

**UNIVERZITET U BEOGRADU
HEMIJSKI FAKULTET**

Miloš R. Petković

**Reakcije alena i nukleofila katalizovane
paladijumovim kompleksima**

Doktorska disertacija

Beograd, 2014.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF CHEMISTRY**

Miloš R. Petković

**Reactions of allenes and nucleophiles
catalysed by palladium complexes**

Doctoral Dissertation

Beograd, 2014.

Mentori:

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

Dr Marija Baranac-Stojanović, vanredni profesor
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Član komisije:

Dr Veselin Maslak, docent
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Datum odbrane doktorske disertacije: _____

Ova doktorska disertacija urađena je na Katedri za organsku hemiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu i na Hemijskom fakultetu u Beogradu.

Temu rada predložili su mentori dr Vladimir Savić, redovni profesor Farmaceutskog fakulteta u Beogradu i dr Marija Baranac-Stojanović, vanredni profesor Hemijskog fakulteta u Beogradu. Zahvaljujem se mentorima na pomoći tokom izrade i pisanja ove doktorske disertacije, kao i članu komisije dr Veselinu Maslaku na korisnim savetima i sugestijama.

Zahvaljujem se dr Nini Todorović, dr Branki Ivković, dr Bojanu Markoviću, dr Milki Jadranin i Dejanu Vučetiću na pomoći u snimanju NMR (u Centru za hemiju IHTM-a) i tačno-masenih spektara (u Centru za hemiju IHTM-a i na Katedri za farmaceutsku hemiju Farmaceutskog fakulteta). Veliku pomoć u prikupljanju literature pružio mi je Stanimir Popović.

Takođe se zahvaljujem dr Mileni Simić, mr Gordani Tasić, Predragu Jovanoviću i ostalim kolegama sa Katedre za organsku hemiju Farmaceutskog fakulteta, kao i studentima doktorskih i osnovnih studija sa kojima sam sarađivao: Veselinu Nasufoviću, Jeleni Čolović, Neveni Arsenović i Dušanu Ružiću.

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

Autor

Reakcije alena i nukleofila katalizovane paladijumovim kompleksima

Rezime:

U sklopu ove doktorske teze proučavane su transformacije alena u prisustvu paladijumovih kompleksa, a posebno reaktivnost π -alil-paladijumovih intermedijera generisanih iz alena u reakcijama sa heteroatomskim nukleofilima.

Reakcije alena i aril- ili vinil-halogenida u prisustvu paladijumovih kompleksa sa acetatom kao nukleofilnom vrstom omogućava direktan pristup strukturno kompleksnim alilnim acetatima. Alilni acetati predstavljaju korisnu klasu organskih jedinjenja koja se u velikom obimu upotrebljavaju za reakcije alilnih alkilovanja katalizovanih prelaznim metalima. Oni su, takođe, veoma značajni za dobijanje γ -nezasićenih derivata karboksilnih kiselina jer učestvuju u reakcijama 3,3-sigmatropnog premeštanja Claisen-Ireland-ovog tipa, dok hidrolizom mogu dati i sintetski veoma važne alilne alkohole.

Mada su i sami alilni acetati supstrati za paladijumom katalizovane reakcije, razvijeni su uslovi koji omogućavaju sintezu ove klase jedinjenja u dobrim prinosima. Reakcijom nesimetričnih alena sa aril- ili vinil-halogenidima, nastaje π -alil-paladijumov intermedijer, koji u reakciji sa acetatnim anjonom generalno daje smešu regioizomernih acetata koji se mogu razdvojiti. U nekim slučajevima, gde dominira sterna faktor, dobijen je samo jedan regioizomer vezivanjem nukleofila za sterno manje zaštićenu stranu π -alil-paladijumovog intermedijera. Regiohemijski ishod reakcije proučavan je i u intramolekulskim reakcijama, gde je pokazano da uslovi koji se uobičajeno koriste favorizuju nastajanje termodinamički stabilnijeg proizvoda sa endocikličnom dvostrukom vezom.

Proučavanje sinteze alena baznom izomerizacijom alkina kod *N*-propargil aminopiridina dovelo je do razvoja sintetske metodologije za dobijanje imidazo[1,2-*a*]piridinskih derivata. Skelet ovog tipa nalazi se u velikom broju jedinjenja koja pokazuju čitav spektar bioloških aktivnosti, kao i u strukturi nekoliko lekova kao što su

zolpidem (hipnotik) i alpidem (anksiolitik). Razvijena metodologija omogućava nastajanje proizvoda pod baznim uslovima, u dobrim prinosima i u većini slučajeva na sobnoj temperaturi. Pokazano je da na proces ciklizacije utiču i stereoelektronski efekti supstituenata na piridinskom prstenu.

Ključne reči: aleni, π -alilpaladijum, alilni acetati, imidazo[1,2-*a*]piridin, sinteza, izomerizacija, ciklizacija

Naučna oblast: Hemija

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK: 547

Reactions of allenes and nucleophiles catalysed by palladium complexes

Resume:

The aim of this thesis was to investigate reactivity of allenes in the presence of palladium complexes, particularly reactivity of π -allylpalladium intermediates, generated from allenes, and heteroatom nucleophiles.

The reactions of allenes and aryl- or vinyl-halides in the presence of palladium complexes, with acetate as nucleophilic species, provide a direct access to structurally complex allyl acetates. Allyl acetates represent a useful class of organic compounds extensively used in the allylation processes catalysed by a range of transition metals. An additional important methodology, the Claisen–Ireland 3,3-sigmatropic rearrangement, employs allyl acetates or related esters to produce γ -unsaturated carboxylic acids and their derivatives. They can also be a source of synthetically very useful allyl alcohols via hydrolytic processes.

Although the allyl acetate itself is a substrate for palladium-catalysed reactions, conditions allowing the synthesis of this class of compounds were developed furnishing the products in acceptable yields. Nonsymmetrical allenes in reaction with aryl or vinyl halides, via π -allyl-palladium intermediates, generally afforded a separable mixture of regioisomeric acetates. In some cases, where steric factors prevailed, a single regioisomer was obtained via the nucleophilic attack on the π -allylpalladium intermediate from the less sterically hindered side. The regioselectivity issue was also studied in intramolecular reactions. It was shown that conditions usually employed were in favour of the thermodynamically more stable product with the endocyclic double bond.

