacije u prinosu od 40% (shema 1.50).<sup>61</sup> Nakon oksidacije keton **1.141** izolovan je u skoro kvantitativnom prinosu.



**Shema 1.50**

Intermolekularnom Heck-ovom reakcijom uspešno je sintetisan ključni molekul u sintezi montelukasta (Merck-ov singular **1.146**), antagonista leukotrienskih receptora koji se koristi u prevenciji astmatičnog napada.<sup>62,63</sup> U reakciji katalizovanoj paladijumom alilnog alkohola **1.142** i aromatičnog jodida u prisustvu katalitičke količine Pd(OAc)<sub>2</sub> (svega 1 mol %) i trietilamina kao baze u refluktujućem acetonitrilu dobijen je keton **1.145** u prinosu od 83% (shema 1.51). Selektivno formiranje ketona je rezultat  $\beta$ -hidridne eliminacije iz organopaladijumovog intermedijera **1.144** pri čemu nastaje enol koji tautomerizuje do ketona.

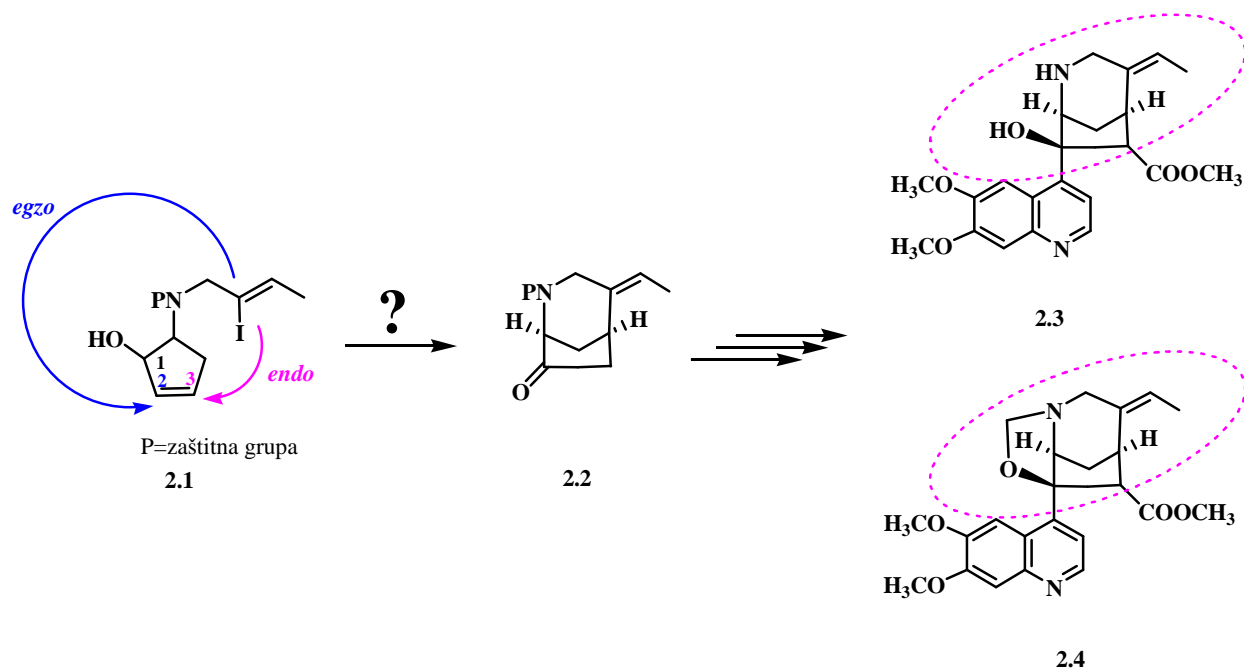


Shema 1.51

## 2. NAŠI RADOVI

### Uvod

U okviru ove doktorske teze proučavane su ciklizacione reakcije promovisane paladijumovim katalizatorima i mogućnost primene ove metodologije u sintezi skeleta prirodnih proizvoda sa antimalarijskim osobinama, korialstonidina (**2.3**) i korialstonina (**2.4**). Intramolekulskom Heck-ovom reakcijom vinil-halogenida i alil-alkoholne grupe odgovarajućeg ciklopentenskog derivata **2.1** može nastati biciklična struktura koja predstavlja osnovu skeleta ovih prirodnih proizvoda (**shema 2.1**). U zavisnosti od načina ciklizacije koji u odnosu na alil-alkoholnu grupu može biti *egzo* ili *endo*, proučavani su faktori koji kontrolišu ovu fazu, u cilju razvoja efikasnog i predvidljivog sintetičkog procesa.



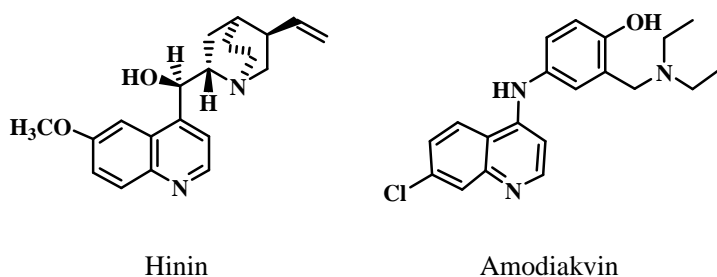
Shema 2.1

## 2.1 Sinteza bicikličnog skeleta korialstonidina i korialstonina

### 2.1.1 Hinolinski alkaloidi sa antimalarijskim osobinama

Malarija je oboljenje koju uzrokuje nekoliko vrsta parazita iz roda *Plasmodium*.<sup>64</sup> Prenos ovog parazita se odvija putem komarca *Anopheles*, a kako se nalazi u njegovim pljuvačnim žlezdama paraziti se jednim ubodom u telo čoveka direktno prenose u krv. Oni se razmnožavaju u jetri domaćina, napadaju crvena krvna zrnca i dovode do njihove destrukcije. Prema poslednjim procenama Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO) iz decembra 2014. broj obolelih od malarije u toku 2013. je godine iznosio 198 miliona ljudi, dok je 584 000 umrlo (od toga je 90% smrtnih slučajeva zabeleženo u Africi). Iako je u periodu od 2000. do 2013. godine došlo do smanjenja broja obolelih na globalnom planu za 30%, malarija se i dalje smatra jednom od najznačajnijih bolesti sveta u poslednja tri milenijuma.

Alkaloidi koji se već duži period koriste kao antimalarični lekovi, u obliku ekstrakta iz kore drveta kininovca ili kao čista jedinjenja su derivati hinolina: hinin i njegov diastereoizomer hinidin (slika 2.1).<sup>65</sup> Iako je hinin spasao mnogo ljudskih života, problem je mali terapijski indeks, odnosno mala razlika između terapijske i smrtonosne doze, što predstavlja poteškoću u nalaženju optimalne doze. Kako bi se smanjili neželjeni efekti u terapiji ovim antimalaricima sintetisano je nekoliko strukturno sličnih hinolinskih derivata meflohin i amodiakvin (slika 2.1). Vremenom, razvila se rezistencija parazita na hinin. Iz tog razloga svakodnevno se povećava potreba za razvojem novih lekova u borbi protiv multirezistentnih sojeva ovih parazita.



Slika 2.1

Poznato je da se kora, lišće i sok *Alstonia* drveća još od davnina koristi u narodnoj medicini. U monografiji iz 1934. godine Britanskog Farmaceutskog Kodeksa preporučuje se kora ovog drveta (*Alstonia scholaris* i *Alstonia constricta*) kao tonik kod obolelih od malarije i

hronične dijareje.<sup>66</sup> Iz kore žbunastog drveta *A. coriacea* sa ostrva Nova Kaledonija izolovano je nekoliko hinolinskih alkaloida medju kojima su korialstonidin **2.3** i korialstonin **2.4** (**shema 2.1**). Ova dva alkaloida pokazuju umerenu antimalarijsku aktivnost u *in vitro* studijama na *P. falciparum*. Mada je njihova aktivnost oko deset puta manja od hinina, ne dovode do štetnih efekata kao alkaloidi kininovca. Iako stereohemija ovih prirodnih proizvoda nije u potpunosti utvrđena, njihove strukturne karakteristike i biološki profil čini ih atraktivnim predmetom proučavanja u oblasti antimalarijskih supstanci.

### **2.1.2 Retrosintetička analiza korialstonina i korialstonidina**

Strukturno prirodni proizvodi korialstonidin **2.3** i korialstonin **2.4** sadrže heterocikličnu komponentu, hinolinski derivat koji je preko C(4) atoma vezan za biciklični sistem sa tercijarnom alkoholnom grupom u položaju C(7'), **shema 2.2**. Cilj ovog istraživanja bio je razvoj sintetičkog puta za dobijanje ključnog intermedijera, funkcionalizovanog bicikličnog ketona **2.2** čijom daljom transformacijom bi bilo moguće sintetisati pomenute prirodne proizvode. S druge strane, trebalo je da sintetički plan omogući dobijanje i drugih derivata ovih jedinjenja, što bi otvorilo prostor za detaljniju SAR studiju. Osim toga, sinteza bicikličnih jedinjenja ovog tipa je atraktivna, jer je biciklo[3.2.1]oktan deo skeleta koji se često sreće u strukturi prirodnih proizvoda. Retrosintetička analiza je prikazana na **shemi 2.2**. Pretpostavljeno je da se veza između ova dva fragmenta može formirati reakcijom odgovarajućeg hinolinskog Grignard-ovog derivata **2.5** i funkcionalizovanog bicikličnog ketona **2.6**. Kako ovaj keton (**2.6**) predstavlja 3-ketoestar to čini proton sa  $\alpha$ -C atoma kiselim,  $pK_a \sim 11$ , što može uticati na ovu adiciju usled kinetički favorizovane kiselinsko-bazne reakcije. Poznato je da adicije na enolizabilne ketone mogu biti uspešne u prisustvu cerijumovih soli (najčešće se koristi  $CeCl_3$ ).<sup>67,68</sup> Organocerijumova jedinjenja su manje bazna i imaju veću nukleofilnost od odgovarajućeg Grignard-ovog reagensa. Alternativni pristup u sintezi ovog jedinjenja (korialstonidina **2.3**) bio bi zasnovan na adiciji hinolin 4-borne kiseline na keto grupu u prisustvu rodijumovih katalizatora.<sup>69,70</sup> Uvođenje estarske-grupe (**2.2**→**2.6**) moguće je ostvariti alkoksikarbonilovanjem ketona u  $\alpha$ -položaju pomoću etil-hlorformijata u baznoj sredini.<sup>71</sup> Problem u ovoj reakciji jeste regioselektivnost. Kako je navedeno u literaturi uvođenje estarske grupe na C-atom može biti ostvareno u reakciji litijum-enolata sa metil-cijanofornijatom u prisustvu HMPA.<sup>72</sup> Drugi način bio bi reakcijom

litijum-enolata sa CO<sub>2</sub> pri čemu može nastati odgovarajuća β-ketokiselina, čijom esterifikacijom bi nastao metil-estar **2.6**.

Formiranje C-C veze između C(4) i čvornog C(5) atoma bicikličnog ketona **2.2** može se ostvariti intramolekulskom Heck-ovom reakcijom vinil-halogenida na dvostruku vezu alil-alkoholnog derivata **2.1** (**shema 2.2**). Osnovni problem u ovoj reakciji jeste kontrola regioselektivnosti u ciklizacionom koraku pa bi bilo neophodno proučiti faktore koji kontrolišu ovu fazu. U zavisnosti od načina ciklizacije koji u odnosu na alil-alkoholnu grupu može biti *egzo* ili *endo* postoji mogućnost dobijanja regioizomernih proizvoda. Stvaranje C-C veze sa C(3) atomom ciklopentenovog prstena (*endo*-ciklizacija), preko enolnog intermedijera, vodi nastanku bicikličnog sistema koji predstavlja osnovu skeleta ovih prirodnih proizvoda. Ciklizacijom preko C(2) atoma ciklopentenovog prstena nastao bi neželjeni regioizomerni proizvod (*egzo*-ciklizacija). Rezultati u literaturi nam sugerišu da je ishod ovakvih reakcija u kojima mogu nastati policiklični derivati često kontrolisan veličinom prstena,<sup>44</sup> a u nekim slučajevima mogu nastati i smeše u kojima dominira *egzo*-ciklizacioni proizvod.<sup>57</sup> Alternativni pristup u sintezi ključnog intermedijera bio bi zasnovan na primeni konjugovanog ketona u reduktivnoj Heck-ovoj reakciji koji bi se mogao dobiti direktno iz alilnog alkohola **2.1** oksidacijom. Pored ova dva pristupa moguće su i druge strateške varijacije. Poznato je da cikloalkenoni podležu Baylis-Hillman-ovoj reakciji.<sup>73</sup> Ovom reakcijom moguće je u α-položaj ketona uvesti hidroksimetil grupu a potom ga ciklizovati intramolekulskom Heck-ovom reakcijom. Eliminacijom PdH iz organopaladijumovog intermedijera dobili bi 3-ketoaldehid koji se može oksidovati i esterifikovati do jedinjenja **2.6**. Osim toga, uvođenje estarske grupe u α položaj moguće je ostvariti karbonilativnom Heck-ovom reakcijom.<sup>74</sup> Reakcija se izvodi u atmosferi CO u metanolu.

Ciklopentenski derivat **2.1** (**shema 2.2**) može se dobiti reakcijom RCM (zatvaranje prstena reakcijom metateze) iz zaštićenog aminoalkohola **2.7**. Kod supstrata sa više od dve dvostruke veze u molekulu može se javiti problem selektivnosti. Kako ovaj aminoalkohol u svojoj strukturi ima alilnu, propenilnu i butenilnu grupu koje mogu međusobno da reaguju i daju različite proizvode metateze, to čini ovu reakciju donekle nepredvidivom. Međutim, poznato je da kod ovakvih sistema, kao što je supstrat **2.7**, razlika u reaktivnosti terminalne i sterno zaštićene olefinske veze omogućava selektivno nastajanje jednog od proizvoda ciklizacije.<sup>75</sup>

Prekursor za reakciju metateze, **2.7** dobio bi se alkilovanjem primarnog amina **2.8** odgovarajućim 2-butenil-halogenidom. U ovoj reakciji može se javiti problem zbog nastajanja

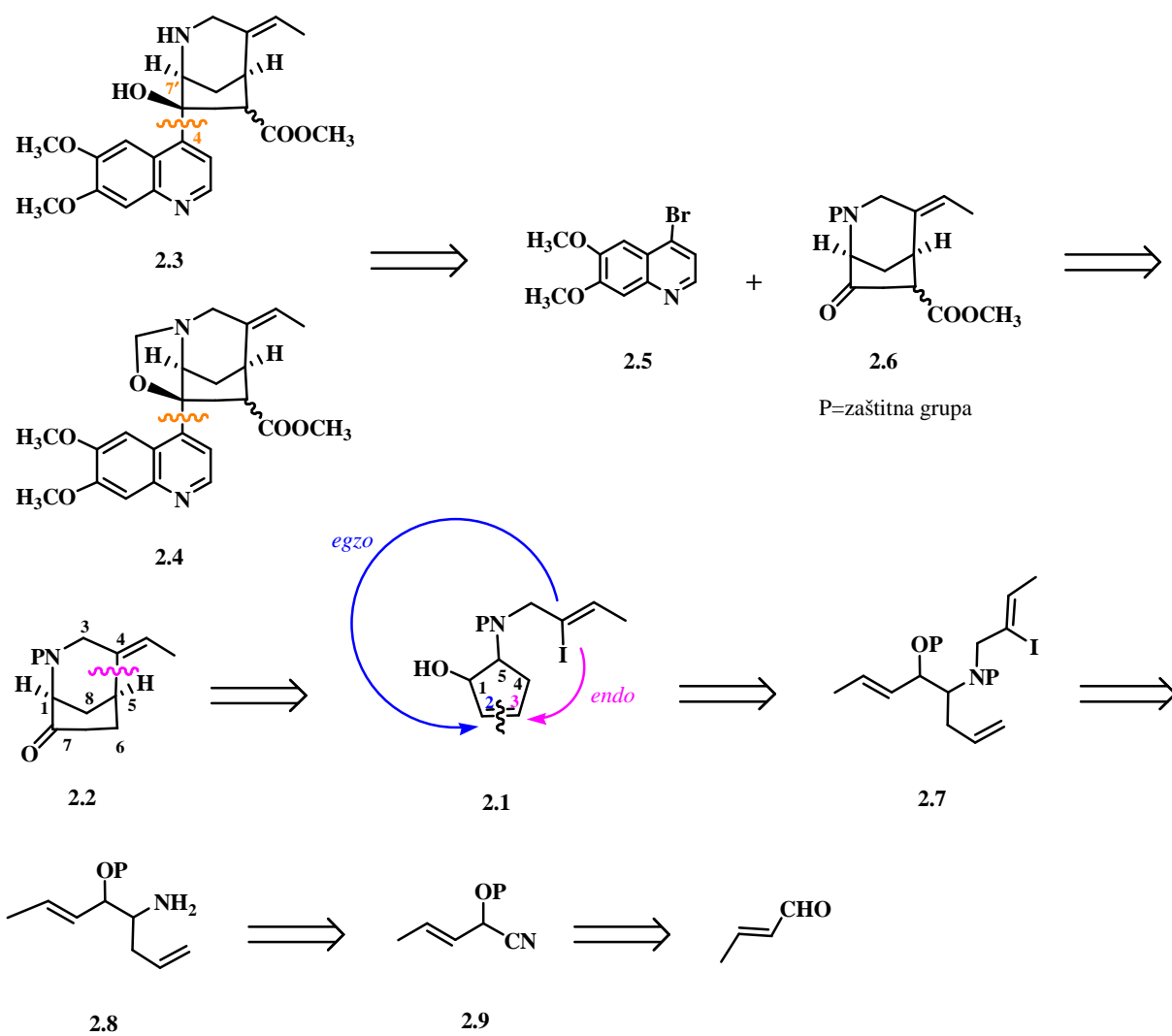


dialkiloanog amino-derivata, što može umanjiti prinos očekivanog proizvoda i otežati prečišćavanje reakcione smeše.

Uvođenje amino-grupe i nastajanje bis-olefinskog *O*-zaštićenog 1,2-amino alkohola (**2.8**) može se ostvariti sekvencom koja obuhvata adiciju odgovarajućeg alilnog Grignard-ovog reagensa na nitril **2.9** i redukciju intermedijernog imina (**shema 2.2**). U toku ove redukcije može doći do formiranja dva diastereoizomera *sin*- i *anti*-izomera, od čijeg odnosa zavisi dalji tok sinteze, pre svega intramolekulska Heck-ova reakcija.

Nezasićeni cijanhidrin **2.9** moguće je dobiti adicijom cijanida na krotonaldehid i zaštitom novonastale hidroksilne-grupe.

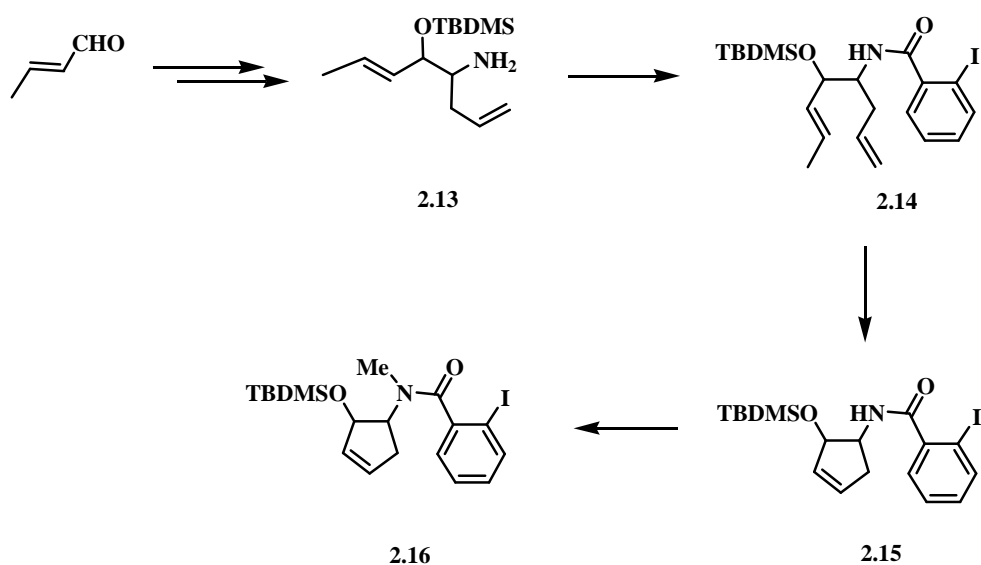
Kako je predstavljeno retrosintetičkom analizom (**shema 2.2**) ključni korak u sintezi jeste formiranje bicikličnog ketona **2.2** intramolekulskom Heck-ovom reakcijom na ciklopenten alil-alkoholnu funkcionalnost. Zbog problema koji mogu nastati u ovom koraku, odlučeno je da studiju ciklizacionog procesa u kojoj nastaje biciklični skelet u inicijalnoj fazi proučavamo na model sistemu.



Shema 2.2

### 2.1.3 Studija model sistema

Kako bismo dobili bolji uvid u faktore koji kontrolišu regioselektivnost intramolekulskog Heck-ovog procesa kao model sistem izabrali smo supstrat **2.16** u kome je bočni niz sa vinil-halogenidnim ostatkom (kao što je u jedinjenju **2.1**) zamenjen aril-jodidom. Jednostavan sintetički pristup jedinjenju **2.16**, koje se može lako dobiti u nekoliko faza iz krotonaldehida, kao i reaktivnost aril-jodida u intramolekulskim ciklizacijama<sup>5</sup> trebalo bi da nam omogući uvid u faktore koji kontrolišu i usmeravaju ovaj korak ka bicikličnim strukturama. Na **shemi 2.3** prikazan je redosled reakcija primenljiv u njegovoj sintezi.

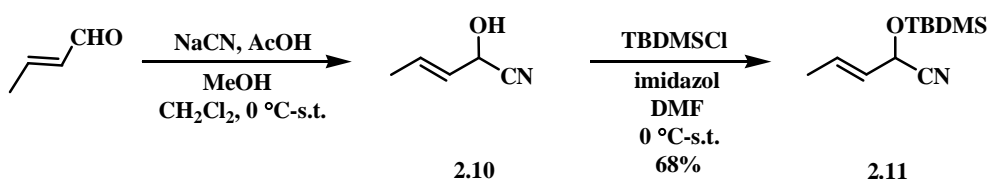


**Shema 2.3**

Odlučeno je da bis olefinski *O-tert*-butildimetilsilil amino-etar **2.13** reakcijom acilovanja pomoću hlorida 2-jodbenzoeve kiseline prevedemo u amidni derivat **2.14**, pogodan supstrat za RCM. Zatvaranjem ciklopentenovog prstena reakcijom metateze (RCM, **2.14**→**2.15**) i alkilovanjem amida dobili bi ciklizacioni prekursor **2.16**. Iako ciljani keton **2.2** (**shema 2.2**) sadrži azabiciklo[3.2.1]oktanski skelet planirano je da intramolekulsku Heck-ovu reakciju proučavamo na amidnom derivatu **2.14** čijom ciklizacijom bi nastali biciklični prstenovi različite veličine (azabiciklo[4.2.1]nonan).

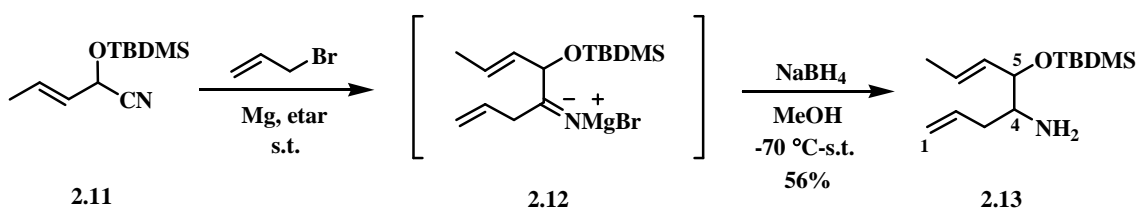
### 2.1.3.1 Sinteza ciklizacionog prekursora

Kao što je pomenuto u retrosintetičkoj analizi, **shema 2.2**, sinteza počinje adicijom cijanovodonika (generisanog *in situ*) na krotonaldehid. U literaturi je opisano da je cijanohidrin kao što je **2.10** nestabilan, pa je korišćen u sledećoj fazi bez prečišćavanja.<sup>76</sup> Zaštitom hidroksilne grupe novonastalog cijanohidrina u obliku silil etra izolovan je **2.11** u prinosu od 68% (računato na obe faze) **shema 2.4**.



Shema 2.4

Uvodjenje alil-grupe je ostvareno adicijom Grignard-ovog reagensa na nitril i redukcijom imina u prisustvu NaBH<sub>4</sub>. Sinteza alil-Grignard-ovog reagensa vrši se na standardan način, reakcijom alil-bromida sa magnezijumom.<sup>77</sup> Intermedijerni imin **2.12** nije izolovan već je *in situ* redukovano u prisustvu NaBH<sub>4</sub> na -70 °C. Jedinjenje **2.13** izolovano je u prinosu od 56% (računato na obe faze) **shema 2.5**.<sup>78</sup> Analizom <sup>1</sup>H NMR spektra ovog jedinjenja nije mogao sa sigurnošću da se odredi odnos diastereoizomera.

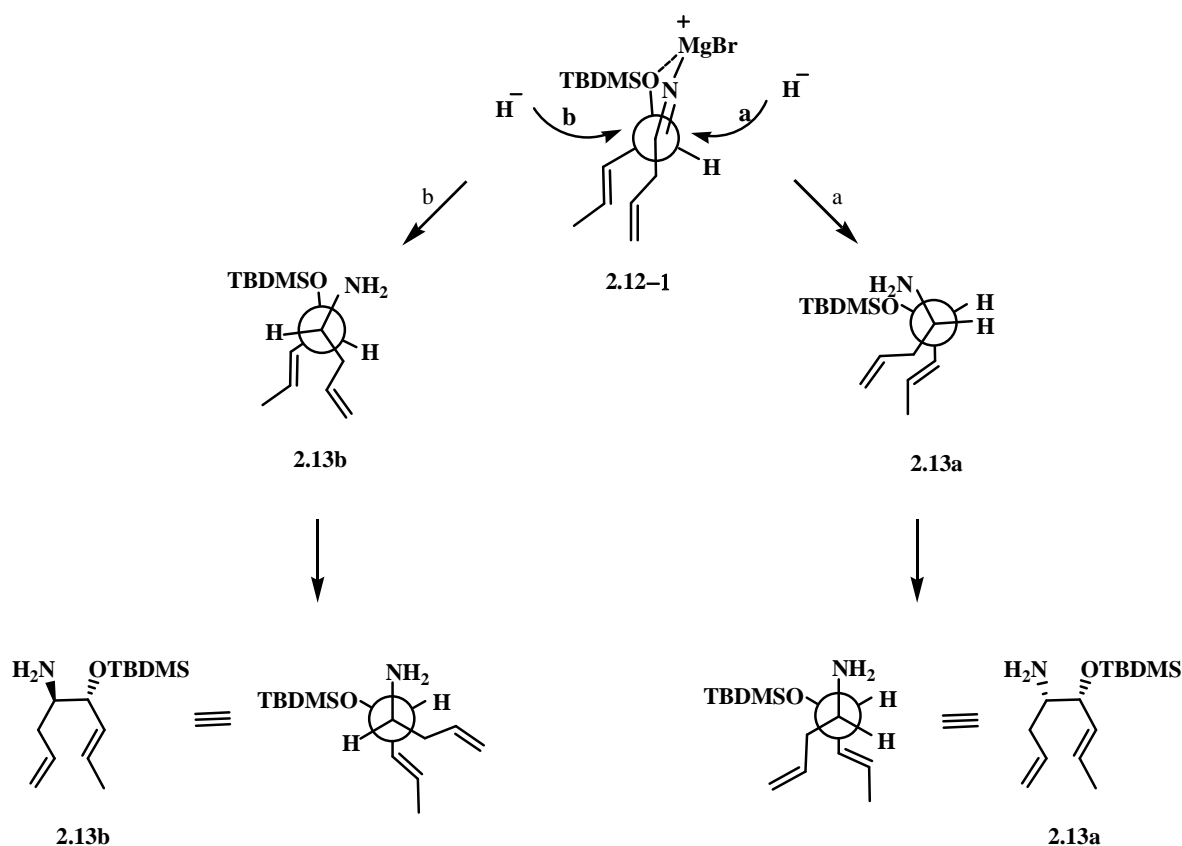


Shema 2.5

Na ovaj način adicijom Grignard-ovog reagensa i redukcijom dobijenog imina uveli smo još jedan hiralni C atom u molekul. Diastereoselektivnost reakcije razmatrali smo pomoću Cram-ovog helatnog<sup>79,80</sup> i Felkin-Ahn modela.<sup>81</sup>

Prema Cram-ovom helatnom modelu, supstituent u  $\alpha$ -položaju (u odnosu na grupu koja reaguje tj. imino-grupu), koji ima slobodni elektronski par (kao što je -OTBDMS grupa) može da koordinira prisutni MgBr<sup>+</sup> jon. Helatni prsten koji se formira između velike -OTBDMS grupe i

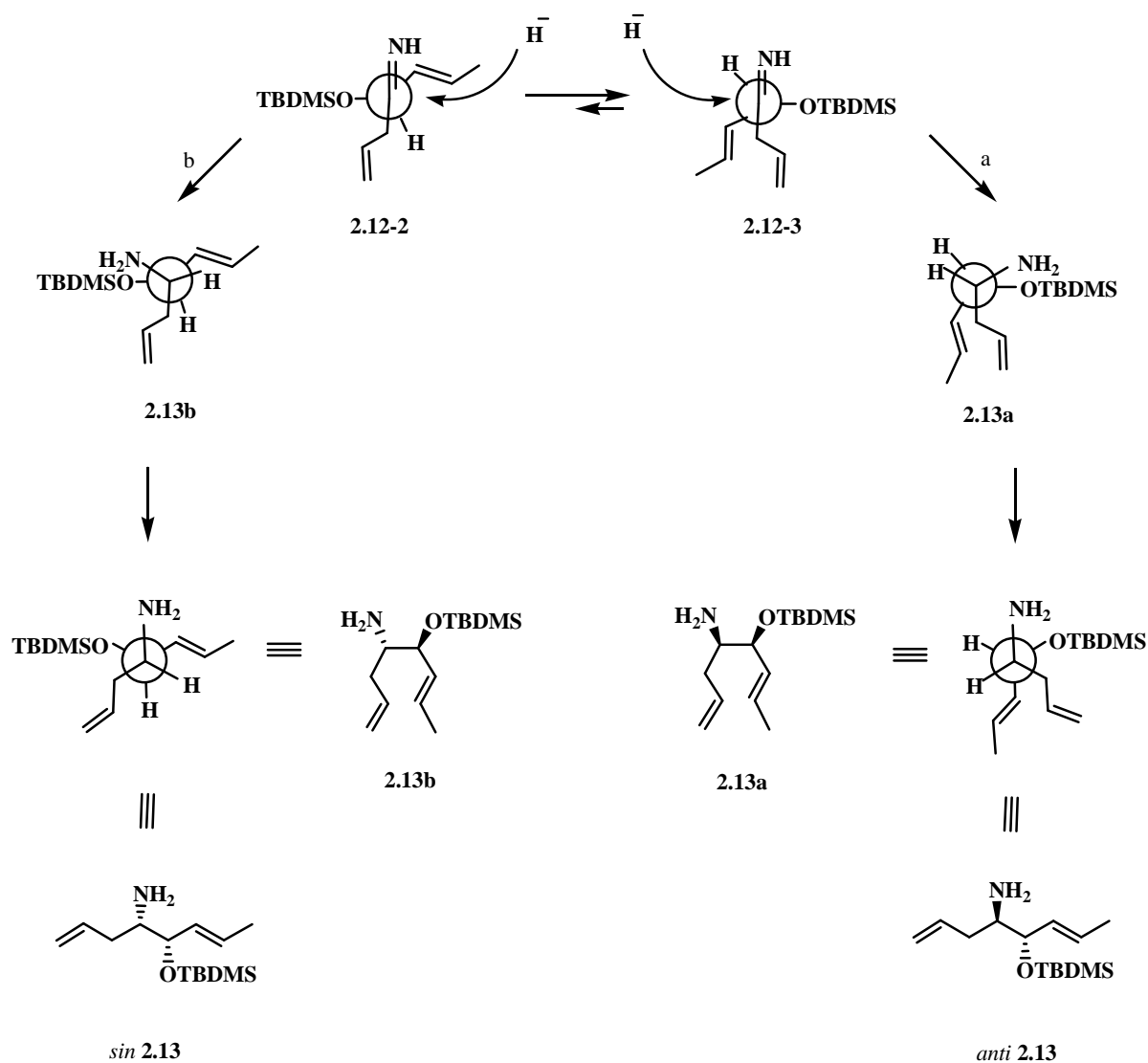
susedne imino je ključni faktor u određivanju konformacije molekula<sup>79</sup> (**shema 2.6**, konformacija **2.12-1**). Hidridni jon reaguje sa imino-grupom tako što vrši nukleofilni napad sa sterno manje zaštićene strane imina (put **a**) generišući tako izomer **2.13a** sa *sin* odnosom amino i etarske funkcionalne grupe (**shema 2.6**) kao dominantni diastereoizomer. Ako bi napad nukleofila bio sa strane propenilne-grupe (put **b**) nastao bi izomer **2.13b** kod koga je odnos istih supstituenata *anti*.



**Shema 2.6**

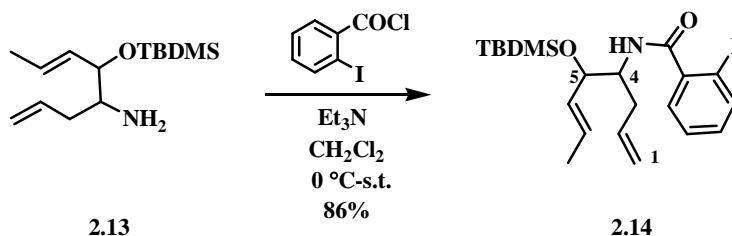
Prema Felkin-Ahn-ovom modelu, najveći supstituent u  $\alpha$  položaju je orijentisan ortogonalno u odnosu na imino grupu što omogućava da napad nukleofila bude *anti* u odnosu na nju. Izračunavanjem Van der Waals-ove zapremine molekulsko mehaničkom optimizacijom za –OTBDMS i propenil-grupu utvrđeno je da je silil-grupa približno tri puta voluminoznija.<sup>82</sup> U tom slučaju R-ostatak, alil-grupa koja je vezana za C atom imino-grupe je u susedstvu malog (H) ili srednjeg (propenil-grupa) supstituenta što je predstavljeno konformacijama **2.12-2** i **2.12-3** (**shema 2.7**). Kako su ove dve konformacije u ravnoteži očekivani proizvodi nakon redukcije hidridnim jonom su **2.13a** sa *sin*- i **2.13b** sa *anti*-odnosom amino i etarske grupe. Pretpostavljeno

je da  $\pi$ - $\pi$  interakcije koje se javljaju između susedne alil- i 1-propenil grupe (u **2.12-3**) dodatno stabilizuju ovu konformaciju, pa je ravnoteža između ova dva konformera pomerená udesno. Razlika u stabilnosti je potvrđena optimizacijom energije DFT metodom sa B3LYP hibridnim funkcionalom i def2-SVP setom orbitala za sve atome u vakuumu.<sup>83,84</sup> Za navedene konformere utvrđeno je da **2.12-3** za 2,23 kcal/mol stabilniji. Iako je navedena razlika u energiji neznatna, dovoljna je da ravnoteža bude pomerená ka njemu, što vodi nastajanju diastereoizomera **2.13a**, kao dominantnog.



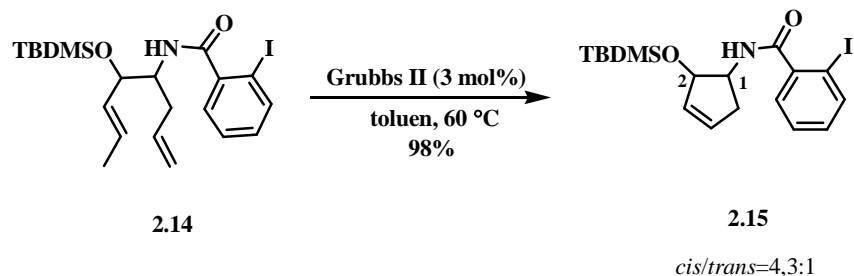
Shema 2.7

Kako je planirano retrosintezom, **shema 2.2** i **2.3**, intramolekulskim povezivanjem alil- i 1-propenil-grupe (RCM) možemo dobiti odgovarajući ciklopentenov derivat. Na osnovu podataka u literaturi prisustvo baznog azota može značajno smanjiti efikasnost ove reakcije.<sup>85</sup> Kod slabo baznih jedinjenja kao što su amidi reakcija protiče bez problema. Zaštitom amino grupe u jedinjenju **2.13** hloridom 2-jodbenzoeve kiseline dobijen je amid **2.14** pogodan za reakciju RCM. Reakcija je izvedena u prisustvu Et<sub>3</sub>N kao baze u suvom metilen-hloridu kao rastvaraču na sobnoj temperaturi, pri čemu je amid **2.14** izolovan u prinosu od 86% (**shema 2.8**).<sup>78</sup> Odnos diastereoizomera iz <sup>1</sup>H NMR nije moguće precizno odrediti pa smo pretpostavili da je ostao nepromenjen u odnosu na amin **2.13**.



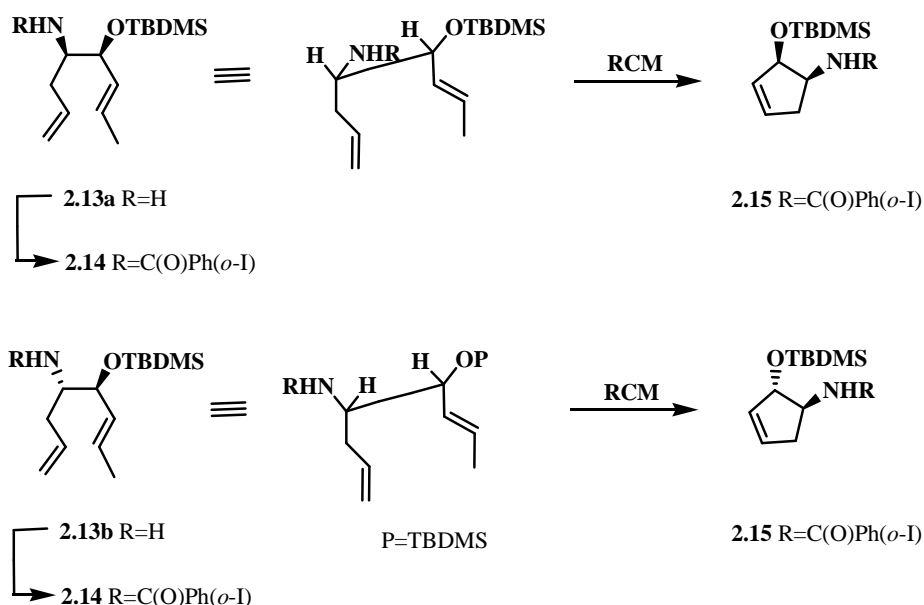
**Shema 2.8**

Reakcijom RCM zaštićenog hidroksiamida **2.14** u prisustvu 3 mol% Grubbs II katalizatora, u toluenu na 60 °C, dolazi do ciklizacije pri čemu nastaje ciklopentenov derivat **2.15** u prinosu od 98% (**shema 2.9**).<sup>78</sup> Analizom <sup>1</sup>H NMR spektra jedinjenja **2.15** utvrđen je odnos diastereoizomera *cis/trans*=4,3:1. Ovaj odnos je utvrđen na osnovu korelacija u NOESY spektru za protone C(1)H i C(2)H i njihovih integrala u <sup>1</sup>H NMR-u; konstante kuplovanja nisu mogle sa preciznošću da se odrede jer su dobijeni multipleti. Na ovaj način dobijen je ciklopentenov derivat sa dvostrukom vezom u pogodnom položaju za Heck-ovu reakciju, kao što je prikazano retrosintezom, **shema 2.2**.



**Shema 2.9**

Na osnovu odnosa *cis/trans* izomera u reakciji RCM utvrđeno je da izomer koji je dobijen u višku redukcijom intermedijernog imina **2.12** (shema 2.5) ima *sin*-orientisanu amino- i sililetarsku-grupu (**2.13a**), što je u saglasnosti sa razmatranjima na Cram-ovom i Felkin-Ahn-ovom modelu. *Cis*-izomer jedinjenja **2.15** koji je dobijen u višku mogao je nastati samo iz **2.13a**, dok **2.13b** sa *anti*-orientacijom vodonikovih atoma daje *trans* **2.15** (shema 2.10).



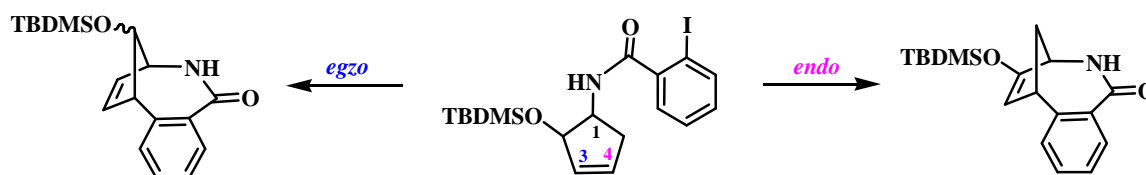
**Shema 2.10**

### 2.1.3.2 Intramolekulska Heck-ova reakcija

U cilju formiranja biciklične strukture koja predstavlja osnovu skeleta prirodnih proizvoda korialstonidina **2.3** i korialstonina **2.4**, derivat **2.15** je podvrgnut intramolekularnoj Heck-ovoj reakciji. Kao što je već pomenuto osnovni problem ove reakcije jeste kontrola



regioselektivnosti (**shema 2.11**). Samo *endo*-ciklizacioni proizvod ima strukturu u kojoj bi nakon deprotekcije zaštićene alkoholne grupe dobili biciklični keton čija struktura odgovara skeletu pomenutih prirodnih proizvoda. Iz tog razloga bilo je neophodno proučiti faktore koji kontrolišu ovu fazu.

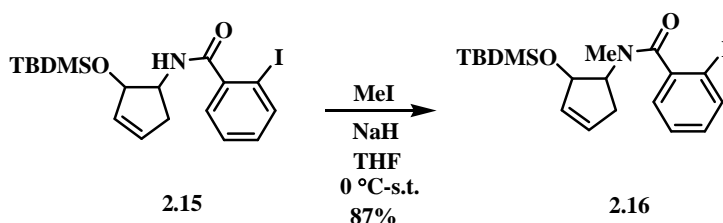


**2.15** ciklizacioni prekursor

### Shema 2.11

Prve reakcije ciklizacije izvedene su na supstratu **2.15** pod standardnim uslovima za Heck-ovu reakciju: Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> kao ligand, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ili Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kao baze u toluolu i Jeffery-jevim uslovima: Pd(OAc)<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>NCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ili DIPEA u DMF-u. Na osnovu tankoslojne hromatografije u oba slučaja nastala je kompleksna smeša što je potvrđeno <sup>1</sup>H NMR spektrom sirove reakcione smeše. Iako je intramolekulska Heck-ova reakcija na sličnim sistemima opisana u literaturi, poznati su i primeri na kojima je bila bezuspešna.<sup>86-88</sup> U nekim slučajevima dolazi i do eliminacije joda sa aromatičnog prstena.<sup>89</sup> Iz tog razloga odlučili smo da Heck-ovu reakciju proučavamo na *N*-alkil zaštićenom amidu **2.16**.

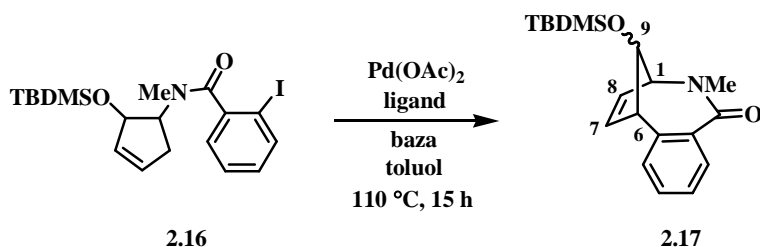
Alkilovanje jedinjenja **2.15** izvedeno je u prisustvu metil-jodida u THF-u kao rastvaraču i natrijum-hidridom kao bazom (**shema 2.12**).<sup>90</sup>



### Shema 2.12

Analizom  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i 2D NMR spektra dobijenog jedinjenja **2.16** potvrđena je njegova struktura ali nije bilo moguće utvrditi tačan odnos diastereoizomera (*cis/trans*) zbog kompleksnosti spektra uzrokovane sprečenom rotacijom oko amidne veze.

Prva ciklizacija na derivatu **2.16** izvedena je u prisustvu katalitičkog sistema  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  i  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  kao baze u ključalom toluolu (**primer 1, tabela 2.1 shema 2.13**) Dobijeni proizvod **2.17** je izolovan kao jedini regioizomer u prinosu od 60% kao rezultat *egzo*-ciklizacije aril-jodida na dvostruku vezu ciklopentenovog prstena. U  $^1\text{H}$  NMR spektru nije utvrđeno prisustvo drugog regioizomernog proizvoda koji bi odgovarao *endo*-ciklizacionom proizvodu tj. ciklizaciji preko C(4) atoma ciklopentenovog prstena (**shema 2.11**). Uticaj baze i liganda na ishod ciklizacije i prinos ciklizacionog proizvoda dat je u **tabeli 2.1**. Sa proton sunderom kao bazom, **2.17** je izolovan u umernom prinosu (**primer 2**). Upotrebom  $\text{Et}_3\text{N}$  kao baze i  $\text{PPh}_3$  kao liganda ciklizacioni proizvod je izolovan u najboljem prinosu od 73% (**primer 3**). Sa  $\text{K}_2\text{CO}_3$  nastaje kompleksna smeša u kojoj ima signala koji odgovaraju ciklizacionom proizvodu **2.17**, što je utvrđeno analizom  $^1\text{H}$  NMR spektra sirove smeše (**primer 4**). U prisustvu BINAP liganda izolovan je ciklizacioni proizvod **2.17** u prinosu od 52% (**primer 5**). Na osnovu  $^1\text{H}$  NMR spektra sirove smeše u svim primerima prikazanim u **tabeli 2.1** (osim **primera 4**) nije utvrđeno nastajanje drugog ciklizacionog proizvoda.



**Shema 2.13**

**Tabela 2.1: Uticaj baze i liganda u reakciji ciklizacije na supstratu 2.16<sup>a</sup>**

Pr.	baza	ligand	proizvod	prinos (%) <sup>b</sup>
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	2.17	60
2	Proton sunder <sup>c</sup>	PPh <sub>3</sub>	2.17	51
3	Et <sub>3</sub> N	PPh <sub>3</sub>	2.17	73
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	-	- <sup>d</sup>
5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	BINAP	2.17	52

<sup>a</sup> Reakcija je izvedena na supstratu **2.16** u prisustvu Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), PPh<sub>3</sub> ili P(*o*-Tol)<sub>3</sub> (20 mol%) ili BINAP (10 mol%), baze (2 ekv.) u toluolu na 110 °C, 15 h.

<sup>b</sup> Izolovani prinos

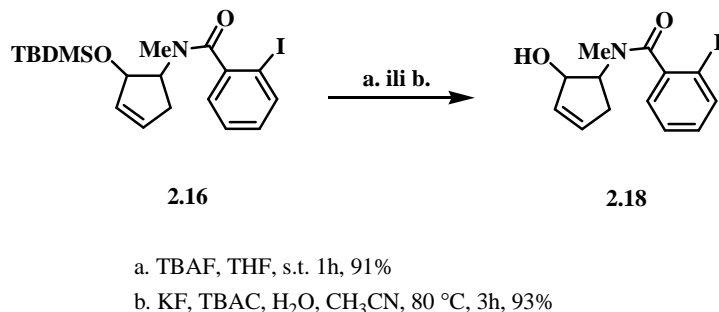
<sup>c</sup> 1,8-bis(dimetilamino)-naftalen

<sup>d</sup> dobijena je kompleksna smeša što je potvrđeno <sup>1</sup>H NMR-om

U IR spektru dobijenog ciklizacionog proizvoda **2.17** specifična je traka na 1615 cm<sup>-1</sup> koja pripada karbonilu amidne grupe. U <sup>1</sup>H NMR spektru ovog jedinjenja karakteristični su signali protona sa dvostruke veze: C(7)-H na  $\delta = 6,06$  ppm (dd, 1H,  $J = 6\text{Hz}$ ,  $J = 3,5\text{Hz}$ ) i C(8)-H na  $\delta = 5,83$  ppm (dd, 1H,  $J = 6\text{Hz}$ ,  $J = 3\text{Hz}$ ). U spektru uočavamo signale protona sa čvornih ugljenikovih atoma: C(1)-H se nalazi na  $\delta = 3,97$  ppm (dd, 1H,  $J = 6,5\text{Hz}$ ,  $J = 3\text{Hz}$ ) i C(6)-H na  $\delta = 3,61$  (dd, 1H,  $J = 6,5\text{Hz}$ ,  $J = 3,5\text{Hz}$ ), kao i protona iz mosta C(9)-H na  $\delta = 4,55$  ppm (t, 1H,  $J = 6,5\text{Hz}$ ). U NOESY spektru *N*-metil grupa pokazuje korelaciju sa C(1)H čime je olakšano utvrđivanje porekla protona sa čvornih C atoma. Aromatični region u <sup>1</sup>H NMR spektru se nalazi na hemijskom pomeranju od 7,10-8,57 ppm. U spektru dobijenom GC/MS analizom prisutan je molekularni jon jedinjenja.

Kako u reakciji ciklizacije *tert*-butildimetilsilil-derivata **2.16** nije nastao proizvod *endo*-ciklizacije dalja istraživanja su izvedena na alkoholnom derivatu **2.18**. Pretpostavljeno je da promena R-ostatka na etarskom kiseonikovom atomu može imati uticaj na regioselektivnost ciklizacije. Deprotekcija zaštićene alkoholne grupe izvedena je reakcijom desililovanja u prisustvu fluoridnog jona. U prisustvu tetrabutilamonijum-fluorida (TBAF) u THF-u kao rastvaraču dobijen je derivat ciklopentenola **2.18** u prinosu od 91%.<sup>91</sup> Sa vodenim rastvorom

kalijum-fluorida u prisustvu tetrabutilamonijum-hlorida (TBAC) kao katalizatora dobijen je **2.18** u prinosu od 93% (**shema 2.14**).<sup>92</sup>



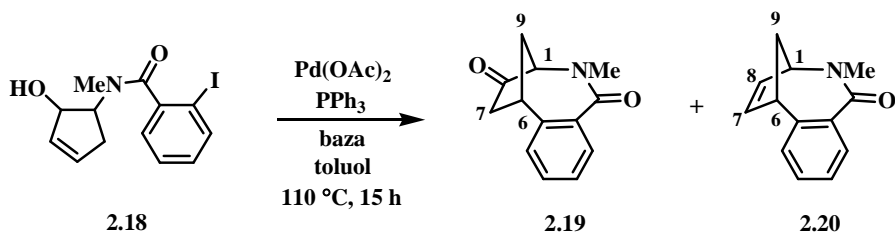
### Shema 2.14

Struktura jedinjenja **2.18** je potvrđena <sup>1</sup>H NMR-om kao i 2D NMR tehnikama. Zbog kompleksnosti spektra uzrokovane ograničenom rotacijom oko amidne veze, određivanje odnosa *cis/trans* diastereoizomera nije bilo moguće, čak ni nakon urađenog temperaturnog <sup>1</sup>H NMR spektra.

Prva reakcija ciklizacije koja je izvedena na supstratu **2.18** uradjena je pod sličnim uslovima kao i u **shemi 2.13**, sa Et<sub>3</sub>N kao bazom (**shema 2.15**, **tabela 2.2**, **primer 1**). Izolovana su dva proizvoda **2.19** i **2.20** u prinosu od 75% u odnosu 1,3:1. Biciklični keton **2.19** i proizvod **2.20** su nastali kao rezultat *endo*-ciklizacije aril-jodida na dvostruku vezu alil-alkoholnog derivata ciklopentena. Kao što je pomenuto u retrosintezi (**shema 2.2** i **2.12**), intramolekulskom Heck-ovom reakcijom u procesu *endo*-ciklizacije dolazi do formiranja C-C veze sa C(4) atomom ciklopentenovog prstena, potom β-eliminacijom paladijum-hidrida i tautomerijom vodi nastanku bicikličnog ketona **2.19** koji predstavlja osnovu skeleta prirodnih proizvoda korialstonidin **2.3** i korialstonin **2.4**. Analizom <sup>1</sup>H NMR spektra sirove reakcione smeše nije utvrđeno prisustvo drugog regioizomernog proizvoda koji bi odgovarao *egzo*-ciklizacionom proizvodu tj.ciklizaciji preko C(3) atoma ciklopentenovog prstena (**shema 2.12**). Reakcija je visoko regioselektivna, a dobijena regioselektivnost je suprotna od ciklizacije izvedene na *terc*-butildimetilsilil-derivatu **2.16**. Uticaj baze na ishod ciklizacije i prinos ciklizacionog proizvoda dat je u **tabeli 2.2**.<sup>93</sup>

Sa Et<sub>3</sub>N kao bazom u prisustvu PPh<sub>3</sub> kao liganda dobijen je najbolji prinos ciklizacionih proizvoda **2.19** i **2.20** (75%), pri čemu je biciklični keton **2.19** izolovan u prinosu od 42%, **primer 1**, **tabela 2.2**. Kada je Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> korišćen kao baza (**primer 2**) pod opisanim uslovima reakcije, očekivani proizvod **2.19** izolovan je u prinosu od 38%, dok je proizvod **2.20** nastao u

tragovima na osnovu TLC hromatografije. Korišćenjem proton sundera kao baze dobijena je smesa proizvoda u lošem prinosu i sa delimičnom konverzijom, **primer 3**. U prisustvu CF<sub>3</sub>COOAg izolovana su oba ciklizaciona proizvoda u prinosu od 28%, **primer 4**.