Attempts to synthesize allenes by the base promoted alkyne isomerization of *N*-propargylated aminopyridines resulted in development of the synthetic methodology for the preparation of imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives. The skeleton of this type is present in a

large number of compounds showing an impressive variety of biological properties. It is also a core structure of several drugs such as zolpidem (hypnotic) and alpidem (anxiolytic). This transformation affords the products under basic conditions in good yields, in most cases at room temperature. The stereoelectronic properties of the substituents on the pyridine ring were shown to influence the cyclization process.

Keywords: allenes, π -allylpalladium, allyl acetates, imidazo[1,2-*a*]pyridine, synthesis, isomerization, cyclization

Academic Expertise: Chemistry

Field of Academic Expertise: Organic chemistry

UDK: 547

Skraćenice

| | |
|-----------|--|
| AAA | asimetrično alilno alkilovanje |
| Ac | acetil |
| AIBN | azo-bis-izobutironitril |
| Ar | aril |
| BBN | 9-borabiciklo[3.3.1]nonan |
| BDDP | 2,4-bis(difenilfosfino)pentan |
| BINAP | 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil |
| Boc | <i>tert</i> -butoksikarbonil |
| Bn | benzil |
| BQ | benzohinon |
| Bu | butil |
| BuLi | butil-litijum |
| Bz | benzoil |
| Cbz | benziloksikarbonil |
| Chiraphos | bis(difenilfosfino)butan |
| Cy | cikloheksil |
| d | dublet |
| dba | dibenzilidenaceton |

| | |
|-------------|--|
| DBU | 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en |
| DCC | dicikloheksilkarbodiimid |
| dd | dublet dubleta |
| DDQ | 2,3-dihlor-5,6-dicijano-1,4-benzohinon |
| DEAD | dietilazo-dikarboksilat |
| DIOP | <i>O</i> -izopropilidene-2,3-dihidroksi-1,4-bis(difenilfosfino) butan |
| DIPEA | <i>N,N</i> -diizopropiletilamin |
| DMAD | dimetil-acetilen-dikarboksilat |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridin |
| DMF | dimetil-formamid |
| DMSO | dimetil-sulfoksid |
| DMSO- d_6 | deuterisani dimetil-sulfoksid |
| dppb | 1,4-bis(difenilfosfino)butan |
| dppe | 1,4-bis(difenilfosfino)etan |
| dppf | 1,4-bis(difenilfosfino)ferocen |
| DYKAT | dinamička kinetička asimetrična transformacija (DYnamic Kinetic Asymmetric Transformation) |
| δ | hemijsko pomeranje |
| Δ | zagrevanje |
| E | elektron-akceptorska grupa |
| e.e. | enantiomerni višak |

| | |
|----------|--|
| EI | elektronska jonizacija |
| ekv | ekvivalent |
| EPHP | 1-etilpiperidin hipofosfit |
| ESI | elektrosprej jonizacija |
| Et | etil |
| Fe(Pc) | gvožđe(II)ftalocijanin |
| GC/MS | gasna hromatografija/masena spektroskopija |
| HMPA | heksametilfosforamid |
| HRMS | maseni spektar visokog razlaganja |
| Hz | herc |
| IR | infracrvena spektroskopija |
| <i>J</i> | konstanta kuplovanja |
| L | ligand |
| LDA | litijum-diizopropilamid |
| m | multiplet |
| Me | metil |
| MeCN | acetonitril |
| MS | molekulska sita |
| Ms | mezil (metansulfonil) |
| NMR | nuklearna magnetna rezonancija |

| | |
|------------------|--|
| NOE | nuklearni Overhauser-ov efekat |
| NOESY | dvodimenzionalna NOE spektroskopija |
| Nu | nukleofil |
| ν | frekvencija |
| Ph | fenil |
| PMB | 4-metoksibenzil |
| PMHS | polimetilhidrosiloksan |
| Pr | propil |
| Py | piridin |
| q | kvartet |
| RCM | metateza alkena uz ciklizaciju (Ring-Closing Metathesis) |
| R _f | faktor zadržavanja u hromatografiji (Retention factor) |
| s | singlet |
| S _N 1 | monomolekulska nukleofilna supstitucija |
| S _N 2 | bimolekulska nukleofilna supstitucija |
| s. t. | sobna temperatura |
| TBAB | tetrabutilamonijum-bromid |
| TBACl | tetrabutilamonijum-hlorid |
| TBAF | tetrabutilamonijum-fluorid |
| TBDMS | <i>tert</i> -butildimetilsilil |

| | |
|-------------|--|
| <i>t</i> Bu | <i>terc</i> -butil |
| Tf | trifluorometansulfonil |
| THP | tetrahidropiraniil |
| THF | tetrahidrofuran |
| TLC | tankoslojna hromatografija |
| TMEDA | tetrametiletildiamin |
| TMS | trimetilsilil |
| Tol | <i>p</i> -metilfenil |
| Troc | 2,2,2,-trihloretoksikarbonil |
| Ts | <i>p</i> -metilfenilsulfonil (tozil) |
| T.t. | tačka topljenja |
| XantPhos | 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksanten |

SADRŽAJ

| | |
|---|-----------|
| 1. OPŠTI DEO | 1 |
| 1.1. Uvod | 1 |
| 1.1.1. π -Alil-paladijumovi kompleksi olefinskih supstrata | 1 |
| 1.1.2. π -Alil-paladijumovi kompleksi alenskih supstrata | 6 |
| 1.1.3. π -Alil-paladijumovi kompleksi konjugovanih diena | 7 |
| 1.1.4. Stereohemijski aspekt..... | 9 |
| 1.2. Reakcije alkohola sa π-alil-Pd kompleksima..... | 14 |
| 1.2.1. Reakcije alkohola sa π -alil-Pd kompleksima iz olefinskih supstrata..... | 14 |
| 1.2.2. Reakcije alkohola sa π -alil-Pd kompleksima iz alenskih supstrata | 18 |
| 1.2.3. Reakcije alkohola sa π -alil-Pd kompleksima iz dienskih supstrata | 25 |
| 1.2.3.1. Reakcije pod ne-oksidativnim uslovima | 26 |
| 1.2.3.2. Reakcije pod oksidativnim uslovima | 26 |
| 1.3. Reakcije fenola sa π-alil-Pd kompleksima..... | 27 |
| 1.3.1. Reakcije fenola sa π -alil-Pd kompleksima iz olefinskih supstrata..... | 28 |
| 1.3.2. Reakcije fenola sa π -alil-Pd kompleksima iz alenskih supstrata..... | 30 |
| 1.3.3. Reakcije fenola sa π -alil-Pd kompleksima iz dienskih supstrata..... | 34 |
| 1.4. Reakcije karboksilatnih nukleofila sa π-alil-Pd kompleksima..... | 34 |
| 1.4.1. Reakcije karboksilatnih nukleofila sa π -alil-Pd kompleksima iz alenskih supstrata | 34 |
| 1.4.2. Reakcije karboksilatnih nukleofila sa π -alil-Pd kompleksima iz dienskih supstrata | 40 |
| 1.4.2.1. Reakcije katalizovane pomoću Pd(0) | 40 |
| 1.4.2.2. Reakcije katalizovane pomoću Pd(II)..... | 42 |
| 1.5. Reakcije kiseoničnih nukleofila sa π-alil-Pd kompleksima u sintezi prirodnih proizvoda.. | 47 |
| 2. NAŠI RADOVI | 55 |
| 2.1. Uvod | 55 |
| 2.2. Reakcije alena sa heteroatomskim nukleofilima..... | 55 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 2.2.1. | Reakcije alena sa karboksilatnim nukleofilima..... | 58 |
| 2.2.1.1. | Reakcije alena i acetatnog nukleofila..... | 60 |
| 2.2.1.2. | Optimizacija uslova reakcije | 64 |
| 2.2.1.3. | Ispitivanje reaktivnosti različitih aromatičnih halogenida | 67 |
| 2.2.1.4. | Proučavanje regioselektivnosti reakcije na alenima koji sadrže azot | 70 |
| 2.2.1.5. | Reakcija alena sa vinilnim halogenidima..... | 75 |
| 2.2.1.6. | Reakcije alena sa drugim karboksilatnim nukleofilima | 77 |
| 2.2.1.7. | Dobijanje alilnih i benzilnih acetata intramolekulskom ciklizacijom | 79 |
| 2.2.1.8. | Reaktivnost alilnih acetata | 86 |
| 2.2.2. | Reakcije alena sa drugim heteroatomskim nukleofilima..... | 89 |
| 2.3. | Sinteza imidazo[1,2-a]piridina..... | 93 |
| 2.3.1. | Optimizacija uslova reakcije | 95 |
| 2.3.2. | Sinteza derivata imidazo[1,2-a]piridina..... | 97 |
| 2.3.3. | Proučavanje uticaja zaštitnih grupa na ciklizaciju..... | 104 |
| 2.3.4. | Proučavanje mehanizma ciklizacije..... | 106 |
| 2.3.5. | Primena reakcije ciklizacije u sintezi drugih heterocikličnih jedinjenja..... | 110 |
| 2.3.6. | Biološka aktivnost derivata imidazo[1,2-a]piridina | 111 |
| 2.4. | Primena reakcija alena sa nukleofilima u sintezi biološki aktivnih jedinjenja | 113 |
| 2.4.1. | Pristup sintezi skeleta pirolizidinskih alkaloida..... | 113 |
| 2.4.2. | Pristup sintezi skeleta cilindricina C | 119 |
| 2.4.2.1. | Sinteza azaspiro jedinjenja..... | 120 |
| 2.4.2.2. | Pristup sintezi cilindricina C Heck-ovom reakcijom | 126 |
| 2.4.2.3. | Pristup sintezi skeleta cilindricina C reakcijama radikalskog tipa | 129 |
| 3. | EKSPERIMENTALNI DEO | 133 |
| 3.1. | Opšti podaci..... | 133 |
| 3.2. | Eksperimentalni postupci i spektralni podaci..... | 133 |
| 4. | ZAKLJUČAK..... | 177 |
| 5. | CONCLUSION..... | 181 |

| | |
|----------------------------|------------|
| 6. LITERATURA | 185 |
| 7. BIOGRAFIJA..... | 198 |

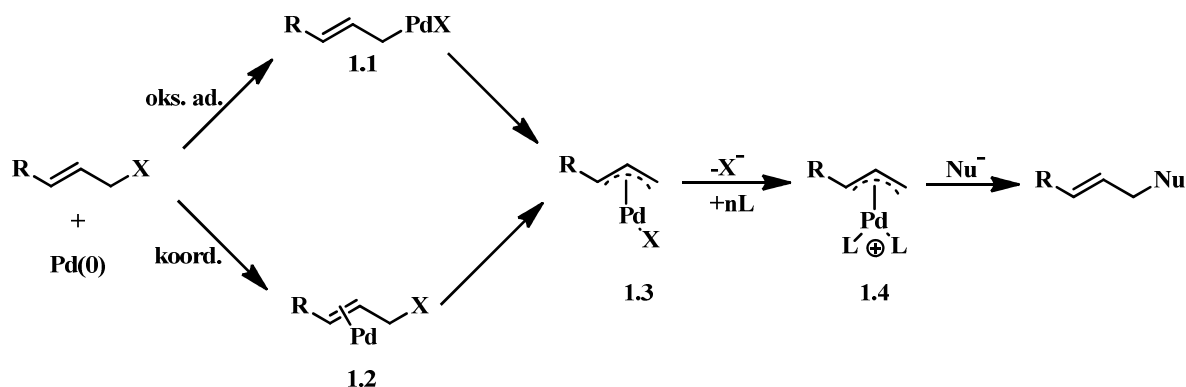
1. OPŠTI DEO

1.1. Uvod

Poslednjih decenija dvadesetog veka razvijene su nove metode za formiranje ugljenik-ugljenik i ugljenik-heteroatom veza, koje su zasnovane na reakcijama katalizovanim prelaznim metalima. Među različitim prelaznim metalima koji se upotrebljavaju za reakcije ovog tipa, paladijum ima možda i najznačajniju ulogu. Reakcije se odigravaju različitim mehanizmima, a neki od njih se zasnivaju na stvaranju π -alil-paladijumovih (π -alil-Pd) kompleksa koji se mogu dobiti iz različitih supstrata kao što su olefini, aleni ili dieni.