Shema 2.15

Tabela 2.2 Uticaj baze u reakciji ciklizacije na supstratu 2.18<sup>a</sup>

Pr.	baza	proizvod	prinos (%) <sup>b</sup> (2.19/2.20)
1	Et <sub>3</sub> N	2.19/2.20	75 (1,3/1)
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.19	38(samo 2.19)
3	Proton sunder <sup>c</sup>	-	- <sup>d</sup>
4	CF <sub>3</sub> COOAg	2.19/2.20	28 (2,3/1)

<sup>a</sup> Reakcija je izvedena na supstratu **2.18** u prisustvu Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), PPh<sub>3</sub> (20 mol%), baze (2 ekv.) u toluolu na 110 °C, 15 h.

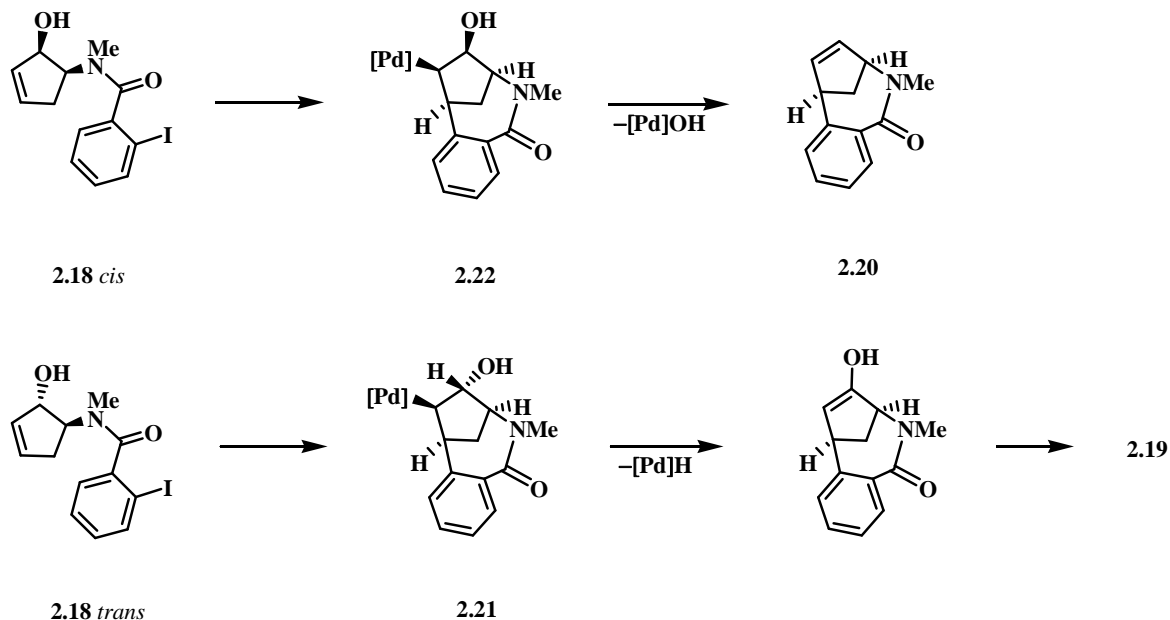
<sup>b</sup> Izolovani prinos

<sup>c</sup> 1,8-bis(dimetilamino)-naftalen

<sup>d</sup> dobijena je kompleksna smesa što utvrđeno <sup>1</sup>H NMR-om

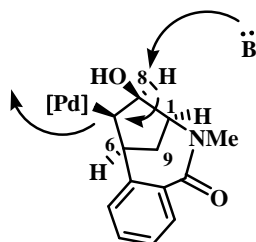
Kako je supstrat **2.18** korišćen kao smesa *cis*- i *trans*-diastereoizomera, formiranje bicikličnog ketona **2.19** i sporednog proizvoda **2.20** možemo objasniti *endo*-ciklizacijom preko C(4) atoma ciklopentenovog prstena (**shema 2.11**). *Sin*-adicijom Ar[Pd]I na dvostruku vezu prstena *trans*-izomera ciklizacionog prekursora **2.18** nastaje nova veza između aril-grupe i C(4)-atoma (intermedijer **2.21**), sledi eliminacija paladijum-hidrida, pri čemu nastaje enol iz koga je tautomerijom dobijen keton **2.19** (**shema 2.16**). Sporedni proizvod **2.20** nastaje *sin*-adicijom

Ar[Pd]I na dvostruku vezu prstena *cis*-izomera ciklizacionog prekursora **2.18** (intermedijer **2.22**), a zatim eliminacijom [Pd] i OH-grupe koji su *sin*-pozicionirani (**shema 2.16**).



**Shema 2.16**

Iako mehanizam intramolekulske Heck-ove reakcije predstavljene u **shemi 2.16** sasvim dobro objašnjava nastajanje ciklizacionih proizvoda **2.19** i **2.20**, njihov odnos koji je dobijen u reakciji ciklizacije ne reflektuje odnos *cis/trans* diastereoizomera za jedinjenje **2.15** (*cis/trans*=4,3:1). Ovo nam sugerise da su reakcioni uslovi koji su korišćeni u sekvenci **2.15**→**2.16**→**2.18** (**shema 2.12** i **2.14**) uticali na promenu odnosa *cis/trans* izomera ili da se u toku eliminacije [Pd]X (X=H ili OH) pored očekivanog *sin*-odvijao i *anti*-eliminacioni proces.<sup>94</sup> Pretpostavka da baza uklanja proton, kao što je prikazano u organopaladijumovom intermedijeru **2.22** ukazuje nam da su osobine i veličina baze ključni za ovu reakciju.<sup>6</sup> Generalno, baze koje su slabo rastvorne u organskom rastvaraču su se pokazale manje efikasnim (sa CF<sub>3</sub>COOAg prinos 28%, **tabela 2.2**, **primer 4**). U literaturi je navedeno da su sterno manje zaštićeni tercijarni amini koji su korišćeni kao baze u Heck-ovoj reakciji pokazali efikasnim. Sa Et<sub>3</sub>N kao bazom rezultat koji smo dobili i nije tako iznenađujući. Poznati su primeri u kojima su proizvodi *anti*-β-hidridne eliminacije dobijeni u dobrom do odličnom prinosu, korišćenjem tercijarnih amina kao baza.<sup>6</sup> Apstrakcija β-vodonika koji je u *anti*-položaju organopaladijumovog intermedijera **2.22** je tipično prelazno stanje za E2-eliminaciju, a prikazana je na **slici 2.2**.

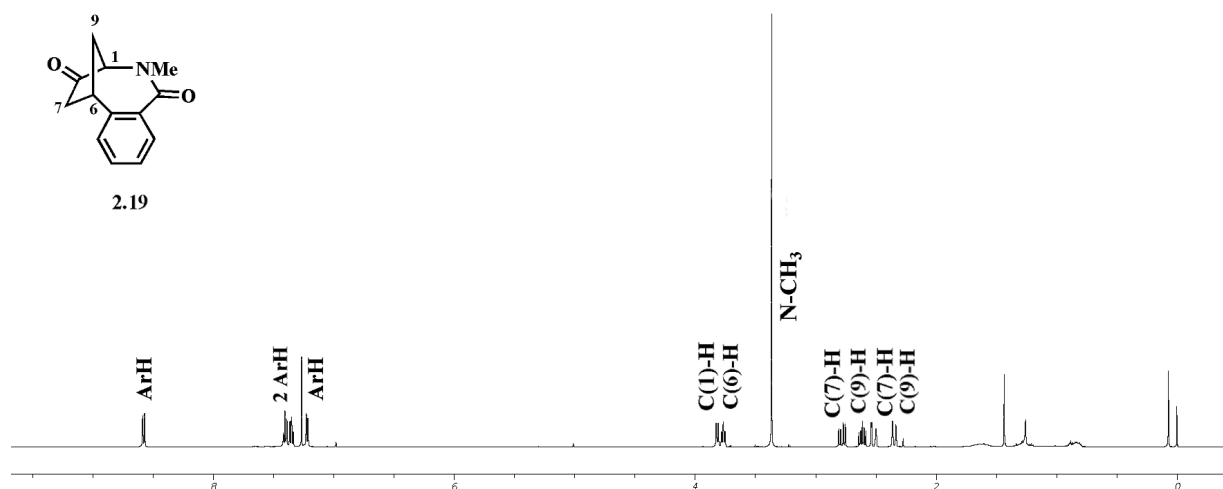


2.22

### Slika 2.2 Apstrakcija $\beta$ -vodonika u organopaladijumovom intermedijeru 2.22

Iako je prinos ciklizacionih proizvoda u prisustvu  $\text{CF}_3\text{COOAg}$  relativno nizak (**tabela 2.2, primer 4**), kao što je već pomenuto količina izolovanog bicikličnog ketona **2.19** je veća nego što bismo očekivali na osnovu količine *trans*-izomera ciklizacionog prekursora **2.18**. Poznato je da u Heck-ovoj reakciji na alilne alkohole u prisustvu srebrovih soli u prelaznom stanju nastaje katjonski organopaladijumov intermedijer koji je koordiniran sa OH-grupom.<sup>1,28</sup> U *cis*-izomeru ciklizacionog prekursora **2.18**, koordinacija katjenskog paladijuma sa OH-grupom je moguća (**2.22**), tako da do apstrakcije protona od strane  $\text{CF}_3\text{COO}^-$  anjona može doći na ugljenikovom atomu C(8) ili sa čvornog ugljenika C(6), **slika 2.2**. Apstrakcijom C(8)H od strane baze nastaje enolna struktura koja tautomerizuje u konačni proizvod keton **2.19**. Apstrakcija protona C(6)H nije ni moguća jer bi nastala biciklična struktura sa dvostrukom vezom na čvornom ugljenikovom atomu.<sup>95</sup> Čak i sa slabo baznim  $\text{CF}_3\text{COO}^-$  anjonom količina izolovanog bicikličnog ketona **2.19** je veća u odnosu na proizvod **2.20** (**2.19/2.20**=2,3:1), u poređenju sa  $\text{Et}_3\text{N}$  (**2.19/2.20**=1,3:1). Kao što je već rečeno osobine baze su ključne za ovu reakciju, tako da je apstrakcija protona olakšana anjonskim bazama u odnosu na neutralne, sterno zaštićene amine kao što je  $\text{Et}_3\text{N}$ .<sup>96</sup>

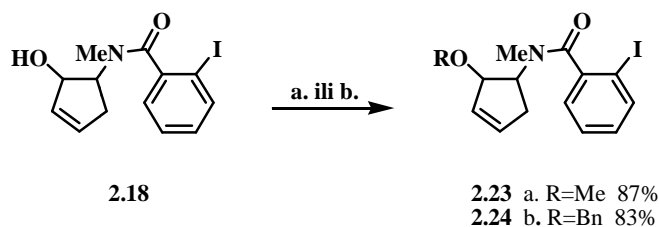
U IR spektru dobijenog ciklizacionog proizvoda **2.23** karakteristične su dve trake: keto na  $1745\text{ cm}^{-1}$  i karbonilna iz amidne na  $1615\text{ cm}^{-1}$ . U  $^1\text{H}$  NMR spektru prisutni su signali iz dve metilenske grupe prstena:  $\delta= 2,34$  (dd, 1H,  $J=14,5\text{Hz}$ ,  $J=3\text{Hz}$ ) i  $\delta= 2,58\text{-}2,64$  (m, 1H) za C(9)H<sub>2</sub> i  $\delta= 2,52$  (dd, 1H,  $J=19\text{Hz}$ ,  $J=3\text{Hz}$ ) i  $\delta= 2,78$  (dd, 1H,  $J=19\text{Hz}$ ,  $J=8,5\text{Hz}$ ) za C(7)H<sub>2</sub>. Na osnovu korelacija u NOESY spektru utvrđeni su protoni na čvornim ugljenikovim atomima: C(6)H na  $\delta= 3,76$  (t, 1H,  $J=7,5\text{Hz}$ ) i C(1)H na  $\delta= 3,81$  (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ). Protoni iz fenil-grupe se nalaze u oblasti koja je karakteristična za aromatični region  $\delta= 7,22\text{-}8,57$  ppm. GC/MS analiza pokazala je prisustvo molekuskog jona.  $^1\text{H}$  NMR spektar za jedinjenje **2.19** prikazan je na slici **2.3**.



**Slika 2.3:**  $^1\text{H}$  NMR (0,0-9,0 ppm) za jedinjenje **2.19**

Analizom  $^1\text{H}$  NMR spektra za jedinjenje **2.20** utvrđeno je poreklo protona za ovaj sporedni proizvod, čija asignacija je data u ekperimentalnom delu (poglavlje **3.2**).

U cilju ispitivanja regioselektivnosti intramolekulske Heck-ove ciklizacije i efekta supstituenata na alkoholnom kiseonikovom atomu sintetisani su *O*-metil **2.23** i *O*-benzil **2.24** derivati ciklopentena (**shema 2.17**). Reakcija je izvedena sa odgovarajućim alkilujućim reagensom (MeI ili BnBr) u baznoj sredini i THF-u kao rastvaraču.<sup>97</sup>



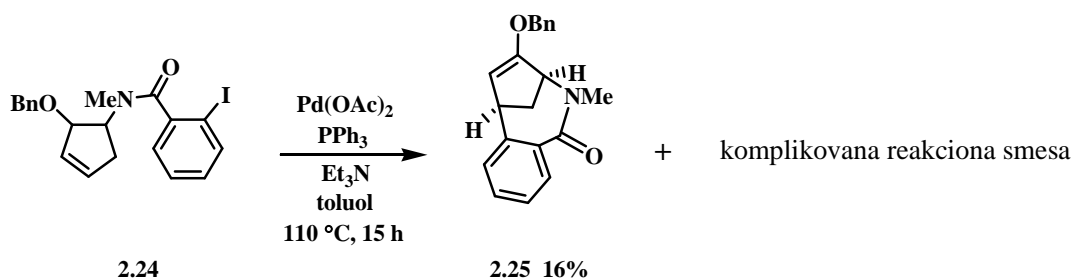
Uslovi: a. MeI, NaH, THF, 0 °C–s.t.  
 b. BnBr, NaH, THF, 0 °C–s.t

**Shema 2.17**

U reakciji 2-metoksi-3-ciklopententenil derivata **2.23** pod optimizovanim Heck-ovim uslovima za ciklizaciju (**tabela 2.2**, primer **1**), na osnovu hromatografije na tankom sloju dobijena je komplikovana reakciona smesa sa nepotpunom konverzijom polaznog jedinjenja. U literaturi su opisane ciklizacije na sličnim sistemima, od kojih su neke bile bezuspešne.<sup>6</sup>

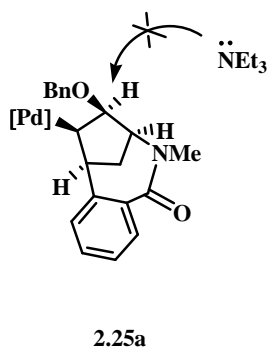


Intramolekulska Heck-ova ciklizacija izvedena je i na 2-benzil-3-ciklopententenil derivatu **2.24**. I u ovoj reakciji dobijena je komplikovana reakciona smesa iz koje je jedino izolovan proizvod *endo*-ciklizacije **2.25**, u prinosu od 16% u odnosu na konvertovano polazno jedinjenje (shema 2.18).



**Shema 2.18**

Kao što je predstavljeno **shemom 2.16** *endo*-proizvod se može dobiti eliminacijom PdH iz *trans*-izomera jedinjenja **2.18**. U ovoj ciklizaciji količina dobijenog *endo*-ciklizacionog proizvoda odgovara odnosu *cis/trans* diastereoizomera za jedinjenje **2.15** (*cis/trans*=4,3:1). Ovo nam sugeriše da se eliminacija PdH odvijala isključivo kao *sin*-eliminacioni proces. Nemogućnost da se u organopaladijumovom intermedijeru izvrši *anti*-eliminacija PdH možemo objasniti upotrebom Et<sub>3</sub>N kao baze, čija voluminoznost ne dozvoljava prilaz sterno zaštićenom vodonikovom atomu (slika 2.4).



**Slika 2.4: Organopaladijumov intermedijer jedinjenja *cis*-2.24**

Kako nam rezultat koji smo dobili ciklizacijom *O*-metil (**2.23**) i *O*-benzil (**2.24**) derivata ciklopentena nije bio od značaja u sintezi biciklične strukture prirodnog proizvoda korialstonidina

(**2.3**) i korialstonina (**2.4**), optimizacija uslova za izvođenje Heck-ove reakcije nije bila neophodna.

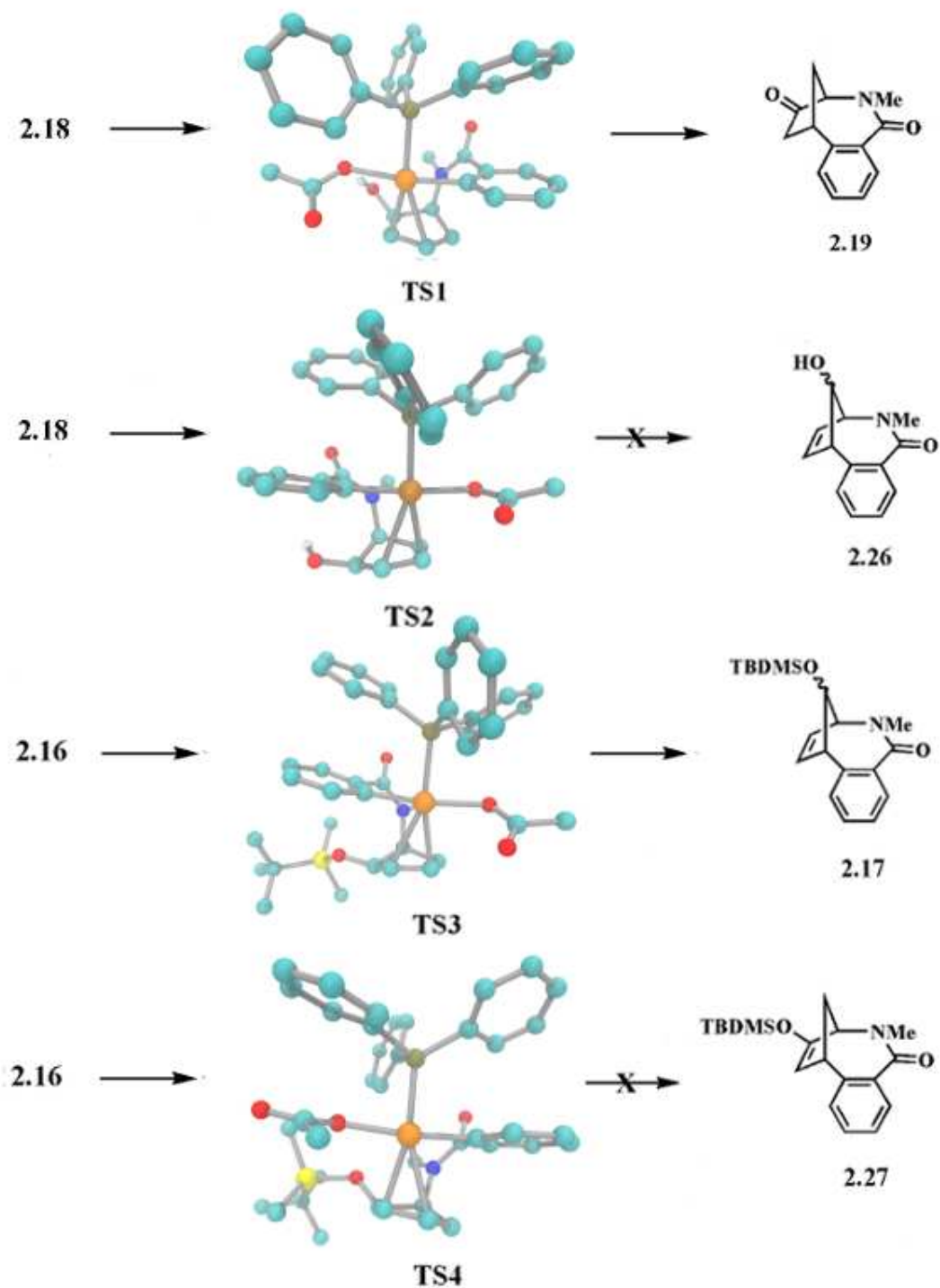
Kao što je već rečeno, intramolekulskom Heck-ovom reakcijom koja je prikazana **shemama 2.13** i **2.15** u kojoj nastaju proizvodi **2.17** i **2.19** može se objasniti *egzo*- i *endo*-ciklizacijom, u zavisnosti od toga da li u karbopaladaciji dvostruke veze učestvuje C(3) ili C(4) atom (**shema 2.11**). Da bi se objasnila uočena regioselektivnost, proučavana su prelazna stanja koja vode svim teorijski mogućim proizvodima.

### 2.1.3.3 DFT studija prelaznih stanja

*Ab initio* metode se široko primenjuju u organskoj i neorganskoj hemiji kao dopuna eksperimentima u razumevanju hemijskih reakcija i struktura. Primena ovih metoda u slučaju ciklizacionih reakcija **2.16**→**2.17** (**shema 2.13**) i **2.18**→**2.19** (**shema 2.14**) imala je za cilj razjašnjavanje faktora koji kontrolišu regioselektivnost.

Sva izračunavanja izvedena su na ciklizacionom prekursoru *cis*-**2.16** i *cis*-**2.18**. Iako se oksidativna adicija Pd(0) dešava insercijom u C-I vezu, jodid pod eksperimentalnim uslovima koji su korišćeni u procesima koje prati ovo istraživanje ne ulazi u sastav prelaznog stanja, već ga u njemu zamenjuje acetatni jon.<sup>5,98</sup> Kao rezultat, tokom svih izračunavanja prelazna stanja ovog procesa modelovana su sa acetatnim ligandom na paladijumu, a ne sa jodidom. Prelazna stanja su locirana DFT metodom, sa B3LYP hibridnim funkcionalom i def2-SVP i def2-TZVP setovima orbitala za sve atome u vakuumu.<sup>83,84</sup> Prelazna stanja su verifikovana frekvencionom analizom.<sup>99</sup> Uticaj stabilnosti prelaznih stanja na ishod posmatranog procesa proveren je lociranjem prelaznih stanja i *ab initio* izračunavanjem razlika u njihovim energijama. Dobijene vrednosti razlika u energijama prelaznih stanja za **TS1** i **TS2** iznosi 13,6 i **TS3** i **TS4** iznosi 3,4 kcalmol<sup>-1</sup> bile su u skladu sa eksperimentalnim rezultatima i ukazale su da se opažena regioselektivnost, može pripisati, različitoj stabilnosti prelaznih stanja (**slika 2.5**).<sup>100</sup>

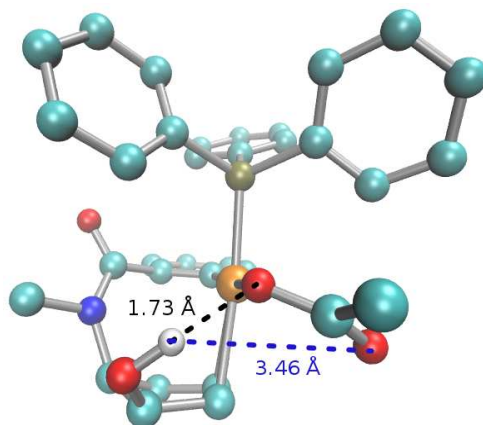
Jedinjenje **2.16** *egzo*-ciklizacijom (**shema 2.13**) daje proizvod **2.17** preko prelaznog stanja **TS3** u kome je fenil supstituent u *sin*-položaju u odnosu na -OTBDMS grupu. Alternativni put za jedinjenje **2.16** je preko prelaznog stanja **TS4**, pri čemu bi nastao *endo*-ciklizacioni proizvod **2.27** (**slika 2.5**). Alil-alkoholni supstrat **2.18** *endo*-ciklizacijom daje proizvod **2.19** preko prelaznog stanja **TS1**. Drugi regioizomerni proizvod **2.26** koji bi nastao u procesu *egzo*-ciklizacije preko **TS2** eksperimentalno nije dobijen (**shema 2.14** i **slika 2.5**).



Slika 2.5 Prelazna stanja TS1, TS2, TS3, TS4

Kod prelaznih stanja **TS1** i **TS2** u kojima učestvuje alilni alkohol **2.18**, prelazno stanje **TS1** koje vodi *endo*-ciklizacionom proizvodu pokazalo se stabilnijim za  $13,6 \text{ kcalmol}^{-1}$  od

prelaznog stanja **TS2** koji vodi proizvodu **2.26** koji nije eksperimentalno dobijen. Povećana stabilnost prelaznog stanja **TS1** može se objasniti mogućnošću formiranja vodonične veze između acetatnog liganda na paladijumu i slobodne alkoholne grupe alilnog alkohola (**slika 2.6**) koja ne postoji u **TS2**.



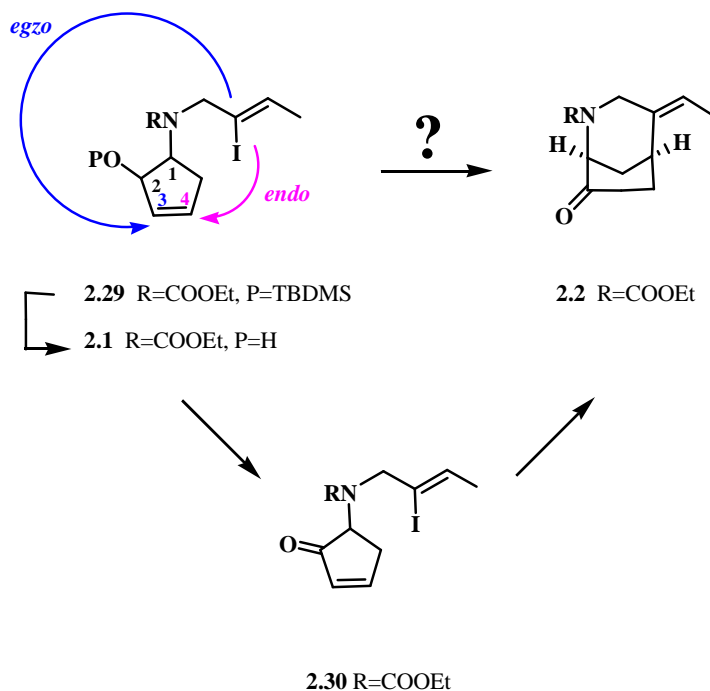
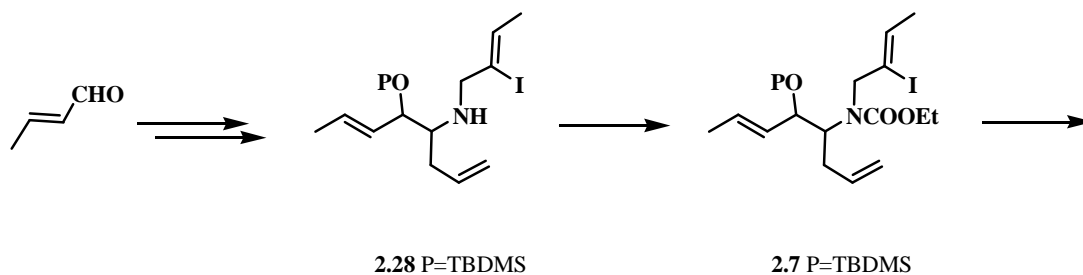
**Slika 2.6** Detalji prelaznog stanja **TS1** u okolini alkoholne grupe

Kod prelaznih stanja **TS3** i **TS4** u kojima učestvuje *tert*-butildimetilsilil derivat **2.16**, prelazno stanje **TS3** koje vodi proizvodu *egzo*-ciklizacije stabilnije je za oko 3,4 kcalmol<sup>-1</sup> od prelaznog stanja **TS4** koje vodi proizvodu **2.27** koji nije eksperimentalno dobijen. Proučavanjem prelaznih stanja nisu uočeni značajni sterni efekti koji bi doprineli visokom stepenu regioselektivnosti koja je eksperimentalno dobijena. Moguće je da fenil-grupa u **TS3** ima manje sterne interakcije sa velikom -OTBDMS grupom (**TS3**) nego metil-grupa iz acetata koja je *sp*<sup>3</sup>-hibridizovana u **TS4** (**slika 2.3**). Osim toga značajne su i  $\pi$ - $\pi$  interakcije između fenila fosfinskog liganda i fenil-grupe u **TS3** koje nisu moguće sa acetatnim ligandom u istoj poziciji (**TS4**).

Prikazani rezultati su ukazali na mogući mehanizam u kome slobodna alkoholna grupa u neposrednoj blizini koordinacionog centra paladijumovog kompleksa utiče na eksperimentalno opaženu regioselektivnost intramolekulske Heck-ove ciklizacije jedinjenja **2.18**. Mogućnost formiranja vodonične veze između alil-alkoholne grupe i acetatnog liganda na paladijumu u *endo*-prelaznom stanju u odnosu na *egzo*- (13,6 kcalmol<sup>-1</sup>) dovela je do značajne stabilizacije i tako uticala na regioselektivnost procesa. *tert*-Butildimetilsilil derivat **2.16** ne može da se ponaša kao donor vodonične veze čime bi se stabilizovalo prelazno stanje koje vodi *endo*-izomeru, tako da nastaje proizvod *egzo*-ciklizacije **2.17**.

### ***2.1.4 Studija ciklizacionog procesa na ciklopentenolskom derivatu 2.1***

Nakon preliminarnih rezultata dobijenih na model sistemu, koji su pokazali da je intramolekulskom Heck-ovom reakcijom moguće ostvariti pristup bicikličnom proizvodu **2.19**, planirano je da istraživanje usmerimo ka ključnom intermedijeru **2.2** u sintezi prirodnih proizvoda. Retrosintetičkom analizom koja je predstavljena **shemom 2.2**, sinteza ciklizacionog prekursora **2.1** za prirodne proizvode i korialstonidin **2.3** i korialstonin **2.4**, može se ostvariti u nekoliko faza polazeći od krotonaldehida, **shema 2.19**. Planirano je, da nakon uvođenja 2-jod-2-butenil grupe (**2.28**), i naknadnom zaštitom sekundarne amino-grupe dobijemo supstrat **2.7**, pogodan za reakciju metateze. Na ovaj način nastao bi ciklopentenov derivat **2.29** sa dvostrukom vezom u pogodnom položaju za Heck-ovu reakciju. Deprotekcijom zaštićene alkoholne grupe bio bi dobijen alil-alkoholni derivat **2.1** Kao što je već pomenuto ključni korak u sintezi bicikličnog ketona **2.2** (poglavlje **2.1.2**, strana 51) jeste intramolekulska Heck-ova reakcija vinil-halogenida na dvostruku vezu alil-alkoholnog derivata. U odnosu na alil-alkoholnu funkcionalnu grupu ciklizacija može biti *egzo* i *endo*, pa postoji mogućnost dobijanja regioizomernih proizvoda. U slučaju *endo*-ciklizacije dolazi do stvaranja C-C veze sa C(4) atomom prstena,  $\beta$ -hidridnom eliminacijom nastaje enol koji tautomerizuje. Na taj način nastao bi biciklični keton **2.2**, koji predstavlja skelet prirodnih proizvoda korialstonidina **2.3** i korialstonina **2.4**. Stvaranjem C-C veze sa C(3) atomom prstena nastao bi neželjeni regioizomerni proizvod. Alternativni pristup u sintezi **2.2** bio bi zasnovan na primeni konjugovanog ketona **2.30** u reduktivnoj Heck- ovoj reakciji, koji se dobija oksidacijom alilnog alkohola **2.1**. Na **shemi 2.19** prikazan je mogući redosled reakcija koji vodi bicikličnom ketonu **2.2**.

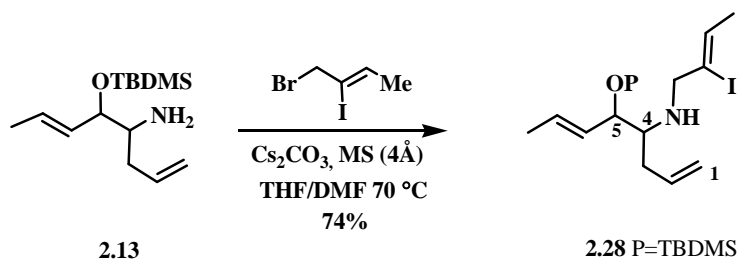


**Shema 2.19**

### 2.1.4.1 Sinteza ciklizacionog prekursora

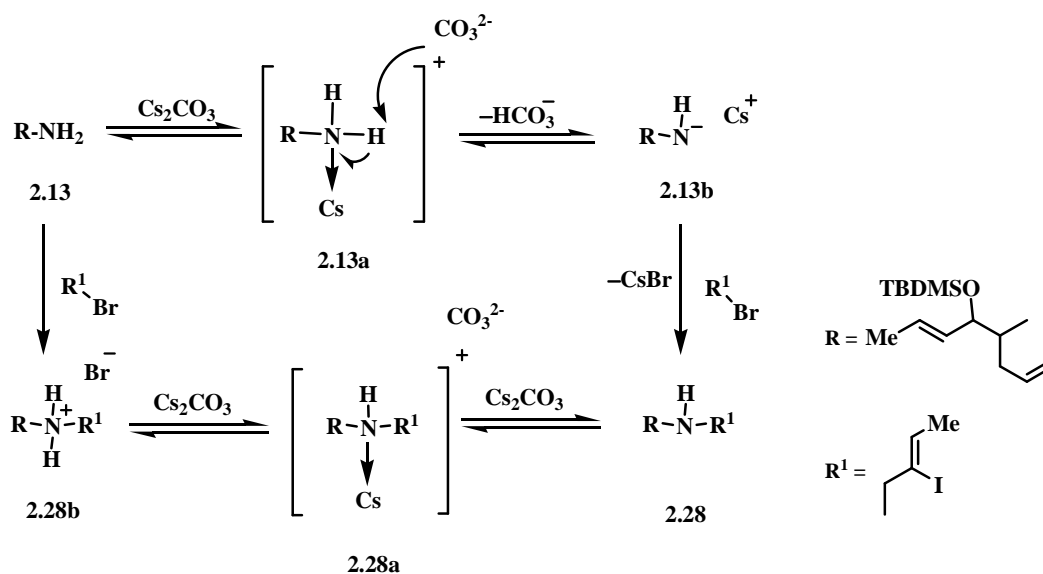
Kao što je već pomenuto sinteza ciklizacionog prekursora **2.1** počinje cijanohidriksom adicijom na krotonaldehid. Zaštitom novonastale hidroksilne-grupe cijanohidrina **2.10**, dobijen je derivat **2.11** koji Grignard-ovom reakcijom i redukcijom intermedijernog imina pomoću  $\text{NaBH}_4$  daje bis olefinski derivat **2.13**. Sintaza intermedijera **2.13** opisana je u poglavlju **2.1.3.1**, **shema 2.5**.

Uvođenje 2-jod-2-butenil-grupe na primarnu amino-grupu ostvareno je reakcijom alkilovanja **2.13** sa (Z)-1-brom-2-jod-2-butenom.<sup>101</sup> Reakcija je izvedena u prisustvu  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  kao baze i fino sprasanih aktiviranih molekulskih sita (4Å) u smesi THF/DMF kao rastvaraču uz zagrevanje, **shema 2.20**.<sup>102</sup>



**Shema 2.20**

Iako je teorijski moguće nastajanje dialkilovanih proizvoda u reakciji nastaje samo mono-*N*-alkilovani proizvod **2.28** u relativno dobrom prinosu (74%). Na osnovu rezultata iz literature utvrđeno je da cezijumove baze (hidroksid, karbonat) favorizuju selektivno monoalkilovanje.<sup>103,104</sup> Interesantno je da cezijumova baza ne samo da promoviše *N*-alkilovanje primarnih amina, nego i suzbija nastajanje tercijarnih amina. Ovo je poznato kao “cezijumov efekat”. U slabo polarnom aprotičnom rastvaraču kao što je DMF, cezijumov jon je slabo koordiniran svojim anjonom (karbonatnim), pri čemu dolazi do nastajanja amin-cezijum jonskog kompleksa **2.13a** u kome se cezijumov jon ponaša kao Lewis-ova kiselina (**shema 2.21**).<sup>104</sup> Iz tog razloga povećava se kiselost protona u ovom kompleksu što olakšava njegovu apstrakciju od strane baznog karbonatnog jona. Ovako nastala anjonska vrsta **2.13b** je sada nukleofilnija i veoma brzo reaguje sa alilnim bromidom što vodi nastajanju sekundarnog amina **2.28**. Zbog povećane baznosti sekundarnog amina dolazi do jače koordinacije sa cezijumovim jonom, u odnosu na primarni amin, pri čemu nastaje amonijum so **2.28a** u kojoj je apstrakcija preostalog protona otežana iz sternih razloga, što inhibira dalje alkilovanje. Takođe, jača koordinacija sa cezijumovim jonom u ovom kompleksu **2.28a** smanjuje nukleofilnost sekundarnog amina, čime je favorizovano alkilovanje primarnog amina. Utvrđeno je da prisustvo fino sprasjenih i aktiviranih molekulskih sita ubrzava alkilovanje i povećava prinos *N*-monoalkilovanog proizvoda reakcije. U reakciji sa sterno zahtevnim alkilujućim reagensima kao što je (*Z*)-1-brom-2-jod-2-buten nastaje isključivo mono-*N*-alkilovani proizvod.



**Shema 2.21**

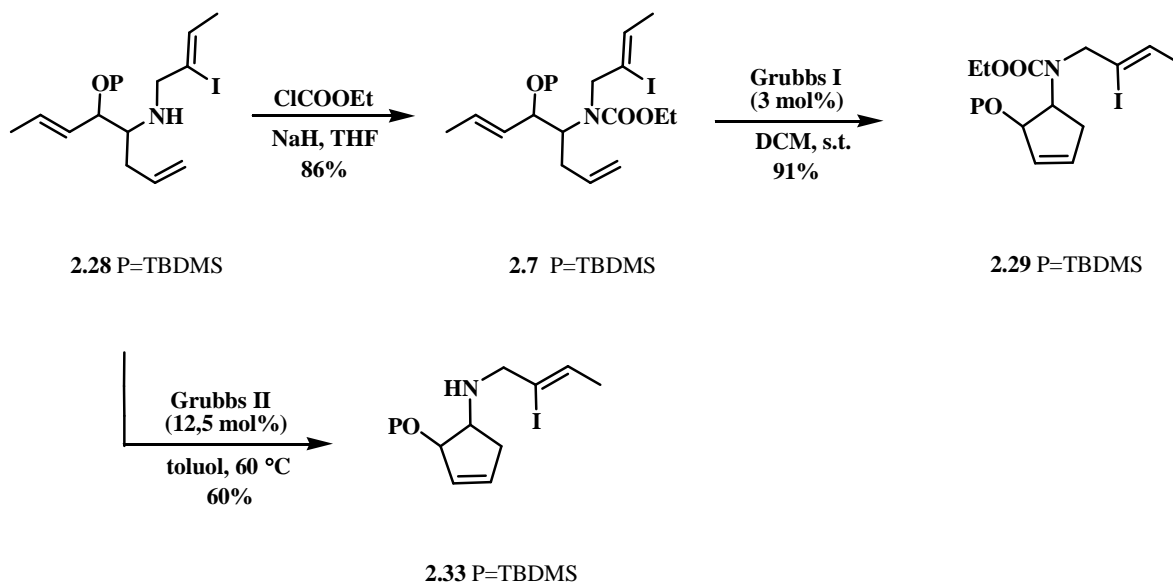
Diastereoizomerni odnos za jedinjenje **2.28** nije mogao biti pouzdano utvrđen iz  $^1\text{H}$  NMR spektra zbog preklapanja signala.

Kako je prikazano u **shemi 2.19** planirano je da zatvaranje ciklopentenovog prstena (**2.28**→**2.29**) izvršimo reakcijom metateze (RCM). Zbog prisustva baznog azota u molekulu odlučeno je da sekundarnu amino-grupu prevedemo u manje bazan derivat.<sup>85,105</sup> Uvođenjem amidne funkcionalne grupe dobili bismo pogodan supstrat za reakciju metateze.

U reakciji sekundarnog amina **2.28** i etil-hlorformijata u baznoj sredini sintetisan je karbamatni derivat **2.7** u prinosu od 86% (**shema 2.22**). U IR spektru uočena je karakteristična traka za amidnu-grupu ( $1701\text{ cm}^{-1}$ ).  $^1\text{H}$  NMR spektar je složeniji nego što je očekivano. Određivanje diastereoizomernog odnosa nije bilo moguće zbog preklapanja signala, što je uzrokovano prisustvom rotamera. Karbamatni trien **2.7** podleže visoko hemoselektivnoj reakciji zatvaranja ciklopentenovog prstena u prisustvu Grubbs I katalizatora pri čemu nastaje proizvod **2.29** u odličnom prinosu (**shema 2.22**).<sup>78</sup> Poznato je da reakcija metateze u prisustvu baznog azota nije efikasna. Na osnovu rezultata koji su dati u literaturi odlučeno je da ciklizaciju pokušamo da izvedemo na jedinjenju **2.28** u prisustvu Grubbs II katalizatora.<sup>105</sup> Reakcija je urađena u toluolu na  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , a praćena je hromatografijom na tankom sloju. Pošto je tekla veoma sporo (2-3 dana), katalizator je dodavan u porcijama (po 2,5 mol %) sve do nestanka polaznog jedinjenja **2.28**. Minimalna količina katalizatora koja je bila potrebna za potpunu konverziju

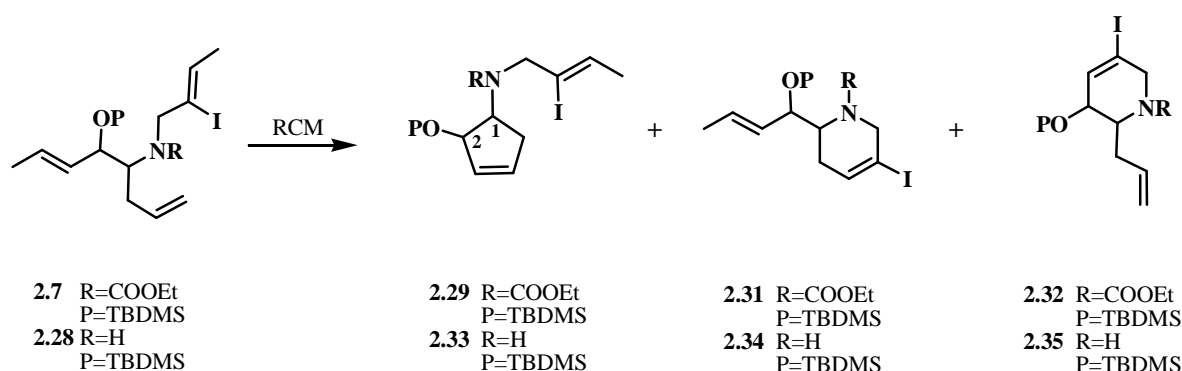


ciklizacionog supstrata je 12,5% (**shema 2.22**). Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni, ciklopentenski derivat **2.33** izolovan je u prinosu od 60%.



**Shema 2.22**

Problem selektivnosti koji se može javiti kod supstrata sa više od dve dvostruke veze može dovesti do pojave konstitucionih izomera, smanjiti efikasnost reakcije i prinos očekivanog ciklizacionog proizvoda.<sup>106</sup> Mogući proizvodi koji bi nastali u reakciji RCM na supstratu **2.28** i **2.7**, prikazani su na **shemi 2.23**.

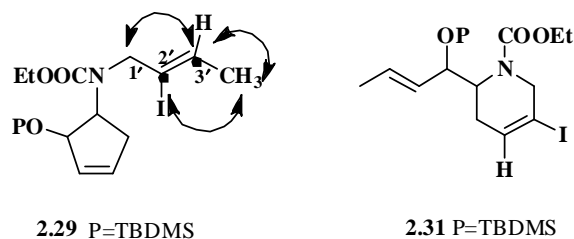


**Shema 2.23**

Poznato je da je sterno zaštićena dvostruka veza manje reaktivna u reakciji metateze nego terminalna olefinska veza.<sup>107</sup> Prisustvo joda na dvostrukoj vezi može otežati ili onemogućiti

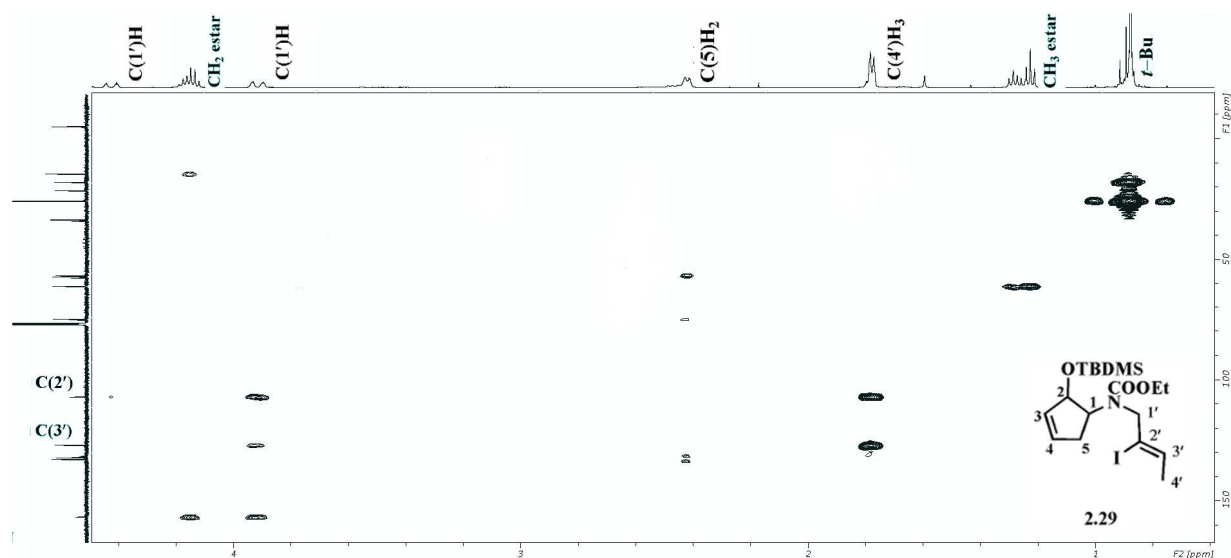
njeno kompleksiranje sa metalnim jonom iz katalizatora. Broj primera u literaturi u kojima je prisutan jod na jednoj od više dvostrukih veza u molekulu nije tako veliki i uglavnom se odnosi na ukrštenu metatezu (CM).<sup>108,109</sup> Na osnovu fizičko-hemijskih studija koje su opisane u literaturi a zasnovane su na sintetskim rezultatima, možemo zaključiti da na trienskom supstratu **2.7** i **2.28** najpre dolazi do kompleksiranja metalnog jona iz katalizatora sa terminalnom olefinskom vezom. Ona preko metalociklobutana<sup>110</sup> podleže ciklizaciji uz učešće sterno manje zaštićene dvostruke veze (propenilne), što vodi proizvodu **2.29** ili **2.33**.

Analizom NMR spektra za jedinjenje **2.29** diastereoizomerni odnos nije mogao biti određen zbog njegove kompleksnosti, uzrokovane prisustvom rotamera tj. sprečenom rotacijom oko amidne veze. Iako se signali protona u <sup>1</sup>H NMR-u C(1)H i C(2)H međusobno preklapaju, a nalaze se na pomeranju  $\delta=4,50-4,75$  ppm u NOESY spektru postoji uzajamna korelacija što ukazuje na njihovu *cis*-orijentaciju. Signali ugljenikovih atoma za koje su vezani ovi protoni određeni su iz DEPT i HSQC spektra i duplirani su, a nalaze se na pomeranju 75,0 i 75,3 C(2) i 56,6 i 56,9 C(1). U hromatogramu sa GC/MS molekularni jon je umanjen za 29 (etil-grupa iz -NCOOEt) i iznosi 450. Iz **sheme 2.23** vidimo da bi proizvod **2.32** nastao mora doći do ciklizacije između 1-propenilne- i butenilne-grupe sa jodom na dvostrukoj vezi. U tom slučaju proizvod koji nastane (**2.32**) bio bi terminalni alken bez metil-grupe na dvostrukoj vezi kao što ima **2.29**. <sup>1</sup>H NMR spektar proizvoda ove ciklizacije ima metil-grupu na  $\delta= 1,77-1,80$  (m, 3H), što nam govori da do ciklizacije između ove dve grupe nije došlo. Proizvod **2.31** (**shema 2.23**) može nastati ukoliko dođe do ciklizacije između alilne- i butenilne-grupe sa jodom na dvostrukoj vezi. Kako ovaj proizvod u svojoj strukturi ima metil- grupu na dvostrukoj vezi 1-propenilne-grupe pokušali smo upoređujući hemijska pomeranja za protone metil-grupe na ciklizacionom prekursoru **2.7** i proizvodu metateze da utvrdimo njeno prisustvo, a samim tim i formiranje proizvoda **2.31**. Iako postoji mala razlika u hemijskim pomeranjima za metil-grupu u 1-propenil i butenil ostatku ciklizacionog prekursora **2.7** ( $\delta=1,66$  za CH<sub>3</sub> iz 1-propenilne- i  $\delta=1,75$  za CH<sub>3</sub> iz butenilne-grupe), a i zbog prisustva rotamera nismo mogli sa sigurnošću da utvrdimo da li je došlo do nastajanja proizvoda **2.31**. Važan dokaz o strukturi proizvoda metateze nalazimo u HMBC spektru. Ukoliko je nastao proizvod **2.29** u HMBC spektru trebalo bi da postoji korelacija između protona CH<sub>3</sub>- grupe sa dvostruke veze na kojoj se nalazi jod kao i ugljenikovih atoma sa iste dvostruke veze (**slika 2.7**). Ovakva korelacija u proizvodu **2.31** nije moguća.



**Slika 2.7: Ključne korelacije u HMBC spektru prilikom utvrđivanja strukture za jedinjenje 2.29**

U HMBC spektru proizvoda metateze zaista postoji korelacija između protona CH<sub>3</sub>-grupe i ugljenika C(3'), kao i C(2') atoma za koji je vezan jod. Osim toga ugljenik C(3') pokazuje korelaciju sa jednim od protona iz metilenske grupe C(1')H. Takva vrsta korelacije u proizvodu **2.31** ne postoji. Iz ovoga možemo zaključiti da jedini proizvod koji je nastao u ovoj RCM reakciji jeste **2.29**, kao što je već rečeno u prinosu od 91%. Na **slici 2.8** prikazan je deo HMBC spektra za jedinjenje **2.29**.

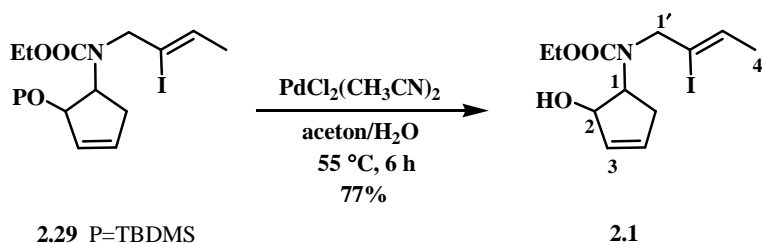


**Slika 2.8: Deo HMBC spektra za jedinjenje 2.29**

Na isti način potvrđena je i struktura proizvoda **2.33** koji je dobijen reakcijom RCM prikazanoj na **shemi 2.22**. <sup>1</sup>H NMR spektar ovog jedinjenja je lakši za interpretaciju od spektra jedinjenja **2.29**, jer nema preklapanja signala. U NOESY spektru vidi se korelacija između protona C(1)H i C(2)H, što potvrđuje njihovu *cis*-orijentaciju. Ovo nam sugeriše na postojanje

samo jednog diastereoizomera **2.28** u kome su etarska i amino grupa *sin*-orijentisane (kao u **shemi 2.10**), ali ne isključuje prisustvo onog drugog. Relativno niži prinos proizvoda **2.33** (60%) u odnosu na proizvod **2.29** (91%) možemo objasniti prisustvom baznog azota na ciklizacionom supstratu **2.28** i mogućnošću da se kompleksira sa rutenijumom iz katalizatora, što je već potvrđeno u literaturi.<sup>105</sup>

Kako je ciklizacija pod Heck-ovim uslovima bila uspešna na cikličnom alil-alkoholu **2.18** (model sistem), pri čemu su nastala dva proizvoda *endo*-ciklizacije (**shema 2.15**), odlučeno je da izvršimo deprotekciju zaštićene alil-alkoholne funkcionalnosti na supstratu **2.29**. Uklanjanje *tert*-butildimetilsilil-grupe se najlakše vrši u prisustvu fluoridnog jona u THF-u kao rastvaraču, kao što je predstavljeno **shemom 2.14**.<sup>91</sup> Poznato je da se F jon u aprotičnom rastvaraču kao što je THF ponaša kao baza i može da reaguje sa estarskom grupom na azotu (NCOOEt), što vodi njegovoj deprotekciji.<sup>111</sup> Kako nam je zaštitna grupa na azotu neophodna, a da bismo izbegli stvaranje sporednih proizvoda i gubitak materijala, selektivno uklanjanje zaštitne -OTBDMS grupe je moguće izvesti u prisustvu paladijumovog kompleksa PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>.<sup>112</sup> Reakcija je urađena u ključalom acetonu kao rastvaraču, u prisustvu vode (**shema 2.24**). Dobijeni proizvod, ciklizacioni prekursor **2.1**, izolovan je u prinosu od 77%.