1.1.1. π -Alil-paladijumovi kompleksi olefinskih supstrata

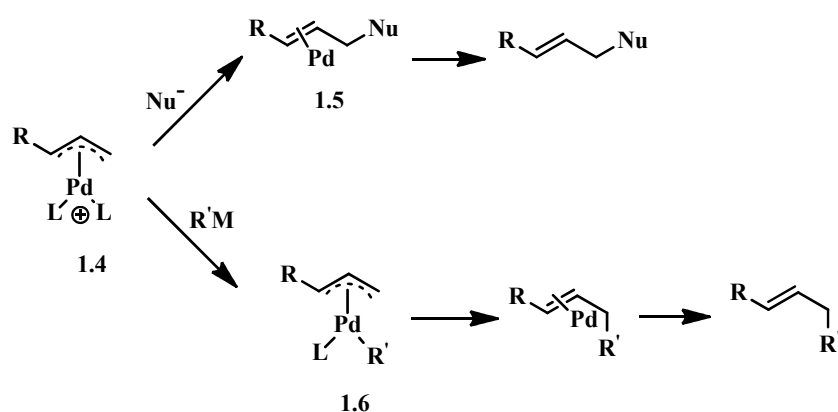
Alilni položaj alkena može biti aktiviran za reakciju sa nukleofilima, nakon konverzije alkena ili odgovarajućeg prekursora u π -alil-Pd kompleks. Ovakvi kompleksi mogu biti napravljeni kako u stehiometrijskoj, tako i u katalitičkoj količini iz alkena koji u alilnom položaju imaju anjonsku odlazeću grupu.¹ Moguća su dva načina za formiranje π -alil-Pd vrste. Oksidativnom adicijom Pd(0) na alilnu C-X vezu dobija se σ -alil-paladijum kompleks **1.1**, koji daljom σ - π izomerizacijom daje π -alil-Pd intermedijer **1.3**. Intermedijer **1.3** se može dobiti i koordinacijom alkena za Pd(0), koju prati S_N1 nukleofilni napad paladijuma na alilni položaj (shema 1.1).²



Shema 1.1

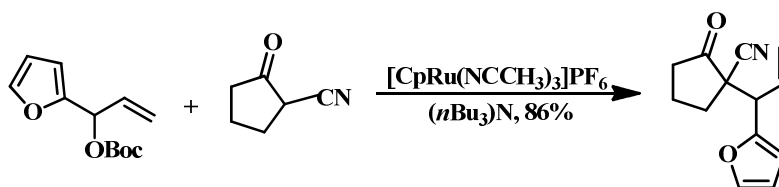
Alilni kompleks **1.3** je često stabilan i može biti izolovan u većini slučajeva. Posledica ove stabilnosti neutralnih π -alil-Pd kompleksa je njihova relativna inertnost prema nukleofilima.³ Međutim, zamenom anjonskog liganda nekim neutralnim, najčešće fosfinskim ligandom, dolazi do formiranja katjonskog kompleksa **1.4** koji reaguje sa različitim nukleofilima.⁴

Heteronukleofili (alkoholi, amini) i „meki“ karbanjoni (enolatni anjon) reaguju sa π -alil-Pd kompleksom **1.4**, pri čemu nastaje kompleks **1.5** (shema 1.2). Pd(0) disosuje iz alkenkog kompleksa **1.5**, uz formiranje supstitucionog proizvoda i koordinaciju paladijuma za drugi molekul supstrata, čime počinje novi katalitički ciklus. Ako se koriste „tvrđi“ karbanjoni, kao što su organometalna jedinjenja metala glavnih grupa, onda dolazi do procesa transmetalacije. Reduktivnom eliminacijom iz kompleksa **1.6** nastaje proizvod kuplovanja. U ovom slučaju, nukleofil se vezuje sa iste strane kao metal, što dovodi do retencije konfiguracije u ovom koraku, ali i do ukupne inverzije kada se posmatra ceo proces.



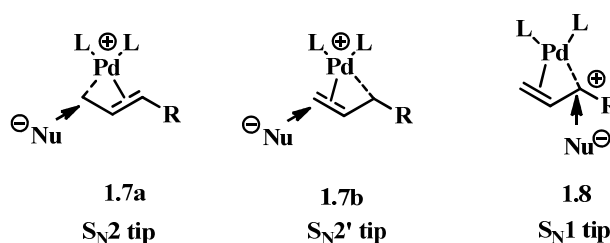
Shema 1.2

U slučaju nesimetričnih π -alil-Pd kompleksa, napad nukleofila se uglavnom vrši na manje supstitisanom položaju, dok drugi prelazni metali kao što su Ir,⁵ Ru,⁶ Rh,⁷ Mo⁸ ili W⁹ pokazuju obrnutu regioselektivnost (shema 1.3), što nalazi primenu u organskim sintezama.



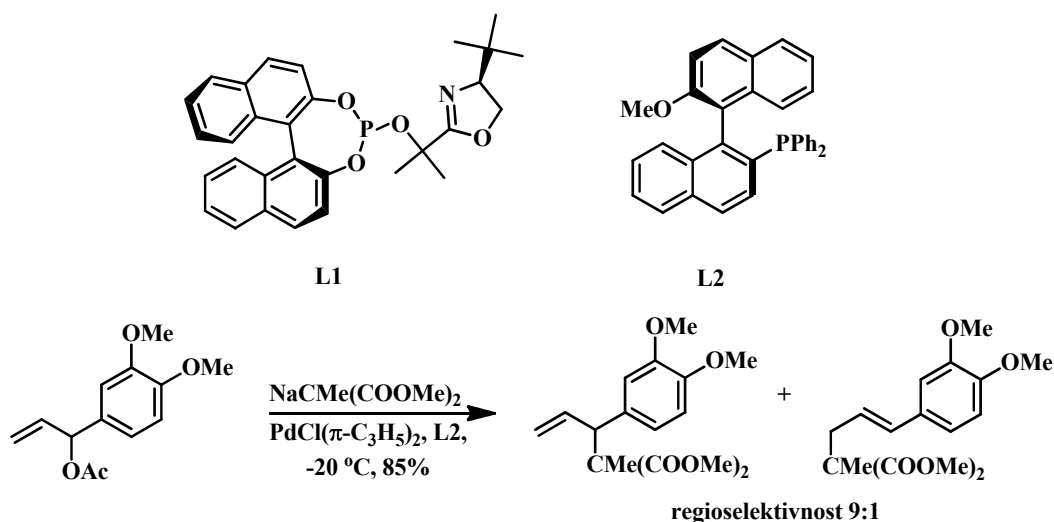
Shema 1.3

Regioselektivnost paladijumom katalizovanog procesa se može kontrolisati podešavanjem uslova reakcije.¹⁰ Ako se nukleofilna supstitucija vrši S_N2 ili S_N2' mehanizmom, vezivanje nukleofila se odigrava na sterno manje zaštićenom kraju (kompleksi **1.7a** i **1.7b**, slika 1.1). Međutim, ako se odigrava preko katjenskog prelaznog stanja (S_N1 tipa), može se očekivati obrnuta regioselektivnost (kompleks **1.8**).¹¹



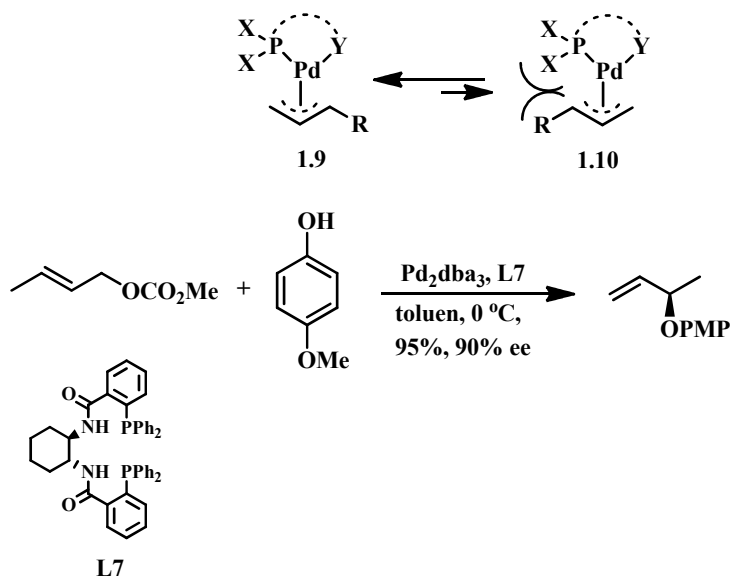
Slika 1.1: Mehanizmi reakcije nukleofila sa π -alil-Pd kompleksom

Prelazno stanje S_N1 tipa može biti favorizovano pomoću elektron-privlačnih grupa na ligandu, na primer zamenom fosfina fosfitima.¹² Veoma dobri rezultati se dobijaju sa nesimetričnim ligandima kao što su fosfitoksazolin (**L1**)¹⁰ ili sterno zahtevni monofosfin (**L2**)¹³ (slika 1.2).



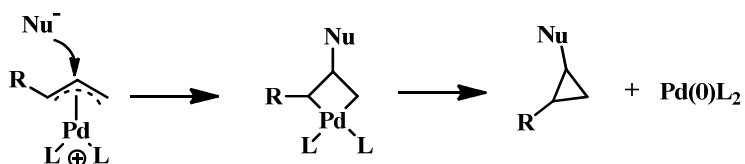
Slika 1.2: Ligandi koji favorizuju S_N1 mehanizam

Sterne smetnje favorizuju prelazno stanje **1.9**, gde je supstituent na alilnom fragmentu u *trans* položaju u odnosu na voluminozni fosforni ligand (shema 1.4). Nukleofilni napad na π -alil-Pd sistem se odigrava *trans* u odnosu na P-atom, što vodi dobijanju sterno zaštićenijeg proizvoda. Upotrebom hiralnih liganada, moguće je izvoditi asimetrične reakcije sa dobrim transferom hiralnosti.



Shema 1.4

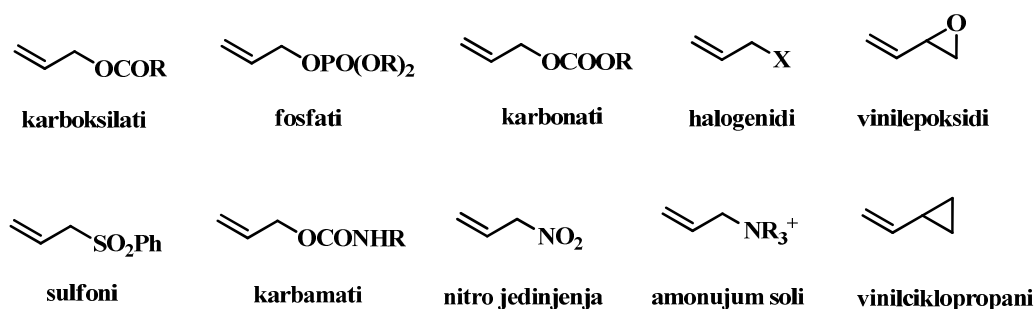
U literaturi je poznat i manji broj primera u kojima se nukleofil vezuje za centralni ugljenik π -alil-Pd kompleksa, pri čemu nastaje paladaciklični četvoročlani intermedijer iz koga kao finalni proizvod nastaje derivat ciklopropana (**shema 1.5**). Ovaj tip mehanizma je karakterističan za stabilizovane ugljenične nukleofile, kao što su različiti dialkil-malonati, u prisustvu σ -donorskih liganada, kao što su HMPA i TMEDA.^{14, 15}



Shema 1.5

Ukoliko u jedinjenju postoji vodonik u β položaju u odnosu na π -alil-Pd kompleks, a reakcija se vrši u odsustvu nukleofila, dodatkom baze može doći do β -hidridne eliminacije, uz nastanak dienske strukture.

Supstrati koji se koriste za reakcije alilnog alkilovanja su alilni derivati sa anjonskom odlazećom grupom, koji u prisustvu Pd(0) u katalitičkim količinama formiraju π -alil-Pd komplekse. Primeri takvih supstrata su dati na **slici 1.3**.