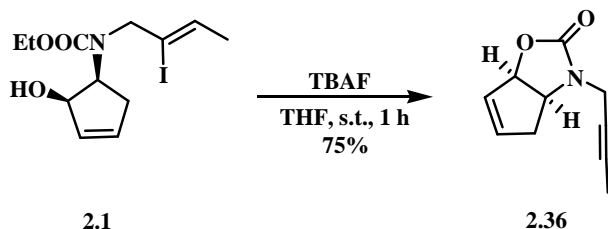


**Shema 2.24**

U <sup>1</sup>H NMR spektru jedinjenja **2.1** diastereoizomerni odnos nije mogao biti sa sigurnošću određen zbog njegove kompleksnosti uzrokovane sprečenom rotacijom oko karbamatne C-N veze. NOESY spektar pokazuje korelaciju između protona C(1)H i C(2)H što ukazuje na njihovu *cis*-orijentaciju. Na osnovu ovih korelacija možemo zaključiti da je *cis*-izomer najverovatnije glavni diastereoizomer.

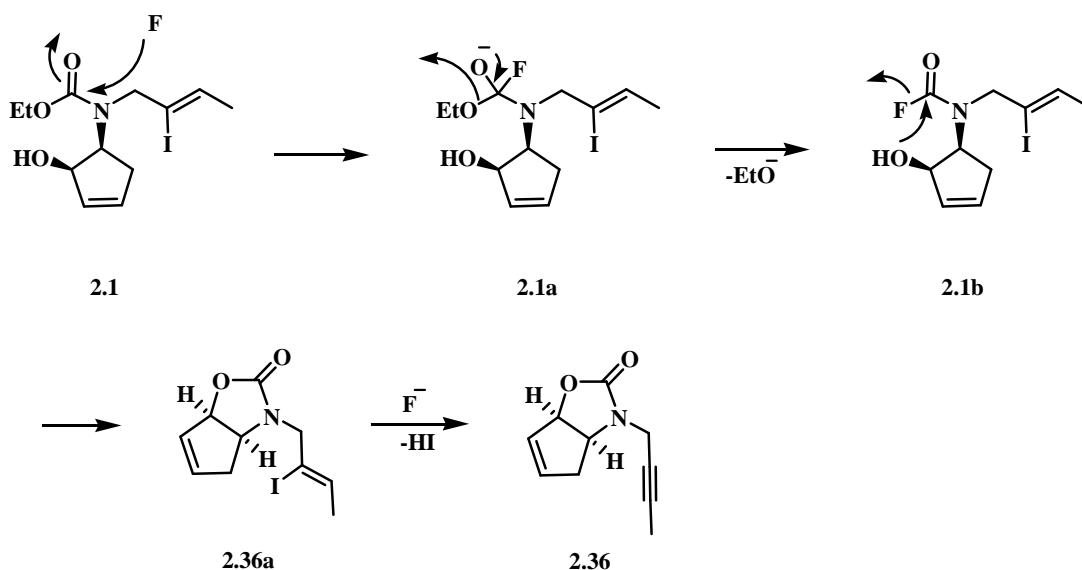
U cilju nedvosmislenog određivanja diastereoizomernog odnosa za jedinjenje **2.1** pokušali smo da izvršimo deprotekciju zaštićene amino-grupe tj. uklonimo karbamatnu funkcionalnu

grupu. U reakciji alil-alkoholnog derivata **2.1** sa fluoridnim jonom u THF-u kao rastvaraču, dobijen je proizvod **2.36** u prinosu od 75% (shema 2.25).<sup>111</sup>



Shema 2.25

Transformacija vinil-jodida u alkin sa  $F^-$  jonom nije neočekivana, u literaturi su poznate reakcije nastajanja benzinskih derivata iz odgovarajućih 1,2 supstituissanih jodonijum soli ili jodarena pod sličnim uslovima.<sup>113-115</sup> Nastajanje oksazolona, i uvođenje trostruke veze u molekul prikazano je na shemi 2.26.



Shema 2.26

Nukleofilnim napadom fluoridnog jona na estarsku grupu nastaje tetraedarski intermedijer **2.1a** iz koga se generiše fluorkarbamat **2.1b** i alkoksid kao odlazeća grupa.<sup>111</sup> Intramolekulskim nukleofilnim napadom -OH grupe sa susjednog C atoma nastaje oksazolonski derivat **2.36a**. Iz ovog jedinjenja u baznoj sredini ( $F^-$  jon u THF-u kao rastvaraču se ponaša kao baza)<sup>116</sup> dolazi do dehidrohalogenovanja pri čemu nastaje **2.36**.

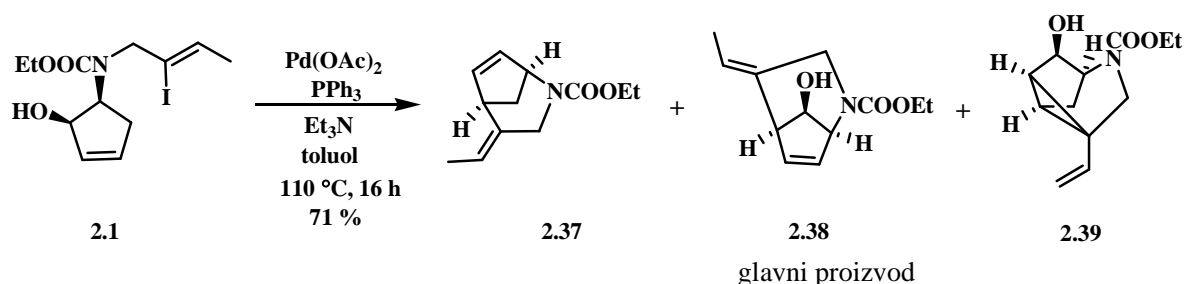
Analizom NMR spektra nedvosmisleno je utvrđena struktura jedinjenja **2.36**, kao jedinog proizvoda u reakciji a ujedno je i potvrđeno postojanje jedinjenja **2.1** kao smese rotamera. Iz  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  i korelacija u NOESY spektru uočavamo da jedinjenje **2.36** postoji samo kao *cis*-stereoizomer. Ovo nam reflektuje i stereochemiju jedinjenja **2.1** pretpostavljajući da pod ovim reakcionim uslovima (TBAF, THF, s.t.) nije došlo do izomerizacije.

#### 2.1.4.2 Intramolekulska Heck-ova reakcija

Kao što je predstavljeno **shemom 2.19** planirana sinteza bicikličnog ketona **2.2** bila bi ostvarena intramolekulskom Heck-ovom reakcijom vinil-halogenida i dvostruke veze iz alil-alkoholne grupe derivata **2.1**. U skladu sa predloženom stereochemijom na ciklizacionom prekursoru **2.1** sa *cis*-vezanim grupama na ciklopentenu očekivali smo probleme vezane za *endo*-ciklizaciju.

Prva reakcija ciklizacije izvedena je na ciklopenten *tert*-butildimetilsilil-derivatu **2.34**, u prisustvu  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 mol%) i  $\text{PPh}_3$  (20 mol%) kao katalitičkog sistema i  $\text{Et}_3\text{N}$  kao baze u refluktujućem toluolu. Reakcija je tekla veoma sporo, tako da je nakon 24 h dodata ista porcija katalizatora. Po završetku reakcije (48 h) izolovana je kompleksna reakciona smesa.  $^1\text{H}$  NMR spektar prečišćene reakcione smese se nije mogao analizirati. Kako nam rezultat koji smo dobili ovom reakcijom nije bio od velikog značaja odlučili smo da ciklizaciju izvedemo na alil-alkoholnom derivatu **2.1**

Intramolekulska Heck-ova reakcija na supstratu **2.1** najpre je izvedena pod standardnim uslovima (kao i na model sistemu, **tabela 2.2** primer **1**) sa  $\text{Et}_3\text{N}$  kao bazom u toluolu.<sup>44,57,117</sup> Izolovana su tri proizvoda (**2.37-2.39**) u ukupnom prinosu od 71% (**shema 2.27**). Biciklični keton **2.2** u ovoj ciklizaciji nije dobijen.



Shema 2.27

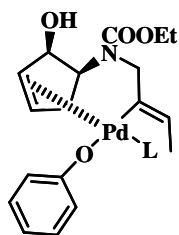
Reakcija ciklizacije je izvedena pod alternativnim uslovima na supstratu **2.1** korišćenjem  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  ili  $\text{Et}_3\text{N}/\text{K}_3\text{PO}_4$  sa fenolom kao aditivom.<sup>118,119</sup> Dobijeni su isti proizvodi kao i u **shemi 2.27** u sličnom prinosu (**tabela 2.3**).

**Tabela 2.3: Reakcioni uslovi za ciklizaciju na supstratu 2.1**

Pr.	Baza <sup>a</sup>	2.37(%) <sup>b</sup>	2.38(%) <sup>b</sup>	2.39(%) <sup>b</sup>
1	$\text{Et}_3\text{N}$	9	47	15
2	$\text{Ag}_2\text{CO}_3$	u tragovima	41	u tragovima
3	$\text{Et}_3\text{N}/\text{K}_3\text{PO}_4/\text{PhOH}$	10	55	10

<sup>a</sup> Reakcija je izvedena na supstratu **2.1** u prisustvu  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 mol%),  $\text{PPh}_3$  (20 mol%), u toluolu na 110 °C, 16 h i baze: pr.1  $\text{Et}_3\text{N}$  (2ekv.); pr.2  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (3 ekv.); pr.3  $\text{Et}_3\text{N}$  (6 ekv.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3 ekv.);  $\text{PhOH}$  (20 mol%); <sup>b</sup> Izolovani prinos nakon hromatografije na koloni silika-gela

Dodatak katalitičke količine fenola kao aditiva u Heck-ovu reakciju je često nepredvidiv, mada su poznati primeri u literaturi gde je njegovo korišćenje imalo pozitivan uticaj na ishod ciklizacije.<sup>120,121</sup> Pretpostavlja se da u nestabilnom organopaladijumovom intermedijeru dolazi do formiranja paladijum-fenoksida (**slika 2.9**), koji ga stabilizuje povećavajući i ubrzavajući stepen konverzije polaznog materijala.

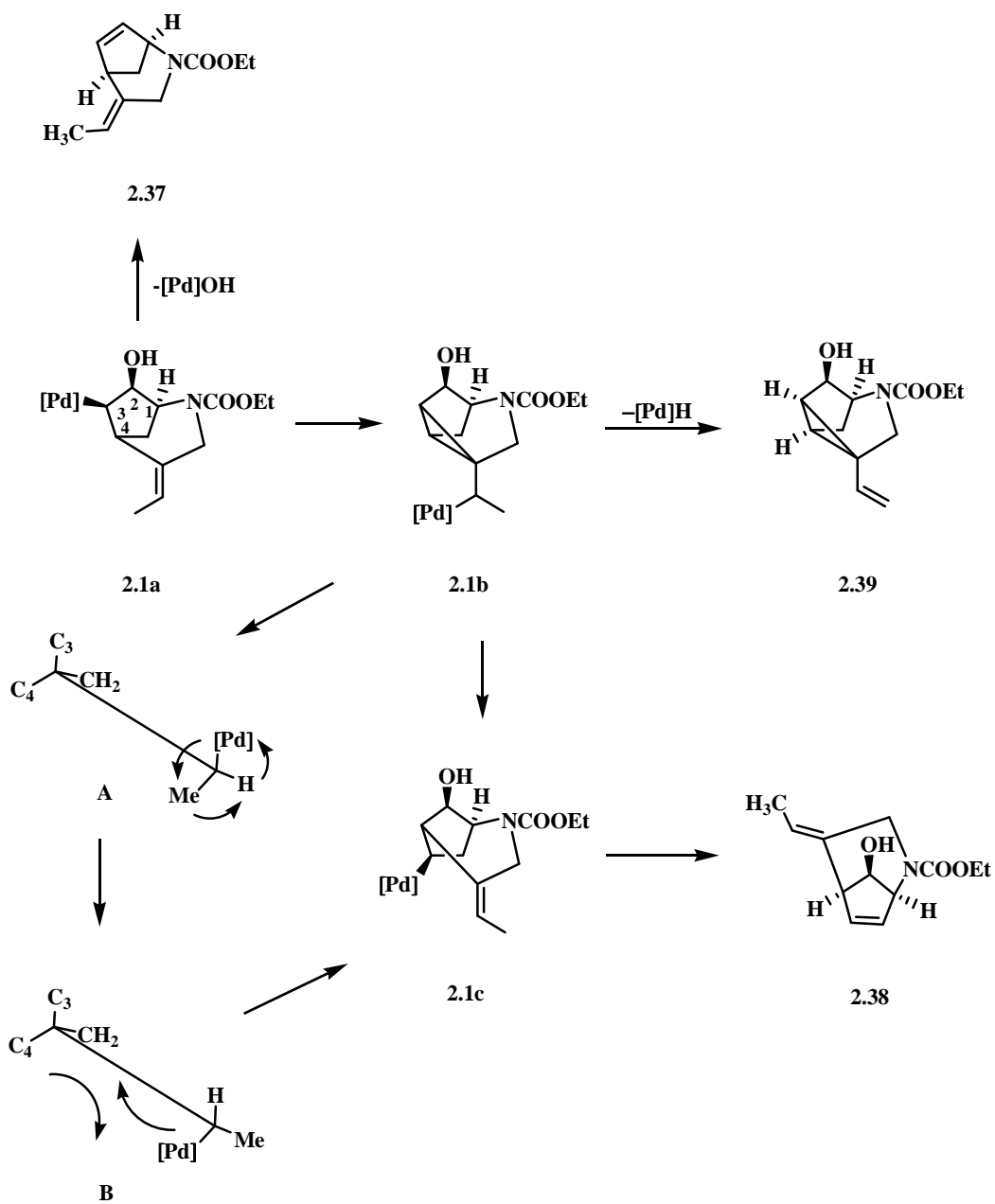


**Slika 2.9: Stabilizacija organopaladijumovog intermedijera fenolom**

Kao što je prikazano u **shemi 2.27** glavni proizvod **2.38** ima egzocikličnu dvostruku vezu sa suprotnom stereohemijom u odnosu na polazno jedinjenje. U literaturi su poznati primeri sa sličnim ishodom ciklizacije,<sup>118</sup> a formiranje ovog proizvoda ciklizacije može se objasniti *endo*-ciklizacijom (u odnosu na alil-alkoholnu grupu) **shema 2.28**. Oksidativnom adicijom paladijuma u vezu C-I, i *endo*-ciklizacijom nastaje intermedijer **2.1a**. Kako je stereohemija ciklizacionog

prekursora **2.1** *cis* (određena nakon deprotekcije sa TBAF-om, **shema 2.25**), a sama ciklizacija *sin* to znači da samo *cis*-**2.1a** *sin*-eliminacijom PdOH daje proizvod **2.37**.<sup>94,122</sup> Intermedijer **2.1a** je uključen u formiranje proizvoda **2.38** i **2.39**. Intramolekulskom karbopaladacijom egzocikličnog alkena (3-*egzo*-ciklizacijom) nastaje ciklopropanski intermedijer **2.1b**. Eliminacijom PdH nastaje proizvod **2.39**. Stereohemija novoformirane egzociklične dvostruke veze u jedinjenju **2.38** može se objasniti cikloreversnim procesom iz intermedijera **2.1b**.<sup>123,124</sup> Rotacijom oko C-C veze u ciklopropanskom intermedijeru **2.1b** što je prikazano na **shemi 2.28** (**A**→**B**), njegovim otvaranjem i formiranjem C(4)-Pd veze nastaje **2.1c**. Kako je [Pd] *sin*-orijentisan u odnosu na vezu C-C(4) koja se raskida to uzrokuje promenu stereohemije na dvostrukoj vezi. Eliminacijom PdH iz **2.1c** nastaje proizvod **2.38**

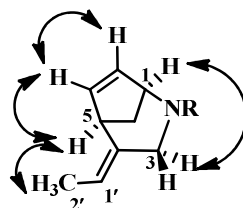




**Shema 2.28**

Analiza GC/MS hromatograma jedinjenja **2.37** ukazuje da pri njegovom nastanku dolazi do eliminacije HI i gubitka kiseonika ( $m/z$ :  $M^+$  207). Iako u  $^1\text{H}$  NMR spektru postoje preklapanja signala zbog prisustva rotamera, karakteristični su signali za tri vinilna protona, pa smo pretpostavili da ciklizacioni proizvod odgovara eliminaciji PdOH (slično kao i na model sistemu, **shema 2.15** i **2.16** jedinjenje **2.20**). COSY i NOESY spektri ovog jedinjenja podržavaju

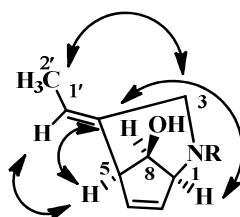
pretpostavljenu strukturu. Protoni metil-grupe C(2')H<sub>3</sub> u NOESY spektru pokazuju korelaciju sa čvornim C(5)H protonom što ukazuje na nepromenjenu stereochemiju na dvostrukoj vezi. Neke od značajnih korelacija u NOESY spektru prikazane su na **slici 2.10**.



2.37 R=COOEt

**Slika 2.10: Ključne korelacije u NOESY spektru za jedinjenje 2.37**

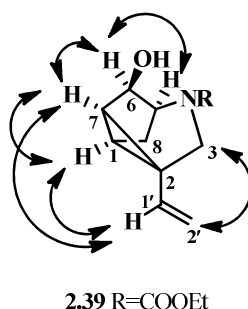
<sup>1</sup>H NMR spektar proizvoda **2.38** zbog svoje kompleksnosti uzrokovane prisustvom rotamera je analiziran tek nakon snimanja u DMSO-*d*<sub>6</sub> kao rastvaraču. Promena polarosti rastvarača (CDCl<sub>3</sub> je zamenjen DMSO-*d*<sub>6</sub>) bila je dovoljna da se dobije jednostavniji spektar za analizu. Od pomoći u potvrđivanju strukture bile su 2D NMR tehnike. Inverziju stereochemije na egzocikličnoj dvostrukoj vezi vidimo u NOESY spektru. Protoni iz metilenske grupe C(3)H<sub>2</sub> pokazuju korelaciju sa protonima metil- grupe C(2')H<sub>3</sub> sa dvostruke veze, a proton C(1')H grupe sa iste dvostruke veze se koreliše sa C(5)H. Stereochemija na čvornim C atomima određena je na osnovu korelacije protona C(8)H sa protonima na čvornim C atomima C(1) i C(5). Ovo su samo neke od značajnih korelacija u NOESY spektru i prikazane su na **slici 2.11**. U GC/MS hromatogramu molekularni jon iznosi 223 a osnovni jon je umanjen za 29 što odgovara etil-grupi iz karbamata. Jedan od fragmentacionih jona ima *m/z* 205 što odgovara eliminaciji vode.



2.38 R=COOEt

**Slika 2.11: Ključne korelacije u NOESY spektru za jedinjenje 2.38**

Karakteristični signali u  $^1\text{H}$  NMR spektru proizvoda **2.39** potiču od protona vinilne-grupe  $\text{C}(2')\text{H}_2$   $\delta = 4,87\text{-}4,96$  (m, 2H) a u  $^{13}\text{C}$  spektru na  $\delta = 111,1$  ppm. U NOESY spektru ova grupa pokazuje korelaciju sa protonima iz metilenske-grupe  $\text{C}(3)\text{H}_2$ . Protoni sa čvornih C atoma  $\text{C}(1)\text{H}$  i  $\text{C}(7)\text{H}$  se međusobno korelišu kao i sa protonom  $\text{C}(1')\text{H}$  iz vinilne-grupe. Ovo nam ukazuje na orijentaciju vinilne-grupe u odnosu na ostatak molekula. Neke od korelacija koje su značajne u određivanju strukture i stereohemije na ovom jedinjenju prikazane su na **slici 2.12**.

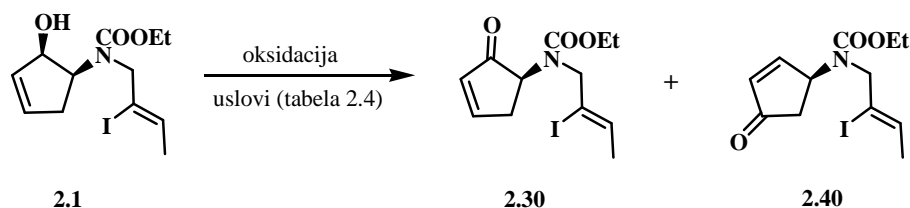


**Slika 2.12: Ključne korelacije u NOESY spektru za jedinjenje 2.39**

Iako se ciklizacija prikazana **shemom 2.27** odvijala na *endo*-način što je u skladu sa studijom izvedenom na model sistemu, biciklični keton **2.2** nije dobijen. Umesto da ceo postupak ponovimo na *trans*-**2.1**, koji bi se mogao dobiti enantioselektivnom redukcijom intermedijernog imina nakon adicije Grignard-ovog reagensa (**shema 2.5, jedinjenje 2.12**) pristupili smo alternativnom sintetičkom putu. Primenom konjugovanog ketona koji bi se mogao dobiti direktno iz alilnog alkohola, *endo*-ciklizacijom u reduktivnoj Heckovoj reakciji moguće je dobiti strukturu željenog proizvoda.

### 2.1.4.3 Oksidacija ciklopentenolskog derivata 2.1

Kako željeni proizvod **2.2** u ciklizaciji katalizovanoj paladijumom na alil-alkoholnom derivatu **2.1** nije dobijen (**shema 2.27**), odlučili smo se za alternativni sintetički put koji bi bio zasnovan na primeni konjugovanog ketona **2.30** u intramolekularnoj Heck-ovoj reakciji pod reduktivnim uslovima. Keton **2.30** se može dobiti direktno iz alilnog alkohola oksidacijom. U zavisnosti od reagenasa koji su korišćeni za oksidaciju **tabela 2.4**, dobijena su dva proizvoda **2.30** i **2.40** u različitom odnosu (**shema 2.29** i **tabela 2.4**). Zbog veoma bliskih  $R_f$  vrednosti prečišćavanje reakcione smese je urađeno na koloni silika gela koji je impregniran srebro-nitratom.<sup>125</sup>



**Shema 2.29**

**Tabela 2.4: Reakcioni uslovi za oksidaciju supstrata 2.1**

Pr.	reakcioni uslovi	proizvod	prinos 2.30/2.40 (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	(COCl) <sub>2</sub> (1,5 ekv.), Et <sub>3</sub> N (5 ekv.) DMSO (2,3 ekv.) <sup>b</sup>	<b>2.30/2.40</b>	40/30
<b>2</b>	PDC (1,8 ekv.) <sup>c</sup>	<b>2.30/2.40</b>	77/5
<b>3</b>	DMP (1,5 ekv.) <sup>c</sup>	<b>2.30</b>	74 (samo <b>2.30</b> )

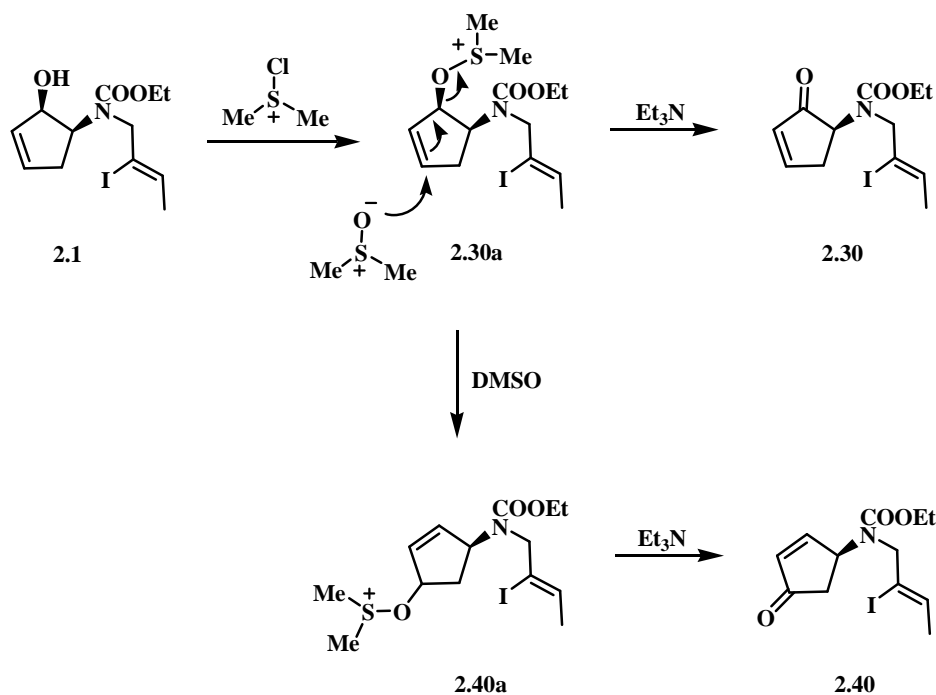
<sup>a</sup> Izolovani prinos

<sup>b</sup> Reakcija je izvedena u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na temperaturi od -78 °C do sobne

<sup>c</sup> Reakcije je izvedena u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na sobnoj temperaturi

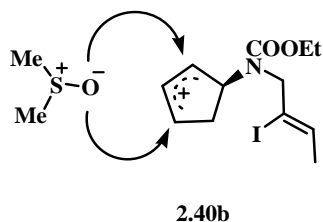
U prvom pokušaju oksidacije alilnog alkohola **2.1** (Swern-ovi uslovi, **tabela 2.4, primer 1**)<sup>126</sup> dobijena je 1,3:1 smesa dva proizvoda **2.30** (40 %) i **2.40** (30 %). Proizvod **2.40** je nastao kao rezultat S<sub>N</sub>2' reakcije tokom oksidativnog procesa. Pod Swern-ovim uslovima oksidacije (**tabela 2.4, primer 1**) prinos ovog proizvoda je daleko veći (30%) u odnosu na oksidaciju izvedenu sa PDC-om (5%). Kada je oksidacija izvedena u prisustvu Dess Martin-ovog reagensa (DMP) dobijen je proizvod **2.30** u prinosu od 74% (**tabela 2.4, pr.3**). Na osnovu rezultata u literaturi proizvod oksidativnog premeštanja može nastati u prisustvu različitih reagenasa, najčešće na bazi Cr(VI). Sa kiselim reagensima kao što su Jones-ov ili piridinium-hlorhromat (PCC) na alil-alkoholnim supstratima dobijeni su proizvodi premeštanja u odličnom prinosu. Često korišćeni PDC ima manju tendenciju ka oksidativnom premeštanju alkohola nego drugi reagensi na bazi hroma.<sup>127</sup> U literaturi je proizvod 1,3-premeštanja u nekim slučajevima dobijen i sa DMP-om<sup>127</sup> što zavisi i od čistoće reagensa, dok sa Swern-ovim reagensom nije utvrđeno nastajanje ovakvih proizvoda. Mehanistički, proizvod premeštanja **2.40** je najverovatnije nastao

kao rezultat  $S_N2'$  reakcije **shema 2.30**. Pod Swern-ovim uslovima aktivirani DMSO reaguje sa alil-alkoholnim supstratom **2.1** generišući alkoxidimetilsulfonijum-jon (**2.30a**). Ovaj intermedijer podleže nukleofilnom napadu DMSO-a na dvostruku vezu ciklopentenovog prstena pri čemu nastaje **2.40a**. Dodatkom  $Et_3N$  sledi bazno promovisana eliminacija što vodi proizvodima **2.30** i **2.40**.



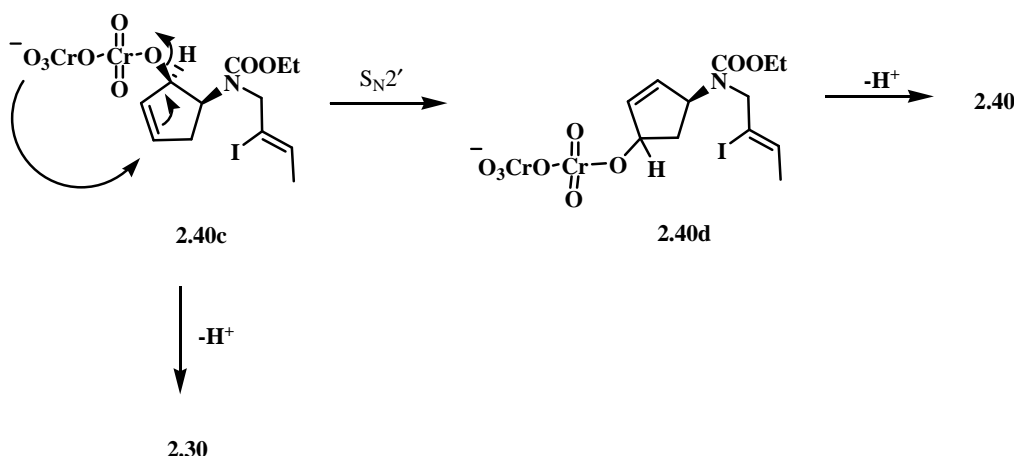
**Shema 2.30**

Kako je prikazano u **tabeli 2.4**, proizvod **2.40** je dobijen u većem prinosu pod Swern-ovim uslovima nego pod PDC uslovima. Ovo i nije iznenađujuće s obzirom da je količina DMSO-a u reakciji (2,3 ekv) veća u odnosu na PDC (1,5 ekv.). Još jedan mogući mehanizam oksidacije alilnog alkohola **2.35** pod Swern-ovim uslovima preko intermedijera **2.40b**, prikazan je na **slici 2.12**. Swern-ov reagens je blago kiseo što može dovesti do nastanka alilnog karbokacija **2.40b**, **slika 2.13**.<sup>127,128</sup> Ovaj intermedijer može reagovati sa DMSO-om na krajevima  $\pi$ -alilnog sistema što vodi proizvodima **2.30** i **2.40**.



**Slika 2.13: Alilni karbokatjon 2.40b u reakciji sa DMSO**

Reakcije u kojima dolazi do nastajanja alilnog karbokatjona je karakteristično za reagense koji su ekstremno kiseli kao što je Jonesov,<sup>127</sup> pa je pretpostavljeno da je  $S_N2'$  mehanizam verovatniji. U reakciji alil-alkohalnog supstrata **2.1** sa PDC-om najverovatnije dolazi do formiranja hromatnog estra **2.40c** (shema 2.31). On može da reaguje na dva načina: eliminacijom  $H^+$  daje proizvod **2.30**, ili preko kiseonika iz hromatnog estra vrši intramolekulski nukleofilni napad na dvostruku vezu ciklopentenovog prstena pri čemu nastaje **2.40d**. Bazno promovisanom eliminacijom iz ovog intermedijera nastaje proizvod **2.40**.

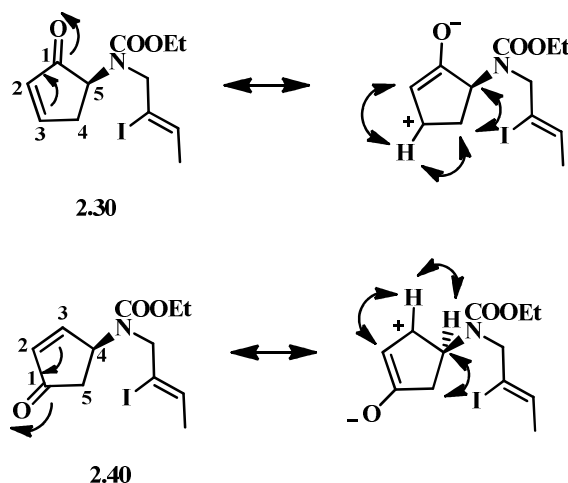


**Shema 2.31**

Analizom  $^1H$  NMR spektra za jedinjenje **2.30** karakteristični signali potiču od protona sa dvostruke veze u prstenu koja je deo  $\alpha,\beta$ -nezasićenog karbonilnog sistema. U odnosu na protone alil-alkohalnog derivata **2.1** ovi protoni se nalaze na većem hemijskom pomeranju zbog induktivnog i rezonantnog efekta keto-grupe. Na najvišem pomeranju se nalazi proton C(3)H,  $\delta=7,58-7,59$  ppm (m, 1H), zbog -R efekta keto grupe. Karbonilna grupa svojim -I efektom utiče i na C(2)H koji se nalazi na pomeranju  $\delta=6,22-6,27$  ppm (m, 1H). U  $^{13}C$  spektru na najvišem

pomeranju je signal za keto-grupu C(1)  $\delta = 204$  ppm, a signali za C atome iz dvostruke veze prstena takođe su pomereni ka višim pomeranjima C(2)  $\delta = 132$  ppm i C(3)  $\delta = 160$  ppm. U GC/MS hromatogramu molekularni jon je umanjen za 45 (-OEt) i iznosi 304 a osnovni jon je umanjen za 127 što odgovara eliminaciji joda.

Proizvodi **2.30** i **2.40** imaju slične  $^1\text{H}$  NMR spektre, a za većinu protona imaju bliska hemijska pomeranja. Zbog kompleksnosti spektra koja je uzrokovana prisustvom rotamera analiza ne bi bila moguća bez pomoći 2D NMR spektara. Karakterističan signal u spektru proizvoda **2.40** je proton C(4)H koji se nalazi na pomeranju  $\delta = 4,86\text{-}5,13$  ppm (m, 1H), dok u spektru jedinjenja **2.30** isti proton C(5)H je na pomeranju  $\delta = 3,57\text{-}3,59$  ppm (m, 1H), **slika 2.14**. Ovo se može objasniti -R efektom keto grupe koji se prenosi tako da je C(4) atom direktno vezan za elektronedicitarni ugljenik (**slika 2.14**). Ovaj proton C(4)H iz **2.40** u NOESY spektru pokazuje korelaciju sa vinilnim protonom C(3)H. Iz istog razloga protoni metilenske grupe ciklopentenskog prstena C(4)H<sub>2</sub> za jedinjenje **2.30** su na nešto višem pomeranju  $\delta = 2,85\text{-}3,02$  ppm (m, 2H) u odnosu na iste protone iz **2.40** C(5)H<sub>2</sub>  $\delta = 2,47$  ppm (dd, 1H,  $J = 18,5\text{Hz}$ ,  $J = 3\text{Hz}$ ) i  $\delta = 2,70$  ppm (dd, 1H,  $J = 18,5\text{Hz}$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ). Neke od značajnih korelacija u NOESY spektru za proizvode **2.30** i **2.40** su date na **slici 2.14**.



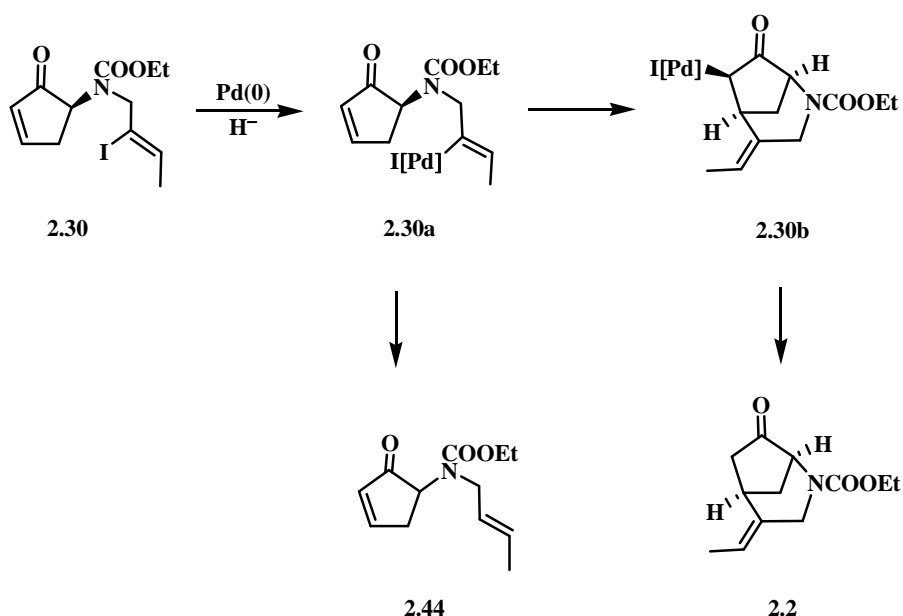
**Slika 2.14: Ključne korelacije u NOESY spektru za jedinjenja 2.30 i 2.40**

Funkcionalizovani ciklopentenonski derivat **2.30** koji smo dobili oksidacijom alil-alkoholnog supstrata **2.1** korišćen je kao ciklizacioni prekursor u intramolekularnoj Heck-ovoj reakciji pod reduktivnim uslovima.

#### 2.1.4.4 Reduktivna Heck-ova reakcija

Nakon uspješne sinteze ketona **2.30** proučavana je intramolekulska Heck-ova reakcija ovog sistema pod reduktivnim uslovima.

Oksidativnom adicijom Pd(0) na C-I vezu konjugovanog ketona **2.30** nastaje organopaladijumov intermedijer **2.30a**. Ovaj intermedijer može da podleže ciklizaciji pri čemu nastaje **2.30b** ili redukciji u **2.44**. Iz organopaladijumovog intermedijera **2.30b** u procesu redukcije nastao bi biciklični keton **2.2** (shema 2.32). Proces reduktivne Heck-ove reakcije je dosta složen, a ishod ciklizacionog procesa zavisi od kinetike reakcije svake od pojedinačnih faza. Kao izvor hidridnog jona koriste se soli mravlje kiseline (HCOONa, HCOOLi, HCOOK ili HCOOCs, HCOOH/Et<sub>3</sub>N), HSnBu<sub>3</sub> i R<sub>3</sub>SiH.<sup>129</sup>

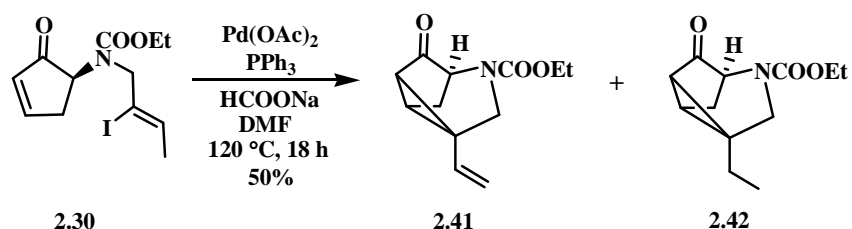


Shema 2.32

U prvim pokušajima ciklizacije, intramolekulska Heck-ova reakcija pod reduktivnim uslovima na supstratu **2.30** najpre je izvedena u prisustvu Pd(OAc)<sub>2</sub> i PPh<sub>3</sub> kao katalitičkog sistema i HCOONa kao redukcionog sredstva u DMF-u kao rastvaraču (shema 2.33).<sup>130</sup> Tok reakcije je praćen TLC-om, pri čemu je na hromatogramu primećena samo jedna mrlja. U različitim sistemima rastvarača koji su korišćeni za TLC utvrđeno je nastajanje samo jednog proizvoda. Nakon prečišćavanja reakcione smese hromatografijom na koloni, analiza GC/MS hromatograma sugerisala je nastanak dva proizvoda **2.41** i **2.42** u odnosu 1,7:1. Proizvodi **2.41** i

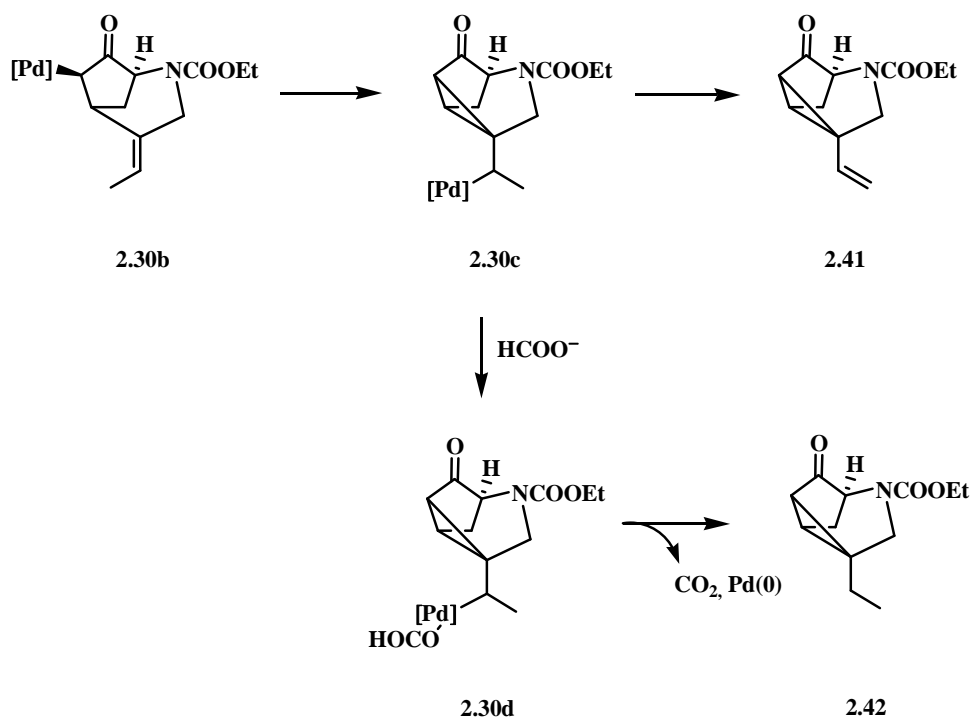


**2.42** (sa istom *R<sub>f</sub>* vrednošću u sistemu petroletar/etar=7:3) sa kolone su izolovani zajedno u prinosu od 50%, pri čemu pokušaji da se ova dva jedinjenja razdvoje nisu dali rezultate. Na osnovu karakterističnih signala u <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C i 2D NMR spektrima potvrđene su strukture ovih tricikličnih proizvoda **2.41** i **2.42**.



Shema 2.33

Mehanizam nastanka ova dva jedinjenja prikazan je na shemi **2.34**. Nakon inicijalne karpaladacije nastaje intermedijer **2.30b** koji 3-*egzo*-ciklizacijom daje ciklopropanski intermedijer **2.30c**. Iz ovog intermedijera mogu nastati dva proizvoda: β-hidridnom eliminacijom nastaje proizvod **2.41**, a reakcijom sa formijatom **2.30d** koji eliminacijom CO<sub>2</sub> i reduktivnom eliminacijom Pd(0) daje **2.42**.

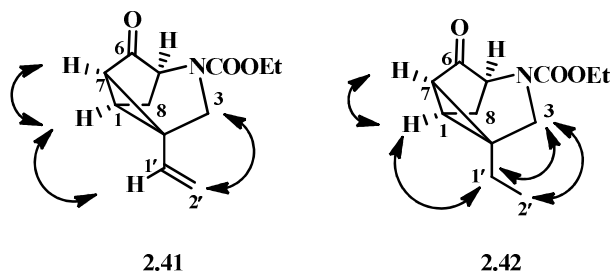


Shema 2.34

Iako su u reakciji korišćena 2 ekv. HCOONa njegova slaba rastvorljivost u DMF-u koji je korišćen za ciklizaciju može biti razlog spore redukcije intermedijera **2.30b**, tako da je favorizovana 3-*egzo*-ciklizacija koja vodi intermedijeru **2.30c**.

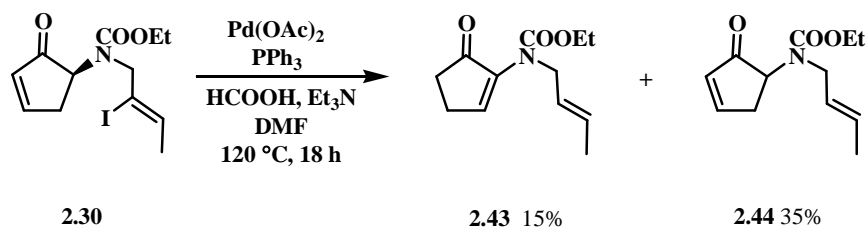
Izomerna jedinjenja **2.41** i **2.42** nije moguće razdvojiti; pažljivom analizom  $^1\text{H}$  NMR spektra utvrđeno je prisustvo strukturnih karakteristika obe komponente. Karakterističan signal za jedinjenje **2.41** je terminalna metilidenska grupa  $\text{C}(2')\text{H}_2$   $\delta= 5,10\text{-}5,14$  ppm (m, 2H) koja se u COSY spektru spreže sa susednim vicinalnim protonom  $\text{C}(1')\text{H}$   $\delta= 5,44\text{-}5,52$  ppm (m, 1H), a u NOESY spektru pokazuje korelaciju sa protonima iz metilenske grupe  $\text{C}(3)\text{H}_2$   $\delta= 3,84\text{-}3,93$  (m, 2H). Proton  $\text{C}(1)\text{H}$  sa čvornog C atoma se kupluje sa susednim  $\text{C}(7)\text{H}$   $\delta= 2,39\text{-}2,41$  (m, 1H) i jednim od protona iz metilenske grupe prstena  $\text{C}(8)\text{H}_2$   $\delta= 2,20\text{-}2,29$  (m, 2H) sa kojima pokazuje korelaciju i u NOESY spektru. Pored ovih, proton  $\text{C}(1)\text{H}$  se koreliše i sa  $\text{C}(1')\text{H}$ , što ukazuje na orijentaciju terminalne dvostruke veze.

Osim toga u  $^1\text{H}$  NMR spektru uočen je signal za metil-grupu  $\text{C}(2')\text{H}_3$  koja se nalazi na pomeranju  $\delta= 0,99$  ppm (t, 3H,  $J=7,5\text{Hz}$ ), a u COSY spektru se spreže sa  $\text{C}(1')\text{H}_2$   $\delta= 1,45\text{-}1,52$  ppm (m, 2H). Iz ovoga možemo zaključiti da se radi o etil-grupi proizvoda **2.42**. Neke od ključnih korelacija iz NOESY spektra prikazane su na **slici 2.15**.



**Slika 2.15: Kjučne korelacije u NOESY spektru za jedinjenja 2.41 i 2.42**

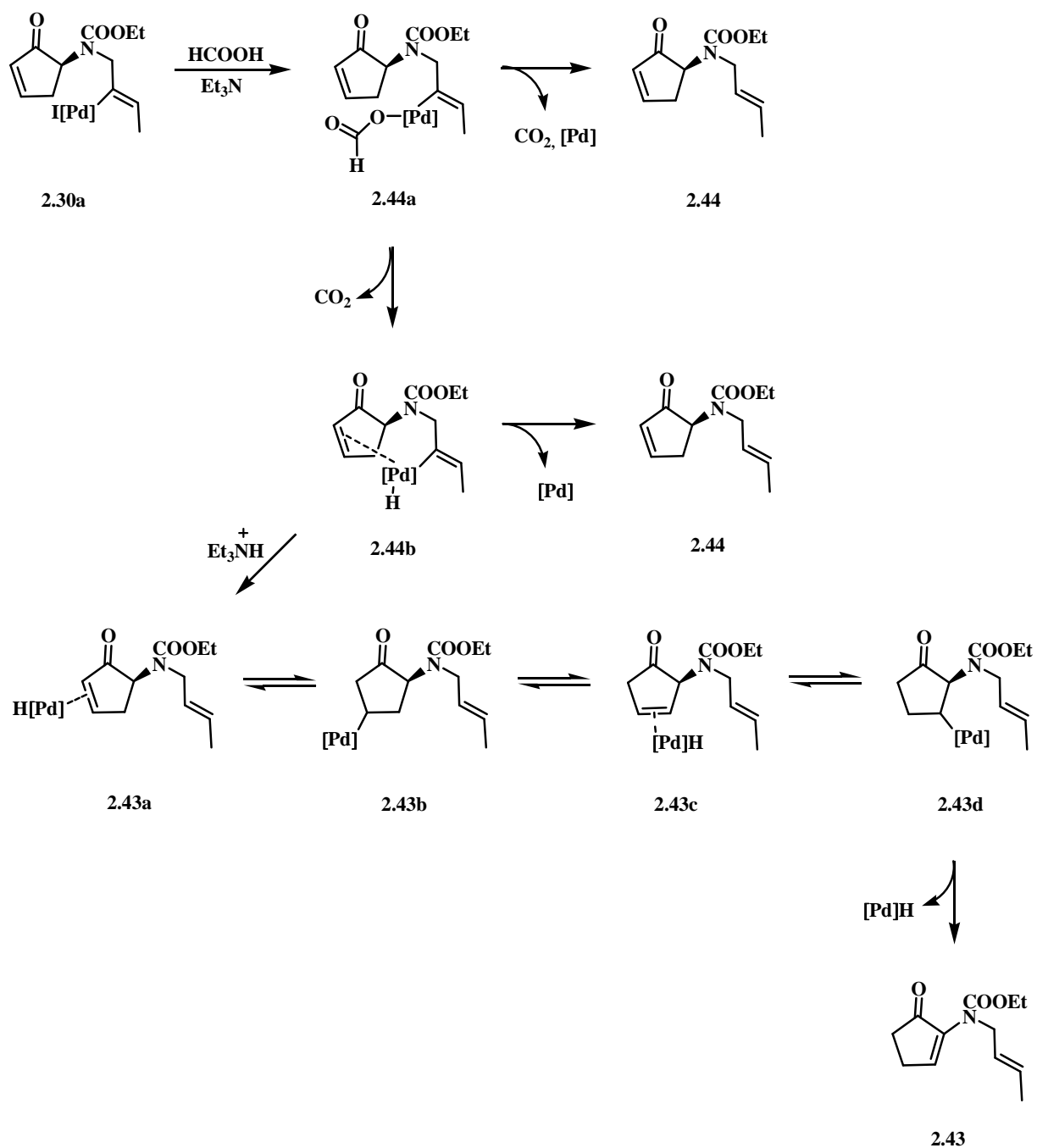
Pošto u ciklizaciji predstavljenoj **shemom 2.33** nije dobijen biciklični keton **2.2**, Heck-ova reakcija pod reduktivnim uslovima izvedena je pod standarnim uslovima u prisustvu HCOOH i  $\text{Et}_3\text{N}$  u DMF kao rastvaraču.<sup>130</sup> Reakcija je praćena TLC-om sve do nestanka polaznog jedinjenja. Rezultati ove reakcije su bili neočekivani, izolovana su dva proizvoda **2.43** i **2.44** u ukupnom prinosu od 50% (**shema 2.35**).



**Shema 2.35**

Proizvodi koji su izolovani nakon reakcije sugerišu nam da je pored reduktivnog dehalogenovanja (**2.44**) izvršena i migracija dvostruke veze u prstenu (**2.43**). Konverzija 2-cikloalkenona u više supstituisani derivat katalizovana  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  poznata je u literaturi.<sup>131</sup> Pored toga do ove migracije dolazi i u kiseljoj sredini uz zagrevanje.<sup>132</sup> Kako je u reakciji predstavljenoj **shemom 2.35** korišćen višak  $\text{Et}_3\text{N}$  u odnosu na  $\text{HCOOH}$  prepostavili smo da je izomerizacija dvostruke veze katalizovana  $\text{PdH}$ . Najverovatniji mehanizam po kome se odvijala ova konverzija predstavljen je **shemom 2.36**.

Organopaladijumov intermedijer **2.30a** u reakciji sa formijatnim jonom daje **2.44a** iz koga eliminacijom  $\text{CO}_2$  i reduktivnom eliminacijom  $[\text{Pd}]$  može nastati proizvod **2.44**. Paladijum-hidridni kompleks **2.44b** koji je dobijen eliminacijom  $\text{CO}_2$  iz **2.44a** je najverovatnije koordiniran sa dvostrukom vezom iz prstena. Reduktivnom eliminacijom  $[\text{Pd}]$  iz kompleksa **2.44b** može nastati proizvod **2.44**, ili njegovim protonovanjem i premeštanjem paladijum-hidridni intermedijer **2.43a**. Izomerizacijom dvostruke veze u prstenu tj. eliminacijom i reakcijom  $\text{PdH}$  (**2.43a-2.43d**)<sup>57,133</sup> nastaje višesupstituisani 2-ciklopentenonski derivat **2.43**.

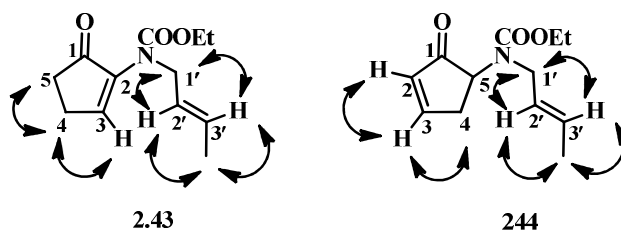


Shema 2.36

Analizom  $^1\text{H}$  NMR spektra proizvoda **2.43** (slika 2.16) uočena su dva karakteristična signala: C(5)H<sub>2</sub>  $\delta$  = 2,45 ppm (m, 2H) i C(4)H<sub>2</sub>  $\delta$  = 2,64 ppm (m, 2H). U COSY spektru protoni koji daju ova dva signala se međusobno kupluju, a u NOESY spektru se međusobno korelišu. Protoni sa ugljenika C(4) u NOESY spektru pokazuju korelaciju sa C(3)H  $\delta$  = 7,41 ppm (bs, 1H).