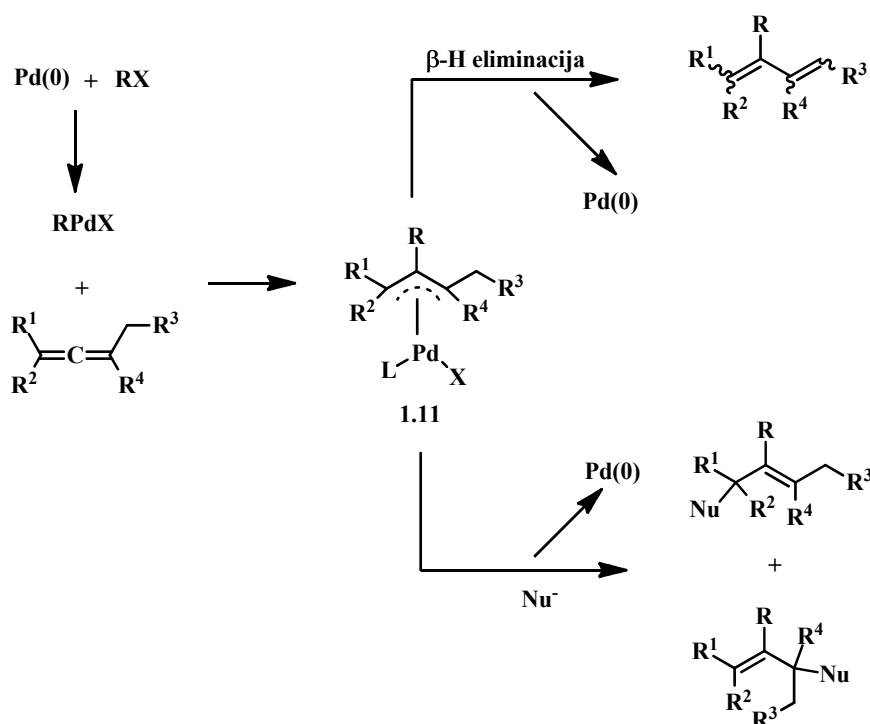


Slika 1.3: Supstrati koji se koriste za reakcije alilnog alkilovanja

1.1.2. π -Alil-paladijumovi kompleksi alenskih supstrata

Ako se kao polazni supstrati koriste aleni, paladijumovi intermedijeri ovog tipa dobijaju se adicijom paladijumovog kompleksa nastalog iz aril- ili vinil-halogenida na jednu dvostruku vezu alena (**shema 1.6**).

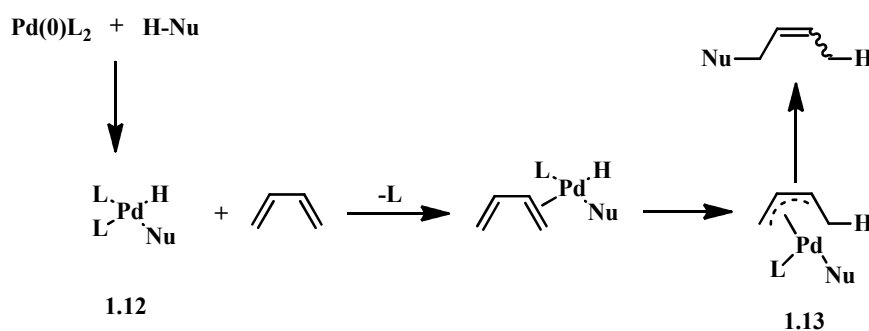
π -Alil-Pd kompleks **1.11** može reagovati sa više tipova nukleofila. Nukleofili kao što su *O*- i *N*- nukleofili, kao i “meki” ugljenični nukleofili direktno napadaju alilni položaj π -alil-Pd vrste, dok “tvrđi” C nukleofili, kao što je već spomenuto, reaguju mehanizmom transmetalacije. Ako se nukleofilni napad vrši u atmosferi ugljen-monoksida, može doći do insercije CO i dobijanja karbonilnog jedinjenja. Reakcija sa metalnim hidridima ili nekim drugim izvorom hidridnog anjona rezultuje redukcijom π -alil-Pd kompleksa, pri čemu se dobija alken. Kao što je pomenuto u slučaju olefinskih supstrata, ako se reakcija vrši u odsustvu nukleofila, uz dodatak baze, dolazi do β -hidridne eliminacije, uz nastanak diena. Takođe, kada π -alil-Pd kompleks sadrži unutrašnji nukleofilni centar, može doći do reakcije ciklizacije.



Shema 1.6

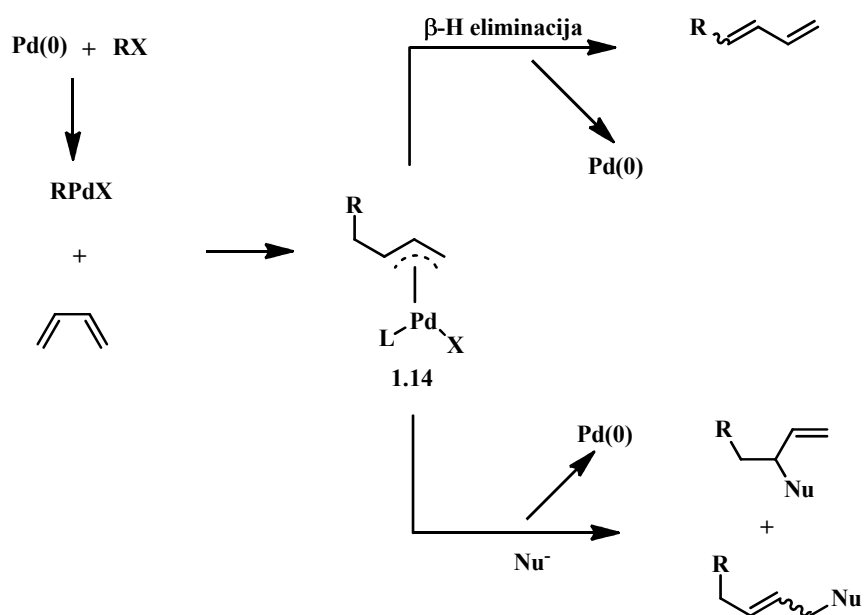
1.1.3. π -Alil-paladijumovi kompleksi konjugovanih diena

Ako se kao supstrati koriste konjugovani dieni, paladijumom katalizovane reakcije ovih supstrata se mogu podeliti u dve klase, neoksidativne i oksidativne reakcije. U neoksidativne reakcije se svrstavaju one koje su katalizovane pomoću Pd(0) kompleksa, kao što su Pd(PPh₃)₄ ili neke analogne Pd vrste. Ovakvi Pd(0) fosfinski kompleksi se mogu generisati *in situ* iz fosfina i Pd(0)(dba)₂ ili Pd(OAc)₂, gde u drugom slučaju dolazi do redukcije Pd(II) do Pd(0), pomoću fosfinskog liganda. Mehanizam ovih reakcija počinje oksidativnom adicijom vrsta kao što su H-Nu ili RX na Pd(0), pri čemu nastaju Pd(II) hidridni kompleks **1.12** ili organometalni R-Pd(II)X kompleks, respektivno. Ovakvi kompleksi zatim reaguju sa konjugovanim dienom, pri čemu nastaje π -alil-Pd vrsta **1.13**. Reakcije u kojima reaguje H-Nu vrsta, završavaju se napadom Nu na π -alil kompleks (**shema 1.7**).



Shema 1.7

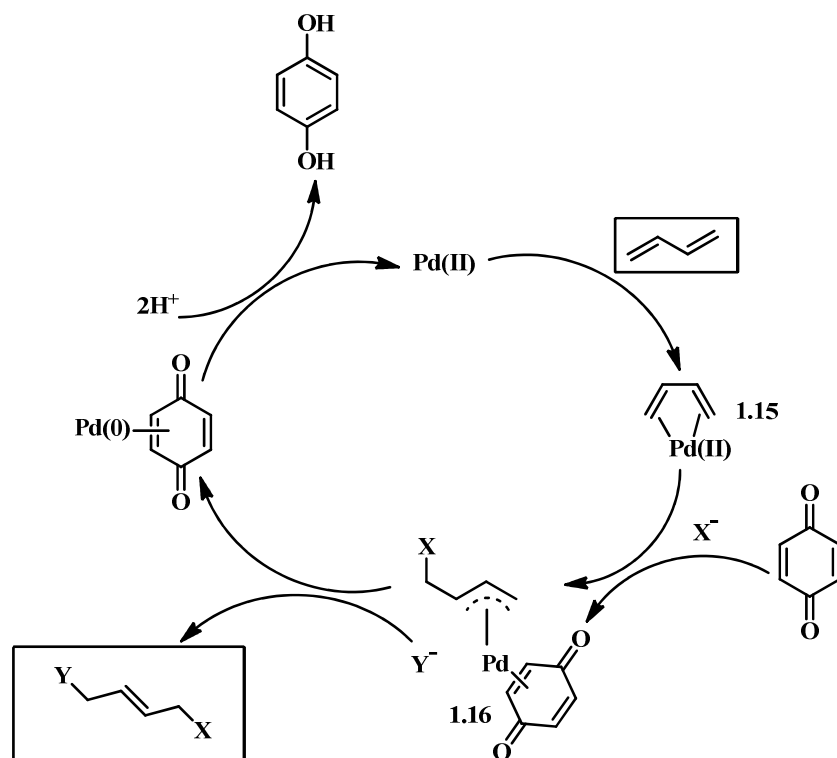
Intermedijer **1.14**, nastao reakcijom RX i diena, može dalje reagovati slično kao u prethodnim slučajevima, β -hidridnom eliminacijom ili reakcijom sa nukleofilom (**shema 1.8**).



Shema 1.8

Drugi tip reakcija u kojoj iz konjugovanih diena nastaje π -alil-Pd vrsta su oksidacione reakcije. U taj tip reakcija se ubraja 1,4-adicija dva nukleofila na 1,3-diene uz prisustvo Pd(II) katalizatora i nekog oksidansa. Mehanizam reakcije se zasniva na nukleofilnom napadu na π -dienski kompleks **1.15**, tako što se nukleofil vezuje za terminalni ugljenik diena (**shema 1.9**). Drugi nukleofil zatim regio- i stereoselektivno reaguje sa π -alil-Pd intermedijerom **1.16**, pri čemu nastaje proizvod 1,4-adicije i Pd(0).

Koordinacija *p*-benzohinona za paladijum u π -alil-Pd kompleksu **1.16**, indukuje napad nukleofila. Kompleks Pd(0)-benzohinon, koji se formira u toku reakcije, podleže intramolekulskoj redoks reakciji, pri čemu nastaju Pd(II) i hidrohion. Osim visoke stereo- i regioselektivnosti, dodatna prednost benzohinona kao oksidansa je u tome što se nastali hidrohion može reoksidovati vazduhom ili molekulskim kiseonikom, što omogućava korišćenje benzohinona u katalitičkim količinama.

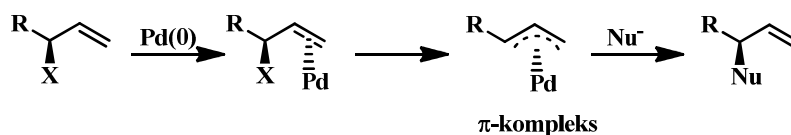


Shema 1.9

1.1.4. Stereohemijski aspekt

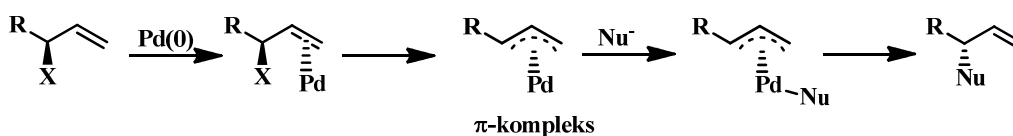
Metode za uvođenje ugljenik-heteroatom veze u stereohemijskom smislu su važne za sintezu hiralnih alkohola, amina, tiola i fosfina. Tradicionalno, formiranje ovih veza se izvodi direktnom adicijom heteroatomskeg nukleofila na prohiralni supstrat, kao što je olefin (dihidroksilacija, epoksidacija, aziridinacija) ili adicijom nukleofila na ugljenik-heteroatom dvostruku vezu (redukcija karbonila, reduktivna aminacija). U poslednjih 20 godina, asimetrična alilna alkilovanja (AAA), katalizovana prelaznim metalima, predstavljaju važnu metodu za enantioselektivno formiranje različitih hemijskih veza, među njima i C-O veze.

Stereohemijske studije pokazuju da se formiranje intermedijernih π -alil-Pd kompleksa iz alilnih estara, karbonata i fosfata odigrava preko *anti* adicije, pri čemu se metal vezuje sa suprotne strane od odlazeće grupe. Adicija nukleofila se najčešće vrši *anti* adicijom, što rezultuje ukupnom retencijom konfiguracije (**shema 1.10**).