Ovako visoko hemijsko pomeranje je karakteristično za vinilne protone koji se nalaze na  $\beta$ C-atomu u odnosu na karbonilnu grupu zbog njenog -R efekta. U COSY spektru ovaj proton C(3)H pokazuje kuplovanje samo sa protonima iz metilenske grupe prstena C(4)H<sub>2</sub>. U <sup>1</sup>H NMR spektru za ovo jedinjenje uočavamo i signale protona sa dvostruke veze iz butenilnog ostatka C(2')H  $\delta$ = 5,44 ppm (m, 1H) i C(3')H  $\delta$ = 5,54 ppm (m, 1H). Neke od važnih korelacija u NOESY spektru date su na **slici 2.16**.

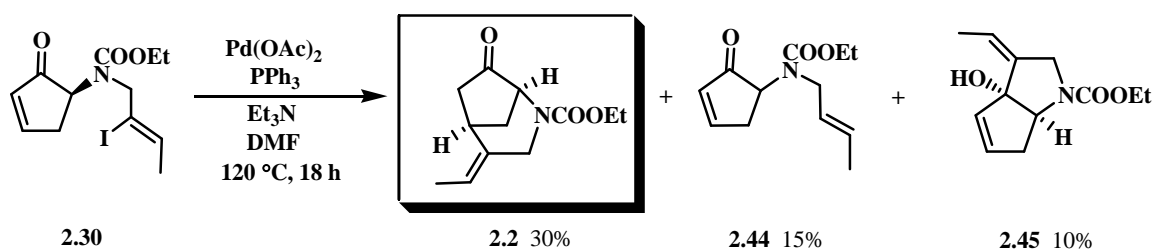
U <sup>1</sup>H NMR spektru za jedinjenje **2.44** (**slika 16**) karakteristični signali potiču od četiri vinilna protona; na najvišem pomeranju je C(3)H  $\delta$ = 7,60 ppm (bs, 1H) i C(2)H  $\delta$ = 6,23-6,26 ppm (m, 1H). Ova dva signala su po svom hemijskom pomeranju skoro identična pomeranjima za vinilne protone koji su konjugovani sa keto-grupom kao u polaznom jedinjenju **2.30** (**slika 2.14**). U COSY spektru pored njihovog međusobnog kuplovanja, vinilni proton C(3)H se spreže sa jednim od protona iz metilenske grupe prstena C(4)H  $\delta$ = 2,70-2,95 ppm (m, 2H). Hemijsko pomeranje metilenskih protona iz prstena je približno isto kao i u prekursoru **2.30**, kao i njihove korelacije u COSY i NOESY spektru. Iz ovoga možemo zaključiti da nakon reakcije, u prstenu nije došlo do strukturnih promena. Druga dva vinilna protona C(2')H  $\delta$ = 5,47-5,50 (m, 1H) i C(3')H  $\delta$ = 5,62-5,65 ppm (m, 1H) u COSY spektru pokazuju sprežanje sa metil-grupom C(4')H<sub>3</sub>  $\delta$ = 1,70 ppm (dd, 3H,  $J$ =6,5Hz,  $J$ =1Hz). Proton C(2')H se spreže i sa metilenskim protonima C(1')H<sub>2</sub>  $\delta$ = 3,83-4,01 ppm (m, 2H). Na osnovu ovih zapažanja potvrđena je struktura proizvoda **2.44**, a neke od važnijih korelacija u NOESY spektru date su na **slici 2.16**.



**Slika 2.16: Neke od važnijih korelacija u NOESY spektru za jedinjenja 2.43 i 2.44**

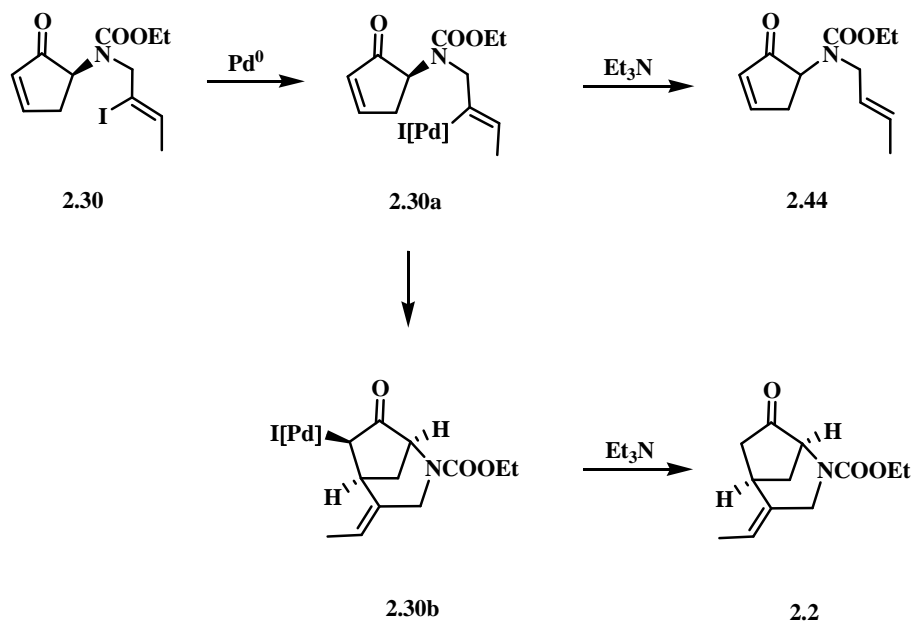
Kako je u ovom pokušaju ciklizacije reakcija reduktivnog dehalogenovanja i migracije dvostruke veze u prstenu (**shema 2.36**) favorizovana u odnosu na ciklizacioni proces, odlučili smo da istu reakciju izvedemo u prisustvu Et<sub>3</sub>N kao redukujućeg reagensa u DMF-u kao rastvaraču.<sup>57</sup> Zbog njegove potpune rastvorljivosti u DMF-u očekivano je da proces redukcije organopaladijumovog intermedijera **2.30b** nakon izvršene ciklizacije (**shema 2.32**), bude brži u

odnosu na sporednu reakciju 3-egzo- ciklizacije. U ovoj reakciji korišćen je Pd(OAc)<sub>2</sub> i PPh<sub>3</sub> kao katalitički sistem (**shema 2.37**). Nakon završetka reakcije, kompleksna reakciona smesa je zbog bliskih *R<sub>f</sub>* vrednosti proizvoda reakcije prečišćena hromatografijom na koloni silika gela koji je impregniran srebro-nitratom. Izolovana su tri proizvoda: biciklični keton **2.2** ključni intermedijer u predloženoj sintezi prirodnih proizvoda korialstonidina **2.3** i korialstonina **2.4**, kao i sporedni proizvodi **2.44** i **2.45** u ukupnom prinosu 55%.

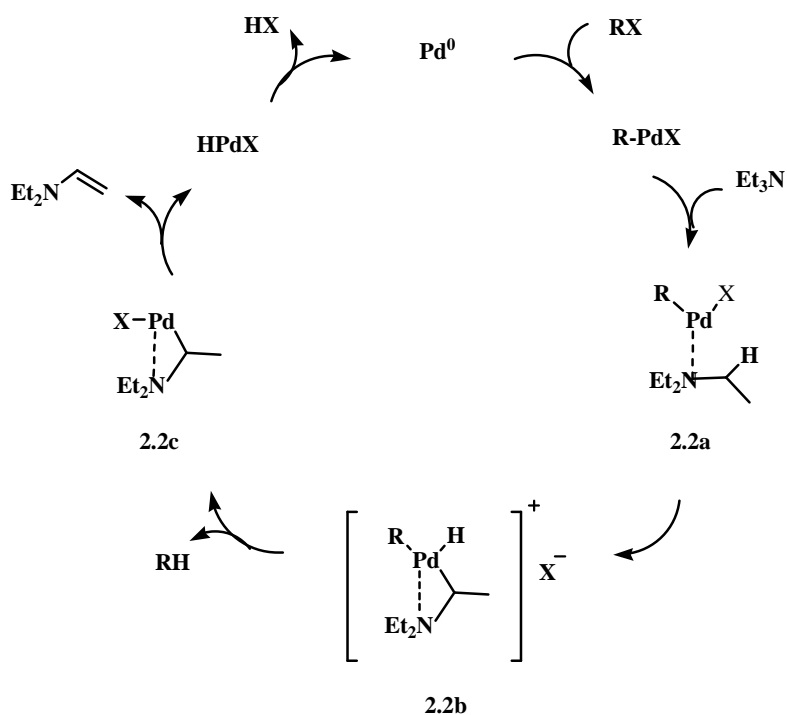


**Shema 2.37**

Proizvod reduktivnog dehalogenovanja **2.44** koji je već dobijen u prisustvu HCOOH (**shema 2.35**) nastao je reakcijom organopaladijumovog intermedijera **2.30a** sa Et<sub>3</sub>N kao izvorom hidrida (**shema 2.38**). Intramolekulskom ciklizacijom intermedijera **2.30a** na dvostruku vezu ciklopentenona nastaje **2.30b**. Kako eliminacija β-H nije moguća, redukcijom (**2.30b**) sa Et<sub>3</sub>N dobijen je biciklični keton **2.2** (**shema 2.38**). Generalno, tercijarni amini koji imaju vodonik u α-položaju koriste se za redukciju RPd<sup>II</sup>X intermedijera pri čemu nastaje Pd<sup>0</sup> i RH. Uloga Et<sub>3</sub>N kao hidridnog donora u ovom reduktivnom procesu prikazana je na **shemi 2.39**.<sup>134–136</sup> Koordinacijom azota iz Et<sub>3</sub>N sa paladijumom iz RPd<sup>II</sup>X (**2.2a**) i insercijom Pd u susednu C-H vezu nastaje katjonski Pd<sup>IV</sup> kompleks **2.2b**. Reduktivnom eliminacijom RH nastaje kompleks Et<sub>3</sub>N sa PdX (**2.2c**). Iz HPdX se eliminacijom HX regeneriše Pd(0) katalizator.



Shema 2.38

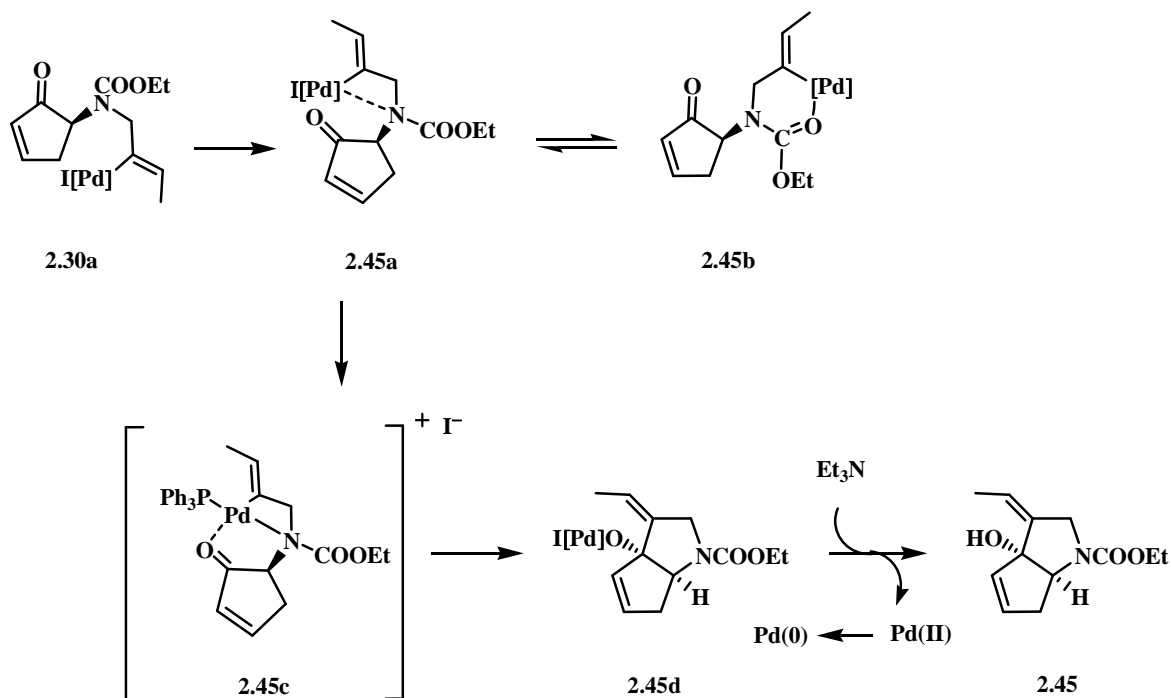


Shema 2.39

Sporedni proizvod sa tercijsnom alkoholnom grupom **2.45** je nastao nukleofilnom adicijom vinilpaladijum intermedijera na keto-grupu, što nije uobičajeno za elektrofilni

organopaladijumov (II) intermedijer. U literaturi je opisana adicija vinil- ili aril-organopaladijumovog intermedijera na aldehide,<sup>137,138</sup> ketone,<sup>137,139–141</sup> nitrile.<sup>142,143</sup> Prisustvo azotovog atoma u molekulu ima važnu ulogu u formiranju adicijonih proizvoda, za razliku od supstrata bez azota.<sup>141</sup> U zavisnosti od prirode supstituenta na azotovom atomu (aminski ili amidni) varira ishod i prinos adicijonih proizvoda ciklizacije.

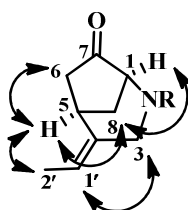
Pretpostavljeni mehanizam paladijumom katalizovane adicije na keto grupu dat je na shemi 2.40.<sup>141</sup> Iz organopaladijumovog intermedijera **2.30a** nastaje četveročlano ciklično jedinjenje sa paladijumom **2.45a** koji podleže adiciji na keto grupu. Na osnovu rezultata koji su dati u literaturi ketoni koji u  $\alpha$ - ili  $\beta$ -položaju imaju amski ili amidni azot mogu formirati četveročlane ili petočlane ciklične strukture sa paladijumom od kojih su neki izolovane i okarakterisane.<sup>141</sup> Ova adicija je olakšana formiranjem helatnog intermedijera sa keto-grupom, naročito u slučajevima nastanka petočlanih i šestočlanih prstenova. U intermedijeru **2.45b** može doći do stvaranja šestočlanog helatnog prstena između paladijuma i kiseonika amidne grupe ali ovom koordinacijom ne nastaje adicijoni proizvod **2.45**. Iz intermedijera **2.45c** karbopaladacijom nastaje Pd(II) alkoksid **2.45d**.<sup>137</sup> Nakon njegove hidrolize nastaje alkohol **2.45**. U prisustvu Et<sub>3</sub>N dolazi do redukcije Pd(II) u Pd(0).



Shema 2.40

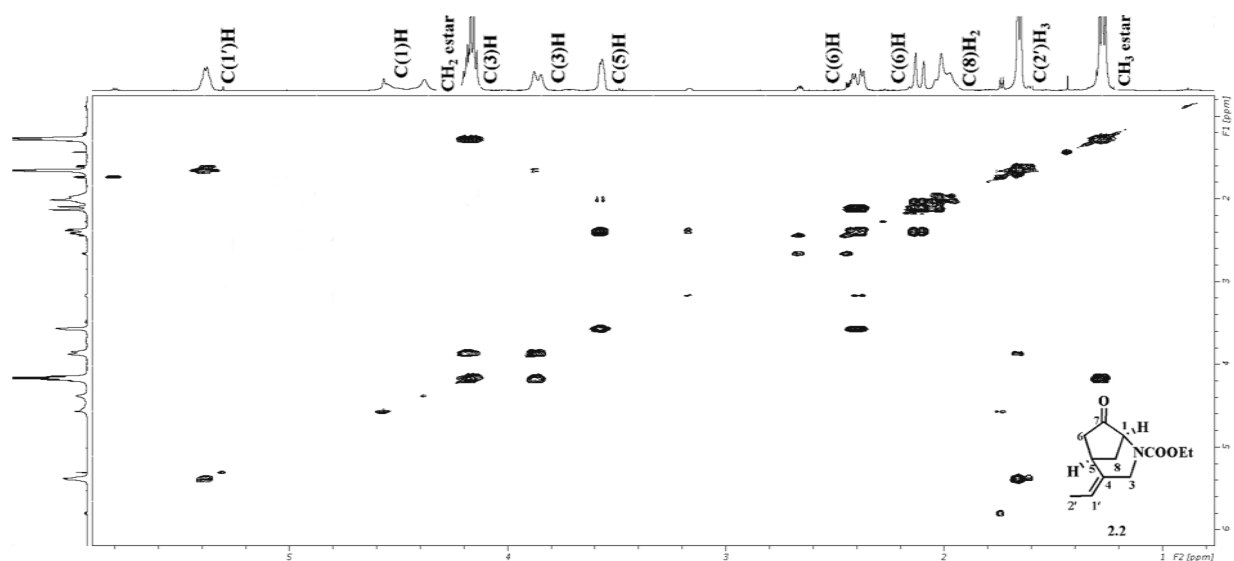


Analizom  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektra bicikličnog ketona **2.2** uočen je signal u oblasti koja je karakteristična za vinilne protone  $\text{C}(1')\text{H}$   $\delta= 5,38\text{-}5,39$  ppm (m, 1H) koji je vezan za  $\text{C}(1')$   $\delta= 119,3$  ppm. U COSY spektru vidimo kuplovanje ovog protona i protona metil-grupe  $\text{C}(2')\text{H}_3$   $\delta= 1,65$  ppm (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ), a u NOESY pokazuje korelaciju sa metilenskim protonima  $\text{C}(3)\text{H}_2$ . Pomenuti protoni metil-grupe se korelišu sa protonom čvornog C atoma  $\text{C}(5)\text{H}$   $\delta= 3,56\text{-}3,57$  ppm (m, 1H); ova korelacija je veoma značajna jer ukazuje na orijentaciju metil-grupe u molekulu (**slika 2.16**). U DEPT spektru prisutni su  $^{13}\text{C}$  signali za četiri metilenske grupe. U oblasti alifatičnih protona prisutni su signali  $\text{C}(8)\text{H}_2$   $\delta= 1,97\text{-}2,04$  (m, 2H) i  $\text{C}(6)\text{H}_2$   $\delta= 2,09\text{-}2,13$  (m, 1H) i  $\delta= 2,37\text{-}2,42$  (m, 1H). Osim međusobnog sprezanja geminalnih protona iz svake  $\text{CH}_2$  grupe, u COSY spektru uočavamo kuplovanje jednog od metilenskih protona  $\text{C}(6)\text{H}_2$  i čvornog  $\text{C}(5)\text{H}$  protona. Neke od značajnih korelacija u NOESY spektru prikazane su na **slici 2.17**. Na **slici 2.18** i **2.19** prikazani su delovi COSY i NOESY spektra za jedinjenje **2.2**.

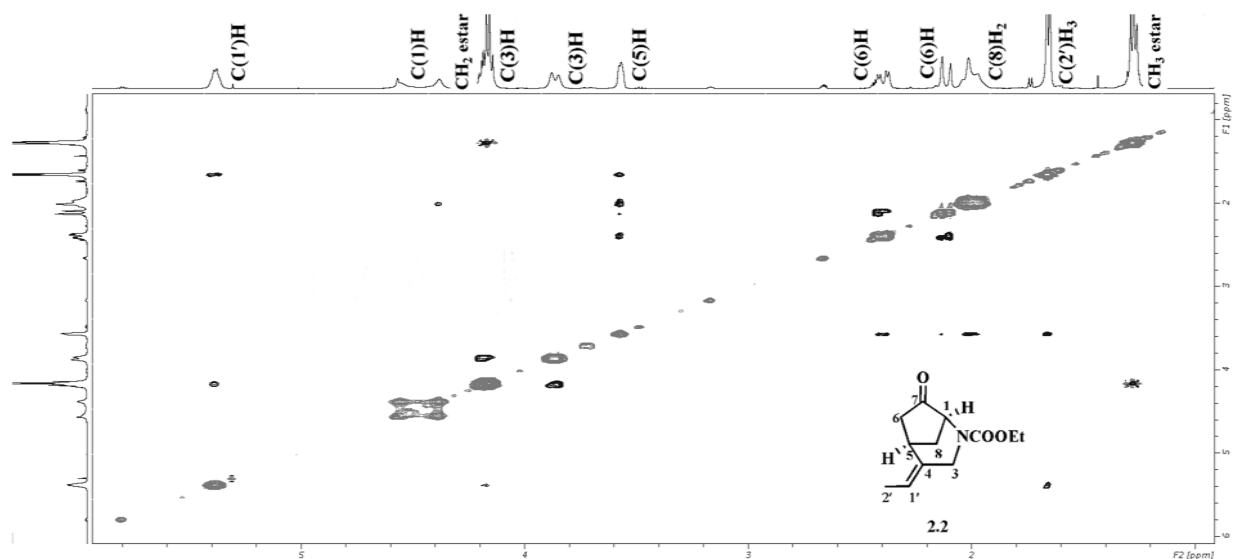


2.2 R=COOEt

**Slika 2.17: Ključne korelacije u NOESY spektru za jedinjenje 2.2**



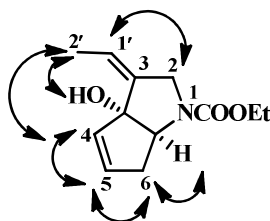
Slika 2.18: Deo COSY spektra za jedinjenje 2.2



Slika 2.19: Deo NOESY spektra za jedinjenje 2.2

U IR spektru za jedinjenje **2.45** pored trake koja je karakteristična za C=O grupu iz karbamata ( $1675\text{ cm}^{-1}$ ), uočena je široka traka na  $3385\text{ cm}^{-1}$  koja odgovara alkoholnoj grupi. Glavne dokaze o strukturi nalazimo u  $^1\text{H}$  NMR spektrima. Karakteristični signali pripadaju vinilnim protonima: C(1')H  $\delta = 5,53\text{ ppm}$  (bs, 1H), C(4)H i C(5)H  $\delta = 5,85\text{--}5,87\text{ ppm}$  (m, 2H). Na osnovu korelacija u NOESY spektru utvrđeno je da vinilni protoni sa višeg pomeranja pripadaju dvostrukoj vezi prstena. Proton C(1')H u COSY spektru se spreže sa metil-grupom C(2')H  $\delta =$

1,89 (dt, 3H,  $J=7,5\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ) dok u NOESY se koreliše sa metilenskim protonima C(2)H<sub>2</sub>. Na osnovu HSQC spektra utvrđeno je da je jedan proton iz C(6)H<sub>2</sub> na  $\delta= 2,27-2,43$  ppm (m, 2H), a drugi na  $\delta= 2,96-2,97$  ppm (m, 1H). Kako su na  $\delta= 2,27-2,43$  ppm prisutna dva protona, pretpostavljeno je da je jedan od njih iz -OH grupe na prstenu. Važna korelacija u NOESY spektru prisutna je između multipleta na  $\delta= 2,27-2,43$  ppm i metil-grupe C(2')H<sub>3</sub> na prstenu. Prostorno sprezanje između navedenih signala je moguće samo ako deo signala za pomenuti multiplet pripada i hidroksilnoj grupi. Hromatogram sa GC/MS pokazuje molekularni jon 223; jedan od fragmentacionih jona ima  $m/z$  205 što odgovara eliminaciji vode. Na **slici 2.20** prikazane su neke od ključnih korelacija u NOESY spektru u određivanju strukture jedinjenja **2.45**.



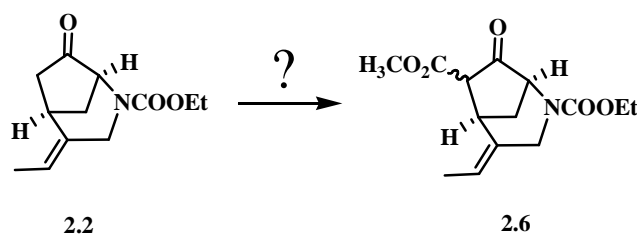
2.45

### Slika 2.20: Ključne korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.45

Proučavanja ciklizacija katalizovanih paladijumom na ciklopentenolu **2.1** i funkcionalizovanom ciklopentenonskom derivatu **2.30** su potvrdila kompleksnost procesa kao i uticaj sternih i elektronskih faktora na ishod reakcije. Mada reakcioni uslovi zahtevaju optimizaciju, u Heck-ovoj reakciji pod reduktivnim uslovima dobijen je biciklični skelet prirodnih proizvoda korialstonidina **2.3** i korialstonina **2.4** u prinosu od 30%. Ovo jedinjenje pogodno je za dalju transformaciju koja bi vodila sintezi pomenutih prirodnih proizvoda.

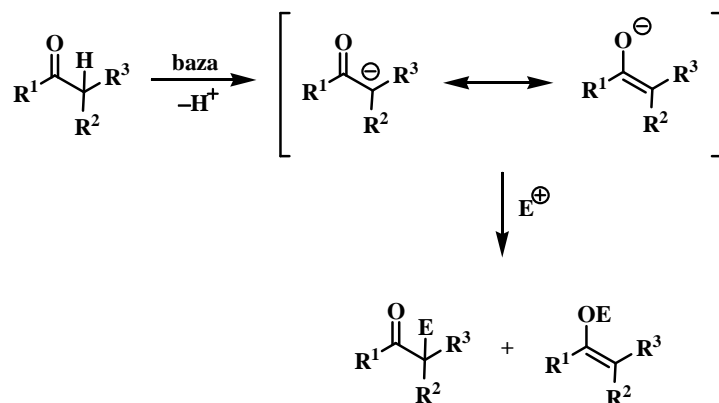
#### 2.1.4.5 Alkoksikarbonilovanje bicikličnog ketona

Nakon razvoja sintetičkog puta za dobijanje **2.2**, u sledećem koraku bilo je neophodno uvesti estarsku grupu u  $\alpha$ -položaj keto funkcionalnosti. Ovaj supstituent je prisutan u strukturi prirodnih proizvoda korialstonidina **2.3** i korialstonina **2.4**, mada konfiguracija C-atoma na kome se nalazi nije sa sigurnošću utvrđena (**shema 2.41**).<sup>66,144</sup>



**Shema 2.41**

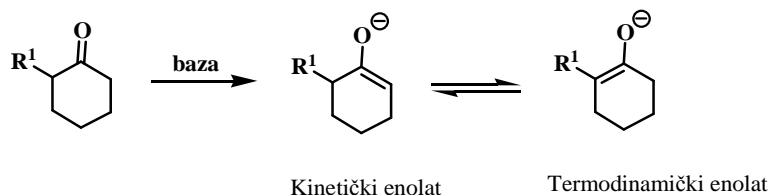
U literaturi postoji veliki broj suštinski sličnih metoda za dobijanje 3-ketoestara iz ketona. Generalno u prisustvu jake baze (LDA, NaHMDS) karbonilna jedinjenja formiraju enolatne jone koji mogu da reaguju kao nukleofilni reagensi sa pogodnim elektron-deficitarnim supstratima (**shema 2.42**).<sup>145</sup>



**Shema 2.42**

Kao što se vidi iz **sheme 2.42** u ovim reakcijama se može javiti problem regioselektivnosti. Kako je u literaturi navedeno, reakcija alkoksikarbonilovanja metalnih enolata zavisi od prirode reagensa.<sup>146</sup> Joni kalijuma, helatni rastvarači kao što je 1,2-dimetoksietan favorizuju *O*-proizvod, dok joni magnezijuma i nepolarni rastvarači kao što je toluen pokazuju suprotnu selektivnost.<sup>146</sup> Na višim temperaturama se vrši *O*-alkoksikarbonilovanje dok su niže pogodne za uvođenje estarske grupe na *C*-atom. Takođe struktura supstrata ima važnu ulogu u selektivnosti.<sup>146</sup>

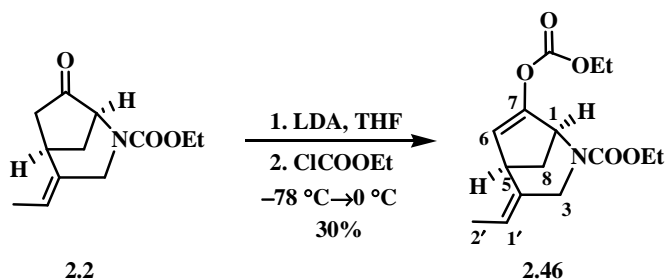
U reakciji nesimetričnih ketona koji imaju  $\alpha$ - i  $\alpha'$ -vodonik sa jakom bazom može nastati smesa regioizomernih enolata (**shema 2.43**).



**Shema 2.43**

Kinetički enolati se mogu dobiti sporim dodavanjem ketona u rastvor jake baze u aprotičnom rastvaraču (THF) na niskoj temperaturi ( $-78^{\circ}\text{C}$ ).<sup>147</sup> Regioizomerni enolati sa više supstituisanom dvostrukom vezom generišu se kao termodinamički favorizovani proizvodi na sobnoj temperaturi ili zagrevanjem u ključalom rastvaraču (npr. alkohola, benzena, DMF-a) u prisustvu slabih baza (alkoksida ili  $\text{Et}_3\text{N}$ ).<sup>148</sup>

Iz tog razloga, odlučeno je da enoladni anjon bicikličnog ketona **2.2** generišemo u prisustvu LDA kao baze. Reakcija je izvedena u prisustvu etil-hlorformijata u THF-u kao rastvaraču na  $-78^{\circ}\text{C}$  (**shema 2.44**).<sup>71</sup> Nakon obrade i prečišćavanja reakcione smese izolovan je proizvod **2.46** u prinosu od 30% (46% u odnosu na konvertovano polazno jedinjenje). Polazno jedinjenje **2.2** reagovalo je u prinosu 65%.

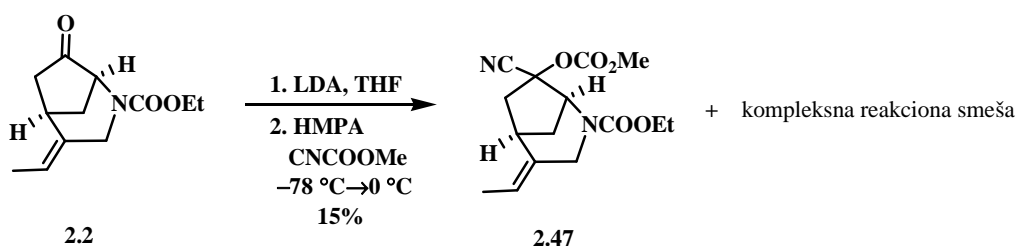


**Shema 2.44**

Struktura proizvoda **2.46** je utvrđena  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  kao i 2D NMR metodama. U hromatogramu sa GC/MS molekularni jon ima  $m/z$  295 što odgovara proizvodu. HRMS spektar nam sugerise bruto formulu:  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ . U  $^{13}\text{C}$  NMR spektru pored signala koji odgovaraju estarskoj  $\delta = 152,4$  ppm i amidnoj-grupi  $\delta = 155,2$  ppm, nedostaje signal za keto-grupu. U  $^1\text{H}$  NMR spektru uočavamo signale za dva vinilna protona:  $\delta = 5,28\text{-}5,29$  (m, 1H) i  $\delta = 5,74$  ppm (d, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ) koji su vezani za C atome čije je  $\delta = 117$  ppm i 118 ppm (utvrđeno na osnovu HSQC spektra). Proton C(1)H  $\delta = 4,99\text{-}5,09$  ppm (m, 1H) pokazuje spreznjanja u COSY i NOESY spektru kao i u

polaznom bicikličnom ketonu **2.2**. Iz ovoga možemo zaključiti da nedostatak signala za keto-grupu u  $^{13}\text{C}$  spektru ili prisustvo enolnog -OH protona u  $^1\text{H}$  NMR spektru ukazuje da dobijeni regioizomer odgovara *O*-etoksikarbonilovanom proizvodu **2.46**.

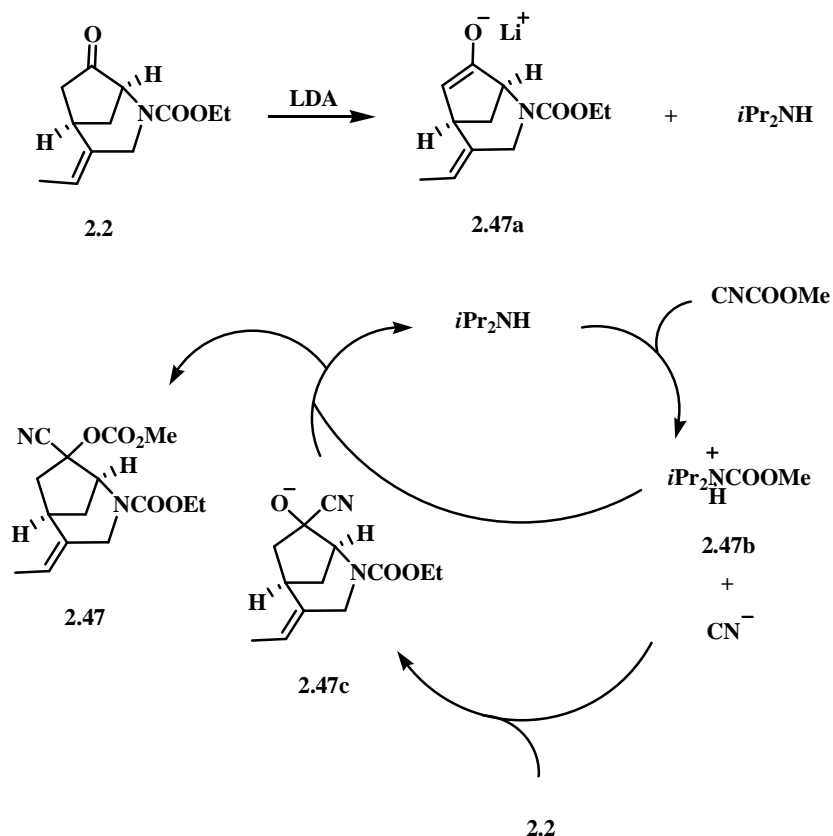
U nekim slučajevima formijati mogu da daju smesu *O*- i *C*-alkoksikarbonilovanih proizvoda,<sup>149</sup> veoma često u niskom prinosu. U reakciji LDA sa ketonom **2.2** nastaje i  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  koji kako neki autori pretpostavljaju može konkurentno da reaguje sa etil-hlorformijatom<sup>150,151</sup> u odnosu na litijum-enolat koji je sklon agregaciji.<sup>148</sup> Na osnovu rezultata u literaturi odlučili smo da za metoksikarbonilovanje litijum-enolata koristimo metil-cijanofornijat (Mander-ov reagens) pri čemu nastaju 3-ketoestri sa 100% regioselektivnosti.<sup>72,152</sup> Kako bi enolat bio dovoljno reaktivan i na niskoj temperaturi (-78 °C) dodaje se HMPA kao korastvarač za koji je poznato da sprečava agregaciju i tako povećava njegovu reaktivnost.<sup>145</sup> Reakcija je urađena u THF-u na temperaturi -78 °C (shema 2.45).



**Shema 2.45**

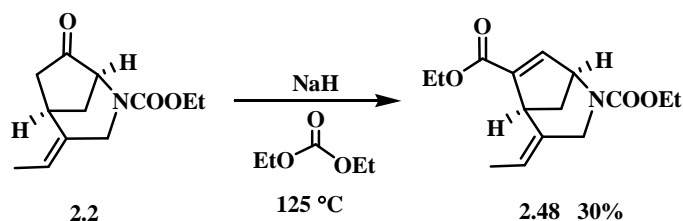
Iz kompleksne reakcione smeše izolovan je samo proizvod **2.47** u prinosu od 15%. Na osnovu eksperimentalnih rezultata iz drugih laboratorija,<sup>151,153</sup> polazni keton i inicijalno formirani proizvodi iz litijum-enolata mogu da reaguju sa cijanidnim jonom koji se u toku reakcije izdvaja, što znatno otežava praćenje reakcije TLC-om i prečišćavanje reakcione smese.

Pored velikog broja 3-ketoestara koji su dobijeni na ovaj način,<sup>72,151,154</sup> metil-cijanofornijat u reakciji sa aldehidima ili ketonima u baznoj sredini podleže sporednoj reakciji dajući cijanohidrin karbonat **2.47**. Pretpostavljeni mehanizam njegovog formiranja prikazan je na shemi 2.46.<sup>155</sup> U reakciji ketona **2.2** sa LDA generiše se enolatni anjon **2.47a** i  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  koji kao nukleofil reaguje sa CNCOOMe pri čemu nastaje **2.47b** i cijanidni jon. Biciklični keton **2.2** reaguje sa cijanidnim jonom formirajući cijanohidrin alkosid **2.47c**, koji u reakciji sa **2.47b** daje cijanohidrin karbonat **2.47**, i ponovo generiše  $i\text{Pr}_2\text{NH}$ .



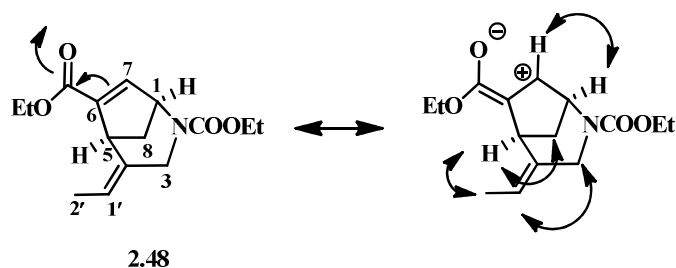
**Shema 2.46**

Kako u reakciji metoksikarbonilovanja u prisustvu LDA nije dobijen proizvod **2.6**, odlučili smo da reakciju izvedemo pomoću natrijum-hidrida kao baze. To je dovoljno jaka baza koja deprotonuje  $\alpha$ -C atom iz ketona ( $pK_a \sim 20$ ) i gradi odgovarajući anjon tj. natrijum-enolat koji ima manju tendenciju ka asocijaciji u odnosu na litijum-enolat. U reakciji deprotonovanja dolazi do ireverzibilnog izdvajanja vodonika kao gasa čije je  $pK_a \sim 35$  čime su onemogućene sporedne reakcije. Reakcija je izvedena u višku NaH (20 ekv.) i  $\text{Et}_2\text{CO}_3$  na refluksu.<sup>71</sup> Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni silika gela izolovani proizvod je okarakterisan NMR-om ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  kao i 2D NMR metodama). Analizom spektara utvrđena je struktura proizvoda **2.48** koji je izolovan u prinosu od 30% (**shema 2.47**).



**Shema 2.47**

Analizom  $^1\text{H}$  NMR spektra za jedinjenje **2.48** uočena su dva signala u oblasti vinilnih protona: C(1')H  $\delta= 5,58\text{-}5,60$  ppm (m, 1H) i C(7)H  $\delta= 6,78\text{-}6,91$  ppm (m, 1H) koji su vezani za C atome čije je  $\delta= 123,2$  ppm i 125,9 ppm. Ovako visoko pomeranje za proton C(7)H je očekivano jer je deo konjugovanog sistema (**slika 2.18**). Proton C(1)H  $\delta= 4,89\text{-}4,98$  (m, 1H) se nalazi na nešto višem pomeranju u odnosu na polazno jedinjenje što i nije iznenađujuće jer je vezan za elektrodeficitarni ugljenik. U COSY spektru ovaj proton se kupluje sa susednim C(7)H dok u NOESY spektru pokazuje korelaciju sa istim. Proton sa čvornog ugljenika C(5)H  $\delta= 3,50$  ppm (m, 1H) u NOESY spektru se koreliše sa metilenskim protonima iz mosta C(8)H<sub>2</sub> i metil-grupom C(2')H<sub>3</sub>. Vinilni proton C(1')H u COSY spektru se spreže sa susednom metil-grupom C(2')H<sub>3</sub> sa kojom pokazuje korelaciju u NOESY spektru kao i sa metilenskim protonima C(3)H<sub>2</sub>. U  $^{13}\text{C}$  spektru amidni ugljenikov atom se nalazi na  $\delta= 152,9$  ppm, estarski na  $\delta= 171,5$  ppm, a kvaternerni C atomi C(4)  $\delta= 129,9$  ppm i C(6)  $\delta= 131,7$  ppm u  $^{13}\text{C}$  spektru. Neke od korelacija u NOESY spektru prikazane su na **slici 2.21**.

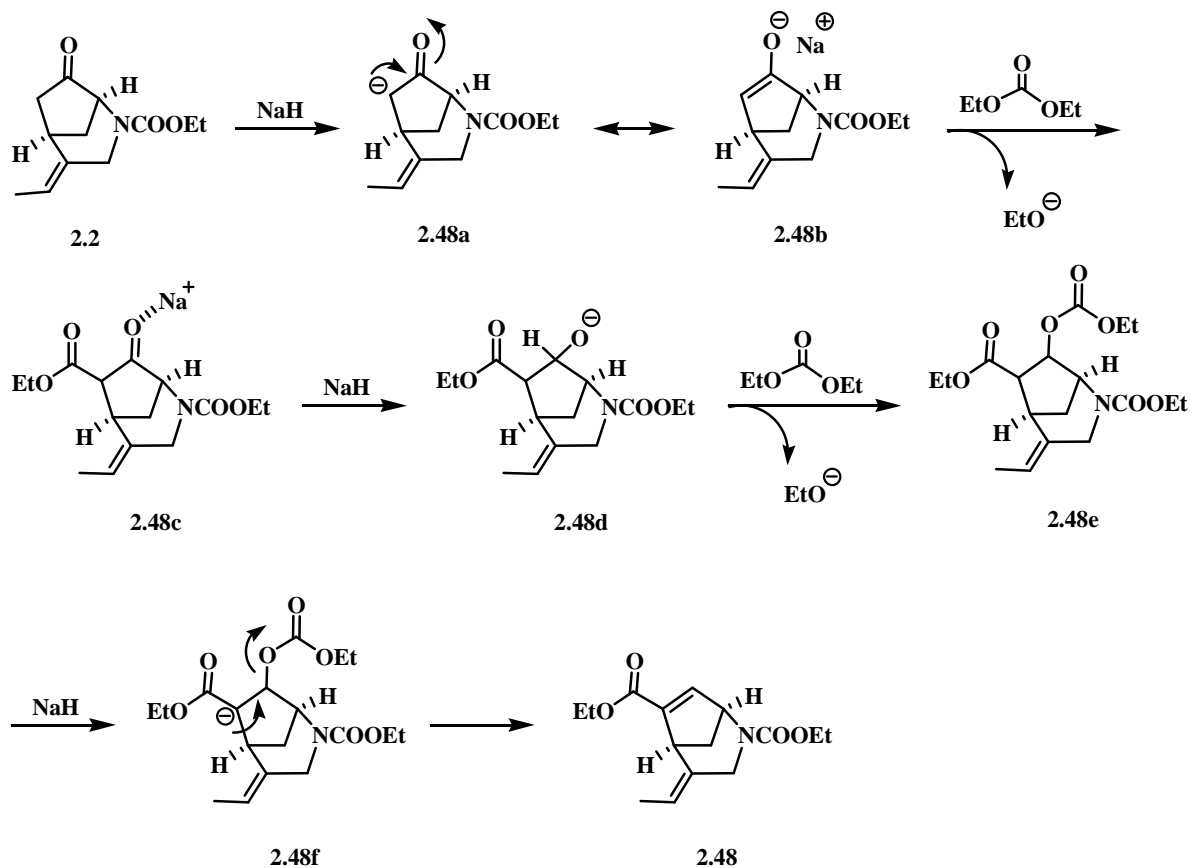


**Slika 2.21: Ključne korelacije u NOESY spektru jedinjenja 2.48**

Nastajanje ovog sporednog proizvoda možemo pripisati velikoj koncentraciji natrijum-hidrida, Et<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i visokoj temperaturi. U literaturi su poznate reakcije redukcije enolizabilnih ketona.<sup>156,157</sup> Najverovatniji mehanizam nastajanja proizvoda **2.58** prikazan je na **shemi 2.48** i **2.49**. Reakcijom bicikličnog ketona **2.2** sa NaH generiše se enolatni anjon **2.48b** koji u reakciji sa

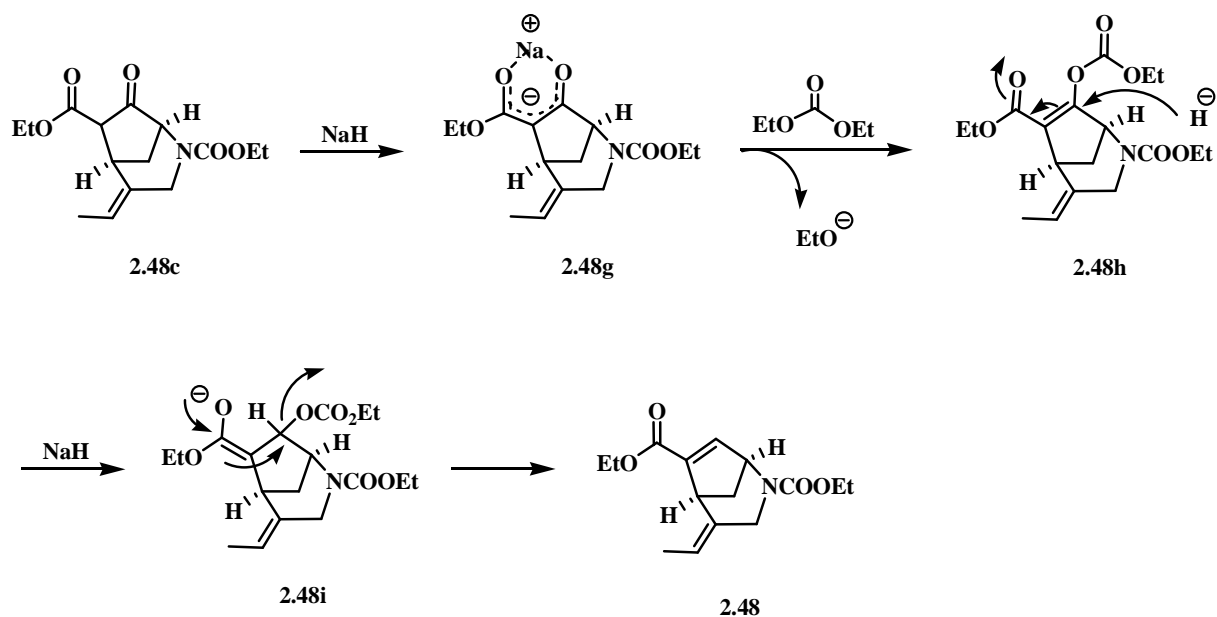


Et<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> daje proizvod **2.48c**. U sledećem koraku dolazi do redukcije hidridom koja je najverovatnije olakšana kompleksiranjem keto-grupe sa natrijumovim jonom, slično kao i kod redukcije u prisustvu litijum-aluminijum hidrida. Nastali intermedijer (**2.48d**) sa Et<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> daje proizvod **2.48e**. Deprotonovanjem α-C u odnosu na estar nastali anjon **2.48f** može podleći eliminaciji karbonatnog anjona E1cb mehanizmom pri čemu nastaje proizvod **2.48**.



Shema 2.48

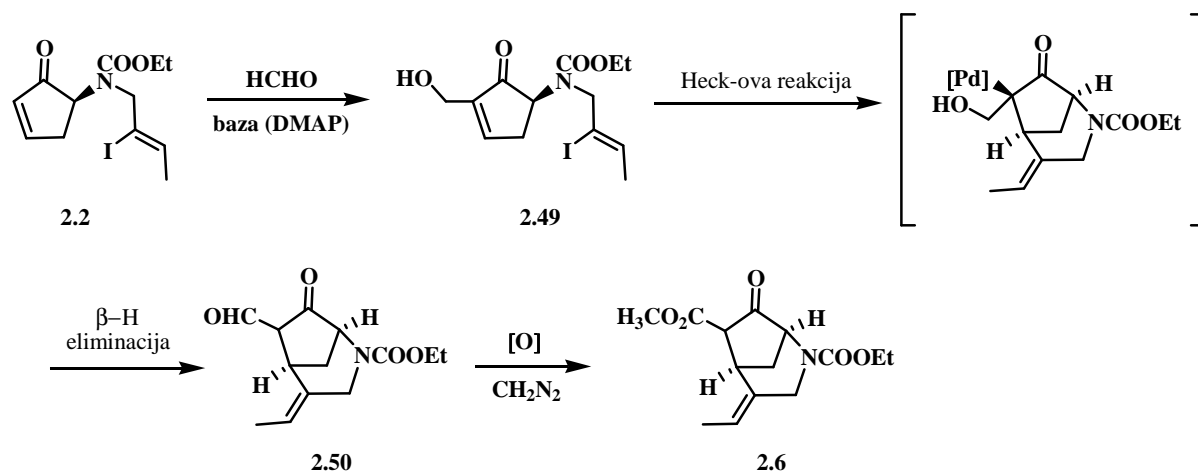
Formiranje proizvoda **2.48** može se objasniti i nastajanjem enolalnog anjona iz **2.48c** koji u reakciji sa Et<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> daje proizvod **2.48h**. Dvostruka veza između estarske grupe i karbonata podleže nukleofilnom napadu hidridnog jona (**2.48h**, slično Michael-ovoj reakciji), iz koje eliminacijom karbonatnog anjona nastaje proizvod **2.48** (shema 2.49).



**Shema 2.49**

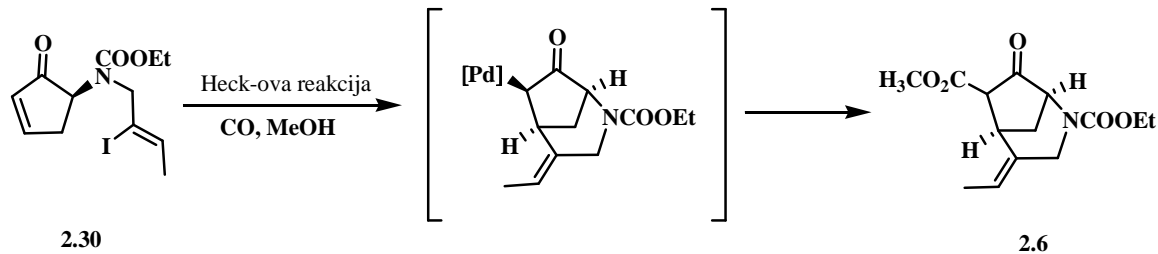
Kako reakcija etoksikarbonilovanja bicikličnog ketona **2.2** u prisustvu velikog viška natrijum-hidrida nije dala željeni proizvod **2.6**, odlučili smo da reakciju ponovimo pod nešto blažim uslovima, sa 3ekv. NaH i Et<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ekv.) u toluolu kao rastvaraču.<sup>158,159</sup> Reakciona smesa je zagrevana na refluxu toluola i praćena TLC-om. Posle 12h u reakciji je bilo prisutno samo polazno jedinjenje.

Alternativni sintetički put koji bi vodio 3-ketoestru **2.8** bio bi zasnovan na primeni Baylis-Hillman-ove reakcije konjugovanog ketona **2.2** sa HCHO pod baznim uslovima (shema 2.50).<sup>73</sup> Na ovaj način u α-položaj ketona uveli bismo hidroksimetil-grupu (**2.49**). Heck-ovom reakcijom dobili bi biciklični skelet sa aldehidnom grupom na α-C atomu (β-hidridnom eliminacijom PdH najpre bi nastao enol). Njegovom oksidacijom i metilovanjem pomoću CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> nastao bi biciklični 3-ketoestar **2.6**.<sup>58</sup>



Shema 2.50

Drugi pristup 3-keto estru **2.2** bio bi ostvaren primenom karbonilativne Heck-ove reakcije (**shema 2.51**).<sup>74</sup> Iz organopaladijumovog intermedijera koji je dobijen intramolekulskom Heck-ovom ciklizacijom u prisustvu CO i metanola moguće je uvesti estarsku grupu u  $\alpha$ -položaj ketona.



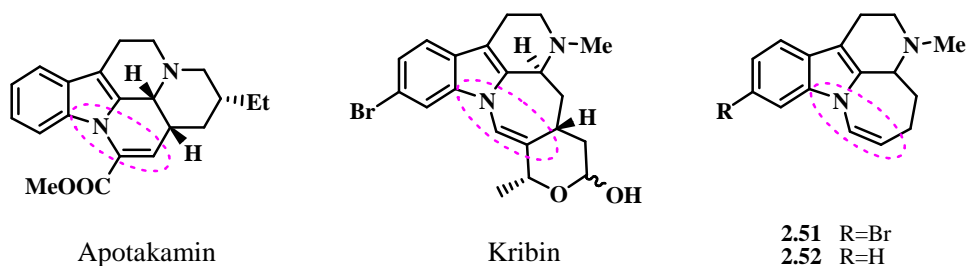
Shema 2.51

## 2.2 Indolni alkaloidi sa *N*-vinilnom grupom

Pored rada na sintezi bicikličnog skeleta prirodnih proizvoda korialstonidina **2.3** i korialstonina **2.4** indolni alkaloidi koji poseduju *N*-vinil grupu bili su oblast interesovanja.

Indolni alkaloidi su jedna od najrasprostranjenijih heterocikličnih jedinjenja u prirodi; najčešće se mogu naći u biljkama familije *Apocynacea*, *Rubiacea* i *Loganiacea*. Ovi alkaloidi ispoljavaju različito farmakološko dejstvo: antitumorsko, antimikrobno, učestvuju u regulaciji krvnog pritiska, deluju kao kardioaritmici ili imaju halucinogeno dejstvo.<sup>160,161</sup>

Neki od indolnih alkaloida koji imaju *N*-vinil grupu prikazani na **slici 2.22**. Na primer, prirodni proizvod: apotakamin<sup>162</sup> koji je strukturno je sličan *Vinca* alkaloidima, koristi se u tretmanu vaskularnih oboljenja i degenerativnih poremećaja CNS-a. Kribin<sup>163,164</sup> je izolovan iz *Struchnos dale* i *Struchnos elaeocarpa* a izaziva konvulzije mišića.

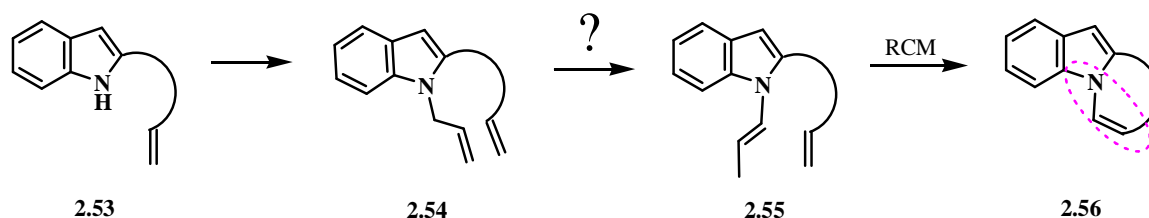


**Slika 2.22: Indolni alkaloidi sa *N*-vinilnom grupom**

Zbog svoje aktivnosti, strukturnih karakteristika kao i sinteze derivata sa potencijalno unapređenom biološkom aktivnošću indolni alkaloidi su privlačili pažnju hemičara. Tako na primer debromarborescidin B **2.52** iz tetrahidro- $\beta$ -karbolinske familije, koji je derivat prirodnog proizvoda bromarborescidina B (**2.51**), pokazuje umerenu antiproliferativnu aktivnost ali značajno veću u odnosu na citotoksični **2.51**.<sup>165,166</sup>

Na **shemi 2.52** je prikazan strateški pristup sintezi policikličnih derivata indola sa *N*-vinilnom grupom. Planirano je da uvođenje jednostavne *N*-vinil grupe ostvarimo dvostepenom procedurom koja obuhvata *N*-alilovanje, a potom migraciju dvostruke veze (**2.54**→**2.55**)<sup>167</sup> Sintezu policikličnog jedinjenja sa *N*-vinilnom funkcionalnošću (**2.56**) možemo ostvariti anelacijom indolnog derivata **2.55**, koji je funkcionalizovan na C(2), primenom sekvence izomerizacija/RCM (**shema 2.52**). “Atom economy” karakter reakcije podrazumeva sve prisutniju težnju da se jedna hemijska reakcija izvrši u prisustvu što manjeg broja atoma koji nisu

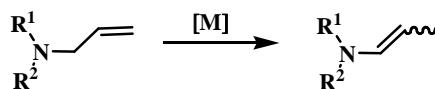
direktno uključeni u željenu strukturnu transformaciju.<sup>168</sup> U reakciji RCM neophodno je imati što jednostavniju *N*-vinilnu grupu u odgovarajućem položaju kako bi ciklizacijom gubili što manji deo molekula.



**Shema 2.52**

### 2.2.1 Metode za uvođenje *N*-vinilne grupe

U literaturi je opisan veliki broj metoda za uvođenje *N*-vinil grupe.<sup>169–171</sup> Direktno uvođenje jednostavne *N*-vinil grupe najčešće zahteva gasoviti acetilen ili vinil-bromid u baznoj sredini, na povišenoj temperaturi.<sup>172</sup> U Buchwald-ovoj reakciji amina sa vinil- ili aril-halogenidima u prisustvu paladijuma<sup>173</sup> pored *N*-vinil derivata nastaju i proizvodi kompetitivne eliminacije kao što su alkini i tako smanjuju efikasnost reakcije. Dvostepena procedura koja obuhvata alilovanje a potom migraciju dvostruke veze je verovatno jedna od najčešćih reakcija u *N*-alilnim sistemima pri čemu nastaju enamini, enamidi, a može biti katalizovana kiselinama (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub>), bazama (KOH, NaOMe, *t*-BuOK), metalima na nosaču (Pd/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Rh/C, Ru/C) kompleksima prelaznih metala ([RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], [RuH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]), **shema 2.53**.<sup>167</sup>



[M]= kompleks prelaznog metala

**Shema 2.53**

Tandem reakcija izomerizacije i RCM je primenjena u sintezi nekih heterocikličnih jedinjenja; formirana *N*-(1-propenil grupa) je korišćena u drugom koraku za zatvaranje prstena.

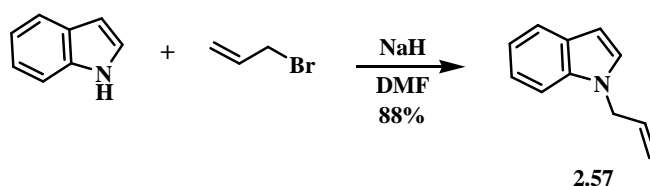
Na taj način dobijeni su derivati hinolina,<sup>174</sup> dihidroizohinolina,<sup>174</sup> benzofurana,<sup>175</sup> benzotiazepina,<sup>175</sup> indola,<sup>176</sup> itd.

Generalno izomerizacije *N*-alil amina predstavljaju sintetički važne procese jer njihovi proizvodi enamini su korisni intermedijeri u organskoj sintezi.

### 2.2.2 Migracija dvostruke veze na *N*-alilnim derivatima indola

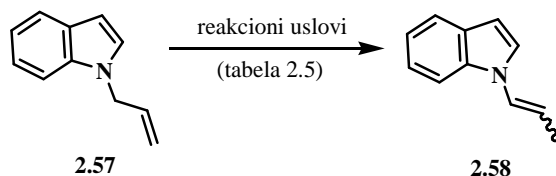
U cilju razvoja metodologije u sintezi policikličnih derivata indola koji poseduju *N*-vinilnu funkcionalnost, u okviru ovog dela teze proučavane su reakcije uvođenja vinilne grupe na azotov atom indolnog prstena kao i mogućnost anelacije dobijenih derivata reakcijom RCM. Usled neefikasnih literaturnih procedura (visoka temperatura, prisustvo baze) planirano je da *N*-vinilovanje indola ostvarimo dvostepenom transformacijom alilovanje-migracija dvostruke veze.

Reakcija alilovanja indola je izvedena u prisustvu natrijum-hidrida kao baze u DMF-u kao rastvaraču. Dobijen je *N*-alilindol **2.69** u prinosu od 88% (**shema 2.54**).<sup>177</sup>



Shema 2.54

Migraciju dvostruke veze (**shema 2.55**) pokušali smo da ostvarimo pod blagim uslovima, u prisustvu kompleksa prelaznih metala, Grignard-ovog reagensa i nekoliko različitih baza. Reakcioni uslovi su prikazani u **tabeli 2.5**.



Shema 2.55

**Tabela 2.5: Reakcioni uslovi za migraciju dvostruke veze na supstratu 2.57**

Primer	Reakcioni uslovi	Z/E <sup>a</sup>	Prinos (2.58) (%) <sup>b</sup>
1	Ru(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> H <sub>2</sub> (10 mol%), THF, s.t.	-	-
2	Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl (5 mol%), toluol, s.t.	-	-
3	alilMgBr (4 ekv.), etar, s.t.	-	-
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4,5 ekv.), DMSO, s.t.	-	-
5	DBU (4,5 ekv.), s.t.	-	-
6	<i>t</i> -BuOK (0,2 ekv.), DMSO, s.t.	-	-
7	<i>t</i> -BuOK (1 ekv.), DMSO, s.t.	-	-
8	<i>t</i> -BuOK (2,2 ekv.), DMSO, s.t.	- <sup>c</sup>	33(50) <sup>d</sup>
9	<i>t</i> -BuOK (4,5 ekv.), DMSO, s.t.	E <sup>c</sup>	85(99) <sup>d</sup>
10	<i>t</i> -BuOK (4,5 ekv.), DMF, s.t.	E <sup>c</sup>	88(99) <sup>d</sup>

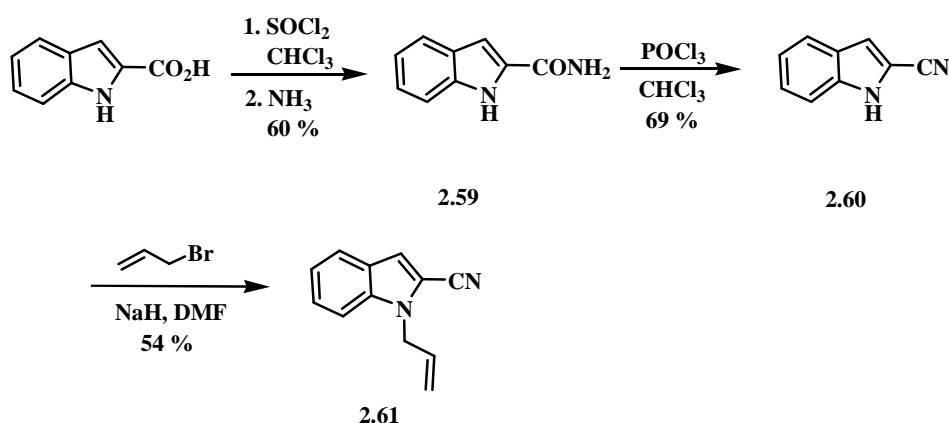
<sup>a</sup> Utvrđeno na osnovu <sup>1</sup>H NMR <sup>b</sup> Izolovani prinos nakon hromatografije na koloni

<sup>c</sup> Nije utvrđen <sup>d</sup> Konverzija izražena u procentima <sup>e</sup> U <sup>1</sup>H NMR su prisutni tragovi Z-izomera

Primena kompleksa prelaznih metala (primer 1 i 2, tabela 2.5) na supstratu 2.57 pod blagim uslovima (sobna temperatura) nije dovela do migracije dvostruke veze; iz reakcione smese je izolovano samo polazno jedinjenje. Iako su reakcije migracije sa kompleksima prelaznih metala uspešno izvedene na različitim *N*-alilnim sistemima, u nekim slučajevima donorsko-akceptorske osobine *N*-alilnih supstrata imaju odlučujući uticaj na ishod reakcije. Tako npr. prisustvo grupe koja može da se koordinira sa atomom metala sprečava migraciju dvostruke veze pri čemu dolazi do inaktivacije katalizatora.<sup>178</sup> Isti rezultati dobijeni su upotrebom Grignard-ovog reagensa, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i DBU (primeri 3,4 i 5). Upotreba katalitičke i ekvimolarne količine *t*-BuOK

pokazala se neefikasnom (primeri **6** i **7**).<sup>179,180</sup> Nešto veća količina *t*-BuOK (2,2 ekv.) je dovela do nepotpune konverzije polaznog jedinjenja (50 %); proizvod migracije dvostruke veze nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni je izolovan u prinosu od 33% (primer **8**). Povećanje količine baze dovelo je do skoro potpune konverzije **2.57** (4,5 ekv., primer **9**); proizvod *N*-vinilindol **2.58** izolovan je u prinosu od 85% kao *E*-izomer, dok je *Z*-oblik prisutan u tragovima što je utvrđeno analizom <sup>1</sup>H NMR spektra. Pod istim uslovima reakcija je izvedena u DMF-u kao rastvaraču (primer **10**) pri čemu je proizvod **2.58** izolovan u prinosu od 88%. Na osnovu rezultata koji su prikazani u **tabeli 2.5**, odlučeno je da reakciju migracije dvostruke veze na indolnim derivatima proučavamo upotrebom *t*-BuOK (4,5 ekv.) u DMSO-u.

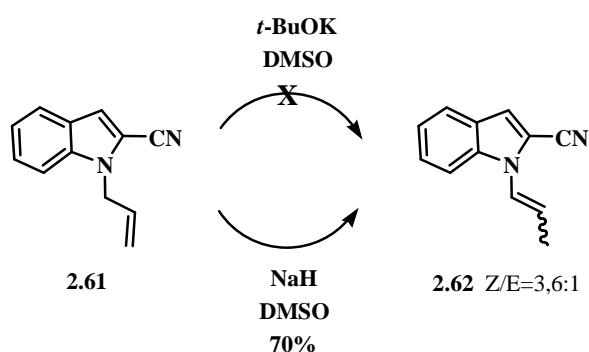
Iz komercijalno dostupne indol-2-karboksilne kiseline sintetisan je *N*-alil-2-cijanoindol **2.61**, (**shema 2.56**). Prevođenjem indol-2-karboksilne kiseline u amid **2.59**, a potom dehidratacijom u prisustvu POCl<sub>3</sub> dobijen je **2.60**.<sup>181</sup> Uvođenje alil grupe je ostvareno u prisustvu alil-bromida u baznoj sredini, pri čemu je dobijen supstrat **2.61**.<sup>177</sup>



**Shema 2.56**

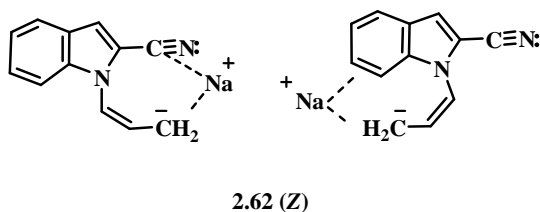
Prvi pokušaj da se izvrši migracija dvostruke veze na ovom derivatu (**2.61**) bio je bezuspešan. Kao baza je korišćen *t*-BuOK u DMSO-u, na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je trenutno pocrnela, dok je hromatografija na tankom sloju pokazivala prisustvo komponenti na osnovnoj liniji. Kada je umesto *t*-BuOK korišćen NaH kao baza dobijen je proizvod migracije dvostruke veze **2.62** u prinosu od 70% kao smesa *Z/E*=3,6:1, što je utvrđeno analizom <sup>1</sup>H NMR spektra sirove reakcione smese (**shema 2.57**).





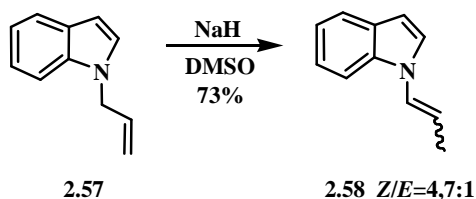
**Shema 2.57**

Iako se *t*-BuOK koristi kao baza on ima i nukleofilne osobine. Stvaranje sporednih proizvoda najverovatnije je uzrokovalo prisustvo nitrilne grupe na indolnom prstenu koja je podložna nukleofilnoj adiciji. Osim toga njeno prisustvo olakšava  $\text{S}_{\text{N}}2'$  proces na alilnoj grupi što omogućava supstituciju indola. Kako je hidridni jon nešto slabiji nukleofil zbog slabije polarizabilnosti pretpostavljeno je da će sporedne reakcije biti onemogućene. Na osnovu rezultata koji su dati u literaturi pretpostavljeno je da deprotonovanjem natrijum-hidridom nastaje odgovarajući alilni anjon.<sup>182</sup> U anjonu iz koga nastaje *Z*-izomer najverovatnije dolazi do stabilizacije elektrostatičkim interakcijama koje uključuju natrijumov jon i  $\pi$ -elektrone nitrilne grupe i/ili  $\pi$ -elektrone indolnog prstena (slika 2.23).<sup>183</sup>



**Slika 2.23: Stabilizacija anjona elektrostatičkim interakcijama**

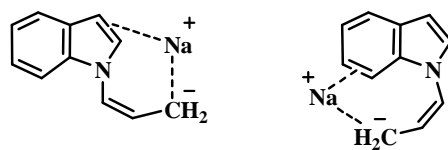
Zamena *t*-BuOK kao baze natrijum-hidridom koji se u ovom primeru pokazao efikasnijim, podstakla nas je da reakciju migracije dvostruke veze proučavamo i u njegovom prisustvu (shema 2.58).



**Shema 2.58**

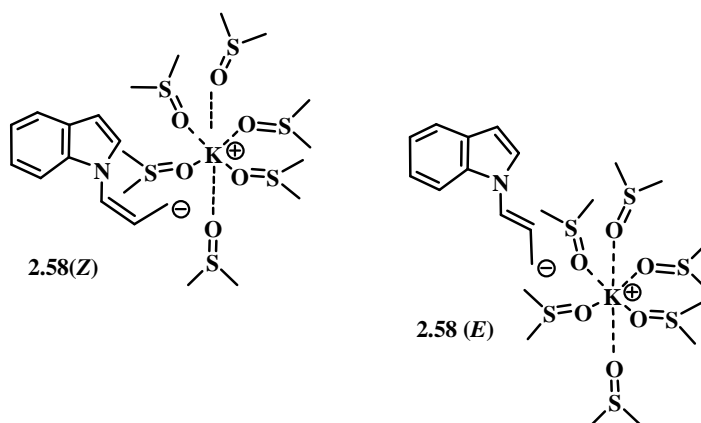
*N*-alilindol **2.69** u reakciji sa *t*-BuOK daje *E*-*N*-vinilindol **2.70** kao glavni izomer (**primer 10, tabela 2.5**), dok sa NaH kao bazom u reakcionoj smesi preovlađuje *Z*-oblik (**shema 2.59**).

Migracija dvostruke veze promovisana natrijum-hidridom kao bazom je manje efikasna od reakcije sa *t*-BuOK jer zahteva duže reakciono vreme (1h sa *t*-BuOK-om, a 3h sa NaH-om), što je utvrđeno na osnovu praćenja reakcije hromatografijom na tankom sloju. Suprotna selektivnost koja je dobijena u reakciji **2.57** sa *t*-BuOK-om i NaH-om, može biti objašnjena prirodom kao i veličinom metalnog jona iz baze. Kao i u prethodnom primeru (**shema 2.57**) pretpostavili smo da u anjonu iz koga nastaje *Z* izomer dolazi do elektrostatičkih interakcija sa natrijumovim jonom i  $\pi$ -elektronima indolnog prstena (**slika 2.24**).<sup>183</sup> Ovakva vrsta stabilizacije koja bi uključila kalijumov jon je manje verovatna. Pošto je reakcija izvedena u DMSO-u kao rastvaraču koji je ligand za kalijumov jon pretpostavljeno je da dolazi do koordinacije.<sup>184</sup> Kako se u reakciji sa *t*-BuOK-om izdvaja *t*-BuOH kao sporedni proizvod, iako je njegova količina manja u odnosu na DMSO, moguće je da i on učestvuje u koordinacionoj stabilizaciji kalijumovog jona.<sup>185,186</sup> Iako i natrijumov jon može da koordinira DMSO, na osnovu rezultata u literaturi tj. kvantno-hemijskih proračuna utvrđeno je da koordinacioni broj za kalijumov jon je šest, u odnosu na natrijumov jon koji iznosi pet.<sup>187</sup> Poznato je da veličina jonskog poluprečnika raste odozgo na dole u istoj grupi periodnog sistema, tako da bi za kalijumov jon u *Z* izomeru stabilizacija elektrostatičkim interakcijama (**slika 2.25**) bila otežana, pa je *E* oblik izolovan kao glavni proizvod. Rezultati iz literature u kojima je migracija dvostruke veze ostvarena na *N*-alilnim sistemima u prisustvu NaH-a potvrđuju formiranje *Z* oblika kao glavnog izomera.<sup>182,188</sup>



2.58(Z)

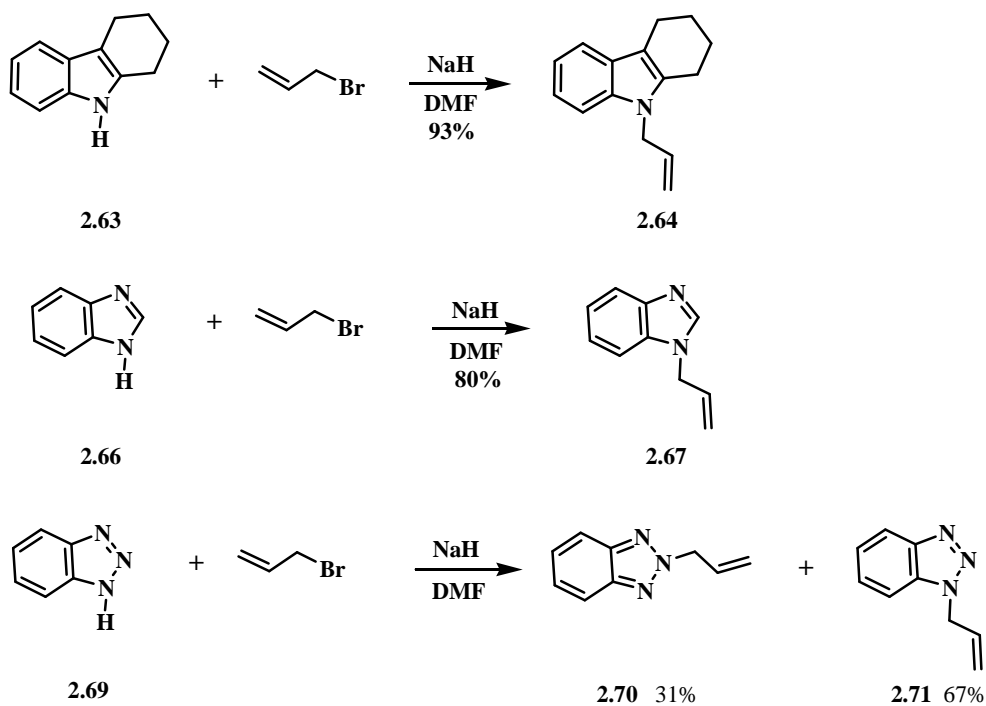
Slika 2.24: Stabilizacija anjona elektrostatičkim interakcijama u prisustvu NaH



Slika 2.25: Stabilizacija anjona elektrostatičkim interakcijama u prisustvu *t*-BuOK

Uspešno izvedena migracija dvostruke veze na *N*-alilnim derivatima indola **2.57** i **2.61** podstakla nas je da proučavamo reakciju migracije dvostruke veze na sličnim *N*-alilnim heterocikličnim sistemima.

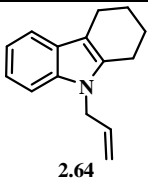
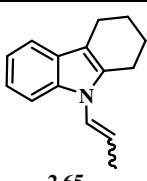
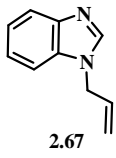
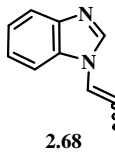
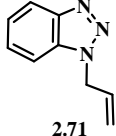
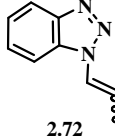
Na shemi **2.59** prikazana je sinteza *N*-alil-tetrahydrokarbazola **2.64**, *N*-alil-benzimidazola **2.67** i *N*-alil-benzotriazola **2.71**. Reakcija alilovanja heterocikličnih jedinjenja izvedena je pod sličnim uslovima kao i alilovanje indola (shema **2.54**).<sup>189</sup> Alilovajem benzotriazola **2.69** dobijena su dva proizvoda **2.70** i **2.71**. Atomi *N*(1) i *N*(3) su ekvivalentni zbog tautomerije pa nastaje proizvod **2.71**, a uvođenjem alil grupe na azot *N*(2) dobijen je proizvod **2.70**.



**Shema 2.59**

Proizvodi alilovanja **2.64**, **2.67** i **2.71** podvgnuti su reakciji migracije alilne dvostruke veze pod baznim uslovima. Dobijeni rezultati prikazani su u **tabeli 2.6**.

**Tabela 2.6: Bazno promovisana migracija *N*-alilne dvostruke veze heterocikličnih derivata**

Pr.	polazno jedinjenje	proizvod	uslovi <sup>a</sup>	prinos <sup>b</sup>	uslovi <sup>a</sup>	prinos <sup>b</sup>
				(%)		(%)
				<i>Z/E</i> <sup>c</sup>		
				<i>Z/E</i> <sup>c</sup>		
1			A	99(1:5)	-	-
2			A	68(5:1)	B	64(9:1)
3			A	51(1:8)	B	70(1:1,6)

<sup>a</sup> Uslovi reakcije A: *N*-alil jedinjenje (0,1 mmol), *t*-BuOK (0,45 mmol), DMSO (3 mL), s.t.; Uslovi reakcije B: *N*-alil jedinjenje (0,1 mmol), NaH (0,45 mmol), DMSO (3 mL), s.t.;

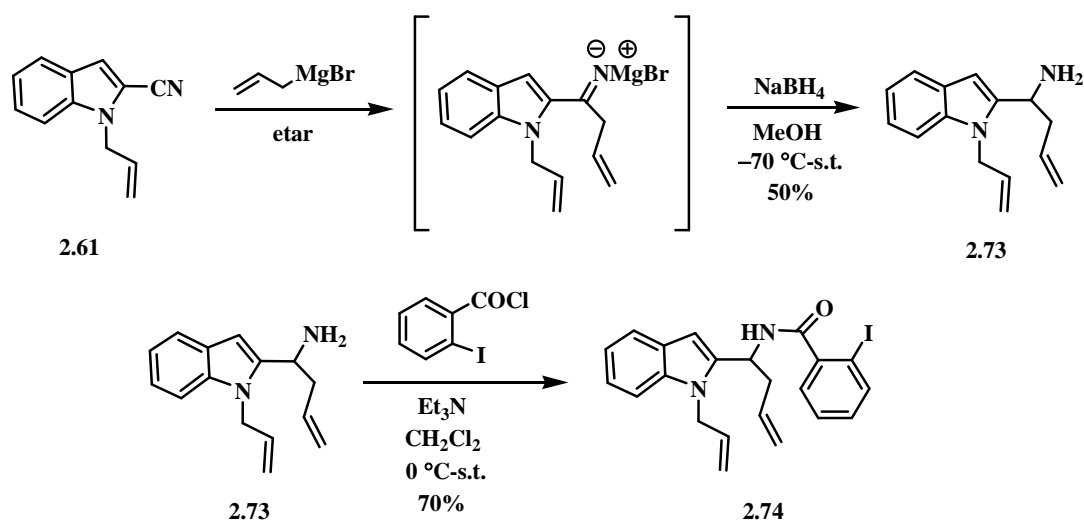
<sup>b</sup> Izolovani prinos nakon hromatografije na koloni <sup>c</sup> Utvrđeno na osnovu <sup>1</sup>H NMR-a sirove smese

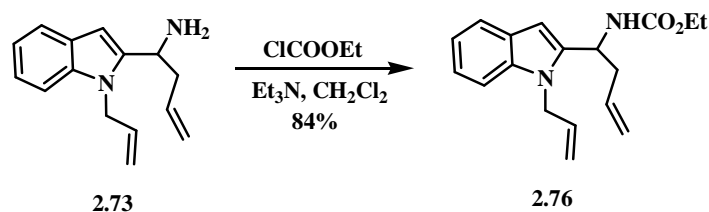
Migracija dvostruke veze u *N*-alil-tetrahidrokarbazolu **2.64** (primer 1) ostvarena je sa *t*-BuOK pri čemu je dobijeni proizvod **2.65** izolovan u odličnom prinosu (99%) sa selektivnošću *Z/E*=1:5. Pretpostavljeno je da je *E*-izomer dobijen u višku u odnosu na *Z*-oblik iz razloga koji su već navedeni za *N*-vinilindol **2.58**. *N*-Alil-benzimidazol **2.67** i *N*-alil-benzotriazol **2.71** (primeri 2 i 3, tabela 2.6) su se pokazali kao pogodni supstrati u ovoj reakciji, mada su proizvodi reakcije **2.68** i **2.72** izolovani u nešto nižem prinosu u odnosu na **2.65** kao i indolne derivate **2.58** i **2.62**. Ovo i nije iznenađujuće s obzirom da su benzimidazol i benzotriazol bolje odlazeće grupe u odnosu na indol tako da je olakšana S<sub>N</sub>2' reakcija na alilnoj grupi u prisustvu nukleofilne baze. *N*-vinil-benzotriazol **2.72** je dobijen kao smesa geometrijskih izomera u kojoj preovlađuje *E*-oblik dok je *N*-vinil-benzimidazol **2.68** pokazao suprotnu selektivnost (dominira *Z*-oblik). Dobijena selektivnost na primerima 2 i 3 iz table 2.6 ne pokazuje zavisnost od primenjenih reakcionih uslova (*t*-BuOK ili NaH). Kako je u literaturi navedeno na *Z/E* selektivnost proizvoda migracije

dvostruke veze alilnih amina utiču sterni faktori, struktura supstrata tj. elektron-donorske ili akceptorske osobine supstituenata kao i koordinacioni efekti azotovog atoma ili nekog drugog prisutnog heteroatoma kao i reakcionih uslova (baza ili kompleks prelaznog metala, temperatura).<sup>167</sup>

### 2.2.3 Anelacija proizvoda migracije *N*-alilindola reakcijom RCM

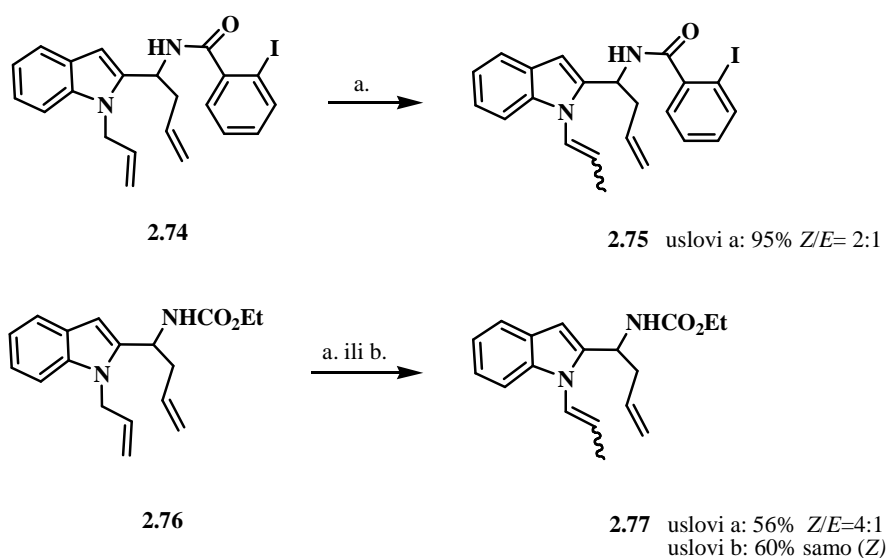
U cilju razvoja metodologije u sintezi policikličnih derivata indola koji imaju *N*-vinilnu grupu, efikasnost razvijene metodologije je proučavana na kompleksnijim indolnim supstratima kao i ispitivanjem mogućnosti njihove anelacije reakcijom RCM. Iz *N*-alil-2-indolil nitrila **2.61** sintetisani su bis-alilovani derivati **2.73**, **2.74** i **2.76** što je prikazano na **shemi 2.60**. Adicijom alil-Grignard-ovog reagensa na nitrilnu grupu nastaje imin koji nije izolovan već je *in situ* redukovano u prisustvu NaBH<sub>4</sub>.<sup>78</sup> Nakon prečišćavanja reakcione smese hromatografijom na koloni silika gela izolovan je bis-alilovani amin **2.73**. Acilovanjem amino grupe hloridom 2-jodbenzoeve kiseline izolovan je amid **2.74** u relativno dobrom prinosu od 70%. Na sličan način bis-alilovani amin **2.73** je preveden u karbamatni derivat **2.76** (84%).





**Shema 2.60**

U prisustvu *t*-BuOK i NaH kao baze (4,5 ekv.) u DMSO na sobnoj temperaturi indolni derivati su podvrgnuti reakciji migracije dvostruke veze (**shema 2.61**).

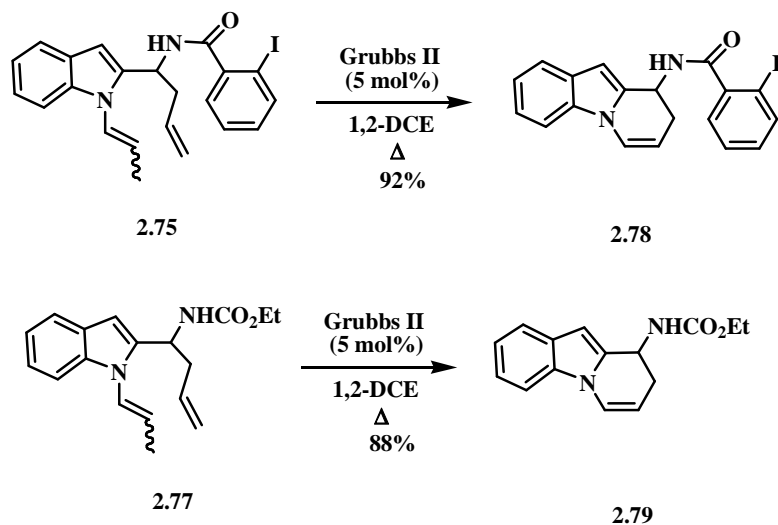


Uslovi a: *N*-alil jedinjenje (0,1 mmol), *t*-BuOK (0,45 mmol), DMSO (3 mL), s.t.  
 Uslovi b: *N*-alil jedinjenje (0,1 mmol), NaH (0,45 mmol), DMSO (3 mL), s.t.

**Shema 2.61**

Bis-alilovani derivati indola **2.74** i **2.76** su izomerizovani u odgovarajuće *N*-vinil derivate sa odličnom hemoselektivnošću, u prinosu od 95% za **2.75** i 56% za **2.77**, sa *t*-BuOK kao bazom. U sirovoj reakcionoj smesi oba proizvoda (**2.75** i **2.77**) dominantan je *Z*-izomer. Kada je migracija dvostruke veze na karbamatnom derivatu **2.76** izvedena sa NaH izolovan je samo *Z*-izomer. Blagi reakcioni uslovi tolerišu prisustvo različitih funkcionalnih grupa kod složenijih *N*-alil indolnih derivata kao što su amidna, karbamatna, aril-jodidna. Prisustvo još jedne alkenske funkcionalnosti ne menja tok reakcije.

Dobijeni *N*-vinil derivati indola **2.75** i **2.77** su korišćeni kao supstrati u reakciji RCM. Reakcija metateze je izvedena u prisustvu Grubbs II katalizatora (5 mol%) u 1,2-DCE kao rastvaraču na refluku. <sup>190</sup> Dobijeni proizvodi **2.78** i **2.79** su izolovani u odličnom prinosu (**shema 2.62**). Na ovaj način reakcijom migracije dvostruke veze iz kompleksnijih bis-alilovanih indolnih derivata **2.74** i **2.76** uspešno je izvršena anelacija, pri čemu su dobijeni proizvodi sa *N*-vinilnom grupom unutar šestočlanog prstena.

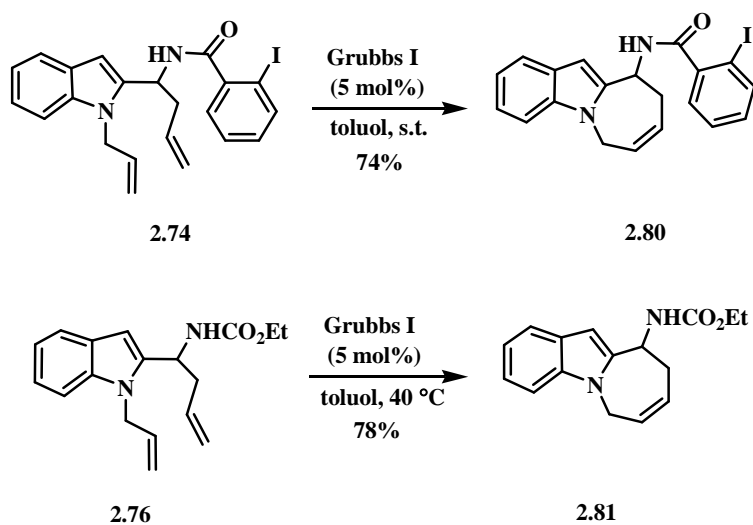


**Shema 2.62**

#### 2.2.4 Migracija dvostruke veze na cikličnim *N*-alilnim derivatima indola

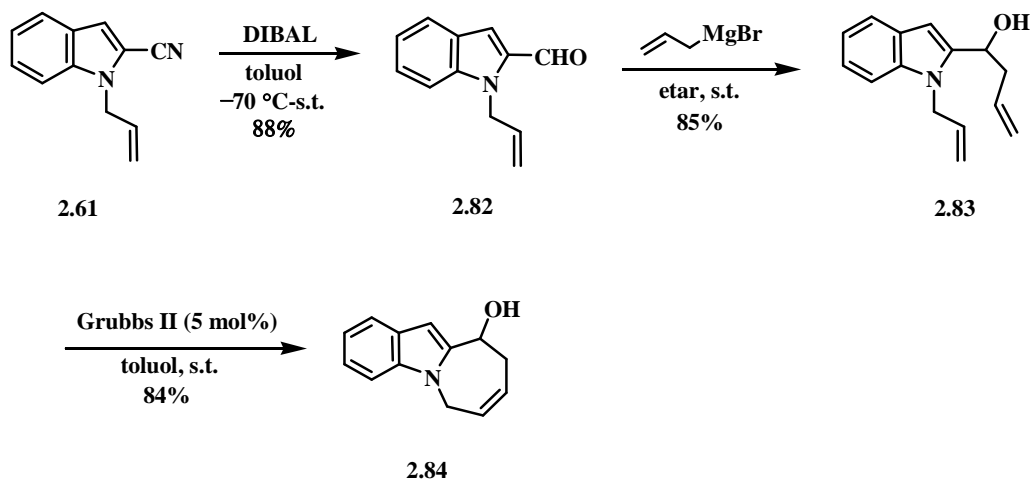
Tandem reakcija izomerizacija-RCM bila bi komplementarna procesu RCM-izomerizaciji, što bi omogućilo sintezu prstena sa jednim C atomom više koristeći identičan polazni materijal. Bis-alilovani derivati indola **2.74** i **2.76**, su podvrgnuti reakciji metateze. Reakcija je izvedena u prisustvu Grubbs I katalizatora (5 mol%), u toluolu na sobnoj temperaturi. Ciklični *N*-alilni proizvodi **2.80** i **2.81** su izolovani u relativno dobrim prinosima (**shema 2.63**).<sup>78</sup>





Shema 2.63

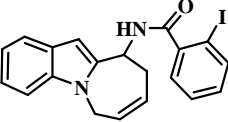
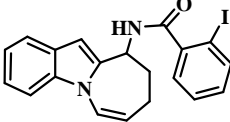
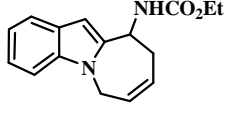
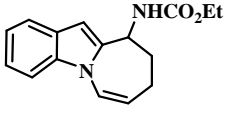
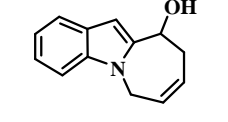
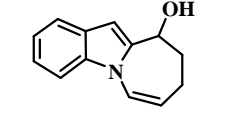
Iz *N*-alil-2-cijanoindola (**2.61**) sintetisan je još jedan bis-alilovani derivat **2.83**. Redukcijom nitrilne grupe pomoću DIBAL (shema 2.64) dobijen je aldehid **2.82** u prinosu od 88%.<sup>191</sup> Adicijom alil Grignard-ovog reagensa nastaje bis alil-alkoholni derivat **2.83** koji je reakcijom RCM preveden u ciklični *N*-alilni supstrat **2.84** (84%).<sup>190</sup>



Shema 2.64

U prisustvu *t*-BuOK ili NaH kao baze u DMSO-u na sobnoj temperaturi indolni derivati **2.80**, **2.81** i **2.84** su podvrgnuti reakciji migracije dvostruke veze. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 2.7.

**Tabela 2.7: Bazno promovisana migracija cikličnih *N*-alilnih supstrata**

Pr.	polazno jedinjenje	proizvod	uslovi <sup>a</sup>	prinos (%) <sup>b</sup>	uslovi <sup>a</sup>	prinos (%) <sup>b</sup>
1	 2.80	 2.85	A	79	-	-
2	 2.81	 2.86	A	97	B	80
3	 2.84	 2.87	A	98	-	-

<sup>a</sup> Uslovi reakcije **A**: *N*-alil jedinjenje (0,1 mmol), *t*-BuOK (0,45 mmol), DMSO (3 mL), s.t.; Uslovi reakcije **B**: *N*-alil jedinjenje (0,1 mmol), NaH (0,45 mmol), DMSO (3 mL), s.t.;

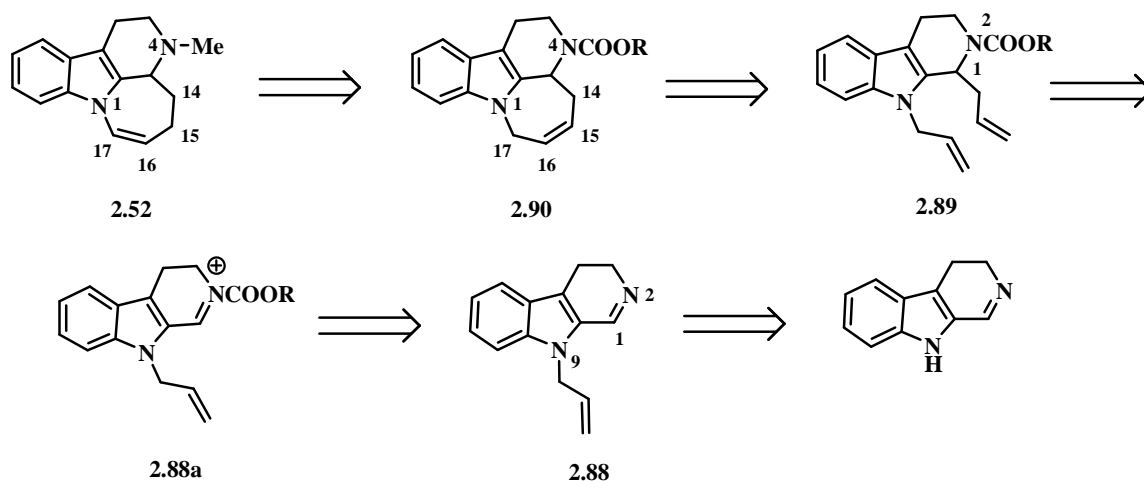
<sup>b</sup> Izolovani prinos nakon hromatografije na koloni

*N*-Alilni ciklični sistemi pokazali su se kao pogodni supstrati za ovu transformaciju. Svi izomerizovani proizvodi dobijeni su u odličnom prinosu. Blagi reakcioni uslovi tolerišu prisustvo različitih funkcionalnih grupa (kao i na jedinjenjima **2.74** i **2.76**, **shema 2.62**) kod složenijih cikličnih *N*-alilnih indolnih derivata kao što su amidna, karbamatna, aril-jodidna, alkoholna. Sekvenca RCM-izomerizacija uspešno je izvedena na bis-alilovanim derivatima **2.80** **2.81** i **2.84** pri čemu su dobijeni proizvodi sa *N*-vinilnom grupom koja je deo sedmočlanog prstena.

### 2.2.5 Sinteza (±)-debromarborescidina B

Sekvenca metateza/*N*-vinilovanje je primenjena u sintezi (±)-debromarborescidina B **2.52** koji je derivat prirodnog proizvoda bromarborescidina B **2.51**. Kao što je već pomenuto u poglavlju **2.2**, (±)-debromarborescidin B **2.52** ima umerenu antiproliferativnu aktivnost ali značajno veću u odnosu na **2.51** koji je citotoksičan.

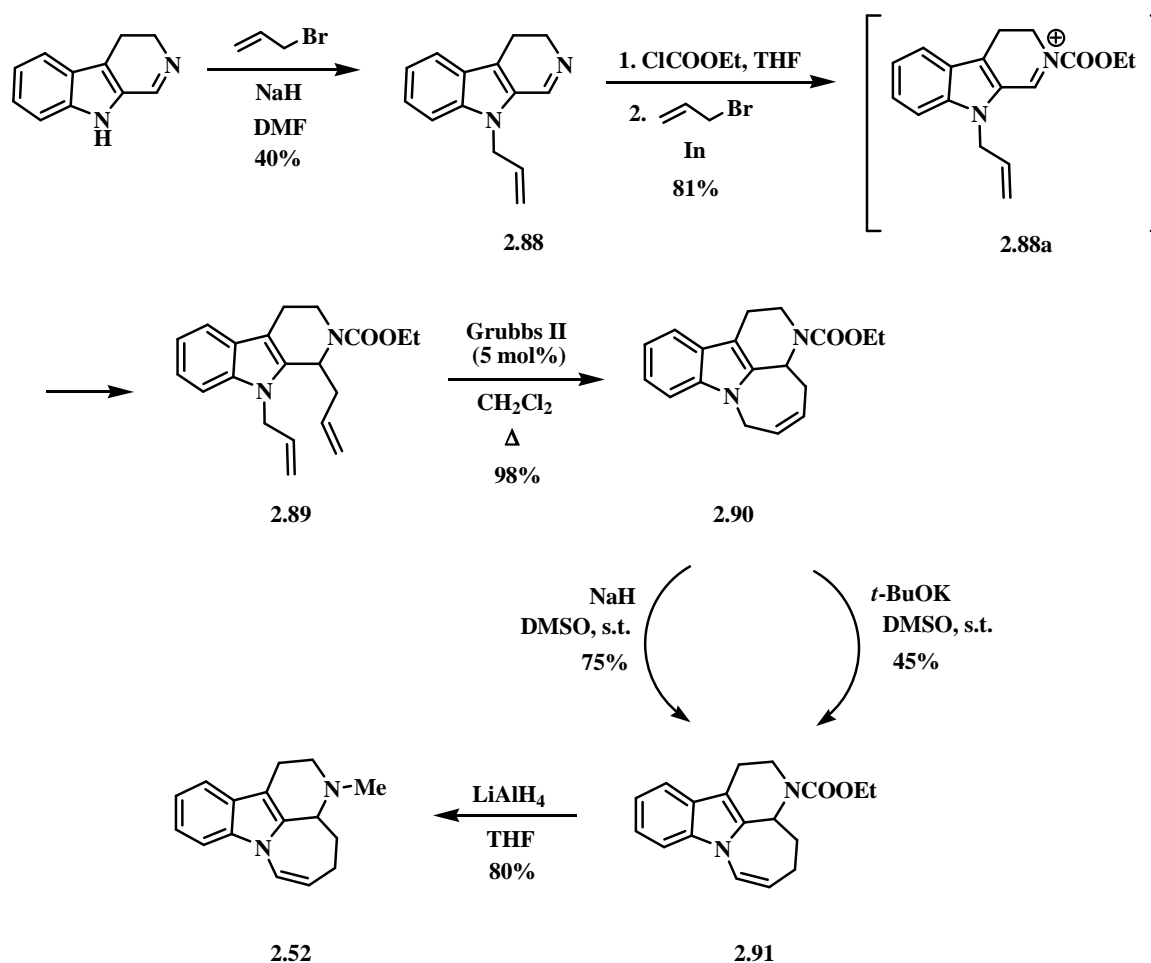
Retrosintetička analiza ( $\pm$ )-debromarborescidina B predstavljena je na **shemi 2.65**. *N*-Vinilna dvostruka veza između C(16) i C(17) može biti uvedena reakcijom migracije dvostruke veze, iz derivata **2.90** sa dvostrukom vezom u položaju C(15)-C(16). Uvođenje metil-grupe na azotov atom *N*(4) može biti ostvareno redukcijom odgovarajućeg *N*(4)-karbamatnog derivata **2.90**. Zatvaranje sedmočlanog prstena može biti postignuto reakcijom RCM iz bis-alilovanog tetrahydrokarbolinskog derivata **2.89**. Pretpostavljeno je da adicijom alil Grignard-ovog reagensa na kvaternerni iminski azot (**2.88a**) možemo uvesti alil-grupu na C(1) atom karbolinskog sistema. Poznato je da alil-indijumovi reagensi mogu da izvrše alilovanje na aktiviranu imino grupu.<sup>192</sup> Ova aktivacija se može ostvariti reakcijom etil-hlorformijata sa karbolinom čiji je *N*(9) atom alilovan (jedinjenje **2.88**). Uvođenje alilne grupe može biti ostvareno reakcijom karbolina u baznoj sredini sa alil-bromidom.<sup>193</sup> Kako su azotovi atomi *N*(2) i *N*(9) potpuno različite prirode, pod datim reakcionim uslovima nismo očekivali probleme u reakciji alkilovanja.



**Shema 2.65**

Sinteza počinje reakcijom alilovanja karbolina u baznoj sredini (**shema 2.66**).<sup>193</sup> Dobijeni alil-karbolin **2.88** je izolovan u nešto nižem prinosu, 40%. Pretpostavljeno je da na smanjenje prinosa utiče mogućnost građenja *C*-alkilovanog proizvoda na ugljeniku C(4a) što je posledica građenja anjona na atomu *N*(9). Kvaternizacijom iminskog azota *N*(2) sa ClCOOEt (**2.88a**) i alilovanjem u prisustvu indijuma koje je izvedeno “one pot” dobijen je bis-alilovani proizvod **2.89** u prinosu od 81%.<sup>192</sup> Kao što je već pomenuto (**poglavlje 2.2.4**) zatvaranje sedmočlanog prstena sa dvostrukom vezom u alilnom položaju postignuto je reakcijom metateze u prisustvu

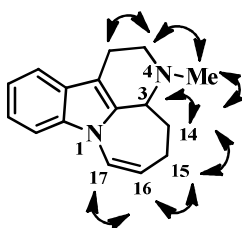
Grubbs-ovog II katalizatora (5 mol%) u skoro kvantitativnom prinosu (**2.90**). Migracija ciklične *N*-alilne veze u *N*-vinilnu je urađena prema već razvijenoj metodologiji (**tabela 2.7**), u prisustvu baze *t*-BuOK ili NaH. Proizvod migracije dvostruke veze **2.91** je dobijen u nešto boljem prinosu, 75%, sa NaH kao bazom. Kao što je prikazano u retrosintetičkoj shemi **2.66**, redukcija karbamatne grupe je izvedena sa LiAlH<sub>4</sub> u višku i THF kao rastvaraču.<sup>194</sup> Nakon prečišćavanja reakcione smese hromatografijom na koloni silika gela izolovan je racemski debromarborescidin B **2.52** u prinosu od 80%.



**Shema 2.66**

Analizom <sup>1</sup>H NMR spektra debromarborescidina B **2.52** uočen je signal u oblasti koja je karakteristična za vinilne protone C(16)H δ= 5,04-5,08 ppm (m, 1H) koji je vezan za C(16) δ= 110 ppm. U COSY spektru vidimo kuplovanje ovog protona i susednog C(17)H δ= 6,93 ppm (dt,

$^1\text{H}$ ,  $J=10$  Hz,  $J= 2$  Hz). Signal na pomeranju  $\delta= 2,51-2,57$  (m, 4H) pripada  $N(4)\text{CH}_3$  grupi i jednom od metilenskih protona sa ugljenika C(15) $\text{H}_2$  što je utvrđeno na osnovu COSY spektra. U DEPT spektru prisutna su četiri signala koja pripadaju metilenskim protonima, čije hemijsko pomeranje u  $^1\text{H}$  NMR-u se nalazi u oblasti 2,3-3,4 ppm. Na osnovu DEPT i  $^{13}\text{C}$  spektra određeno je pomeranje za četiri kvaternerna ugljenikova atoma. Aromatični region se nalazi na hemijskom pomeranju od 7,1 -7,5 ppm. U GC/MS hromatogramu molekularni jon iznosi 238 a HRMS spektar nam sugerira bruto formulu:  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2$ . Na **slici 2.26** su prikazane neke od ključnih korelacija u NOESY spektru.



**Slika 2.26: Ključne korelacije u NOESY spektru za jedinjenje 2.52**

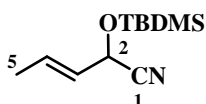
### **3. EKSPERIMENTALNI DEO**

#### **3.1 Opšti podaci**

<sup>1</sup>H NMR Spektri snimljeni su Varian Gemini 2000 instrumentom na 200 MHz i Bruker Avance III na 500 MHz. <sup>13</sup>C NMR merenja rađena na istim instrumentima na 50, odnosno 125 MHz. Spektri su snimljeni u deuterisanim rastvaračima (CDCl<sub>3</sub> i DMSO-*d*<sub>6</sub>). Hemijska pomeranja ( $\delta$ ) data su u ppm u odnosu na TMS kao interni standard, a konstante kuplovanja (*J*) u hercima (Hz). Maseni spektri su snimljeni Agilent MSD TOF spektrometrom u kombinaciji sa Agilent 1200 HPLC uređajem, Agilent Technologies 5975C MS u kombinaciji sa Agilent Technologies 6890N GC ili Thermo TSQ Quantum Access Max. Infracrveni spektri su snimljeni IR Termo Scientific NICOLET iS10 (4950) uređajem. Prečišćavanje proizvoda reakcija izvršeno je hromatografijom na koloni pod pritiskom (fleš hromatografijom),<sup>195</sup> pri čemu je korišćen silika-gel 60 (230-400 mesh). Reakcije su praćene hromatografijom na tankom sloju korišćenjem aluminijskih ploča sa 0,25 mm silika-gela (Kieselgel 60 F<sub>254</sub> Merck). Rastvarači korišćeni u reakcijama i za prečišćavanje proizvoda destilovani su pre upotrebe.<sup>196</sup>

### 3.2 Eksperimentalni postupci i spektralni podaci

#### (*E*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoksi)-pent-3-en nitril (**2.11**)

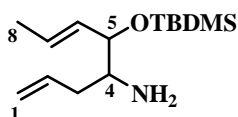


Ovo jedinjenje je sintetisano prema eksperimentalnim procedurama iz literature.<sup>197,198</sup> Spektralni podaci jedinjenja **2.11** su identični sa literaturnim.<sup>199</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si); 0,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si); 0,92 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,76 (dt, 3H, *J*=6,5 Hz, *J*=4,5 Hz, C(5)H<sub>3</sub>); 4,88-4,91 (m, 1H, C(2)H); 5,52-5,57 (m, 1H, C(4)H); 5,92-5,99 (m, 1H, C(2)H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -5,1; -5,0; 17,4; 25,5; 62,6; 118,9; 126,3; 130,8.

#### (*E*)-5-(*tert*-Butildimetilsililoksi)-4-amino-okta-1,6-dien (**2.13**)<sup>78</sup>



U rastvor cijanohidrina **2.11** (2,82g, 13,4 mmol) i suvog etra (134 mL) ukapa se rastvor Grignard-ovog reagensa na sobnoj temperaturi u atmosferi azota. Grignard-ov reagens je pripremljen iz alil-bromida (2,4 g, 1,7 mL, 20 mmol) i magnezijuma (0,58 g, 24 mmol) u 75 mL etra. Reakciona smesa se meša 1h na istoj temperaturi, a potom ohladi na -20 °C i doda suvi metanol (22,3 mL). Nakon nekoliko minuta ohladi se na -80 °C, i u struji azota (otvaranjem balona) doda NaBH<sub>4</sub> (1,27g, 33,5 mmol). Reakciona smesa se uz mešanje spontano zagreje do sobne temperature, a potom nastavi sa mešanjem još 2 h. Nakon toga reakciona smesa se izlije u vodu (100 mL). Organski sloj se odvoji, a vodeni ekstrahuje etrom (3 x 100 mL). Kombinovani organski slojevi se isperu zasićenim rastvorom natrijum-hlorida i osuše anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja i uparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, ostatak se prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 7:3 v/v petroletar/etar zasićen sa NH<sub>3</sub>). Proizvod **2.13** (2,03 g, 56 %) je izolovan kao svetlo žuto ulje.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si); 0,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si); 0,87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,24 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>); 1,69-1,70 (m, 3H, C(8)H<sub>3</sub>); 1,91-1,97 (m, 1H, C(3)H<sub>2</sub>); 2,26-2,31

(m, 1H, C(3)H<sub>2</sub>); 2,72 (dt, 1H, *J*=9 Hz, *J*=4,5 Hz, C(4)H); 3,88-3,90 (m, 1H, C(5)H); 5,04-5,10 (m, 2H, C(1)H<sub>2</sub>); 5,38-5,43 (m, 1H, C(6)H); 5,56-5,65 (m, 1H, C(7)H); 5,75-5,84 (m, 1H, C(2)H).

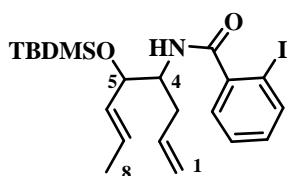
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=-4,9; -4,1; 17,7; 18,1; 25,8; 37,6; 55,8; 77,3; 117,0; 128,0; 130,9; 136,2.

IR ν<sub>max</sub> : 2955; 2857; 1252; 970.

*m/z* (EI) 254 (M<sup>+</sup>-1); 214; 198; 185; 156; 113.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>NOSi (M+H)<sup>+</sup> 256,2091; izmereno 256,2099.

*N*-((*E*)-5-(*tert*-Butildimetilsililoksi)-1,6-dien-4-il)-2-jodbenzamid (**2.14**)<sup>78</sup>



U rastvor amina **2.13** (1,74 g, 6,8 mmol) i metilen-hlorida (137 mL) ukapa se Et<sub>3</sub>N (0,8 g, 1,1 mL, 8,2 mmol) na 0 °C i meša 20 minuta. Nakon toga doda se *o*-jodbenzoilhlorid (2g, 7,5 mmol) i reakciona smesa se spontano zagreje do sobne temperature, a potom nastavi sa mešanjem u toku 16 h. Nakon toga doda se voda (30 mL) i ekstrahuje etrom (3 x 50 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu vodom (2 x 10 mL), organska faza se osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 85:15 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.18** (2,8 g, 86%) je izolovan kao svetlo žuto ulje.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=0,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si); 0,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si); 0,87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,69-1,73 (m, 3H, C(8)H<sub>3</sub>); 2,33-2,48 (m, 2H, C(3)H<sub>2</sub>); 4,17-4,23 (m, 1H, C(4)H); 4,30-4,32 (m, 1H, C(5)H); 5,09-5,16 (m, 2H, C(1)H<sub>2</sub>); 5,48-5,53 (m, 1H, C(6)H); 5,70-5,78 (m, 2H, C(7)H), NH); 5,89-5,97 (m, 1H, C(2)H); 7,06-7,10 (m, 1H, ArH); 7,32-7,37 (m, 2H, ArH); 7,85-7,87 (m, 1H, ArH).

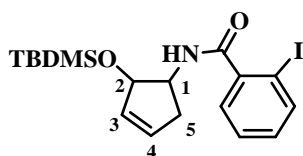
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=-4,7; -4,0; 17,7; 18,1; 25,8; 25,9; 33,8; 54,0; 75,0; 92,4; 117,5; 127,6; 127,9; 128,0; 128,1; 128,2; 130,8; 130,9; 135,2; 140,0; 142,5; 168,6.

*m/z* (EI) 485 (M<sup>+</sup>-1); 470; 428; 304; 231; 185.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>INO<sub>2</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> 486,1319; izmereno 486,1314.



***N*-(2-*tert*-Butildimetilsililoksi ciklopent-3-enil)-2-jodbenzamid (2.15)<sup>78</sup>**



U rastvor amida **2.14** (0,76 g, 1,6 mmol) i toluola (117 mL) na sobnoj temperaturi uz mešanje u atmosferi azota, doda se Grubbs II katalizator (0,04 g, 0,05 mmol). Reakciona smesa se zagreva na 60 °C u toku 1h. Nakon toga smesa se profiltrira kroz celit, a rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Ostatak se prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 75:25 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.15** (0,68 g, 98%) je izolovan kao smesa izomera *cis/trans*=4,3:1.

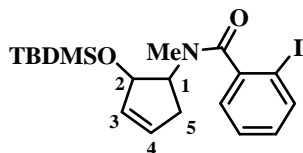
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si, *cis* izomer); 0,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si, *cis*); 0,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si, *trans* izomer); 0,16 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-Si, *trans*); 0,83 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *cis*); 0,92 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *trans*); 2,49-2,54 (m, 1H, C(5)H<sub>2</sub> *cis* i *trans*); 2,85-2,91 (m, 1H, C(5)H<sub>2</sub> *cis* i *trans*); 4,41-4,45 (m, 1H, C(1)H, *trans*); 4,54-4,59 (m, 1H, C(1)H, *cis*); 4,77-4,78 (m, 1H, C(2)H, *cis*); 4,82 (brs, 1H, C(2)H, *trans*); 5,76-5,78 (m, 1H, C(3)H *cis* i *trans*); 5,90-5,96 (m, 1H, C(4)H, *trans*); 5,98-6,00 (m, 1H, C(4)H, *cis*); 6,58 (brs, 1H, NH, *cis* i *trans*); 7,07-7,10 (m, 1H, ArH, *cis* i *trans*); 7,36-7,39 (m, 2H, ArH, *cis* i *trans*); 7,86-7,87 (m, 1H, ArH, *cis* i *trans*).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -4,7; -4,3; 18,1; 25,8; 25,9; 37,8; 38,0; 51,1; 58,6; 75,4; 82,6; 92,4; 127,9; 128,0; 130,9; 131,6; 133,9; 139,9; 142,3; 168,9.

**m/z (EI)** 443 (M<sup>+</sup>); 428; 386; 304; 231.

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>INO<sub>2</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> 444,0850; izmereno 444,0831.

**2-Jod-N-(2-*tert*-butildimetilsililoksi ciklopent-3-enil)-N-metilbenzamid (2.16)<sup>90</sup>**



U rastvor amida **2.15** (0,69 g, 1,6 mmol) i THF-a (50 mL) na 0 °C uz mešanje u atmosferi azota, doda se natrijum-hidrid (60 % u mineralnom ulju, 0,15 g, 6,2 mmol). Reakciona smesa se meša 20 minuta na istoj temperaturi, a potom doda MeI ukapavanjem (1,38 g, 0,49 mL, 7,8 mmol) i spontano zagreje do sobne temperature. Sa mešanjem se nastavi u toku narednih 18 h.

Nakon toga se pažljivo doda voda (15 mL) i ekstrahuje etrom (3 x 30 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu vodom (2 x 10 mL), a organska faza osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 9:1 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.16** (0,62 g, 87%) je izolovan kao svetlo žuto ulje. Odnos diastereoizomera iz <sup>1</sup>H NMR spektra nije mogao biti određen zbog njegove kompleksnosti uzrokovane sprečenom rotacijom oko amidne veze.

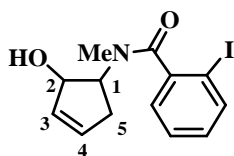
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (rotameri)=0,10-0,13 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>-Si); 0,91 i 0,92 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,60-2,79 (m, 2H, C(5)H<sub>2</sub>); 3,09 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,97-4,01 i 5,36 (m i brs, 1H, C(1)H); 4,42 i 4,92 (2 brd, 1H, C(2)H); 5,69-5,96 (m, 2H, C(3)H i C(4)H); 7,03-7,07 (m, 1H, ArH); 7,21-7,23 (m, 1H, ArH); 7,37-7,40 (m, 1H, ArH); 7,80-7,82 (m, 1H, ArH).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=-4,8; -4,3; 18,0; 18,1; 25,8; 25,9; 31,0; 32,9; 34,7; 53,7; 59,4; 76,0; 76,3; 92,4; 92,8; 127,1; 127,2; 128,2; 128,4; 129,8; 131,7; 132,0; 132,7; 133,4; 139,1; 143,3; 143,6; 170,9; 171,2.

m/z (EI) 457 (M<sup>+</sup>); 442; 400; 318; 231.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>INO<sub>2</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> 458,1006; izmereno 458,0994.

*N*-(2-hidroksiciklopent-3-enil)-2-jod-*N*-metilbenzamid (**2.18**)<sup>91</sup>



U rastvor amida **2.16** (0,68g, 1,49 mmol) i suvog THF-a (31 mL) na sobnoj temperaturi uz mešanje u atmosferi azota, doda se TBAF ukapavanjem (1,5 mL, 1,0 M u THF-u, 1,5 mmol). Reakciona smesa se meša na istoj temperaturi u toku 1 h. Nakon toga se doda voda (10 mL) i ekstrahuje etrom (3 x 30 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu vodom (2 x 10 mL), organska faza se osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, 5:95 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.18** (0,47 g, 91 %) je izolovan kao svetlo žuto ulje. Zbog kompleksnosti spektra određivanje odnosa *cis/trans* diastereoizomera nije bilo moguće.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (rotameri)=2,57-2,64 (m, 2H, C(5)H<sub>2</sub>); 2,93 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,76-3,80 i 5,16 (m i brd, 1H, C(1)H); 4,26 i 4,73 (2brt, 1H, C(2)H); 5,69-5,95 (m, 2H,

C(3)H i C(4)H); 7,12-7,15 (m, 1H, ArH); 7,26-7,36 (m, 1H, ArH); 7,44-7,49 (m, 1H, ArH); 7,85-7,87 (m, 1H, ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =30,1; 32,9; 34,0; 53,2; 58,9; 74,1; 74,4; 92,7; 93,2; 127,3; 128,2; 128,5; 130,0; 131,2; 133,2; 133,8; 138,6; 143,5 (2C); 170,0; 170,3.

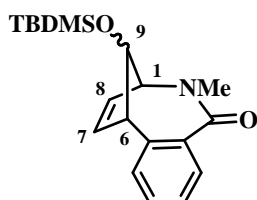
$m/z$  (EI) 343 ( $\text{M}^+$ ); 325; 286; 262; 231; 203.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 3324; 1609; 1408; 1077; 769.

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{INO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 344,0142; izmereno 344,0145.

### Opšti postupak za ciklizaciju jedinjenja 2.16 (tabela 2.1)

#### 2-Metil-2-aza-4,5-benzo-7-en-9-*tert*-butildimetilsililoksi-biciklo[4.2.1]-3-nonanon (2.17)



Smeša jedinjenja **2.16** (30 mg, 0,066 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1,5 mg, 0,0066 mmol), liganda ( $\text{PPh}_3$ : 15,9 mg, 0,0606; BINAP: 4,1 mg, 0,0066 mmol) i baze (2 ekv.) u toluolu (6,5 mL) se zagreva da ključa ( $120^\circ\text{C}$ ) u atmosferi azota u toku 15 h. Reakciona smesa se ohladi, a rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Ostatak se rastvori u metilen-hloridu (20 mL), ispere vodom (2 x 5 mL), osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom i profiltrira. Rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 8:2 v/v petroletar/etar), pri čemu je dobijen proizvod **2.17** kao žuto ulje.

Polazeći od jedinjenja **2.16** (0,028 mg, 0,060 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1,4 mg, 0,0060 mmol),  $\text{PPh}_3$  (3,2 mg, 0,012 mmol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,012 mg, 0,017 mL) u toluolu (6 mL) dobijen je proizvod **2.17** (14 mg, 73 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = -0,12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Si}$ ); 0,03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Si}$ ); 0,63 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , TBDMS); 3,25 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,61 (dd, 1H,  $J=6,5$  Hz,  $J=3,5$  Hz, C(6)H); 3,97 (dd, 1H,  $J=6,5$  Hz,  $J=3$  Hz, C(1)H); 4,55 (t, 1H,  $J=6,5$  Hz, C(9)H); 5,83 (dd, 1H,  $J=6$  Hz,  $J=3$  Hz, C(8)H); 6,06 (dd, 1H,  $J=6$  Hz,  $J=3,5$  Hz, C(7)H); 7,10 (dd, 1H,  $J=7$  Hz,  $J=1,5$  Hz, ArH); 7,26-7,34 (m, 2H, ArH); 8,57 (dd, 1H,  $J=8$  Hz,  $J=1,5$  Hz, ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -5,0; -4,9; 17,6; 25,3; 40,0; 56,0; 66,5; 69,6; 126,5; 127,4; 129,2; 130,8; 133,9; 134,7; 138,3; 139,5; 167,8.

$m/z$  (EI) 329 ( $\text{M}^+$ ); 314; 272; 215; 198; 156.

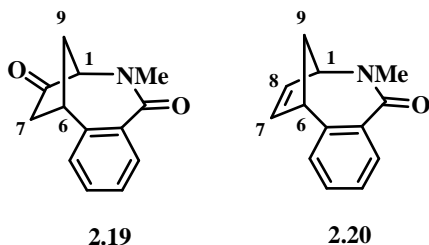
IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2927; 2856; 1615; 1390; 776.

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  330,1883; izmereno 330,1871.

### Opšti postupak za ciklizaciju alilnog alkohola **2.18** (tabela 2.2)

#### 2-Metil-2-aza-3,8-diokso-4,5-benzo-biciklo[4.2.1]-nonan (**2.19**)

#### 2-Metil-2-aza-4,5-benzo-7-en-biciklo[4.2.1]-nonan (**2.20**)



Smeša jedinjenja **2.18** (104 mg, 0,303 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (6,8 mg, 0,0303 mmol),  $\text{PPh}_3$  (15,9 mg, 0,0606 mmol) i baze (2 ekv.) u toluolu (30 mL) se zagreva da ključa u atmosferi azota u toku 15 h. Reakciona smesa se ohladi, a rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Ostatak se rastvori u metilen-hloridu (50 mL) i ispere vodom (2 x 10 mL). Organska faza se osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom i profiltrira. Rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 1/9 petroletar/etar), pri čemu su dobijeni proizvodi **2.19** i **2.20** kao žuto ulje.

Polazeći od jedinjenja **2.18** (104 mg, 0,303 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (6,8 mg, 0,0303 mmol),  $\text{PPh}_3$  (15,9 mg, 0,0606 mmol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  (61 mg, 0,085 mL) u toluolu (30 mL) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 1/9 petroletar/etar), dobijen je proizvod **2.20** (21 mg, 32%). Eluiranjem kolone sa eluentom: 5/95 petroletar/etar izolovan je proizvod **2.19** (28 mg, 43 %).

#### 2-Metil-2-aza-3,8-diokso-4,5-benzo-biciklo[4.2.1]-nonan (**2.19**)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,34 (dd, 1H,  $J=14,5$  Hz,  $J=3$  Hz,  $\text{C}(9)\text{H}_2$ ); 2,52 (dd, 1H,  $J=19$  Hz,  $J=3$  Hz,  $\text{C}(7)\text{H}_2$ ); 2,58-2,64 (m, 1H,  $\text{C}(9)\text{H}_2$ ); 2,78 (dd, 1H,  $J=19$  Hz,  $J=8,5$  Hz,  $\text{C}(7)\text{H}_2$ ); 3,36 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,76 (t, 1H,  $J=7,5$  Hz,  $\text{C}(6)\text{H}$ ); 3,81 (d, 1H,  $J=8$  Hz,  $\text{C}(1)\text{H}$ ); 7,22

(dd, 1H,  $J=7,5$  Hz,  $J=1,5$  Hz, ArH); 7,24-7,42 (m, 2H, ArH); 8,57 (dd, 1H,  $J=8$  Hz,  $J=1,5$  Hz, ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=33,8$ ; 40,2; 42,4; 48,2; 63,3; 127,1; 129,0; 130,54; 131,7; 135,0; 143,9; 165,8; 212,0.

$m/z$  (EI) 215 ( $\text{M}^+$ ), 197; 172; 158; 144; 131.

IR  $\nu_{\text{max}}$  : 1745; 1615; 1387; 1264; 703.

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  216,1019 izmereno 216,1016.

### 2-Metil-2-aza-4,5-benzo-7-en-biciklo[4.2.1]-nonan (2.20)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta= 2,10$  (d, 1H,  $J=12,5$  Hz, C(9) $\text{H}_2$ ); 2,46 (dt, 1H,  $J=12,5$  Hz,  $J=7$  Hz, C(9) $\text{H}_2$ ); 3,27 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,75 (dd, 1H,  $J=6,5$  Hz,  $J=3$  Hz, C(6)H); 4,31 (dd, 1H,  $J=7,5$  Hz,  $J=2,5$  Hz, C(1)H); 5,88 (dd, 1H,  $J=5,5$  Hz,  $J=2,5$  Hz, C(8)H); 6,05 (dd, 1H,  $J=5,5$  Hz,  $J=3$  Hz, C(7)H); 7,22 (dd, 1H,  $J=7,5$  Hz,  $J=1,5$  Hz, ArH); 7,26-7,30 (m, 1H, ArH); 7,32-7,35 (m, 1H, ArH), 8,60 (dd, 1H,  $J=8$  Hz,  $J=1,5$  Hz, ArH).

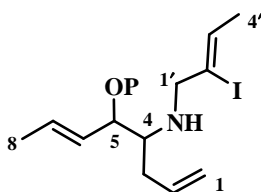
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  37,1; 39,0; 51,4; 65,3; 126,5; 127,9; 128,11; 131,02; 132,0; 135,6; 138,1; 144,4; 166,4.

$m/z$  (EI) 199 ( $\text{M}^+$ ); 184; 170, 141, 128; 115.

IR  $\nu_{\text{max}}$  : 1610; 1593; 1389; 1251; 761.

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  200,1069 izmereno 200,1061.

### (*E*)-5-*terc*-Butildimetilsililoksi-4-(*Z*)-2'-jodbut-2'-enilamino-okta-1,6-dien (2.28)<sup>101,102</sup>



P=TBDMS

Smeši amina **2.13** (1,94 g, 7,61 mmol), aktiviranih molekulskih sita 4Å (2,5 g) u THF/DMF-u (26 mL, v:v/1:1) i  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,8 g, 8,4 mmol) doda se (*Z*)-1-brom-2-jodbut-2-en ukapavanjem (2,0 g, 7,61 mmol)<sup>101</sup> u THF-u (29 mL) na 0 °C. Ledeno kupatilo se ukloni, a potom se zagreje na 85 °C u toku 16 h. Nakon hlađenja doda se voda (10 mL) i ekstrahuje etrom (3 x 60 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu vodom (3 x 10 mL), organska faza se odvoji

i osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 95:5 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.28** (2,4 g, 74 % ) je izolovan kao žuto ulje.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=0,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si); 0,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Si); 0,89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,72 (dd, *J*=6,5 Hz, *J*=1 Hz, 3H, C(8)H<sub>3</sub>); 1,77 (dd, *J*=6 Hz, *J*=0,5 Hz, 3H, C(4')H<sub>3</sub>); 2,11-2,25 (m, 2H, C(3)H<sub>2</sub>); 2,56-2,59 (m, 1H, C(4)H); 3,52 (brs, 2H, C(1')H<sub>2</sub>); 4,03-4,05 (m, 1H, C(5)H); 5,03-5,09 (m, 2H, C(1)H<sub>2</sub>); 5,45-5,50 (m, 1H, C(6)H); 5,57-5,63 (m, 1H, C(7)H); 5,80-5,86 (m, 2H, C(3')H, C(2)H).

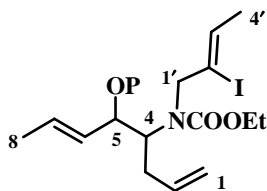
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=-4,9; -3,2; 17,8; 18,2; 21,7; 26,0; 30,3; 34,6; 59,2; 59,8; 75,5; 111,3; 116,7; 127,9; 131,1; 131,5; 136,0.

*m/z* (EI) 420 (M<sup>+</sup>-15); 378; 336; 250; 181; 156.

IR ν<sub>max</sub> : 2927; 2855; 1251; 799.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>INOSi (M+H)<sup>+</sup> 436,1527 izmereno 436,1541.

**Etil-(*E*)-5-*terc*-butildimetilsililoksi-okta-1,6-dien-4-il-(*Z*)-2'-jodbut-2'-enilkarbamat (2.7)**<sup>118</sup>



P=TBDMS

U rastvor amina **2.28** (1,91 g, 4,4 mmol) i anhidrovanog THF-a (35 mL) na -20 °C uz mešanje u atmosferi azota, doda se suspenzija natrijum-hidrida (60 % u mineralnom ulju, 0,21 g, 5,3 mmol) u THF-u (13 mL). Nakon 20 minuta doda se rastvor ClCOOEt (0,71 g, 0,62 mL, 6,6 mmol) u THF-u (4 mL) ukapavanjem. Reakciona smesa se spontano zagreje do sobne temperature i meša u toku 18 h. Nakon toga se doda voda (35 mL) i ekstrahuje etrom (3 x 30 mL). Kombinovani organski slojevi se osuše anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 95: 5 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.7** (1,92 g, 86 %) je izolovan u vidu svetlo žutog ulja

kao smesa rotamera. Diastereoizomerni odnos nije mogao biti određen zbog kompleksnosti spektra uzrokovane sprečenom rotacijom oko amidne veze.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (rotameri)=-0,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Si}$ ); 0,04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Si}$ ); 0,88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,19-1,30 (m, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,66 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $\text{C}(8)\text{H}_3$ ); 1,75 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $\text{C}(4')\text{H}_3$ ); 2,31-2,57 (m, 2H,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ); 3,50 (m, 1H,  $\text{C}(1')\text{H}_2$ ); 4,02-4,34 (m, 5H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(5)\text{H}$ ,  $\text{C}(4)\text{H}$ ,  $\text{C}(1')\text{H}_2$ ); 4,97-5,04 (m, 2H,  $\text{C}(1)\text{H}_2$ ); 5,32-5,40 (m, 1H,  $\text{C}(6)\text{H}$ ); 5,50-5,59 (m, 1H,  $\text{C}(7)\text{H}$ ); 5,74-5,79 (m, 2H,  $\text{C}(3')\text{H}$ ,  $\text{C}(2)\text{H}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =-4,7; -3,9; 14,7; 17,7; 17,8(2C); 18,1; 21,5; 21,6; 25,9; 33,2; 58,8; 61,1; 61,4; 62,9; 63,5; 75,3; 75,7; 104,9; 105,4; 116,4; 116,5; 127,6; 127,9; 128,0; 130,6; 131,7; 132,2; 132,4; 136,4; 136,6; 156,2; 156,8.

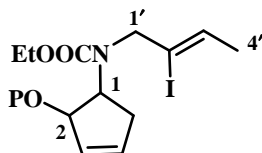
$m/z$  (EI) 492 ( $\text{M}^+-15$ ); 450; 322; 294; 250; 185.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2928; 2856; 1701; 799; 774.

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{INO}_3\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  530,1557 izmereno 530,1552.

#### Etil-2-*terc*-butildimetilsililoksi-ciklopent-3-enil-(*Z*)-2'-jodbut-2'-enilkarbamat

(**2.29**)<sup>78</sup>



P=TBDMS

U rastvor triena **2.7** (1,8 g, 3,5 mmol) i metilen-hlorida (305 mL), na sobnoj temperaturi u atmosferi azota doda se Grubbs-ov katalizator I generacije (0,088 g, 0,1 mmol). Reakciona smesa se meša na istoj temperaturi u toku 18 h. Nakon toga, smesa se profiltrira kroz celit, a rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Ostatak se prečisti hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 9:1 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.29** (1,5 g, 91%) je izolovan kao smesa rotamera u vidu svetlo braon ulja. Analizom  $^1\text{H NMR}$  spektra diastereoizomerni odnos nije mogao biti određen zbog kompleksnosti spektra uzrokovane prisustvom rotamera.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (rotameri)=0,02 (s, 6H,  $2\text{CH}_3\text{-Si}$ ); 0,05 (s, 6H,  $2\text{CH}_3\text{-Si}$ ); 0,06 (3s, 6H,  $2\text{CH}_3\text{-Si}$ ); 0,88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 0,89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,21-1,30 (m, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,77-1,80 (m, 3H,  $\text{C}(4')\text{H}_3$ ); 2,41-2,49 (m, 2H,  $\text{C}(5)\text{H}_2$ ); 3,89-3,93 (m, 1H,

C(1')H<sub>2</sub>); 4,12-4,19 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,40-4,75 (m, 3H, C(1')H<sub>2</sub>, C(2)H, C(1)H); 5,63-5,92 (m, 3H, C(3)H, C(4)H, C(3')H).

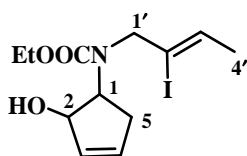
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=-5,0; -4,9 (2C); -4,8; 14,7(2C); 18,0; 18,1; 21,5; 21,6; 25,8; 33,6; 34,3; 56,7; 57,0; 57,1; 57,7; 61,4; 61,6; 75,0; 75,3; 107,0; 107,2; 127,0; 127,2; 131,5; 131,6; 132,0; 132,2; 132,9; 133,0; 156,7; 156,8.

m/z (EI) 450 (M<sup>+</sup>-15); 408; 362; 338; 252; 206.

IR ν<sub>max</sub>: 2928; 2856; 1700; 1250; 773.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>INO<sub>3</sub>Si (M+Na)<sup>+</sup> 488,1088 izmereno 488,1069.

### Etil -2-hidroksiciklopent-3-enil-(Z)-2'-jodbut-2'-enilkarbamat (2.1)<sup>112</sup>



Smesi jedinjenja **2.29** (1,4 g, 3 mmol), acetona (15 mL) i vode (270 μL) na sobnoj temperaturi doda se PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (0,039 g, 0,15 mmol). Reakciona smesa se zagreva da ključa (75 °C) u toku 6 h. Potom se ohladi do sobne temperature, doda etar (150 mL), i ispere vodom (3 x 10 mL). Organski sloj se osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom, a potom profiltrira. Rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eleunt: 1:1 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.1** (0,88 g, 84 %) je izolovan kao smesa rotamera u vidu svetlo žutog ulja. Diastereoizomerni odnos ovog jedinjenja nije mogao biti određen zbog kompleksnosti spektra uzrokovane prisustvom rotamera.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (rotameri)=1,26 (t, J=7 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,81 (dt, J=6,5 Hz, J=1,5 Hz, 3H, C(4')H<sub>3</sub>); 2,45-2,51 (m, 1H, C(5)H<sub>2</sub>); 2,95 (brs, 1H, C(5)H<sub>2</sub>); 3,98 (brs, 1H, C(1)H); 4,14-4,27 (m, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(1')H<sub>2</sub>); 4,65-4,68 (m, 1H, C(2)H); 5,88-5,91 (m, 2H, C(3')H, C(3)H); 5,96-5,97 (m, 1H, C(4)H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=14,6; 21,7; 29,7; 34,5; 40,4; 53,4; 59,0; 60,1; 61,8; 65,3; 76,0; 105,7; 130,6; 132,0; 132,4; 133,1; 157,6.

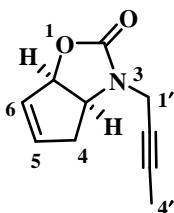
m/z (EI) 333 (M<sup>+</sup>-18); 270; 224; 178; 134; 114.

IR ν<sub>max</sub>: 3242; 1674; 1413; 1249; 772.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 352,0404 izmereno 352,0392.



**3-(But-2-inil)-3a,4-dihidro-3H-ciklopent[d]oksazol-2(6aH)-on (2.36)**<sup>111</sup>



Rastvoru jedinjenja **2.1** (0,038 g, 0,11 mmol) koji predstavlja smesu rotamera i anhidrovanog THF-a (1,1 mL), doda se TBAF-a (0,54 g, 1,0 M u THF-u, 0,54 mL) ukapavanjem. Rastvor se meša u atmosferi azota na sobnoj temperaturi. Reakcija se prati hromatografijom na tankom sloju (petroletar:etar:dihlormetan 7/3/1). Nakon toga doda se etar (30 mL) i ispere vodom (5 mL). Organski sloj se odvoji i osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 8:2 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.36** (0,014 g, 75 %) je izolovan kao bezbojno ulje.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  =1,83 (t, 3H,  $J$ =2,5 Hz, C(4')H<sub>3</sub>); 2,61-2,63 (m, 2H, C(4)H); 3,74 (dq, 1H,  $J$ =17 Hz,  $J$ =2,5 Hz, C(1')H<sub>2</sub>); 4,30 (dq, 1H,  $J$ =17 Hz,  $J$ =2,5 Hz, C(1')H<sub>2</sub>); 4,49-4,52 (m, 1H, C(3a)H); 5,43-5,45 (m, 1H, C(6a)H); 5,85-5,88 (m, 1H, C(6)H); 6,05-6,08 (m, 1H, C(5)H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ =3,4; 32,9; 37,1; 56,3; 72,3; 80,9; 82,8; 128,4; 135,3; 156,8.

**m/z (EI)** 177 ((M<sup>+</sup>); 162; 148; 132; 112; 91.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2922; 1735; 1410; 1031; 708.

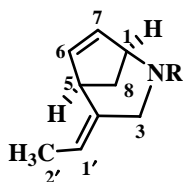
**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 178,0862 izmereno 178,0862.

## Ciklizacija alilnog alkohola 2.1<sup>93</sup>

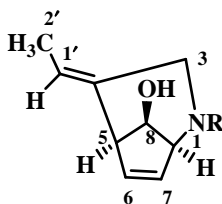
(4*E*)-Etil-4-etiliden-2-aza-biciklo[3.2.1]okt-6-en-2-karboksilat (2.37)

(4*Z*)-Etil-2-aza-4-etiliden-8-hidroksi-biciklo[3.2.1]okt-6-en-2-karboksilat (2.38)

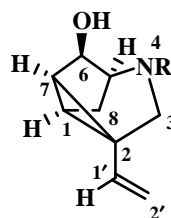
Etil-4-aza-6-hidroksi-2-vinil-triciklo[3.2.1.0<sup>2,7</sup>]oktan-4-karboksilat (2.39)



2.37 R=COOEt



2.38 R=COOEt



2.39 R=COOEt

Smeša jedinjenja **2.1** (0,1 g, 0,28 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6,4 mg, 0,028 mmol), PPh<sub>3</sub> (14,9 mg, 0,056 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,08 mL, 0,57 mmol) i toluola (29 mL) se zagreva do ključanja (120 °C) u atmosferi azota u toku 16 h. Reakciona smesa se ohladi, a rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Ostatak se rastvori u metilen-hloridu (50 mL) i ispere vodom (2 x 10 mL). Organska faza se osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom i profiltrira. Rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 6:4:1 v/v/v petroletar/etar/metilen-hlorid). Proizvodi **2.37** (0,006 g, 9 %), **2.38** (0,03 g, 47 %) i **2.39** (0,01g, 15 %) su izolovani kao svetlo žuto ulje.

(4*E*)-Etil-4-etiliden-2-aza-biciklo[3.2.1]okt-6-en-2-karboksilat (2.37)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ=1,17 (m, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,69 (d, *J*=7 Hz, 3H, C(2')H<sub>3</sub>); 2,39-2,46 (m, 1H, C(8)H); 2,62-2,69 (m, 1H, C(8)H); 3,73-3,79 (m, 1H, C(3)H); 3,93-4,02 (m, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(3)H, C(5)H); 4,39 (m, 1H, C(1)H); 5,39-5,43 (m, 1H, C(1')H); 5,54-5,55 (m, 1H, C(6)H); 5,71-5,73 (m, 1H, C(7)H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO) δ=13,9; 14,7; 40,3; 41,1; 50,0; 50,4; 50,8; 51,7; 59,6; 60,2; 60,3; 115,9; 116,0; 128,7; 128,8; 129,6; 129,7; 129,8; 131,4; 131,5; 137,4; 138,0; 153,8.

*m/z* (EI) 207 (M<sup>+</sup>); 192; 178; 162; 134; 120.

IR *v*<sub>max</sub>: 1698; 1415; 1379; 1110.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 208,1332 izmereno 208,1335.

**(4Z)-Etil-2-aza-4-etiliden-8-hidroksi-biciklo[3.2.1]okt-6-en-2-karboksilat (2.38)**

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =1,28 (m, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,66-1,71 (m, 3H,  $\text{C}(2')\text{H}_3$ ); 2,09-2,19 (m, 1H, OH); 2,95-2,96 (m, 1H,  $\text{C}(5)\text{H}$ ); 3,47-3,50 (m, 1H,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ); 4,03 (brs, 1H,  $\text{C}(8)\text{H}$ ); 4,13-4,18 (m, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,57-4,59 (m, 1H,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ); 4,76 (brs, 1H,  $\text{C}(1)\text{H}$ ); 5,43-5,46 (m, 1H,  $\text{C}(1')\text{H}$ ); 5,94-6,00 (m, 1H,  $\text{C}(7)\text{H}$ ); 6,17-6,18 (m, 1H,  $\text{C}(6)\text{H}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =12,8; 13,0; 13,8; 14,6; 14,7; 30,3; 40,5; 44,8; 52,4; 58,0; 61,1; 61,5; 61,6; 73,2; 73,6; 127,8; 129,3; 129,5; 136,1; 136,9; 156,4.

$m/z$  (EI) 223 ( $\text{M}^+$ ); 194; 181; 167; 153; 134.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2917; 1680; 1423; 728.

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  224,1281 izmereno 224,1284.

**Etil-4-aza-6-hidroksi-2-vinil-triciklo[3.2.1.0<sup>2-7</sup>]oktan-4-karboksilat (2.39)**

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =1,24-1,30 (m, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,55 (brs, 1H,  $\text{C}(1)\text{H}$ ); 1,62-1,63 (m, 1H,  $\text{C}(7)\text{H}$ ); 1,82 i 2,35 (s i brd, 1H, OH); 2,04 (m, 2H,  $\text{C}(8)\text{H}_2$ ); 3,75 (t,  $J=13,5$  Hz, 1H,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ); 3,88-3,92 (m, 1H,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ); 4,13-4,21 (m, 3H,  $\text{C}(5)\text{H}$ ,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,40-4,47 (m, 1H,  $\text{C}(6)\text{H}$ ); 4,87-4,96 (m, 2H,  $\text{C}(2')\text{H}_2$ ); 5,36-5,44 (m, 1H,  $\text{C}(1')\text{H}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =14,6; 14,7; 22,8; 22,9; 23,9; 27,7; 27,9; 28,8; 28,9; 41,5; 51,4; 51,9; 61,4; 73,2; 73,3; 111,2; 111,4; 140,1; 140,2; 155,9; 156,5.

$m/z$  (EI) 223 ( $\text{M}^+$ ), 208; 195; 179; 166; 150.

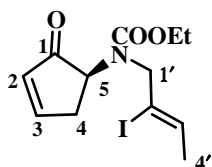
IR  $\nu_{\text{max}}$ : 3408; 1678; 1435; 1329; 1111.

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  224,1281 izmereno 224,1284.

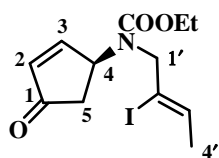
**Oksidacija alilnog alkohola 2.1**

**Etil (Z)-2'-jodbut-2'-enil-5-azakarboksilat-2-ciklopentenon (2.30)**

**Etil (Z)-2'-jodbut-2'-enil-4-azakarboksilat-2-ciklopentenon (2.40)**



2.30



2.40

#### Oksidacija Swern-ovim reagensom<sup>125,200</sup>

U rastvor dimetil-sulfoksida (0,27 mL, 3,73 mmol) i metilen-hlorida (13 mL), na -74 °C doda se oksalil-hlorid ukapavanjem (0,22 g, 0,15 mL, 1,78 mmol)u atmosferi azota. Reakciona smesa se meša 45 minuta na istoj temperaturi, a potom se doda rastvor alkohola **2.1** (0,57 g, 1,62 mmol) u metilen-hloridu (3,7 mL). Reakciona smesa se meša na -74 °C još 1 h. Nakon toga se ukapa Et<sub>3</sub>N (1,12 mL, 8,1 mmol). Temperatura se održava još 10 minuta, a potom spontano zagreje do sobne temperature. Doda se etar (120 mL) i ispere razblaženom HCl (35 mL, 0,1 M), vodom (35 mL) i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (35 mL). Organski sloj se osuši anhidrovanim natrijum- sulfatom, profiltrira, a rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Sirova reakciona smesa se prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, impregniran sa AgNO<sub>3</sub>,<sup>125</sup> eluent: 6,5:2,5:1 v/v/v petroletar/etar/ metilen-hlorid). Proizvodi **2.30** (0,026 g, 40%) i **2.40** (0,17 g, 30 %) su izolovani kao svetlo žuto ulje.

#### Oksidacija Dess-Martin-ovim reagensom<sup>201</sup>

U rastvor alkohola **2.1** (1,0 g, 2,85 mmol) i metilen-hlorida (94 mL) koji je zasićen vodom doda se Dess-Martin-ov reagens (2,17 g, 5,3 mmol) na sobnoj temperaturi uz snažno mešanje. Reakcija se prati hromatografijom na tankom sloju (eluent: petroletar:etar:metilen-hlorid 6,5/2,5/1). Po završetku reakcije, raciona smesa se ispere 10 % natrijum-tiosulfatom koji je zasićen vodenim rastvorom natrijum-hidrogen karbonata (30 mL 1:1). Organski sloj se odvoji, a vodeni ekstrahuje etrom (2 x 50 mL). Kombinovani organski slojevi se isperu vodom (10 mL), zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (10 mL) i osuše anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom. Ostatak se prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 6,5:2,5:1 v/v/v petroletar/etar/ metilen-hlorid). Proizvod **2.30** (0,736 g, 74 %) je izolovan kao svetlo žuto ulje.

#### Oksidacija PDC-om<sup>125,202</sup>

U ratvor alkohola **2.1** (0,3 g, 0,85 mmol) i metilen-hlorida (50 mL) u atmosferi azota doda se PDC (0,627 g, 1,71 mmol). Reakciona smesa se meša u toku 6 h, a potom procedi preko celita i ispere metilen-hloridom (50 mL). Organska faza se osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>,

impregniran sa  $\text{AgNO}_3$ ,<sup>125</sup> eluent: 6,5:2,5:1 v/v/v petroletar/etar/dihlormetan). Proizvodi **2.30** (0,23 g, 77 %) i **2.40** (0,015 g, 5 %) su izolovani kao svetlo žuto ulje.

**Etil (Z)-2'-jodbut-2'-enil-5-azakarboksilat-2-ciklopentenon (2.30)**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (rotameri)=1,12 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), i 1,27 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,80 (d,  $J=7$  Hz, 3H, C(4')-H<sub>3</sub>); 2,85-3,02 (m, 2H, C(4)H<sub>2</sub>); 3,57-3,59 (m, 1H, C(5)H); 4,06-4,17 (m, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , C(1')H); 4,54 (d,  $J=16$  Hz, 1H, C(1')H); 4,65 (d,  $J=16$  Hz, 1H, C(1')H); 5,97-6,05 (m, 1H, C(3')H); 6,22-6,27 (m, 1H, C(2)H); 7,58-7,59 (m, 1H, C(3)H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =14,2; 14,6; 21,7; 35,0; 36,1; 59,8; 60,5(2C); 60,8; 62,0; 105,2; 105,5; 132,4; 132,7; 133,1; 133,5; 155,0; 155,3; 160,5; 160,8; 204,9; 205,1.

**m/z (EI)** 349 ( $\text{M}^+$ ); 268; 222; 194; 176; 150.

**IR  $\nu_{\text{max}}$**  : 1694; 1445; 1238; 757.

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{INO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 350,0247 izmereno 350,0246.

**Etil (Z)-2'-jodbut-2'-enil-4-azakarboksilat-2-ciklopentenon (2.40)**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =1,25 (m, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,79 (d, 3H,  $J=6,5$  Hz, C(4')H<sub>3</sub>); 2,47 (dd, 1H,  $J=18,5$  Hz,  $J=3$  Hz, C(5)H<sub>2</sub>); 2,70 (dd,  $J=18,5$  Hz,  $J=7$  Hz, 1H, C(5)H<sub>2</sub>); 4,09-4,20 (m, 4H, C(4)H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , C(1')H); 4,86-5,13 (m, 1H, C(1')H); 5,84 (brs, 1H, C(3')H); 6,25-6,26 (m, 1H, C(2)H); 7,56 (dd, 1H,  $J=6,0$  Hz,  $J=2,5$  Hz, C(3)H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =14,4; 21,6; 30,3; 39,8; 40,6; 56,2; 57,0; 57,7; 60,4; 60,5; 61,9; 62,0; 105,8; 131,8; 132,3; 132,6; 133,0; 133,4; 135,1; 135,3; 155,7; 160,8; 162,3; 206,0.

**m/z (EI)** 349 ( $\text{M}^+$ ); 222; 194; 168; 150; 114.

**IR  $\nu_{\text{max}}$**  : 1976; 1694; 1232; 729.

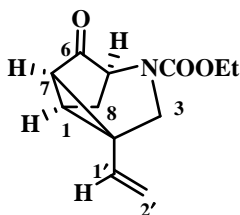
**HRMS (ESI)**: izračunato za  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{INO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 350,0247 izmereno 350,0245.

### Intramolekulska reduktivna Heck-ova reakcija ketona **2.30**

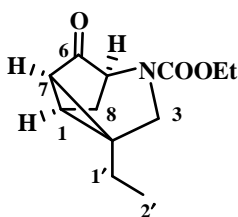
#### Procedura A:

#### Etil-4-azakarboksilat-2-vinil-triciklo[3.2.1.0<sup>2,7</sup>]oktan-6-on (**2.41**)

#### Etil-4-azakarboksilat-2-etil-triciklo[3.2.1.0<sup>2,7</sup>]oktan-6-on (**2.42**)



**2.41**



**2.42**

U rastvor jedinjenja **2.30** (0,03 g, 0,086 mmol) i DMF-a (7 mL) u atmosferi azota doda se Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,002 g, 0,009 mmol) i HCOONa (0,012 g, 0,172 mmol) na sobnoj temperaturi.<sup>130</sup> Reakciona smesa se zagreva na 120 °C u toku 18 h. Nakon toga se ohladi do sobne temperature, doda etar (30 mL) i ispere vodom (3 x 5 mL). Organski sloj se ispere zasićenim rastvorom natrijum-hlorida i osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 7:3 v/v petroletar/etar). Proizvodi **2.41** i **2.42** (9,5 mg, 50 %) su izolovani kao nerazdvojna smesa u vidu svetlo žutog ulja.

#### Etil-4-azakarboksilat-2-vinil-triciklo[3.2.1.0<sup>2,7</sup>]oktan-6-on (**2.41**)

#### Etil-4-azakarboksilat-2-etil-triciklo[3.2.1.0<sup>2,7</sup>]oktan-6-on (**2.42**)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0,99 (t, 3H, *J*=7,5 Hz, C(2')H<sub>3</sub>) (**2.42**); 1,25-1,27 (m, 6H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (**2.41**, **2.42**); 1,45-1,52 (m, 2H, C(1')H<sub>2</sub>) (**2.42**); 1,80-1,81 (m, 1H, C(7)H) (**2.42**); 2,03-2,14 (m, 3H, C(1)H), C(8)H (**2.41**), C(8)H (**2.42**); 2,20-2,29 (m, 3H, C(8)H (**2.41**), C(1)H), C(8)H (**2.42**); 2,39-2,41 (m, 1H, C(7)H) (**2.41**); 3,66-3,74 (m, 2H, C(3)H<sub>2</sub>) (**2.42**); 3,84-3,93 (m, 2H, C(3)H<sub>2</sub>) (**2.41**); 4,06-4,27 (m, 6H, C(5)H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) (**2.41**), C(5)H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) (**2.42**); 5,07-5,14 (m, 2H, C(2')H<sub>2</sub>) (**2.41**); 5,44-5,52 (m, 1H, C(1')H (**2.41**)).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10,6; 14,5; 14,7; 28,1; 28,2(2C); 29,7; 29,9(2C); 30,0; 30,3; 32,9; 33,1; 34,5; 34,7; 36,5; 36,7; 37,0; 41,5; 42,6; 53,1; 53,3; 53,9; 54,1; 61,7; 61,8; 114,3; 114,4; 125,5; 136,7; 136,8; 154,1; 154,2; 154,3; 203,9; 204,2; 205,2; 205,4 (**2.41** i **2.42**).

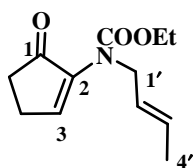
**m/z (EI)** 221 ( $M^+$ ); 193; 176; 164; 148, 132. (**2.41**)

**m/z (EI)** 223 ( $M^+$ ); 194; 178; 166; 150; 138. (**2.42**)

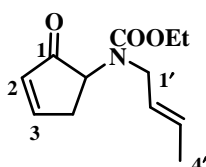
### Procedura B:

**Etil (*E*)-but-2'-enil-2-azakarboksilat-2-ciklopentenon (2.43)**

**Etil (*E*)-but-2'-enil-5-azakarboksilat-2-ciklopentenon (2.44)**



**2.43**



**2.44**

U rastvor jedinjenja **2.30** (0,06 g, 1,6 mmol) i DMF-a (15 mL) u atmosferi azota doda se  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,004 g, 0,002 mmol),  $\text{PPh}_3$  (0,009 g, 0,003 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,056 g, 0,077 mL, 0,56 mmol) i  $\text{HCOOH}$  (0,02 g, 0,44 mmol) na sobnoj temperaturi.<sup>130</sup> Reakciona smesa se zagreva na 120 °C u toku 18 h. Nakon toga se ohladi do sobne temperature, doda etar (30 mL) i ispere vodom (3 x 5 mL). Organski sloj se odvoji, ispere zasićenim rastvorom natrijum-hlorida i osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 1:1 v/v petroletar/etar). Proizvodi **2.43** (5,4 mg, 15 %) i **2.44** (11 mg, 35 %) su izolovani kao žuto ulje.

**Etil (*E*)-but-2'-enil-2-azakarboksilat-2-ciklopentenon (2.43)**

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 1,23 (t, 3H,  $J=7$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,63-1,70 (m, 3H,  $\text{C}(4')\text{H}_3$ ); 2,44-2,46 (m, 2H,  $\text{C}(5)\text{H}_2$ ); 2,63-2,65 (m, 2H,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ); 4,10 (dt, 2H,  $J=6,5$  Hz,  $J=2,5$  Hz,  $\text{C}(1')\text{H}_2$ ); 4,15 (q, 2H,  $J=7$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 5,40-5,47 (m, 1H,  $\text{C}(2')\text{H}$ ); 5,52-5,59 (m, 1H,  $\text{C}(3')\text{H}$ ); 7,41 (brs, 1H,  $\text{C}(3)\text{H}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 14,4; 17,7; 24,3; 33,6; 49,6; 62,0; 126,4; 128,6; 143,6; 153,4; 154,9; 203,8.

**m/z (EI)** 223 ( $M^+$ ); 208; 195; 150; 136; 124.

**Etil (*E*)-but-2'-enil-5-azakarboksilat-2-ciklopentenon (2.44)**

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =1,21 (m, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,70 (dd, 3H,  $J=6,5$  Hz,  $J=1$  Hz,  $\text{C}(4')\text{H}_3$ ); 2,70-2,95 (m, 2H,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ); 3,72-4,13 (m, 5H,  $\text{C}(5)\text{-H}$ ),  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(1')\text{H}_2$ ); 5,45-5,50 (m, 1H,  $\text{C}(2')\text{H}$ ); 5,62-5,65 (m, 1H,  $\text{C}(3')\text{H}$ ); 6,23-6,26 (m, 1H,  $\text{C}(2)\text{H}$ ); 7,60 (brs, 1H,  $\text{C}(3)\text{H}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =14,2; 14,4; 14,5; 17,7; 24,3; 30,3; 33,6; 34,6; 35,6; 49,7; 50,6; 50,8; 59,2; 60,2; 61,6; 61,9; 125,5; 126,4; 126,8; 126,9; 128,6; 129,0; 129,5; 132,6; 132,9; 153,4; 154,9; 155,4; 160,1; 160,4; 203,8; 205,1; 205,3.

$m/z$  (EI) 223 ( $\text{M}^+$ ); 168; 154; 142; 124; 112.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 1694; 1422; 1230; 769.

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 224,1281 izmereno 224,1281.

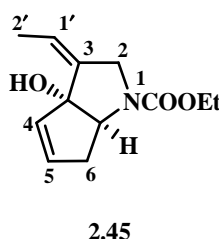
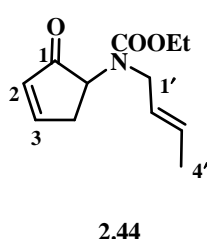
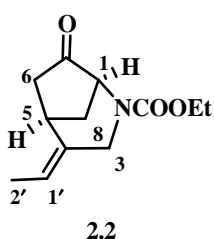
**Procedura C:**

**(4*E*)-2-etoksikarbonil-4-etiliden-2-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en-7-il-etilkarbonat**

**(2.2)**<sup>71</sup>

**Etil (*E*)-but-2'-enil-5-azakarboksilat-2-ciklopentenon (2.44)**

**(3*Z*) Etil-3-etiliden-3,3a,6,6a-tetrahidro-3a-hidroksiciklopenta[*b*]pirolo-1(2*H*)-karboksilat (2.45)**



Smesa jedinjenja **2.30** (0,30 g, 0,862 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,09 g, 0,086 mmol),  $\text{PPh}_3$  (0,045 g, 0,172 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,1 g, 1,5 mL, 10,3 mmol) i DMF-a (86 mL) u atmosferi azota se zagreva na 120 °C u toku 18 h.<sup>57</sup> Nakon toga se ohladi do sobne temperature, doda etar (100 mL) i ispere vodom (3 x 20 mL). Organski sloj se odvoji, ispere zasićenim rastvorom natrijum-hlorida i osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , impregniran sa  $\text{AgNO}_3$ ,<sup>125</sup> eluent: 7:2:1 v/v petroletar/etar/ metilen-hlorid). Proizvod **2.2** (0,057 g, 30 %) je izolovan kao svetlo žuto ulje.



Povećanjem polarnosti sistema za eluiranje (eluent: 6:3:1 v/v/v petroletar/etar/ metilen-hlorid) dobijeni su proizvodi **2.44** (0,029 g, 15 %) i **2.45** (0,019 g, 10 %) kao žuto ulje.

**(4E) Etil-4-etiliden-7-okso-2-aza-biciklo[3.2.1]oktan-2-karboksilat (2.2)**

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 1,27 (t,  $J$ =7 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,65 (d,  $J$ =7 Hz, 3H, C(2')H<sub>3</sub>); 1,97-2,13 (m, 3H, C(6)H, C(8)H<sub>2</sub>); 2,37-2,42 (m, 1H, C(6)H); 3,56-3,57 (m, 1H, C(5)H); 3,86 (brd, 1H,  $J$ =15 Hz, C(3)H); 4,14-4,19 (m, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(3)H); 4,38-4,57 (m, 1H, C(1)H); 5,38-5,39 (m, 1H, C(1')H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 12,4; 14,4; 14,6; 15,2; 32,8; 34,2; 42,6; 46,4; 46,8; 53,4; 57,4; 57,6; 61,8; 61,9; 65,8; 119,3; 132,7; 135,3; 155,0; 213,8; 214,4.

**m/z (EI)** 223 (M<sup>+</sup>); 195; 180; 167; 152; 140.

**IR  $\nu_{\max}$**  : 1694; 1293; 1151; 730.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 224,1281 izmereno 224,1277.

**(3Z) Etil-3-etiliden-3,3a,6,6a-tetrahidro-3a-hidroksiciklopenta[b]pirolo-1(2H)-karboksilat (2.45)**

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 1,26 (t,  $J$ =7 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,89 (dt, 3H,  $J$ =7,5 Hz,  $J$ =2 Hz, C(2')H<sub>3</sub>); 2,27-2,43 (m, 2H, C(6)H, OH); 2,96-2,97 (m, 1H, C(6)H); 4,00-4,03 (brd, 1H,  $J$ =15,5 Hz, C(2)H); 4,12-4,15 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,28-4,29 (m, 2H, C(6a)H, C(2)H); 5,53 (brs, 1H, C(1')H); 5,85-5,87 (m, 2H, C(4)H, C(5)H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 13,8; 14,7; 30,3; 39,1; 39,8; 51,7; 51,9; 61,1; 61,9; 70,1; 70,4; 92,0; 92,7; 120,3; 125,5; 131,5; 132,9; 133,4; 138,0; 139,1; 139,5; 154,9; 160,5; 160,8.

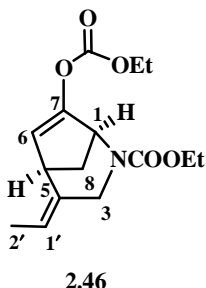
**m/z (EI)** 223 (M<sup>+</sup>); 205; 194; 177; 160; 142.

**IR  $\nu_{\max}$**  : 3385; 1675; 1422; 1118.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 224,1281 izmereno 224,1279.

**HRMS (ESI)**: izračunato za C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> 205,1097 izmereno 205,1105.

**(4E)-2-etoksikarbonil-4-etiliden-2-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en-7-il-etilkarbonat**  
**(2.46)**<sup>71</sup>



U rastvor jedinjenja **2.2** (0,045 g, 0,2 mmol) i anhidrovanog THF-a (3 mL) u atmosferi azota na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , uz mešanje doda se LDA. Rastvor LDA je pripremljen iz diizopropilamina (0,04 g, 0,057 mL, 0,4 mmol) i butil-litijuma (0,2 mL, 0,4 mmol) na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Rastvor se meša na istoj temperaturi u toku 45 minuta; potom se doda etil-hlorformijat ukapavanjem (0,04 g, 0,03 mL, 0,3 mmol). Nakon toga reakciona smesa se spontano zagreje do sobne temperature. Potom se doda voda (3 mL) i ekstrahuje etrom (15 mL). Organska faza se osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom a ostatak prečisti hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 9:1 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.46** (0,017 g, 30 %) je izolovan kao svetlo žuto ulje.

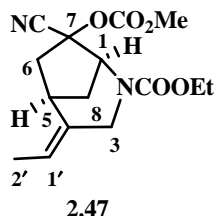
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =1,23-1,27 (m, 3H,  $\text{NCOOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,33-1,36 (t, 3H,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,56-1,65 (m, 4H,  $\text{C}(2')\text{H}_3$ ,  $\text{C}(8)\text{H}$ ); 2,25 (brs, 1H,  $\text{C}(8)\text{H}$ ); 3,60 (t, 1H,  $J=5\text{ Hz}$ ,  $\text{C}(5)\text{H}$ ); 3,89 (brd, 1H,  $J=14\text{ Hz}$ ,  $\text{C}(3)\text{H}$ ); 4,11-4,14 (m, 3H,  $\text{NCOOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(3)\text{H}$ ); 4,25 (q, 2H,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,99-5,09 (m, 1H,  $\text{C}(1)\text{H}$ ); 5,28-5,29 (m, 1H,  $\text{C}(1')\text{H}$ ); 5,74 (d, 1H,  $J=3\text{ Hz}$ ,  $\text{C}(6)\text{H}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =12,6; 14,1; 14,6; 23,7; 29,7; 30,3; 38,1; 40,3; 40,9; 47,1, 56,7; 56,9; 61,2; 64,8; 116,9; 117,2; 118,0; 118,1; 133,4; 133,7; 150,4; 152,4; 155,2.

$m/z$  (EI) 295 ( $\text{M}^+$ ); 266; 222; 208; 194; 150.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 296,1492 izmereno 296,1483.

**(4E)-2-Metoksikarbonil-7-cijano-4-etiliden-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-7-il-etilkarbonat (2.47)<sup>72</sup>**



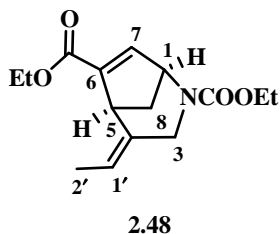
U rastvor jedinjenja **2.2** (0,043 g, 0,19 mmol) i anhidrovanog THF-a (3 mL) u atmosferi azota na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  uz mešanje doda se LDA ukapavanjem. Rastvor LDA je pripremljen iz diizopropilamina (0,04 g, 0,053 mL, 0,38 mmol) i butil-litijuma (0,19 mL, 0,38 mmol) na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Rastvor se meša na istoj temperaturi u toku 1 h; potom se doda HMPA (0,03 g, 0,03 mL, 0,19 mmol), a zatim metil-cijanoformijat (0,03 g, 0,03 mL, 0,38 mmol). Reakciona smesa se meša još 10 minuta na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a potom se zagreje do sobne temperature. Nakon toga polako se doda hladna voda (3 mL) i ekstrahuje etrom (2 x 20 mL). Kombinovani organski slojevi se osuše anhidrovanim natrijum- sulfatom. Nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 7:3 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.47** (0,009 g, 15 %) je izolovan kao svetlo žuto ulje.

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 1,23-1,30 (m, 3H,  $\text{NCOOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,61-1,62 (m, 3H,  $\text{C}(2')\text{H}_3$ ); 1,76-1,80 (m, 1H,  $\text{C}(8)\text{H}$ ); 1,95-2,02 (m, 1H,  $\text{C}(6)\text{H}$ ); 2,11-2,18 (m, 1H,  $\text{C}(8)\text{H}$ ); 2,88-2,94 (m, 1H,  $\text{C}(6)\text{H}$ ); 3,81-3,83 (m, 4H,  $\text{COOCH}_3$ ,  $\text{C}(3)\text{H}$ ); 4,15-4,19 (m, 3H,  $\text{NCOOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(3)\text{H}$ ); 5,16 i 5,27-5,31 (brd i m, 2H,  $J=3\text{ Hz}$ ,  $\text{C}(1)\text{H}$  i  $\text{C}(1')\text{H}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 12,4, 14,6(2C); 29,7; 34,7; 34,9; 35,0; 42,6; 46,7, 46,9; 55,6; 60,2; 60,7; 61,9; 77,8; 117,8; 118,0; 119,0; 119,1; 128,0; 128,7; 128,8; 129,1; 133,1; 134,2; 134,5; 153,4; 153,5; 155,4; 155,7; 187,5.

**m/z (EI)** 308 ( $\text{M}^+$ ); 279; 264; 249; 232.

**(4E)-Dietil-4-etiliden-2-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en-2,6-dikarboksilat**  
**(2.48)**<sup>71</sup>



U rastvor jedinjenja **2.2** (0,018 g, 0,08 mmol) i suvog dietil-karbonata (3 mL) u atmosferi azota na sobnoj temperaturi, uz mešanje doda se natrijum-hidrid (60 % u mineralnom ulju, 0,05 g, 1,3 mmol). Reakciona smesa se zagreva na temperaturi od 125 °C. Reakcija se prati hromatografijom na tankom sloju (eluent: petroletar:etar 8/2). Po završetku reakcije, pažljivo se doda voda (u kapima, 3 mL), a potom ekstrahuje etrom (2 x 15 mL). Kombinovani organski slojevi se osuše anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 9:1 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.48** (0,007 g, 30 %) je izolovan kao žuto ulje.

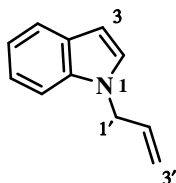
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=0,84-0,89 (m, 6H, NCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,66 (dd, 3H, J=7 Hz, J=2 Hz, C(2')H<sub>3</sub>); 2,34-2,43 (m, 2H, C(8)H<sub>2</sub>); 3,50 (q, 1H, J=6,5 Hz, C(5)H); 3,62-3,80 i 4,38 (m i brd, 2H, J=15 Hz, C(3)H<sub>2</sub>); 4,10-4,22 (m, 4H, NCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,89-4,98 (m, 1H, C(1)H); 5,58-5,60 (m, 1H, C(1')H); 6,78-6,91 (m, 1H, C(7)H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=13,4; 14,1; 14,2; 14,6; 22,7; 25,7; 40,8; 40,9; 46,6; 47,1; 60,5; 61,9(2C); 63,1; 107,3; 107,5; 123,1; 123,2; 125,5; 125,8; 129,8; 129,9; 131,7; 152,9; 171,5.

### Opšti postupak za alilovanje indola i njegovih derivata

U rastvor indola (4,2 mmol) u DMF-u (10 mL) na sobnoj temperaturi dodat je natrijum-hidrid (60 % u mineralnom ulju, 4,7 mmol) na temperaturi 0 °C. Reakciona smesa se meša na istoj temperaturi 20 minuta; potom se doda alil-bromid ukapavanjem (5,1 mmol). Reakcija se prati hromatografijom na tankom sloju. Po završetku reakcije, pažljivo se doda voda (10 mL), a potom ekstrahuje etrom (2 x 30 mL). Etarski sloj se odvoji i ispere vodom (3 x 10 mL) i organski osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni.

### ***N*-alilindol (2.57)<sup>177</sup>**



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za alilovanje indola. Polazeći od indola (0,5 g, 4,2 mmol), natrijum-hidrida (0,11 g, 4,7 mmol) i alil-bromida (0,6 g, 5,1 mmol) u DMF-u (10 mL) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: petroletar), dobijen je proizvod **2.57** (592 mg, 88%). Spektralni podaci za jedinjenje **2.77** su identični sa literaturnim.<sup>177</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =4,71 (dt, 2H,  $J$ =5,5 Hz,  $J$ =1,5 Hz, C(3')H<sub>2</sub>); 5,07 (dq, 1H,  $J$ =17 Hz,  $J$ =1,5 Hz, C(1')H); 5,18 (dq, 1H,  $J$ =10 Hz,  $J$ =1,5 Hz, C(1')H); 5,97-6,02 (m, 1H, C(2')H); 6,51 (d, 1H,  $J$ =4 Hz, C(3)H); 7,08-7,12 (m, 2H, ArH); 7,18-7,21 (m, 1H, ArH); 7,30-7,32 (m, 1H, ArH); 7,62-7,64 (m, 1H, ArH).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =48,8; 101,4; 109,5; 117,2; 119,4; 120,9; 121,5; 127,8; 128,6; 133,5; 136,1.

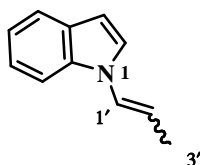
### **Opšti postupak za izomerizaciju *N*-alil u *N*-vinil u prisustvu *t*-BuOK<sup>203</sup>**

Rastvoru alilindola (0,1 mmol) u DMSO-u (3,0 mL) koji se meša na sobnoj temperaturi doda se *t*-BuOK (0,45 mmol). Reakcija se prati hromatografijom na tankom sloju i nakon završetka (1-3 h) doda se etar (30 mL) i ispere vodom (3 x 5 mL). Etarski sloj se odvoji i osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, petroletar/etar).

### **Opšti postupak za izomerizaciju *N*-alil u *N*-vinil u prisustvu natrijum-hidrida<sup>203</sup>**

Rastvoru alilindola (0,38 mmol) u DMSO-u (11,5 mL) koji se meša na sobnoj temperaturi doda se natrijum-hidrid (60 % u mineralnom ulju, 1,72 mmol). Reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju i nakon završetka (1-3 h) doda se etar (50 mL) i ispere vodom (3 x 10 mL). Etarski sloj se odvoji i osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, petroletar/etar).

### ***N*-1-Propenilindol (2.58)**



Dobijen po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu *t*-BuOK. Polazeći od jedinjenja **2.57** (0,12 g, 0,73 mmol) i *t*-BuOK (0,4 g, 3,3 mmol) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: petroletar), dobijen je proizvod **2.58** (0,098 g, 85 %, *E*) kao bezbojno ulje.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1,88 (dd, 3H, *J*=6,5 Hz, *J*=1,5 Hz, C(3')H<sub>3</sub>); 5,71-5,79 (m, 1H, C(2')H); 6,56 (d, 1H, *J*=3,0 Hz, C(3)-H); 6,97 (dd, 1H, *J*=14 Hz *J*=1,5 Hz, C(1')H); 7,10-7,14 (m, 1H, ArH); 7,21-7,24 (m, 1H, ArH); 7,32 (d, 1H, *J*=3 Hz, ArH); 7,44 (dd, 1H, ArH, *J*=8 Hz, *J*=0,5 Hz); 7,60 (dt, 1H, *J*=8 Hz *J*=1 Hz, ArH).

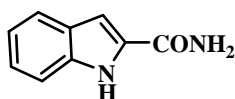
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,3; 103,7; 109,5; 110,8; 120,2; 121,0; 122,2; 124,3; 124,8; 128,7; 135,3.

**m/z (EI):** 157 (M<sup>+</sup>); 142; 130; 117; 102; 89.

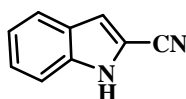
**IR** ν<sub>max</sub>: 1671; 1460; 1325; 1228; 737 .

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N (M+H)<sup>+</sup> 158,0964, izmereno 158,0950.

### **1*H*-indol-2-karbonitril (2.60)<sup>181</sup>**



**2.59**



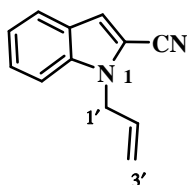
**2.60**

Rastvoru indol-2-karbonske kiseline (1,5 g, 9,32 mmol) u hloroformu (50 mL) na sobnoj temperaturi doda se DMF (3-4 kapi) i SOCl<sub>2</sub> (2,5 mL, 34,1 mmol). Reakciona smesa se zagreva do ključanja (75 °C) u toku 3 h. Nakon hlađenja do sobne temperature izruči se u smesu 25 % NH<sub>3</sub> (17 mL) i usitnjenog leda. Dobijeni rastvor se meša do otapanja leda (1 h). Hloroform se upari pod sniženim pritiskom, a dobijeni talog procedi i ispere acetonom (2 x 15 mL) i etrom (2 x 15 mL). Talog je osušen do konstantne mase. Dobijeno je 0,89 g, 60 % proizvoda **2.59**.

Suspenziji amida (0,89 g, 5,56 mmol) u hloroformu (10 mL) doda se  $\text{POCl}_3$  (0,83 mL, 9,1 mmol) na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa se zagreva do ključanja ( $75^\circ\text{C}$ ) u toku 16 h. Nakon toga se ohladi do sobne temperature, i pažljivo izruči u usitnjen led. Organski sloj se odvoji, a vodeni ekstrahuje metilen-hloridom (30 mL). Kombinovani organski slojevi se osuše anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , 9:1 v/v petroletar/etar), pri čemu je izolovan proizvod **2.60** (0,54 g, 69 %).

Spektralni podaci za jedinjenje **2.60** su identični sa literaturnim.<sup>204</sup>

#### ***N*-alilindol-2-karbonitril (2.61)**



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za alilovanje indola. Polazeći od jedinjenja **2.60** (0,38 g, 2,71 mmol), natrijum-hidrida (0,072 g, 3 mmol) i alil-bromida (0,66 g, 0,46 mL, 5,42 mmol), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 95:5 v/v petroletar/etar), proizvod **2.61** (0,27 g, 54 %) je izolovan kao bezbojno ulje.

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ =4,87 (dt, 2H,  $J$ =5 Hz,  $J$ =1,5 Hz, C(1')H<sub>2</sub>); 5,02 (dd, 1H,  $J$ =17 Hz,  $J$ =1,5 Hz, C(3')H<sub>2</sub>); 5,22 (dd, 1H,  $J$ =9,5 Hz,  $J$ =1,5 Hz, C(3')H<sub>2</sub>); 5,91-5,98 (m, 1H, C(2')H); 7,19 (m, 2H, ArH); 7,36 (m, 2H, ArH); 7,66 (m, 1H, ArH).

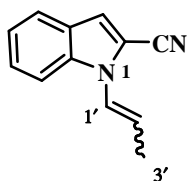
**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ =47,5; 109,6; 110,5; 113,1; 113,4; 117,9; 121,4; 122,4; 125,8; 126,2; 131,8; 137,3.

**m/z** 182 ( $\text{M}^+$ ); 155; 142; 128; 114; 141.

**IR v<sub>max</sub>**: 2218; 1450; 1365; 914; 829; 751.

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2(\text{M}+\text{H})^+$  183,0916, izmereno 183,0911.

### ***N*-1-Propenilindol-2-karbonitril (2.62)**



Dobijen po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu natrijum-hidrida. Polazeći od jedinjenja **2.61** (0,03 g, 0,16 mmol) i natrijum-hidrida (0,03 g, 0,74 mmol) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 99:1 v/v petroletar/etar) proizvod **2.62** (0,021 g, 70 %, *Z/E* =3,6:1) je izolovan kao bezbojno ulje.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ =1,67 (dd, 3H, *J*=7,0 Hz, *J*=2,0 Hz, C(3')H<sub>3</sub>, *Z*); 1,96 (dd, 3H, *J*=7,0 Hz, *J*=1,5 Hz, C(3')H<sub>3</sub>, *E*); 6,05-6,11 (m, 1H, C(2')H, *Z*); 6,17-6,24 (m, 1H, C(2')H, *E*); 6,71 (dq, *J*=8,0 Hz, *J*=2,0 Hz, C(1')H, *Z*); 6,87 (dq, 1H, *J*=13,5 Hz, *J*=1,5 Hz, C(1')H, *E*); 7,21-7,25 (m, 4H, ArH, *Z, E*); 7,38-7,41 (m, 4H ArH, *Z, E*); 7,48 (dd, 1H ArH, *Z, E*); 7,63-7,68 (m, 1H, ArH, *Z, E*).

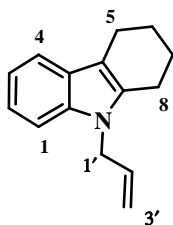
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ =13,2; 15,5; 108,9; 110,1; 111,1; 111,3; 113,6; 113,7; 113,9; 114,8; 121,8; 122,0; 122,2; 122,3; 122,4; 122,5; 123,1; 126,0; 126,1; 126,2(2C); 129,7; 136,9; 137,4.

**m/z:** 182(M<sup>+</sup>); 167; 154; 142; 128; 115.

**IR v<sub>max</sub>:** 2223; 1449; 1345; 936; 735.

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> 183,0916, izmereno 183,0908.

### **9-Alil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-karbazol (2.64)**



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za alilovanje indola. Polazeći od 6,7,8,9-tetrahidro-5H-karbazola (0,72 g, 4,21 mmol), natrijum-hidrida (0,20 g, 5,05 mmol) i alil-bromida



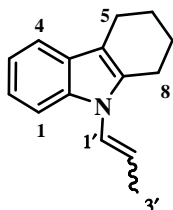
(1 g, 0,72 mL, 8,43 mmol) u 10 mL DMF-a, nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: petroletar), proizvod **2.64** (0,82 g, 93 %) je izolovan kao bezbojno ulje.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1,83-1,95 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,66-2,74 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 4,61 (dt, 2H, *J*=5 Hz, *J*=1,5 Hz, C(1')H<sub>2</sub>); 4,88 (dq, 1H, *J*=17 Hz, *J*=2 Hz, C(3')H<sub>2</sub>); 5,10 (dq, 1H, *J*=10 Hz, *J*=2 Hz, C(3')H<sub>2</sub>); 5,87-5,94 (m, 1H, C(2')H); 7,04-7,07 (m, 1H, ArH); 7,10-7,13 (m, 1H, ArH); 7,21-7,23 (m, 1H, ArH); 7,46-7,47 (m, 1H, ArH).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=21,1; 22,0; 23,2; 23,2; 45,0; 108,8; 109,5; 116,0; 117,7; 118,7; 120,5; 127,4; 133,8; 135,4; 136,2.

IR vmax: 2924; 1466; 1180; 917; 733.

### 6,7,8,9-(Tetrahidro-9-prop-1-enil)-5H-karbazol (2.65)



Dobijen po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu *t*-BuOK. Polazeći od jedinjenja **2.64** (0,37 g, 1,77 mmol), *t*-BuOK (0,89 g, 8 mmol) u DMSO-u (53 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 98:2 v/v petroletar/etar) proizvod **2.65** (0,366 g, 99 %, *Z/E* = 1:5) je izolovan kao bezbojno ulje.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1,60 (dd, 3H, *J*=7 Hz, *J*=2 Hz, C(3')H<sub>3</sub>, *Z*); 1,84-1,91 (m, 8H, C(3')H<sub>3</sub>, *E* + 5H iz CH<sub>2</sub>, *Z*, *E*); 2,60-2,62 (m, 2H, iz CH<sub>2</sub>, *Z*); 2,70-2,73 (m, 9H, iz CH<sub>2</sub>, *Z*, *E*); 5,77-5,84 (m, 2H, C(2')H), *Z*, *E*); 6,52 (dq, 1H, *J*=8 Hz, *J*=1,5 Hz, C(1')H, *Z*); 6,71 (dq, 1H, *J*=14 Hz, *J*=2 Hz, C(1')H, *E*); 7,07-7,16 (m, 5H, ArH, *Z*, *E*); 7,43-7,46 (m, 3H, ArH, *Z*, *E*).

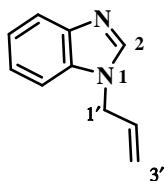
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=13,3; 15,8; 21,0; 22,6; 22,9; 23,2; 23,3; 23,4; 110,1; 110,2; 111,0; 116,3; 117,6; 117,7; 119,1; 119,6; 120,8; 121,2; 123,9; 124,3; 125,5; 127,9; 135,1; 135,7.

*m/z*: 211(M<sup>+</sup>); 196; 183; 168; 154; 143.

IR vmax: 2929; 1668; 1460; 1373; 734.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N (M+H)<sup>+</sup> 212, 1433 izmereno 212,1426.

### ***N*-Alil-benzo[d]imidazol (2.67)**



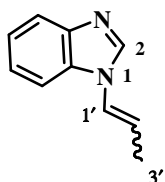
Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za alilovanje indola. Polazeći od benzo[d]imidazola (0,46 g, 4 mmol), natrijum-hidrida (0,17 g, 4,3 mmol), alil-bromida (0,95 g, 0,67 mL, 7,84 mmol) u DMF-u (9,3 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 2/8 v/v petroletar/etil-acetat) proizvod **2.67** (0,5 g, 80 %) je dobijen kao bezbojno ulje.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=4,76 (dt, 2H, *J*=6 Hz, *J*=1,5 Hz, C(1')H<sub>2</sub>); 5,19 (dq, 1H, *J*=17 Hz, *J*=1,5 Hz, C(3')H<sub>2</sub>); 5,29 (dq, 1H, *J*=10 Hz, *J*=1,5 Hz, C(3')H<sub>2</sub>); 5,96-6,04 (m, 1H, C(2')H); 7,28-7,30 (m, 2H, ArH); 7,36-7,38 (m, 1H, ArH); 7,81-7,83 (m, 1H, ArH); 7,89 (s, 1H, C(2)H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=47,3; 109,9; 118,6; 120,3; 122,1; 122,9; 131,9; 133,8; 142,9; 143,9.

IR vmax: 3086; 2160; 1494; 1263; 740.

### **1-Prop-1-enil-benzo[d]imidazol (2.68)**



Dobijen po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu *t*-BuOK i natrijum-hidrida. Polazeći od jedinjenja **2.67** (0,036 g, 0,23 mmol), *t*-BuOK (0,11 g, 1 mmol) u DMSO-u (6 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: etar), proizvod **2.68** (0,024 g, 68 %, *Z/E* = 5:1) je izolovan kao bezbojno ulje.

Polazeći od jedinjenja **2.67** (0,026 g, 0,16 mmol), natrijum-hidrida (0,018 g, 0,74 mmol) u DMSO-u (4,5 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni proizvod **2.68** (0,017 g, 64 %, *Z/E* = 9:1) je izolovan kao bezbojno ulje.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=1,80 (dd, 3H, *J*=7 Hz, *J*=2 Hz, C(3')H<sub>3</sub>, *Z*); 1,93 (dd, 3H, *J*=7 Hz, *J*=2 Hz, C(3')H<sub>3</sub>, *E*); 5,81-5,87 (m, 1H, C(2')H, *Z*); 6,03-6,10 (m, 1H, C(2')H), *E*); 6,75 (dq, 1H, *J*=8 Hz, *J*=2 Hz, C(1')H), *Z*); 6,87 (dq, 1H, *J*=14 Hz, *J*=1,5 Hz, C(1')H), *E*); 7,30-7,36 (m, 5H, ArH, *Z*, *E*); 7,48-7,51 (m, 1H, ArH, *E*); 7,82-7,84 (m, 2H, ArH, *Z*, *E*); 7,99 (s, 1H, ArH, C(2)H, *Z*); 8,06 (s, 1H, ArH, C(2)H, *E*).

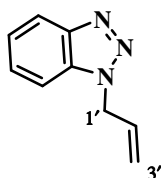
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 12,8; 15,3; 110,2; 117,8; 120,2; 120,4; 121,7; 122,6; 122,6; 123,4; 123,5; 123,6; 133,7; 140,9; 142,3; 142,9.

**m/z:** 158 (M<sup>+</sup>); 141; 130; 118; 104; 91.

**IR v<sub>max</sub>:** 2961; 1489; 1229; 934; 739.

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 159,0916 izmereno 159,0917.

### 1-Alil-1*H*-benzo[d]1,2,3-triazol (2.71)



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za alilovanje indola. Polazeći od benzo[d]1,2,3-triazola (0,52 g, 4,4 mmol), natrijum-hidrida (0,19 g, 4,8 mmol), alil-bromida (1,1 g, 0,75 mL, 8,8 mmol) u DMF-u (10,5 mL) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 6/4 v/v petroletar/etil-acetat), proizvodi **2.70** (0,22 g, 31 %) i **2.71** (0,47 g, 67 %) su izolovani kao bezbojno ulje.

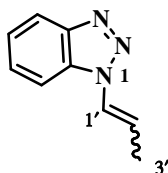
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ =5,24-5,34 (m, 4H, C(1')H<sub>2</sub>, C(3')H<sub>2</sub>); 6,03-6,11 (m, 1H, C(2')H); 7,35-7,38 (m, 1H, ArH); 7,46-7,49 (m, 1H, ArH); 7,51-7,53 (m, 1H, ArH); 8,07 (m, 1H, ArH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=50,8; 109,6; 119,2; 120,0; 123,9; 127,3; 131,2; 132,9; 146,2.

**IR v<sub>max</sub>:** 2160; 1454; 1229; 932; 742.

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 160,0869 izmereno 160,0875.

### 1-Prop-1-enil-1*H*-benzo[d]1,2,3-triazol (2.72)



Dobijen po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu *t*-BuOK i natrijum-hidrida. Polazeći od jedinjenja **2.71** (0,15 g, 0,96 mmol), *t*-BuOK (0,48 g, 4,3 mmol) u DMSO-u (30 mL) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 9/1 v/v petroleter/etil-acetat) proizvod **2.72** (0,08 g, 51 %, *Z/E* = 1:8) je izolovan kao bezbojno ulje.

Polazeći od jedinjenja **2.71** (0,06 g, 0,37 mmol), natrijum-hidrida (0,067 g, 1,67 mmol) u DMSO-u (11 mL) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 9/1 v/v petroleter/etil-acetat) proizvod **2.72** (0,042 g, 70 %, *Z/E*=1:1,6) je izolovan kao bezbojno ulje.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,98 (dd, 3H, *J*=7 Hz, *J*=2 Hz, C(3')H<sub>3</sub> *Z*); 2,01 (dd, 3H, *J*=8 Hz, *J*=2 Hz, C(3')H<sub>3</sub>, *E*); 5,96-5,99 (m, 1H, C(2')H, *Z*); 6,50-6,57 (m, 1H, C(2')H, *E*); 7,06 (dq, 1H, *J*=9 Hz, *J*=2 Hz, C(1')H, *Z*); 7,32 (dq, 1H, *J*=14 Hz, *J*=2 Hz, C(1')H, *E*); 7,34-7,42 (m, 2H, ArH, *Z*, *E*); 7,47-7,64 (m, 3H, ArH, *Z*, *E*); 7,64-7,66 (m, 1H, ArH, *E*); 8,06-8,09 (m, 2H, ArH, *Z*, *E*).

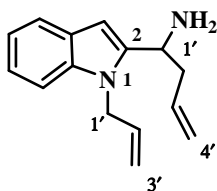
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,5; 110,0; 118,7; 120,2; 123,8; 124,3; 127,9; 146,1.

*m/z* (EI): 159 (M<sup>+</sup>); 130; 116; 103; 91; 77.

IR *v*<sub>max</sub>: 2922; 1453; 1175; 1053; 934.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 160,0869 izmereno 160,0870.

### 1-(1-Alil)-1*H*-indol-2-il)-but-3-en-1-amin (2.73)



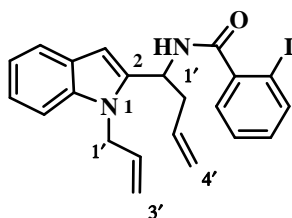
U rastvor *N*-alilindol-2-karbonitrila (**2.61**) (1 g, 5,5 mmol) i suvog etra (55 mL) ukapavanjem se doda rastvor Grignard-ovog reagensa. Ovaj reagens je pripremljen iz alil-bromida (1 g, 0,7 mL, 8,3 mmol) i magnezijuma (0,24 g, 10 mmol) u 30 mL etra na sobnoj

temperaturi u atmosferi azota. Reakciona smesa se meša 1 h na istoj temperaturi, a potom ohladi na -20 °C i doda suvi metanol (9 mL). Nakon nekoliko minuta ohladi se na -70 °C i doda NaBH<sub>4</sub> (0,52 g, 13,8 mmol). Reakciona smesa se uz mešanje polako zagreje do sobne temperature, a potom nastavi sa mešanjem još 2 h. Obrada reakcione smese se vrši izlivanjem u vodu (40 mL). Organski sloj se odvoji, a vodeni ekstrahuje etrom (3 x 40 mL). Kombinovani organski slojevi se isperu zasićenim rastvorom natrijum-hlorida i osuše anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja i uparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, ostatak se prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 9/1 v/v petroletar/etar zasićen sa NH<sub>3</sub>). Proizvod **2.73** (0,62 g, 50 %) je izolovan kao svetlo žuto ulje.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1,83 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>); 2,48 (dt, 1H, J=15 Hz, J=5 Hz, C(2')H butenil); 2,68-2,73 (m, 1H, C(2')H butenil); 4,08-4,10 (m, 1H, C(1')H butenil); 4,84-4,94 (m, 3H, C(1')H<sub>2</sub> propenil, C(4')H, butenil); 5,11-5,20 (m, 3H, C(3')H<sub>2</sub> propenil, C(4')H butenil); 5,80-5,85 (m, 1H, C(3')H butenil); 5,94-6,02 (m, 1H, C(2')H propenil); 6,44 (s, 1H, ArH); 7,07-7,10 (m, 1H, ArH); 7,15-7,18 (m, 1H, ArH); 7,25-7,27 (m, 1H, ArH); 7,58 (d, 1H, J=5 Hz, ArH).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=42,3; 45,5; 47,8; 98,4; 109,5; 116,1; 118,2; 119,6; 120,4; 121,4; 133,8; 135,0; 137,1.

***N*-(1-(1-Alil)-1*H*-indol-2-il)-but-3-enil)-2-jodbenzamid (2.74)**



U rastvor amina **2.73** (0,31 g, 1,4 mmol) i metilen-hlorida (26 mL) doda se Et<sub>3</sub>N (0,17 g, 0,23 mL, 1,7 mmol) na 0 °C i meša 20 minuta. Nakon toga doda se *o*-jodbenzoilhlorid (0,4 g, 1,5 mmol) i reakciona smesa se zagreje do sobne temperature, a potom nastavi sa mešanjem u toku 16 h. Reakciona smesa se razblaži vodom (15 mL) i ekstrahuje etrom (3 x 20 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu vodom (2 x 10 mL). Organska faza se odvoji i osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 95:5 v/v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol). Proizvod **2.74** (0,45 g, 70 %) izolovan je kao bela amorfna supstanca.

t.t.=170-173 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=2,88-2,91 (m, 2H, C(2')H<sub>2</sub> butenil); 4,84-4,93 (m, 3H, C(2')H i C(1')H<sub>2</sub> propenil); 5,10-5,15 (m, 2H, C(3')H propenil i C(4')H butenil); 5,22-5,30 (m, 1H, C(4')H butenil); 5,52-5,57 (m, 1H, C(1')H butenil); 5,87-6,02 (m, 3H, NH i C(3')H propenil i C(3')H butenil); 6,54 (s, 1H, ArH); 7,07-7,12 (m, 2H, ArH); 7,18-7,22 (m, 1H, ArH); 7,28-7,35 (m, 3H, ArH); 7,58-7,60 (d, 1H, ArH); 7,83-7,85 (d, 1H ArH).

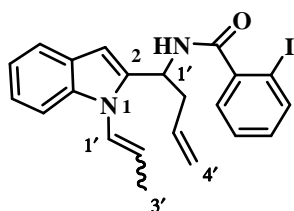
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=38,8; 45,3; 45,7; 92,4; 100,2; 109,9; 116,4; 118,6; 119,9; 120,6; 122,1; 127,4; 128,1; 128,3; 131,3; 133,5; 133,8; 137,0; 138,9; 140,1; 141,4; 168,0.

**m/z** 456 (M<sup>+</sup>); 415; 287; 231; 209; 168; 130.

**IR v<sub>max</sub>:** 3277; 1635; 1520; 1014,9; 738.

**HRMS (ESI):** izračunato C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 457,0771 izmereno 457,0775.

***N*-1-(1-prop-1-enil-1*H*-indol-2-il)-but-3-enil-2-jodbenzamid (2.75)**



Dobijen po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu *t*-BuOK. Polazeći od jedinjenja **2.74** (0,03 g, 0,066 mmol), *t*-BuOK (0,04 g, 0,3 mmol) u DMSO-u (2 mL) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 6/4 v/v petroletar/etar) proizvod **2.75** (0,029 g, 95 %, *Z/E* = 2:1) je izolovan kao bela amorfná supstanca.

**t.t.**=127-129 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=1,56-1,57 (m, 3H, C(3')H<sub>3</sub> *Z*); 1,97 (d, 3H, *J*=6,5 Hz, C(3')H<sub>3</sub>, *E*); 2,81-2,87 (m, 2H, C(2')H<sub>2</sub> butenil, *Z, E*); 5,12-5,26 (m, 2H, C(4')H<sub>2</sub> butenil, *Z, E*); 5,48 (q, 1H, *J*=7 Hz, C(1')H butenil, *Z*); 5,60 (q, 1H, *J*=7 Hz, C(1')H butenil, *E*); 5,89-5,96 (m, 2H, C(3')H butenil i NH, *Z, E*); 6,03-6,06 (m, 1H, C(2')H propenil, *Z, E*); 6,53 (s, 1H, C(3)H, *Z*); 6,56 (s, 1H, C(3)H, *E*); 6,74 (d, 1H, *J*=10 Hz, C(1')H propenil, *Z*); 6,86 (d, 1H, *J*=15 Hz, C(1')H propenil, *E*); 7,08-7,21 (m, 8H, ArH, *Z, E*); 7,33-7,34 (m, 4H, ArH, *Z, E*); 7,50-7,59 (m, 2H, ArH, *Z, E*); 7,85 (d, 2H, ArH, *Z, E*).

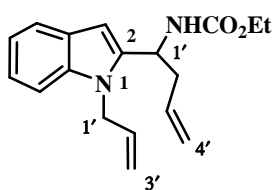
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =13,1; 15,7; 38,8; 38,9; 45,8; 46,2; 92,4; 100,5; 100,9; 110,9; 111,0; 118,7; 120,1; 120,4; 120,5(2C); 122,2; 122,4; 123,6; 124,3; 127,4; 127,7; 128,1; 128,2; 129,0; 131,2; 133,6; 133,7; 136,7; 136,8; 138,8; 139,4; 140,1; 141,7; 167,9.

$m/z$  456 ( $\text{M}^+$ ); 415; 281; 253; 231; 207; 168.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 3272; 1661; 1521; 1458; 739.

HRMS (ESI): izračunato  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  457,0771 izmereno 457,0778.

#### Etil-1-(1-alil-1H-indol-2-il)but-3-enilkarbamat (2.76)



U rastvor amina **2.73** (0,31 g, 1,4 mmol) i suvog metilen-hlorida (12 mL) na 0 °C uz mešanje u atmosferi azota, doda se  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,19 g, 0,26 mL, 1,60 mmol). Nakon 20 minuta doda se etil-hlorformijat (0,15 g, 0,13 mL, 1,3 mmol) ukapavanjem. Reakciona smesa se zagreje do sobne temperature i meša u toku 18 h. Nakon toga se doda voda (5 mL) i ekstrahuje metilen-hloridom (2 x 30 mL). Organska faza se osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 75:25 v/v petroleter/etil-acetat). Proizvod **2.76** (0,35 g, 84 %) je izolovan kao bela amorfna supstanca.

t.t.=90-93 °C

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =1,22 (t, 3H,  $J=7$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 2,65-2,79 (m, 2H,  $\text{C}(2')\text{H}_2$  butenil); 4,11 (q, 2H,  $J=7$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,76-4,87 (m, 4 H, NH,  $\text{C}(4')\text{H}$  butenil,  $\text{C}(1')\text{H}_2$  propenil); 5,02-5,04 (m, 1H,  $\text{C}(1')\text{H}$  butenil); 5,10-5,12 (m, 2H,  $\text{C}(3')\text{H}$  propenil,  $\text{C}(4')\text{H}$  butenil); 5,20 (dd, 1H,  $J=17$  Hz,  $J=1,5$  Hz, Hz  $\text{C}(3')\text{H}$  propenil); 5,78-5,5,87 (m, 1H,  $\text{C}(3')\text{H}$  butenil), 5,91-5,97 (m, 1H,  $\text{C}(2')\text{H}$  propenil); 6,45 (s,  $\text{C}(3)\text{H}$ , ArH); 7,08-7,11 (m, 1H, ArH); 7,17-7,20 (m, 1H, ArH); 7,26-7,27 (m, 1H, ArH); 7,57-7,58 (d, 1H, ArH).

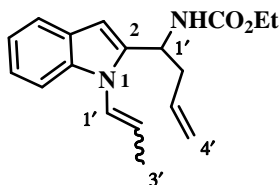
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =14,6; 39,3; 45,5; 46,7; 61,0; 99,6; 109,7; 116,2; 118,3; 119,8; 120,6; 121,9; 127,4; 133,4; 133,8; 137,0; 139,8; 155,7.

$m/z$  (EI): 298 ( $\text{M}^+$ ); 257; 229; 209; 183; 168.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 3315; 1679; 1532; 1250; 728.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $C_{18}H_{22}N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 299,1754 izmereno 299,1755.

**Etil-1-(1-(prop-1-enil)-1*H*-indol-2-il)but-3-enilkarbamat (2.77)**



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu *t*-BuOK i natrijum-hidrida. Polazeći od jedinjenja **2.76** (0,07 g, 0,24 mmol), *t*-BuOK (0,12 g, 1,1 mmol) u DMSO-u (7,2 mL) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 8/2 v/v petroletar/etar) proizvod **2.77** (0,04 g, 56 %, *Z/E* = 4:1) je izolovan kao bela amorfna supstanca.

Polazeći od jedinjenja **2.76** (0,01 g, 0,033 mmol), natrijum-hidrida (0,006 g, 0,15 mmol) u DMSO-u (1 mL) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni proizvod **2.77** (0,006 g, 60 %, *Z*) je izolovan kao bela čvrsta amorfna supstanca.

**t.t.**=104-106 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=1,23 (t, 3H, *J*=7 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *Z, E*); 1,53-1,55 (m, 3H, C(3')H<sub>3</sub>, *Z*); 1,93 (dd, 3H, *J*=10 Hz, *J*=5 Hz, C(3')H<sub>3</sub>, *E*); 2,63-2,67 (m, 2H, C(2')H<sub>2</sub> butenil, *Z, E*); 4,11 (q, 2H, *J*=7 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *Z, E*); 4,85-4,86 (m, 1H, NH, *Z, E*); 4,96-4,97 (m, 1H, C(1')H butenil, *Z, E*); 5,08-5,17 (m, 2H, C(4')H<sub>2</sub> butenil, *Z, E*); 5,76-5,77 (m, 1H, C(3')H butenil, *Z, E*); 5,97-6,03 (m, 1H, C(2')H propenil, *Z, E*); 6,44 (s, 1H, C(3)H, *E*); 6,46 (s, 1H, C(3)H, *Z*); 6,62-6,63 (d, 1H, *J*=5 Hz, C(1')H, *Z*); 6,73 (d, 1H, *J*=14 Hz, C(1')H, *E*); 7,09-7,13 (m, 2H, ArH, *Z, E*); 7,17-7,20 (m, 1H, ArH, *Z, E*); 7,42-7,58 (m, 1H, ArH, *Z, E*).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=12,9; 14,6; 39,4; 47,6; 60,9; 99,9; 110,7; 118,4; 120,0; 120,4; 122,0; 123,7; 127,5; 129,0; 133,6; 136,7; 140,4; 155,7.

**m/z (EI):** 298 ( $M^+$ ); 257; 211; 196; 183; 168.

**IR**  $\nu_{max}$ : 3294; 1688; 1541; 1460; 1265; 742.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $C_{18}H_{22}N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 299,1754 izmereno 299,1756.



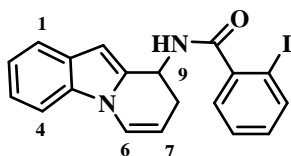
### Opšti postupak za anelaciju indolnih derivata reakcijom RCM<sup>78</sup>

U rastvor amida (0,0658 mmol) i toluola (5 mL) na sobnoj temperaturi uz mešanje u atmosferi azota, doda se Grubbs I katalizator (0,00329 mmol). Reakciona smesa se zagreva na 40 °C u toku 2 h. Nakon toga smesa se profiltrira kroz celit, a rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Ostatak se prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: v/v petroletar/etar).

### Opšti postupak za anelaciju izomerizovanih indolnih derivata reakcijom RCM<sup>190</sup>

U rastvor amida (0,0689 mmol) i 1,2-DCE (14 mL) na sobnoj temperaturi uz mešanje u atmosferi azota, doda se Grubbs II katalizator (0,00689 mmol). Reakciona smesa se zagreva do ključanja (90 °C) u toku 2 h. Nakon toga smesa se profiltrira kroz celit, a rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Ostatak se prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: v/v petroletar/etar).

#### *N*-(8,9-Dihidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)-2-jodbenzamid (**2.78**)



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za anelaciju izomerizovanih indolnih derivata reakcijom RCM. Polazeći od jedinjenja **2.75** (0,08 g, 0,18 mmol), Grubbs II katalizatora (0,015 g, 0,018 mmol) u 1,2- DCE (37 mL) nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 6/4 v/v petroletar/etar) proizvod **2.78** (0,069 g, 92 %) je izolovan kao bela amorfna supstanca.

**t.t.**=178-181 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=2,58-2,63 (m, 1H, C(8)H<sub>2</sub>); 2,83-2,87 (m, 1H, C(8)H<sub>2</sub>); 5,40-5,43 (dt, 1H, *J*=8 Hz, *J*=4 Hz, C(9)H); 5,66-5,70 (m, 1H, C(7)H); 6,17 (d, 1H, *J*=8 Hz, C(6)H); 6,62 (s, 1H, C(10)H); 7,08-7,15 (m, 2H, ArH); 7,18-7,25 (m, 2H, ArH); 7,36-7,43 (m, 3H, ArH); 7,58 (d, 1H, *J*=8 Hz, ArH); 7,85 (d, 1H, *J*=8 Hz, ArH).

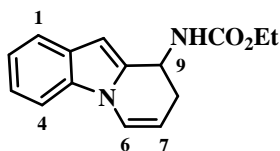
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=27,9; 43,7; 92,3; 101,1; 105,7; 108,6; 120,9; 121,1; 122,6; 122,8; 128,0; 128,2; 128,4; 131,3; 133,9; 134,4; 139,9; 141,8; 168,5.

**m/z (EI):** 413 (M<sup>+</sup>-1); 281; 230; 207; 167; 139.

**IR v<sub>max</sub>:** 3436; 2921; 1647; 1462; 740.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $C_{19}H_{15}N_2O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 415,0301 izmereno 415,0294.

**Etil-8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-9-il-karbamat (2.79)**



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za anelaciju izomerizovanih indolnih derivata reakcijom RCM. Polazeći od jedinjenja **2.77** (0,018 g, 0,06 mmol), Grubbs II katalizatora (0,005 g, 0,006 mmol) u 1,2-DCE (12 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni ( $SiO_2$ , eluent: 8/2 v/v petroletar/etar) proizvod **2.79** (0,014 g, 88 %) je izolovan kao žuta amorfna supstanca.

**t.t.**=125-128 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$ =1,26 (t, 3H,  $J=7$  Hz  $CO_2CH_2CH_3$ ); 2,34-2,38 (m, 1H, C(8)H<sub>2</sub>); 2,68-2,71 (m, 1H, C(8)H<sub>2</sub>); 4,15 (q, 2H,  $J=7$  Hz,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 5,10-5,19 (m, 2H, C(6)H, C(7)H); 5,34 (dt, 1H,  $J=8$  Hz,  $J=4$  Hz, C(9)H); 6,49 (s, 1H, C(10)H); 7,10-7,14 (m, 2H, 1 ArH i NH); 7,20-7,25 (m, 1H, ArH); 7,34 (d, 1H,  $J=4$  Hz, ArH); 7,55 (d, 1H,  $J=4$  Hz, ArH).

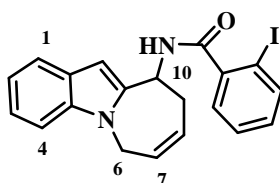
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$ =14,6; 28,4; 44,9; 61,1; 100,3; 105,6; 108,5; 120,7; 120,9; 122,4; 122,7; 128,0; 134,4; 135,0, 155,8.

**m/z (EI):** 281 ( $M^+$ ); 256; 209; 183; 167; 154.

**IR  $\nu_{max}$ :** 3290; 1683; 1543; 1461; 1313; 716.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $C_{15}H_{16}N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 257,1284 izmereno 257,1287.

**N-9,10-dihidro-6H-azepino[1,2-a]indol-10-il)-2-jodbenzamid (2.80)**



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za anelaciju indolnih derivata reakcijom RCM. Polazeći od jedinjenja **2.74** (0,099 g, 0,22 mmol), Grubbs I katalizatora (0,009 g, 0,011

mmol) u toluolu (17 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 6/4 v/v petroletar/etil-acetat) proizvod **2.80** (0,069 g, 74 %) je izolovan kao bela amorfna supstanca.

**t.t.**=192-193 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=2,59-2,65 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>); 2,84-2,89 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>); 4,79-4,89 (m, 2H, C(6)H<sub>2</sub>); 5,80-5,86 (m, 2H, C(8)H); C(10)H); 5,94-5,99 (m, 1H, C(7)H); 6,50 (s, 1H, ArH); 7,05-7,09 (m, 1H, ArH); 7,14-7,21 (m, 2H, ArH); 7,30-7,32 (brd, 1H, *J*=8 Hz, ArH); 7,44-7,46 (m, 2H, ArH); 7,55-7,89 (m, 1H, ArH); 7,89-7,91 (m, 1H, ArH).

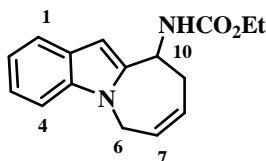
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=35,6; 41,7; 46,2; 92,0; 97,8; 108,5; 119,2; 120,2; 121,1; 124,0; 127,0; 127,9; 128,0; 128,2; 131,0; 137,0; 139,5; 141,0; 141,9; 169,3.

**m/z (EI):** 428 (M<sup>+</sup>); 405; 355; 281; 207; 181.

**IR** ν<sub>max</sub>: 3258; 1640; 1550; 1463; 789.

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>IN<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 429,0458 izmereno 429,0457.

#### Etil-9,10-dihidro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-10-il karbamat (**2.81**)



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za anelaciju indolnih derivata reakcijom RCM. Polazeći od jedinjenja **2.76** (0,076 g, 0,26 mmol), Grubbs I katalizatora (0,011 g, 0,013 mmol) u toluolu (20 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 75/25 v/v petroletar/etar) proizvod **2.81** (0,054 g, 78 %) je izolovan kao bela amorfna supstanca.

**t.t.**=171-174 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=1,26 (t, 3H, *J*=7 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,47-2,54 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>); 2,72-2,76 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>); 4,15 (q, 2H, *J*=7 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,71-4,83 (m, 2H, C(6)H<sub>2</sub>); 5,26 (brs, 1H, NH); 5,35 (brs, 1H, C(10)H); 5,73-5,78 (m, 1H, C(8)H); 5,89-5,94 (m, 1H, C(7)H); 6,39 (s, 1H, ArH); 7,05-7,08 (m, 1H, ArH); 7,16-7,20 (m, 1H, ArH); 7,26-7,28 (m, 1H, ArH); 7,56 (brd, 1H, *J*=8 Hz, ArH).

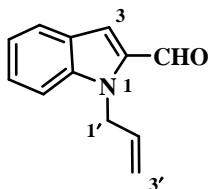
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ=14,6; 36,2; 42,2; 47,8; 61,2; 98,1; 108,6; 119,5; 120,6; 121,4; 124,2; 127,2; 128,1; 137,2; 141,8; 155,7.

**m/z (EI):** 270 (M<sup>+</sup>); 241; 207; 181; 167; 154.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ : 3300; 1683; 1557; 1258; 1051; 781.

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 271,1441 izmereno 271,1432.

***N*-Alilindol-2-karbaldehid (2.82)**<sup>191</sup>

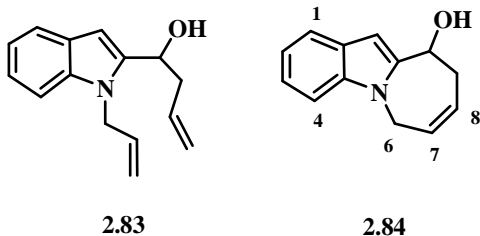


U rastvor nitrila **2.61** (0,1 g, 0,6 mmol) i suvog toluola (5 mL) u atmosferi azota na  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  uz mešanje, doda se rastvor DIBAL u toluolu (1,7M rastvor, 0,4 mL). Reakciona smesa se meša 0,5 h na  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  a potom se spontano zagreje do sobne temperature. Doda se voda (2 mL) i zasićeni rastvor amonijum-hlorida (5 mL). Smeša se meša 10 minuta na sobnoj temperaturi i ekstrahuje etrom. Organska faza se osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon odvajanja sušila filtracijom, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 98/2 v/v petroletar/etar), pri čemu je izolovan proizvod **2.82** (0,09 g, 88 %) kao žuto ulje.

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ =4,87-4,96 (m, 1H, C(1')H<sub>2</sub>); 5,09-5,14 (m, 1H, C(1')H<sub>2</sub>); 5,21-5,25 (m, 2H, C(3')H<sub>2</sub>); 5,90-6,09 (m, 1H, C(2')H); 7,14-7,23 (m, 1H, ArH); 7,26-7,30 (m, 2H, ArH); 7,36-7,42 (m, 1H, ArH); 7,75 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ , ArH); 9,89 (s, 1H, CHO).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ =46,8; 110,9; 116,4 (2C); 118,0; 121,1; 123,5 (2C); 127,0; 133,4 (2C); 182,6.

**9,10-dihidro-6*H*-azepino-[1,2-*a*]indol-10-ol (2.84)**



U rastvor aldehida **2.82** (0,09g, 0,48 mmol) i suvog etra (5 mL) ukapavanjem se doda rastvor Grignard-ovog reagensa. Ovaj reagens je pripremljen iz alil-bromida (0,08 g, 0,06 mL,

0,72 mmol) i magnezijuma (0,021 0,86 mmol) u etru (6 mL) na sobnoj temperaturi u atmosferi azota. Reakcija se prati hromatografijom na tankom sloju (petroletar:etar = 95/5) sve do nestanka polaznog jedinjenja. Nakon toga doda se zasićen rastvor amonijum-hlorida (5 mL) i nastavi sa mešanjem na sobnoj temperaturi (10 minuta). Reakciona smesa se ekstrahuje etrom (20 mL) i ispere vodom (5 mL). Organski sloj se odvoji i osuši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Nakon filtriranja, rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 9:1 v/v petroletar/etar). Proizvod **2.83** (0,092 g, 85 %) je izolovan kao bezbojno ulje.

Iz jedinjenja **2.83** (0,08 g, 0,35 mmol), Grubbs I katalizatora (0,014 g, 0,018 mmol) je opštim postupkom za anelaciju indolnih derivata reakcijom RCM u toluolu (27 mL) dobijen alkohol **2.84**. Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 6/4 v/v petroletar/etar), proizvod **2.84** (0,059 g, 84 %) je izolovan kao bezbojno ulje.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=2,68-2,70 (m, 2H, C(9)H<sub>2</sub>); 4,67-4,72 (m, 1H, C(6)H); 4,80-4,85 (m, 1H, C(6)H); 5,24 (t, 1H, *J*=5 Hz, C(10)H); 5,70-5,75 (m, 1H, C(8)H); 5,88-5,93 (m, 1H, C(7)H); 6,41 (s, 1H, ArH); 7,06-7,09 (m, 1H, ArH); 7,18-7,21 (m, 1H ArH); 7,28-7,30 (m, 1H, ArH); 7,56-7,58 (m, 1H, ArH).

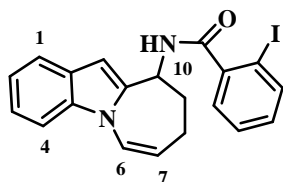
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=36,8; 42,3; 67,0; 98,8; 108,6; 119,4; 120,7; 121,5; 124,0; 127,1; 127,7; 137,3; 142,5.

*m/z* (EI): 181 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O); 166; 152; 140; 127; 90.

IR *v*<sub>max</sub>: 3324; 1462; 1253; 1068; 733.

HRMS (ESI): izračunato za C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO (M+H)<sup>+</sup> 200,1069 izmereno 200,1062.

#### *N*-(9,10-dihidro-8*H*-azepino[1,2-*a*]indol-10-il)-2-jodbenzamid (**2.85**)



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu *t*-BuOK. Polazeći od jedinjenja **2.80** (0,042 g, 0,09 mmol), *t*-BuOK (0,05 g, 0,44 mmol) u DMSO-u (3 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 8/2 v/v petroletar/etar) proizvod **2.85** (0,033 g, 79 %) je izolovan kao bela amorfná supstanca.

t.t.=182-185 °C

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =2,26-2,32 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>); 2,43-2,50 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>); 2,61-2,64 (m, 2H, C(8)H<sub>2</sub>); 5,24 (dt, 1H,  $J$ =10 Hz,  $J$ =5 Hz, C(7)H); 5,69 (t, 1H,  $J$ =9 Hz, C(10)H); 6,23 (d, 1H, NH,  $J$ =8 Hz); 6,57 (s, 1H, ArH); 7,00-7,02 (m, 1H, C(6)H); 7,09-7,16 (m, 2H, ArH); 7,22-7,25 (m, 1H, ArH); 7,35-7,44 (m, 3H, ArH); 7,56 (d, 1H,  $J$ =8 Hz, ArH); 7,87 (d, 1H,  $J$ =8 Hz, ArH).

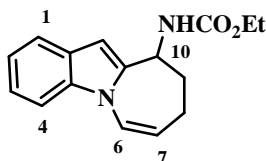
$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =25,6; 30,6; 48,1; 92,3; 102,6; 109,4; 112,1; 120,7; 120,9; 122,5; 122,5; 127,5; 128,2; 128,4; 131,3; 137,1; 139,9; 140,3; 141,9; 168,3.

m/z (EI): 429 ( $\text{M}^+$ ); 355; 331; 281; 253; 207.

IR  $\nu_{\text{max}}$ : 3289; 2923; 1636; 1518; 1463; 1017; 732.

HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 429,0458, izmereno 429,0457.

#### Etil-9,10-dihidro-8H-azepino-[1,2-a]indol-10-il karbamat (2.86)



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu *t*-BuOK i natrijum-hidrida. Polazeći od jedinjenja **2.81** (0,062 g, 0,23 mmol), *t*-BuOK (0,12 g, 0,1 mmol) u DMSO-u (7 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 7/3 v/v petroletar/etil-acetat), proizvod **2.86** (0,06 g, 97 %) je izolovan kao bela amorfna supstanca.

Polazeći od jedinjenja **2.81** (0,025 g, 0,09 mmol), natrijum-hidrida (0,016 g, 0,41 mmol) u DMSO-u (2,5 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: 7/3 v/v petroletar/etil-acetat), proizvod **2.86** (0,019 g, 80 %) je izolovan kao bela amorfna supstanca.

t.t.=118-120 °C

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =1,26 (t, 3H,  $J$ =7 Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,12-2,18 (m, 2H, C(9)H<sub>2</sub>); 2,21-2,26 (m, 2H, C(8)H<sub>2</sub>); 4,15 (q, 2H,  $J$ =7 Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5,16-5,23 (m, 3H, (NH i C(7)H), C(10)H); 6,45 (s, 1H, ArH), 6,98 (dt, 1H,  $J$ =10 Hz,  $J$ =2 Hz, C(6)H); 7,12-7,15 (m, 1H, ArH); 7,20-7,23 (m, 1H, ArH); 7,34 (d, 1H, ArH,  $J$ =8 Hz); 7,54 (d, 1H, ArH,  $J$ =8 Hz).

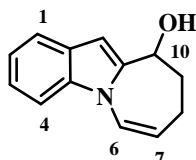
$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =14,6, 25,4; 31,4; 49,0; 61,1; 101,8; 109,3; 111,9; 120,6; 120,8; 122,3; 122,5; 127,6; 137,0; 141,4; 155,7.

**m/z (EI):** 270 ( $M^+$ ); 224; 197; 181; 168; 154.

**IR  $\nu_{\max}$ :** 3320; 1683; 1525; 1245, 1041, 742.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $C_{16}H_{18}N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 271,1441 izmereno 271,1432.

### 9,10-Dihidro-8*H*-azepino-[1,2-*a*]indol-10-ol (2.87)



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu *t*-BuOK. Polazeći od jedinjenja **2.84** (0,047 g, 0,24 mmol), *t*-BuOK (0,12 g, 0,11 mmol) u DMSO (7 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni(SiO<sub>2</sub>, eluent: 8/2 v/v petroletar/etar) proizvod **2.87** (0,046 g, 98 %) je izolovan kao žuta amorfna supstanca.

**t.t.**=98-99 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ =1,98 (d, 1H, OH, *J*=5 Hz); 2,13-2,19 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>); 2,26-2,32 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>); 2,41-2,48 (m, 1H, C(8)H<sub>2</sub>); 2,63-2,71 (m, 1H, C(8)-H<sub>2</sub>); 5,12 (m, 1H, C(10)H); 5,21 (dt, 1H, *J*=10 Hz, *J*=5 Hz, C(7)H); 6,53 (s, 1H, ArH); 6,99 (dt, 1H, *J*=10 Hz, *J*=2 Hz, C(6)H); 7,12-7,16 (m, 1H, ArH); 7,21-7,25 (m, 1H, ArH); 7,37 (d, 1H, *J*=8 Hz, ArH); 7,55-7,57 (m, 1H, ArH).

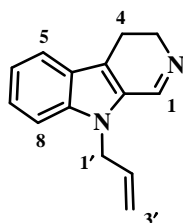
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ =24,2; 32,1; 67,8; 102,3; 109,4; 112,0; 120,7; 122,0; 122,4; 127,5; 137,1; 143,3.

**m/z (EI):** 199 ( $M^+$ ); 181; 167; 152; 140; 127.

**IR  $\nu_{\max}$ :** 3274; 1670; 1459; 1343; 1292; 1040; 733.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $C_{13}H_{13}NO$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 200,1069, izmereno 200,1065.

### 9-Alil-4,9-dihidro-3*H*- $\beta$ -karbolin (2.88)<sup>205</sup>



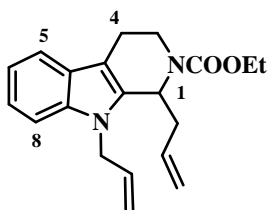
Suspenziji natrijum-hidrida (60 % u mineralnom ulju, 0,04 g, 1 mmol) u anhidrovanom DMF-u (1 mL) doda se rastvor 3,4-dihidro- $\beta$ -karbolina (0,1 g, 0,59 mmol) u DMF-u (0,5 mL), uz mešanje u atmosferi azota na -10 °C. Reakciona smesa se meša na istoj temperaturi u toku 1 h. Nakon toga se ohladi na -60 °C i doda rastvor alil-bromida (0,07 g, 0,05 mmol) u DMF-u (0,5 mL). Dobijena smesa se meša još 2 h na -60 °C. Potom se doda metanol (0,1 mL), H<sub>2</sub>O (0,1 mL) i zasićen rastvor natrijum-hlorida (6 mL). Rastvor se ekstrahuje metilen-hloridom (3 x 15 mL). Kombinovani organski slojevi se isperu vodom (10 mL) i osuše anhidrovanim natrijum-sulfatom. Rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: etar zasićen amonijakom) pri čemu je proizvod **2.88** (0,05 g, 40 %) izolovan kao bezbojna kristalna supstanca.

t.t.=125-127 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =2,89 (t, 2H,  $J$ =9 Hz, C(3)H<sub>2</sub>); 3,91 (dd, 2H,  $J$ =9 Hz,  $J$ =2 Hz, C(4)H<sub>2</sub>); 4,83 (dt, 2H,  $J$ =5 Hz,  $J$ =2 Hz, C(1')H<sub>2</sub>); 4,99 (dq, 1H,  $J$ =17 Hz,  $J$ =1 Hz, C(3')H<sub>2</sub>); 5,18 (dq, 1H,  $J$ =11 Hz,  $J$ =1 Hz, C(3')H<sub>2</sub>); 5,94-6,01 (m, 1H, C(2')H); 7,12-7,16 (m, 1H, ArH); 7,29-7,30 (m, 2H, ArH); 7,59 (d, 1H,  $J$ =8 Hz, ArH); 8,44 (t, 1H,  $J$ =3 Hz, C(1)H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =19,1; 45,5; 48,5; 110,2; 115,9; 117,0; 120,1; 120,2; 124,3; 124,9; 129,0; 133,1; 137,3; 150,2.

#### Etil-1,9-dialil-1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -karbolin karboksilat (**2.89**)<sup>192</sup>



Rastvoru jedinjenja **2.88** (0,08 g, 0,36 mmol) i THF-a (2 mL) doda se etil-hlorformijat (0,08g, 0,07 mL, 0,4 mmol) uz mešanje u atmosferi azota na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi u toku 40 minuta. Nakon toga doda se indijum (0,09 g, 0,72 mmol) i alil-bromid (0,124 g, 0,09 mL, 1 mmol) i nastavi sa mešanjem na sobnoj temperaturi u toku 2 h. Nakon toga rastvarač se ukloni pod sniženim pritiskom a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 8/2 v/v petroletar/etar) pri čemu je proizvod **2.89** (0,09 g, 81 %) izolovan kao bezbojno ulje.



**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (rotameri)=1,26 (t, 3H,  $J=7$ Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,29 (t, 3H, CH<sub>3</sub>  $J=7$  Hz); 2,49-2,56 (m, 2H); 2,64-2,68 (m, 2H); 2,72-2,77 (m, 2H); 2,82-2,95 (m, 2H), 3,24-3,52 (m, 2H); 4,14-4,26 (m, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,34 (dd, 1H,  $J=14$  Hz  $J=6$  Hz); 4,56 (dd, 1H,  $J=14$  Hz  $J=6$  Hz); 4,63-4,74 (m, 4H); 4,94 (t, 2H,  $J=16$  Hz); 5,06-5,19 (m, 6H); 5,31 (dd, 1H,  $J=9$  Hz  $J=5$  Hz); 5,54 (dd, 1H,  $J=10$  Hz  $J=3$  Hz); 5,80-5,98 (m, 4H); 7,08-7,11 (m, 2H); 7,16-7,19 (m, 2H); 7,23-7,25 (m, 2H); 7,46-7,50 (m, 2H).

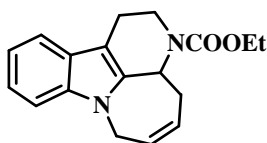
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (rotameri)=14,6 (2 C); 20,9; 21,3; 37,4; 37,9; 38,8; 38,9; 45,9; 46,0; 50,0; 50,3; 62,0; 62,2; 107,6; 108,3; 109,6; 109,8; 116,8; 116,9; 117,4; 117,7; 118,1; 118,3; 119,3; 119,5; 121,5; 121,7; 126,7; 133,0; 133,1; 133,9; 134,2; 134,5; 134,9; 136,9; 155,9; 156,3.

**m/z (EI):** 324 (M<sup>+</sup>); 283; 255; 211; 169.

**IR  $\nu_{\max}$ :** 2914; 1697; 1465; 1232; 920; 743.

**HRMS (ESI):** izračunato za C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 325,1910, izmereno 325,1900.

### 2-Karbetoksi-1,9-(2-butendiil)-1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -karbolin (2.90)



Rastvoru jedinjenja **2.89** (0,04 g, 0,14 mmol) u suvom metilen-hloridu (2 mL) uz mešanje u atmosferi azota doda se Grubbs-ov katalizator II generacije (0,004 g, 0,005 mmol). Reakciona smesa se refluktuje 30 minuta. Nakon toga rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 7/3 v/v petroletar/etar) pri čemu je proizvod **2.90** (0,04 g, 98 %) izolovan kao bezbojno ulje.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (rotameri)=1,31 (t, 3H,  $J=7$  Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,59-2,77 (m, 2H); 2,77-2,83 (m, 2H); 3,13-3,18 (m, 1H); 4,21-4,22 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,39-4,64 (m, 2H); 4,77-4,80 (m, 1H); 5,47-5,63 (m, 1H); 5,82-5,84 (m, 2H); 7,09 (t, 1H, ArH,  $J=8$  Hz); 7,19 (t, 1H,  $J=8$  Hz, ArH); 7,27 (d, 1H,  $J=8$  Hz, ArH); 7,50 (d, 1H,  $J=6$  Hz, ArH).

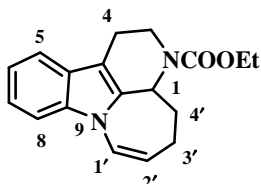
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (rotameri)=14,6; 4,7; 14,8; 17,3; 17,5; 20,8; 21,2; 21,5; 23,8; 33,3; 33,9; 38,4; 38,7; 40,8; 42,0; 49,3; 49,4; 61,6; 108,6; 118,2; 118,3; 119,0; 119,1; 121,2; 121,3; 123,5; 123,6; 126,0; 128,4; 128,5; 136,2; 136,5; 155,4.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 3351; 2917; 1696; 1466; 1238; 1109; 738.

**m/z (EI)**: 296 ( $M^+$ ); 267; 242; 214; 194; 169.

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $C_{18}H_{20}N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 297,1597, izmereno 297,1582.

**2-Karbetoksi-1,9-(1-butendiil)-1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -karbolin (2.91)**



Ovo jedinjenje je dobijeno po opštem postupku za migraciju dvostruke veze u prisustvu *t*-BuOK i natrijum-hidrida. Polazeći od jedinjenja **2.90** (0,03 g, 0,1 mmol), *t*-BuOK (0,05 g, 0,47 mmol) u DMSO-u (3 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 7/3 v/v petroletar/etar), proizvod **2.91** (0,014 g, 45 %) je izolovan kao bezbojno ulje.

Polazeći od jedinjenja **2.90** (0,03 g, 0,1 mmol), natrijum-hidrida (0,019 g, 0,47 mmol) u DMSO-u (3 mL), nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO<sub>2</sub>, eluent: 7/3 v/v petroletar/etar), proizvod **2.91** (0,023 g, 75 %) je izolovan kao bezbojno ulje.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ =1,31 (t, 3H, *J*=7 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,11-2,18 (m, 2H, C(4')H<sub>2</sub>); 2,48-2,49 (m, 2H, C(3')H<sub>2</sub>); 2,74-2,83 (m, 2H, C(4)H<sub>2</sub>); 3,04-3,09 (m, 1H, C(3)H<sub>2</sub>); 4,22 (q, 2H, *J*=7 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,47-4,55 (m, 1H, C(3)H<sub>2</sub>); 5,07-5,17 (m, 1H, C(1)H); 5,19 (dt, 1H, *J*=10 Hz, *J*=5 Hz, C(2')H); 6,96 (dt, 1H, *J*=10 Hz, *J*=2 Hz, C(1')H); 7,13-7,16 (m, 1H, ArH); 7,22 (td, 1H, *J*=7 Hz, *J*=1 Hz ArH); 7,35 (d, 1H, *J*=8 Hz, ArH); 7,49 (d, 1H, *J*=8 Hz ArH).

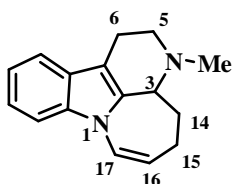
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ =14,7; 21,7; 26,7; 31,9; 39,1; 52,3; 61,5; 109,2; 111,6; 118,2; 120,3; 121,7; 122,0; 126,8; 135,9; 155,5.

**m/z (EI)**: 296 ( $M^+$ ); 267; 223; 194; 167.

**IR**  $\nu_{\max}$ : 2924; 1697; 1442; 1231; 739.

**HRMS (ESI)**: izračunato za  $C_{18}H_{20}N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 297,1597, izmereno 297,1586.

**(±)-Debromarborescudin B (2.52)**<sup>194</sup>



Suspenziji  $\text{LiAlH}_4$  (0,014 g, 0,37 mmol) u suvom THF-u (2 mL) uz mešanje u atmosferi azota, doda se rastvor jedinjenja **2.88a** (0,02 g, 0,07 mmol) u THF-u (1 mL). Reakciona smesa se refluktuje u toku 3 h. Nakon hlađenja do sobne temperature, višak  $\text{LiAlH}_4$  se ukloni dodatkom vode (0,1 mL) i 15 % NaOH (0,02 mL). Reakciona smesa se profiltrira, a ostatak ekstrahuje etrom (3 x 15 mL). Kombinovani organski slojevi se osuše anhidrovanim natrijum-sulfatom. Sušilo se odstrani filtracijom, a rastvarač upari pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem hromatografijom na koloni ( $\text{SiO}_2$ , eluent: etar zasićen 25 % amonijakom) proizvod **2.52** (0,014 g, 80 %) je izolovan kao bezbojna amorfnna supstanca.

**t.t.**=97-102 °C

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ =1,85-1,92 (m, 1H, C(14) $\text{H}_2$ ); 2,33-2,38 (m, 1H, C(14) $\text{H}_2$ ); 2,40-2,45 (m, 1H, C(15) $\text{H}_2$ ); 2,51-2,57 (m, 4H,  $\text{NCH}_3$ , C(15) $\text{H}_2$ ); 2,69-2,75 (m, 2H, C(5) $\text{H}_2$ , C(6) $\text{H}_2$ ); 2,90-2,97 (m, 1H, C(6) $\text{H}_2$ ); 3,14 (ddd, 1H,  $J=11$  Hz,  $J=5$  Hz,  $J=2$  Hz, C(5) $\text{H}_2$ ); 3,41 (brd, 1H,  $J=11$  Hz, C(3)H); 5,04-5,08 (m, 1H, C(16)H); 6,93 (dt, 1H,  $J=10$  Hz,  $J=2$  Hz, C(17)H); 7,11-7,15 (m, 1H, ArH); 7,18-7,21 (m, 1H, ArH); 7,33 (d, 1H,  $J=8$  Hz, ArH,); 7,47 (d, 1H,  $J=8$  Hz, ArH,).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ =20,7; 28,0; 30,0; 42,5; 52,9; 62,6; 109,1; 109,3; 110,0; 118,2; 120,1; 121,8; 122,0; 127,0; 136,2; 137,3.

**m/z (EI):** 238 ( $\text{M}^+$ ), 223; 209; 195; 180, 167.

**IR  $\nu_{\text{max}}$ :** 2924; 2785; 1673; 1438; 740.

**HRMS (ESI):** izračunato za  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 239,1542 izmereno 239,1531.

## 4. ZAKLJUČAK

Cilj ove doktorske disertacije bio je razvoj sintetičke metodologije za dobijanje funkcionalizovanih bicikličnih ketona čijom daljom transformacijom bi bilo moguće sintetisati prirodne proizvode korialstonidin **2.3** i korialstonin **2.4** koji pokazuju antimalarijsko dejstvo. Planirana sinteza ketona može se ostvariti intramolekulskom Heck-ovom reakcijom vinil-halogenida i alil-alkoholne grupe polifunkcionalizovanog ciklopentenskog derivata (**2.1**). Osnovni problem ove studije bio je kontrola regioselektivnosti u ciklizacionom koraku. Kako bi dobili bolji uvid u faktore koji kontrolišu regioselektivnost intramolekulskog Heck-ovog procesa, studija je u prvoj fazi izvedena na model sistemu.

Studijom intramolekulske Heck-ove reakcije na model sistemu **2.16** i **2.18**, proučavani su faktori koji kontrolišu ciklizacioni proces i selektivno dobijanje regioizomernih proizvoda. Pri tome je utvrđeno da:

**1.** priroda kiseoničnog fragmenta vezanog za ciklopentenov prsten utiče na regioselektivnost procesa u Heck-ovoj reakciji:

a. u -OTBDMS prekursoru (**2.16**) dolazi do stvaranja nove C-C veze sa  $\beta$ -C-atomom alil-alkoholne funkcionalnosti (*egzo*-ciklizacija);

b. u -OH prekursoru (**2.18**) Heck-ovom reakcijom dolazi do stvaranja nove C-C veze sa  $\gamma$ -C-atomom alil-alkoholne funkcionalnosti (*endo*-ciklizacija). Ova ciklizacija vodi nastanku ketona, azabiciklo[4.2.1]nonana (**2.19**);

**2.** stereohemija grupa koje su vezane za ciklopentenov prsten a to su amidna i alkoholna u jedinjenju **2.18** ima uticaja na raspodelu proizvoda u Heck-ovoj ciklizaciji;

**3.** u prelaznom stanju koje vodi *endo*-proizvodu ciklizacije alkoholna grupa u prekursoru **2.18** je vezana vodoničnom vezom za acetatni ligand na paladijumu (TS1, **slika 2.4**), u odnosu na prelazno stanje koje vodi *egzo*-proizvodu (TS2, **slika 2.4**).

**4.** predloženi sintetički pristup je moguće koristiti u cilju dobijanja bicikličnog ketona **2.19** čija struktura predstavlja osnovu skeleta pomenutih prirodnih proizvoda.

Razvijena sintetička metodologija na model sistemu primenjena je u sintezi bicikličnog skeleta korialstonidina **2.3** i korialstonina **2.4**. Njenom primenom ostvarena je sinteza ovog intermedijera tj. bicikličnog ketona **2.2**, koji ima azabiciklo[3.2.1]oktanski skelet.

Studija paladijumom katalizovane ciklizacije je najpre izvedena na alil-alkoholnom derivatu **2.1**. Dobijena su tri proizvoda kao rezultat *endo*-ciklizacije što ukazuje na kompleksnost

procesa. Ovom ciklizacijom biciklični keton **2.2** nije dobijen što je u skladu sa predloženom *cis*-stereochemijom prekursora **2.1**. Proizvod **2.37** je dobijen kao rezultat *sin*-eliminacije PdOH. Intramolekulskom karbopaladacijom tj. 3-*egzo* ciklizacijom intermedijera **2.1a** (shema **2.28**) a potom eliminacijom paladijum-hidrida nastaje **2.39** kao glavni proizvod. Cikloreversnim procesom iz ciklopropanskog intermedijera **2.1b**, dobijen je **2.38**, shema **2.28**. Alternativnim sintetičkim postupkom koji je zasnovan na primeni konjugovanog ketona **2.30** a dobijen je direktno iz alilnog alkohola **2.1**, reduktivnom Heck-ovom reakcijom uspešno je sintetisan biciklični keton **2.2**, ključni intermedijer u sintezi prirodnih proizvoda. Pored bicikličnog ketona **2.2** dobijeni su i sporedni proizvodi: **2.44** kao rezultat reduktivnog dehalogenovanja i alkohol **2.45** koji je nastao nukleofilnom adicijom vinil-paladijum intermedijera na keto-grupu.

Sintezom bicikličnog ketona **2.2** omogućena je potencijalna sinteza antimalarijskih prirodnih proizvoda, ali zahvaljujući primenjenoj sintetičkoj strategiji i širem spektru derivata.

Drugi deo istraživanja obuhvata razvoj metodologije u sintezi policikličnih derivata indola koji poseduju *N*-vinilnu funkcionalnost. U okviru ovog dela teze proučavane su reakcije za uvođenje vinilne-grupe na azotov atom indola kao i mogućnost anelacije dobijenih derivata reakcijom RCM. Kako literaturne procedure za uvođenje jednostavne *N*-vinil grupe zahtevaju prisustvo baze ili visoku temperaturu, sinteza *N*-vinil derivata indola ostvarena je dvostepenom procedurom *N*-alilovanje/migracija dvostruke veze. Migracija dvostruke veze iz *N*-alilnog u *N*-vinilni položaj izvedena je u prisustvu *t*-BuOK-a ili NaH-a pod blagim reakcionim uslovima na sobnoj temperaturi. Dobijeni *N*-vinil indolni derivati sintetisani su u odličnom prinosu, najčešće kao smesa *Z/E* izomera. Migracija dvostruke veze izvršena je i na heterocikličnim *N*-alilnim derivatima: **2.64**, **2.67** i **2.71** a dobijeni proizvodi su izolovani sa različitom *Z/E* selektivnošću (**2.65**, **2.68** i **2.72**). Na kompleksnijim indolnim derivatima primenjeni reakcioni uslovi tolerišu prisustvo različitih funkcionalnih grupa: amidne, karbamatne, aril-jodidne kao i alkoholne. Reakcijom migracije dvostruke veze na bis-alilnim indolima, dobijen je *N*-vinil indolni derivat (**2.75** i **2.77**, kao smesa *Z/E* izomera) sa odličnom hemoselektivnošću.

Anelacije kompleksnih indolnih derivata proučavane su na bis-alilnim sistemima **2.74**, **2.76** i **2.83**. Tandem reakcijom izomerizacija-RCM dobijeni su proizvodi sa *N*-vinilnom grupom unutar šestočlanog prstena (**2.78** i **2.79**). Iz istog polaznog materijala primenom sekvence RCM-izomerizacija sintetisani su derivati sa jednim ugljenikom više u kojima je *N*-vinilna grupa deo sedmočlanog prstena (**2.85**, **2.86** i **2.87**).

Opisana metodologija primenjena je u sintezi ( $\pm$ )-debromarborescidina B **2.52**. Sinteza počinje alilovanjem 3,4-dihidro-  $\beta$ -karbolina na *N*(9) (**2.88**). Kvaternizacija iminskog azota *N*(2) je ostvarena prevođenjem u karbamatni derivat i alilovanjem u prisustvu indijuma dobijen je bis-alilni derivat **2.89**. Primenom sekvence RCM/izomerizacija i redukcijom karbamatne grupe dobijen je ( $\pm$ )-debromarborescidin B **2.52**.

## 5. CONCLUSION

The aim of this doctoral thesis was the development of synthetic methodologies for the preparation of functionalized bicyclo ketones whose further transformation would enable the synthesis of natural products corialstonidine **2.3** and corialstonine **2.4** with antimalarial properties. Proposed synthesis of ketones would be achieved by an intramolecular Heck reaction of a vinyl halogenide and an allyl alcohol moiety of an appropriate polyfunctionalised cyclopentene derivative. (**2.1**). The main problem of this study was the control of regioselectivity of the cyclisation step. To get a better insight into the factors which control regioselectivity of this intramolecular Heck process, the first phase of the study was performed on a model system.

The study of the intramolecular Heck reaction on the model system of **2.16** and **2.18**, was used to explore the factors which control the process and the selective preparation of regioisomeric products.

At the time it was established that:

1. the nature of the cyclopentene ring substituents: ether (**2.16**) or alcohol (**2.18**) affects the regioselectivity of Heck reactions:

a. a new C-C bond with C (3) atom of the cyclopentene ring is formed in the -OTBDMS precursor (**2.16**) (*exo* cyclization);

b. Heck's reaction of the allyl alcohol in the precursor **2.18** leads to the formation of a new C-C bond with the C (4) atom of the cyclopentene ring (*endo* cyclization) via the enol intermediate. This cyclization leads to the creation of the bicyclic system aza bicyclo[4.2.1]nonane;

2. stereochemistry of cyclopentene ring substituents (amide and alcohol moiety in compound **2.18**) has an impact on the distribution of products in the Heck cyclization;

3. Transition state that leads to the *endo* cyclization product (TS1, **Figure 2.4**) is stabilized by hydrogen bonding of the alcoholic group in the precursor **2.18** to the acetate ligand on the palladium, relative to the transition state that leads to the *exo* product (TS2, **Figure 2.4**)

4. The proposed synthetic approach can be used to obtain a bicyclic ketone **2.19** which is the basis of the skeleton of the above mentioned natural products.

The synthetic methodology developed on the model system was applied to the synthesis of bicyclic skeleton natural products corialstonidine **2.3** and corialstonine **2.4**. This intermediate,

the bicyclic ketone **2.2**, possessing the aza bicyclo[3.2.1]octane skeleton was successfully obtained.

The study of palladium-catalyzed cyclization was first performed on the allyl alcohol derivative **2.1**. Three products were obtained as a result of the *endo* cyclization, indicating the complexity of the process. Bicyclic ketone **2.2** was not obtained which is in agreement with the proposed *cis* stereochemistry of the precursor **2.1**. The product **2.37** was obtained as the result of *syn* elimination of PdOH. Intramolecular carbopalladation, i.e. 3-exo cyclization of an intermediate **2.1a** (scheme 2.28), and the following palladium hydride elimination resulted in product **2.39**. Cycloreversion process starting from the cyclopropane intermediary **2.1b** resulted in the formation of **2.38** (scheme 2.28). Using an alternative synthetic method, based on the use of the conjugated ketone **2.30**, obtained directly from the allylic alcohol **2.1** in the reductive Heck reaction, a key intermediate for the natural products **2.2** has been successfully synthesized. In addition to the bicyclic ketone **2.2**, some by-products were obtained: **2.44** as a result of reductive dehalogenation and **2.45**, an alcohol formed by nucleophilic addition of the vinyl palladium intermediate to a keto functionality.

Synthesis of the bicyclic ketone **2.2** enabled the potential synthesis of antimalarial natural products, but thanks to the applied synthetic strategy and a wider range of products The applied synthetic methodology provided access to a wider range of products.

In the second part of this research, a synthetic approach to polycyclic indole derivatives with the *N*-vinyl group was developed. In this part of the thesis, methods for introducing vinyl groups on the nitrogen atom of the indole ring were studied, as well as the possibility of annelating the obtained derivatives using RCM. As the literature procedures for the introduction of simple *N*-vinyl groups require the presence of a base or high temperature, the synthesis of *N*-vinyl indole derivative was achieved through a two-stage transformation involving *N*-allylation and the migration of the double bond. The migration of the double bond from *N*-allyl/*N*-vinyl position was performed in the presence of *t*-BuOK and / or NaH under mild conditions at room temperature. The resultant *N*-vinyl indole derivatives were synthesized in relatively good to excellent yield, usually as a mixture of *Z* / *E* isomers. The migration of the double bond was also carried out on the heterocyclic *N*-allyl compounds: **2.64**, **2.65** and **2.67** and the obtained products were isolated with different *Z* / *E* selectivity (**2.65**, **2.68** and **2.72**). Reaction conditions used for the more complex bis allylic indole derivatives tolerate the presence of different functional



groups: amide, carbamate, aryl iodide and alcohol. Bisallylated indole derivatives were isomerised highly chemoselectively (**2.75** and **2.77**, as a mixture of *Z* / *E* isomers).

Annelations of more complex bis allylic indole derivatives were studied on bis allyl systems **2.74**, **2.76** and **2.83**. Tandem reaction of isomerisation-RCM yielded products with the *N*-vinyl group within the six-membered ring (**2.78** and **2.79**). Derivatives with one carbon more in which the *N*-vinyl group is part of the seven-membered ring (**2.85**, **2.86** and **2.87**) were synthesised from the same starting materials using the RCM-isomerization sequence.

The described methodology was applied to the synthesis of ( $\pm$ ) debromoarborescidine B (**2.51b**). The synthesis starts by allylating the 3,4-dihydro- $\beta$ -carboline at the *N*(9) (**2.91**). Quaternisation of the imine functionality, performed by obtaining the carbamate derivative, followed by In-promoted allylation furnished diallylated compound **2.89**. Applying the sequence of RCM/isomerisation and reduction of the carbamate group resulted in ( $\pm$ )-debromoarborescidin B **2.51b**.

## 6. LITERATURA

- (1) Oestreich, M. *Mizoroki-Heck Reaction - Krisostomus*; John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
- (2) Heck, R. F. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 1982; p 345.
- (3) Link, J. T. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2002; Vol. 60, pp 157–534.
- (4) Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (8), 1290.
- (5) Jutand, A. In *The Mizoroki–Heck Reaction*; Oestreich, M., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd, 2009; pp 1–50.
- (6) Mark Lautens; Yuan-Qing Fang. *Org. Lett.* **2003**, *5* (20), 3679.
- (7) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28* (1), 2.
- (8) Daves, G. D.; Hallberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89* (7), 1433.
- (9) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, No. 18, 734.
- (10) Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (13-15), 1533.
- (11) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 2945.
- (12) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (12), 2843.
- (13) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (16), 1723.
- (14) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14* (4), 95.
- (15) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Ferola, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (7), 2596.
- (16) Bienayme, H.; Yezeguelian, C. *Tetrahedron* **1994**, *50* (11), 3389.
- (17) Mo, J.; Xu, L.; Ruan, J.; Liu, S.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2006**, No. 34, 3591.
- (18) Pei, W.; Mo, J.; Xiao, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (15), 3546.
- (19) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (20), 5526.
- (20) Melpolder, J. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (2), 265.
- (21) Chalk, A. J.; Magennis, S. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (2), 273.
- (22) Didier, V.; Belkacem, N. *J. Chem. Res. S* **2000**, No. 9, 429.
- (23) Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Kim, T.-H.; Pyun, S.-J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (8), 2604.
- (24) Tamaru, Y.; Yamada, Y.; Yoshida, Z. *Tetrahedron* **1979**, *35* (3), 329.
- (25) Aslam, M.; Elango, V.; Davenport, K. G. *Synthesis* **1989**, 1989 (11), 869.
- (26) Beller, M.; Zapf, A. *Synlett* **1998**, 1998 (7), 792.
- (27) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Spinelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003 (8), 1382.
- (28) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (19), 2121.
- (29) Jeffery, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, No. 19, 1287.
- (30) Zhao, H.; Cai, M.-Z.; Hu, R.-H.; Song, C.-S. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (23), 3665.
- (31) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Yang, H. *Tetrahedron* **1994**, *50* (2), 305.
- (32) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (7), 1133.
- (33) Brandt, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14* (21), 5594.
- (34) Bernocchi, E.; Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (21), 3073.
- (35) Karabelas, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (21), 4909.
- (36) Schmidt, B.; Hölter, F.; Kelling, A.; Schilde, U. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (9), 3357.
- (37) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (13), 3558.
- (38) Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (21), 7235.
- (39) Albano, V. G.; Castellari, C.; Cucciolito, M. E.; Panunzi, A.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1990**, *9* (4), 1269.
- (40) Larhed, M.; Andersson, C.-M.; Hallberg, A. *Tetrahedron* **1994**, *50* (2), 285.

- (41) Kang, S.-K.; Jung, K.-Y.; Park, C.-H.; Namkoong, E.-Y.; Kim, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (35), 6287.
- (42) Amatore, C.; Godin, B.; Jutand, A.; Lemaître, F. *Chem. – Eur. J.* **2007**, 13 (7), 2002.
- (43) Amatore, C.; Godin, B.; Jutand, A.; Lemaître, F. *Organometallics* **2007**, 26 (7), 1757.
- (44) Gaudin, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (43), 6113.
- (45) Shi, L.; Narula, C. K.; Mak, K. T.; Kao, L.; Xu, Y.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1983**, 48 (22), 3894.
- (46) Tenaglia, A.; Karl, F. *Synlett* **1996**, 1996 (04), 327.
- (47) Sengupta, S.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (9), 1515.
- (48) Ma, S.; Ni, B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (23), 8280.
- (49) Tsuji, J. In *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley & Sons, Ltd, 2004; pp 27–103.
- (50) Bremer, M.; Lietzau, L. *New J. Chem.* **2005**, 29 (1), 72.
- (51) Nájera, C.; Gil-Moltó, J.; Karlström, S.; Falvello, L. R. *Org. Lett.* **2003**, 5 (9), 1451.
- (52) Lai, Y.-C.; Chen, H.-Y.; Hung, W.-C.; Lin, C.-C.; Hong, F.-E. *Tetrahedron* **2005**, 61 (40), 9484.
- (53) Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35 (9), 717.
- (54) Dyker, G.; Grundt, P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999 (1), 323.
- (55) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (20), 4738.
- (56) Ohrai, K.; Kondo, K.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (26), 11737.
- (57) Kelly, S. A.; Foricher, Y.; Mann, J.; Bentley, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1 (16), 2865.
- (58) Lucey, C.; Kelly, S. A.; Mann, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5 (2), 301.
- (59) Tsukano, C.; Zhao, L.; Takemoto, Y.; Hiramata, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010 (22), 4198.
- (60) Ripa, L.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (3), 595.
- (61) Ding, R.; Fu, J.-G.; Xu, G.-Q.; Sun, B.-F.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (1), 240.
- (62) King, A. O.; Corley, E. G.; Anderson, R. K.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Xiang, Y. B.; Belley, M.; Leblanc, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (14), 3731.
- (63) Larsen, R. D.; Corley, E. G.; King, A. O.; Carroll, J. D.; Davis, P.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Labelle, M.; Gauthier, J. Y.; Xiang, Y. B.; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (10), 3398.
- (64) Kaufman, T. S.; Rúveda, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (6), 854.
- (65) Tringali, C. *Bioactive Compounds from Natural Sources: Isolation, Characterization and Biological Properties*; CRC Press, 2001.
- (66) Wright, C. W.; Allen, D.; Phillipson, J. D.; Kirby, G. C.; Warhurst, D. C.; Massiot, G.; Le Men-Olivier, L. *J. Ethnopharmacol.* **1993**, 40 (1), 41.
- (67) Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Sambri, L. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (10), 6104.
- (68) Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32 (7), 1061.
- (69) He, P.; Lu, Y.; Dong, C.-G.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2007**, 9 (2), 343.
- (70) Liao, Y.-X.; Xing, C.-H.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2012**, 14 (6), 1544.
- (71) He, W.; Huang, J.; Sun, X.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (1), 300.
- (72) Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 (48), 5425.
- (73) Ka Young Lee; Ji Hyeon Gong; Jae Nyoun Kim. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, No. 23, 659.
- (74) Brown, A.; Grigg, R.; Ravishankar, T.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (17), 2753.
- (75) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54 (18), 4413.
- (76) Brussee, J.; Loos, W. T.; Kruse, C. G.; Van Der Gen, A. *Tetrahedron* **1990**, 46 (3), 979.
- (77) Alexander Hill, E.; Boyd, W. A.; Desai, H.; Darki, A.; Bivens, L. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 514 (1–2), 1.

- (78) van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Ghisaidoobe, A. B. T.; Overkleeft, H. S.; Brussee, J.; van der Gen, A. *Tetrahedron* **2004**, *60* (46), 10385.
- (79) Larry R. Krepiski; Karen M. Jensen; Steven M. Heilmann; Jerald K. Rasmussen. *Synthesis* **1986**, 301.
- (80) Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (11), 2748.
- (81) Wu, Y. D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (3), 908.
- (82) *Calculator Plugin, Marvin 15.1.19*; ChemAxon, 2015.
- (83) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648.
- (84) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (18), 3297.
- (85) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (21), 9856.
- (86) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Nath, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (10), 1609.
- (87) Ames, D. E.; Opalko, A. *Tetrahedron* **1984**, *40* (10), 1919.
- (88) Kuroda, T.; Suzuki, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (47), 6915.
- (89) Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, *7* (23), 5207.
- (90) O'Toole, S. E.; Connon, S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (17), 3584.
- (91) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (17), 6190.
- (92) Yu Peng; Wei-Dong Z. Li. *Synlett* **2006**, *8*, 1165.
- (93) Tasic, G.; Randjelovic, J.; Vusurovic, N.; Maslak, V.; Husinec, S.; Savic, V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (18), 2243.
- (94) Zhao, H.; Ariafard, A.; Lin, Z. *Organometallics* **2006**, *25* (4), 812.
- (95) Shea, K. J. *Tetrahedron* **1980**, *36* (12), 1683.
- (96) Maksić, Z. B.; Vianello, R. *ChemPhysChem* **2002**, *3* (8), 696.
- (97) Sang Hwi Lee; In Su Kim; Qing Ri Li; Guang Ri Dong; Lak Shin Jeong; Young Hoon Jung. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (24), 10011.
- (98) Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14* (12), 5605.
- (99) McIver, J. W.; Komornicki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (8), 2625.
- (100) Ranđelović, J. N. Dizajniranje peptidnih i nepeptidnih inhibitora proteinskih interakcija ciklin-zavisne kinaze 9 i ciklina T1 primenom računarskih metoda, Univerzitet u Beogradu: Beograd, 2013.
- (101) Yin, W.; Kabir, M. S.; Wang, Z.; Rallapalli, S. K.; Ma, J.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (10), 3339.
- (102) Sirasani, G.; Andrade, R. B. *Org. Lett.* **2011**, *13* (17), 4736.
- (103) Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Schmidt, S. E.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **1999**, *1* (12), 1893.
- (104) Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (3), 674.
- (105) Thalassitis, A. N.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52* (2), 366.
- (106) Bernd Schmidt; Jolanda Hermanns. *Current Organic Chemistry* **2006**, *10* (12), 1363.
- (107) Ulman, M.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1998**, *17* (12), 2484.
- (108) Fontán, N.; Vaz, B.; Álvarez, R.; Lera, Á. R. de. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (26), 2694.
- (109) Montagu, A.; Pradère, U.; Roy, V.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2011**, *67* (29), 5319.
- (110) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (1), 18.
- (111) Jacquemard, U.; Bénéteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, *60* (44), 10039.
- (112) Wilson, N. S.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (9), 2918.
- (113) Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, *12* (8), 1211.
- (114) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (22), 3579.
- (115) Kitamura, T.; Fukatsu, N.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (23), 8579.
- (116) Pless, J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (17), 2644.
- (117) Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61* (17), 4179.

- (118) Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Solé, D.; Alonso, S. *Tetrahedron* **2012**, *68* (24), 4641.
- (119) Bannasar, M.-L.; Solé, D.; Zulaica, E.; Alonso, S. *Tetrahedron* **2013**, *69* (12), 2534.
- (120) Rutherford, J. L.; Rainka, M. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (51), 15168.
- (121) Solé, D.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (15), 3131.
- (122) Hosokawa, T.; Sugafuji, T.; Yamanaka, T.; Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470* (1–2), 253.
- (123) Owczarczyk, Z.; Lamaty, F.; Vawter, E. J.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (25), 10091.
- (124) Feutren, S.; McAlonan, H.; Montgomery, D.; Stevenson, P. J. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2000**, No. 7, 1129.
- (125) Li, T.-S.; Li, J.-T.; Li, H.-Z. *J. Chromatogr. A* **1995**, *715* (2), 372.
- (126) Tidwell T. T. In *Organic Reaction*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1990; Vol. 30, p 297.
- (127) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2012**, *68* (27–28), 5323.
- (128) Tojo, G.; Fernandez, M. I. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*, 2006 edition.; Springer: New York, NY, 2005.
- (129) Cacchi, S. *Pure & Appl. Chem* **1990**, *62* (4), 713.
- (130) Chen, J.-Q.; Xie, J.-H.; Bao, D.-H.; Liu, S.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14* (11), 2714.
- (131) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Marinovic, N.; Ehmann, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (22), 7102.
- (132) Cavill, G.; Goodrich, B.; Laing, D. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23* (1), 83.
- (133) Conti, F.; Raimondi, L.; Pregaglia, G. F.; Ugo, R. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *70* (1), 107.
- (134) McCrindle, R.; Ferguson, G.; Arsenault, G. J.; McAlees, A. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, No. 10, 571.
- (135) R. McCrindle,; G. Ferguson,; G. J. Arsenault,; A. J. McAlees,; D. K. Stephenson, . **1984**, 360.
- (136) Muzart, J. *J. Mol. Catal. Chem.* **2009**, *308* (1–2), 15.
- (137) Vicente, J.; Abad, J.-A.; López-Peláez, B.; Martínez-Viviente, E. *Organometallics* **2002**, *21* (1), 58.
- (138) Larock, R. C.; Doty, M. J.; Cacchi, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (17), 4579.
- (139) Fernández, I.; Solé, D.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (6), 1592.
- (140) Quan, L. G.; Lamrani, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (19), 4827.
- (141) Solé, D.; Vallverdú, L.; Solans, X.; Font-Bardía, M.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (6), 1587.
- (142) Larock, R. C.; Tian, Q.; Pletnev, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (13), 3238.
- (143) Zhou, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (9), 3551.
- (144) Cherif, A.; Massiot, G.; Le Men-Olivier, L.; Pusset, J.; Labarre, S. *Phytochemistry* **1989**, *28* (2), 667.
- (145) Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Falomir, E. In *Comprehensive Chirality*; Carreira, E. M., Yamamoto, H., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2012; pp 398–440.
- (146) Trost, B. M.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (24), 9372.
- (147) Stork, G.; Kraus, G. A.; Garcia, G. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (23), 3459.
- (148) House, H. O.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (16), 2361.
- (149) Tang, Q.; Sen, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (16), 2249.
- (150) Olofson, R. A.; Cuomo, J.; Bauman, B. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (10), 2073.
- (151) Hale, K. J.; Grabski, M.; Flasz, J. T. *Org. Lett.* **2013**, *15* (2), 370.
- (152) Howard, A. S.; Meerholz, C. A.; Michael, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (15), 1339.
- (153) Arkadiusz Kazimierski; Zbigniew Kaluza; Marek Chmielewski. *ARKIVOC* **2004**, 213.
- (154) Beshore, D. C.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (14), 4148.
- (155) North, M.; Urwin, S. *Tetrahedron* **2014**, *70* (40), 7100.

- (156) McConaghy, J. S.; Bloomfield, J. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33 (9), 3425.
- (157) Caubère, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22 (8), 599.
- (158) Van Beek, G.; Van Der Baan, J. L.; Klumpp, G. W.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron* **1986**, 42 (18), 5111.
- (159) Wu, Y.-J.; Zhu, Y.-Y.; Burnell, D. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (1), 104.
- (160) Ishikura, M.; Abe, T.; Choshi, T.; Hibino, S. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30 (5), 694.
- (161) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (8), 4489.
- (162) England, D. B.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (7), 2792.
- (163) Rolfsen, W.; Bohlin, L.; Yeboah, S.; Geevaratne, M.; Verpoorte, R. *Planta Med.* **1978**, 34 (07), 264.
- (164) Verpoorte, R. *J. Nat. Prod.* **1986**, 49 (1), 1.
- (165) Santos, L. S.; Theoduloz, C.; Pilli, R. A.; Rodriguez, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44 (9), 3810.
- (166) Chbani, M.; Païs, M.; Delauneux, J.-M.; Debitus, C. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56 (1), 99.
- (167) Krompiec, S.; Krompiec, M.; Penczek, R.; Ignasiak, H. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252 (15–17), 1819.
- (168) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34 (3), 259.
- (169) Verma, A. K.; Joshi, M.; Singh, V. P. *Org. Lett.* **2011**, 13 (7), 1630.
- (170) Kabir, M. S.; Lorenz, M.; Namjoshi, O. A.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2010**, 12 (3), 464.
- (171) Liao, Q.; Wang, Y.; Zhang, L.; Xi, C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (16), 6371.
- (172) Trofimov, B. A.; Vasil'tsov, A. M.; Ushakov, I. A.; Ivanov, A. V.; Schmidt, E. Y.; Mikhaleva, A. I.; Protsuk, N. I.; Kobychiev, V. B. *Mendeleev Commun.* **2007**, 17 (5), 296.
- (173) Lebedev, A. Y.; Izmer, V. V.; Kazyl'kin, D. N.; Beletskaya, I. P.; Voskoboynikov, A. Z. *Org. Lett.* **2002**, 4 (4), 623.
- (174) Arisawa, M.; Terada, Y.; Theeraladanon, C.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690 (24–25), 5398.
- (175) van Otterlo, W. A. L.; Morgans, G. L.; Khanye, S. D.; Aderibigbe, B. A. A.; Michael, J. P.; Billing, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (50), 9171.
- (176) Arisawa, M.; Terada, Y.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (24), 4732.
- (177) Lang, R.; Shi, L.; Li, D.; Xia, C.; Li, F. *Org. Lett.* **2012**, 14 (16), 4130.
- (178) Krompiec, S.; Kuźnik, N.; Krompiec, M.; Penczek, R.; Mrzigod, J.; Tórz, A. *J. Mol. Catal. Chem.* **2006**, 253 (1–2), 132.
- (179) Tarasova, O. A.; Nedolya, N. A.; Albanov, A. I.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46 (5), 773.
- (180) Trofimov, B. A.; Tarasova, O. A.; Shemetova, M. A.; Afonin, A. V.; Klyba, L. V.; Baikalova, L. V.; Mikhaleva, A. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39 (3), 408.
- (181) Borza, I.; Bozó, É.; Barta-Szalai, G.; Kiss, C.; Tárkányi, G.; Demeter, Á.; Gáti, T.; Háda, V.; Kolok, S.; Gere, A.; Fodor, L.; Nagy, J.; Galgóczy, K.; Magdó, I.; Ágai, B.; Fetter, J.; Bertha, F.; Keserü, G. M.; Horváth, C.; Farkas, S.; Greiner, I.; Domány, G. *J. Med. Chem.* **2007**, 50 (5), 901.
- (182) Lefranc, J.; Tetlow, D. J.; Donnard, M.; Minassi, A.; Gálvez, E.; Clayden, J. *Org. Lett.* **2011**, 13 (2), 296.
- (183) Price, C. C.; Snyder, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3 (2), 69.
- (184) Pearson, D. E.; Buehler, C. A. *Chem. Rev.* **1974**, 74 (1), 45.
- (185) Kurochkina, N. M.; Baulin, V. E.; Pyatova, E. N.; Ivanova, I. S.; Tsivadze, A. Y. *Russ. J. Coord. Chem.* **2010**, 36 (4), 241.
- (186) Poonia, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96 (4), 1012.
- (187) Guchik, I. V.; Frolov, Y. L.; Shagun, V. A.; Vashchenko, A. V.; Trofimov, B. A. *J. Struct. Chem.* **2004**, 45 (1), 41.

- (188) Johnston, A. J. S.; McLaughlin, M. G.; Reid, J. P.; Cook, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (44), 7662.
- (189) Smith, A. B.; Kürti, L.; Davulcu, A. H.; Cho, Y. S.; Ohmoto, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (13), 4611.
- (190) Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (4), 1270.
- (191) Golantsov, N. E.; Karchava, A. V.; Starikova, Z. A.; Dolgushin, F. M.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41* (10), 1290.
- (192) Lee, S. H.; Park, Y. S.; Nam, M. H.; Yoon, C. M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (15), 2170.
- (193) Bertrand, M.; Poissonnet, G.; Théret-Bettioli, M.-H.; Gaspard, C.; Werner, G. H.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Léonce, S.; Dodd, R. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9* (8), 2155.
- (194) Pouliquen, M.; Blanchet, J.; Paolis, M. D.; Rema Devi, B.; Rouden, J.; Lasne, M.-C.; Maddaluno, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21* (11–12), 1511.
- (195) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (14), 2923.
- (196) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. In *Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)*; Chai, W. L. F. A. L. L., Ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 2009; pp 88–444.
- (197) Myers, A. G.; Zhong, B.; Kung, D. W.; Movassaghi, M.; Lanman, B. A.; Kwon, S. *Org. Lett.* **2000**, *2* (21), 3337.
- (198) Gao, X.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (17), 5517.
- (199) Hayashi, M.; Yoshiga, T.; Nakatani, K.; Ono, K.; Oguni, N. *Tetrahedron* **1994**, *50* (9), 2821.
- (200) Denmark, S. E.; Seierstad, M.; Herbert, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (3), 884.
- (201) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (24), 7549.
- (202) Le Liepvre, M.; Ollivier, J.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (34), 5953.
- (203) Tasic, G.; Simic, M.; Popovic, S.; Husinec, S.; Maslak, V.; Savic, V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (34), 4536.
- (204) Lin, C.-D.; Fang, J.-M. *J. Chin. Chem. Soc.* **1993**, *40* (6), 571.
- (205) González-Gómez, Á.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron* **2009**, *65* (17), 3378.

## **7. BIOGRAFIJA**

Gordana Tasić (rođena Obrenović) rođena je 29.10.1973. godine u Sarajevu. Posle završene škole Hemijske –Tehnološke i prehrambene struke u Beogradu, upisala je Hemijski fakultet 1992. godine. Diplomirala je 1998. godine kod profesora Ž. Čekovića sa srednjom prosečnom ocenom 8,16 u toku studija i ocenom 10 na odbrani diplomskog ispita. Magistarske studije je završila sa srednjom prosečnom ocenom 10 i odbranila tezu 2009. godine kod profesora R. N. Saičića.

Od oktobra 1998. godine zaposlena je na Katedri za organsku hemiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu.



Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Гордана Д.Тасић

број индекса 21/2010

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**“Циклизационе реакције алилних алкохола катализоване паладијумовим комплексима”**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 01.03.2016

Гордана Тасић

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Гордана Д. Тасић

Број индекса 21/2010

Студијски програм доктор хемијских наука

Наслов рада **“Циклизационе реакције алилних алкохола катализоване паладијумовим комплексима”**

Ментори: др Владимир Савић, редовни професор Фармацеутског факултета  
Универзитета у Београду и др Веселин Маслак доцент Хемијског факултета  
Универзитета у Београду

Потписани/а Гордана Д. Тасић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 01. 03. 2016

Гордана Тасић

Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**“Циклизационе реакције алилних алкохола катализоване паладијумовим комплексима”**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 01.03.2016

Гордана Масић