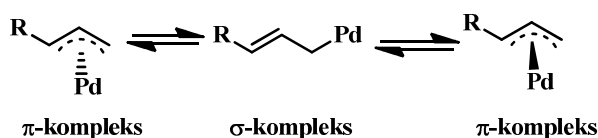
Shema 1.10

U slučaju upotrebe “tvrdih” ugljeničnih nukleofila, kao što su aril- i vinil-organocinkova i organokalajna jedinjenja, moguća je i *sin* adicija nukleofila, što dovodi do ukupne promene konfiguracije alilnog položaja (**shema 1.11**).¹⁶



Shema 1.11

Pre reakcije sa nukleofilom, π -alil intermedijerni kompleksi se mogu uravnotežavati preko $\eta^3 \rightarrow \eta^1$ izomerizacije. Ova izomerizacija predstavlja brzu konverziju π -alil kompleksa u σ -kompleks i obrnuto (**shema 1.12**). Kod η^1 -alil kompleksa je moguća rotacija oko σ -veze, što omogućava nastajanje termodinamički najstabilnijeg kompleksa. Ako je proces izomerizacije brži od reakcije kompleksa sa nukleofilom, ova konverzija ima značajan udeo u stereohemijskom ishodu reakcije.

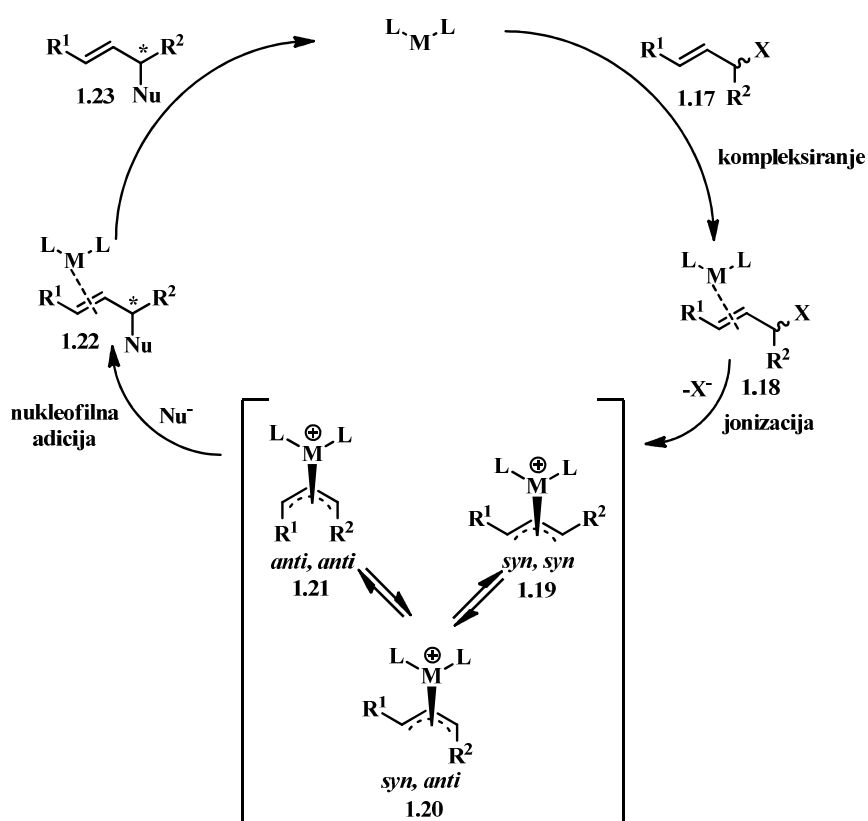


Shema 1.12

Postoji značajno manji broj radova, gde je opisano uspešno korišćenje heteroatoma kao nukleofila u odnosu na ugljenične nukleofile.¹⁷ To se objašnjava većim afinitetom heteroatoma prema prelaznim metalima, koje rezultuje formiranjem stabilne hemijske veze, što može inhibirati katalitički ciklus ili može sprečiti kompleksiranje supstrata za metalni katalizator. Drugo, heteroatomi su najčešće „tvrdi“ nukleofili (alkoholi, amini...) u odnosu na

stabilizovane ugljenične nukleofile, što otežava napad nukleofila na „meki“ metal- π -alil elektrofil, koji je intermedijer u ovom tipu reakcija. Treće, većina heteroatomskih nukleofila pripada dobrim odlazećim grupama (halogenidi, imidi, acetati), što omogućava reverzibilnu reakciju koja može rezultovati gubitkom enantioselektivnosti.

Opšti katalitički ciklus za metal-katalizovanu AAA reakciju je ilustrovan na shemi 1.13.¹⁸ Početno vezivanje metala za olefinski supstrat 1.17, praćeno jonizacijom uz odvajanje odlazeće grupe, vodi nastajanju π -alil metalnih kompleksa. Stereochemija ovih π -alil-Pd intermedijernih kompleksa može odrediti stereoselektivnost AAA reakcije. Tri moguće konfiguracije alilnog liganda su *syn, syn* (1.19), *syn, anti* (1.20) ili *anti, anti* (1.21). *Sin/anti* terminologija se u ovom slučaju koristi da opiše orijentaciju supstituenata na alilnom kompleksu u odnosu na H atom centralnog ugljenika alena.

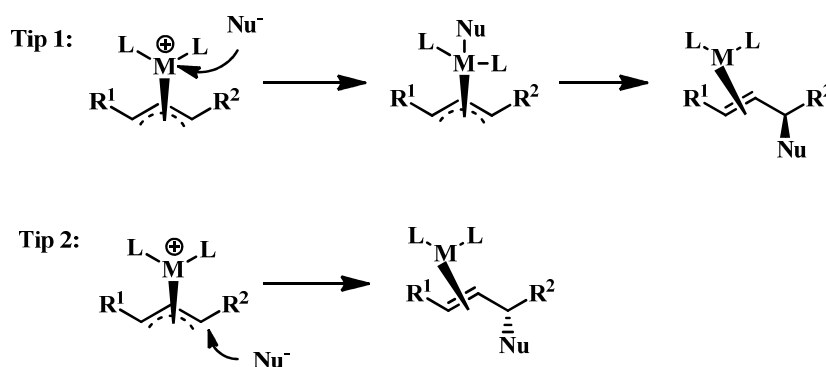


Shema 1.13

Iz *E* olefina se najčešće dobija *syn, syn* konfiguracija, dok se iz sistema sa endocikličnom dvostrukom vezom dobija *anti, anti* konfiguracija. Kod *Z* olefina intermedijer

anti, anti konfiguracije koji prvobitno nastaje, može procesom uravnotežavanja da pređe u intermedijer *sin, anti* ili *sin, sin* konfiguracije. Reakcijom ovih intermedijera sa nukleofilom, nastaje finalni proizvod, koji se zatim oslobađa iz koordinacione sfere metala.

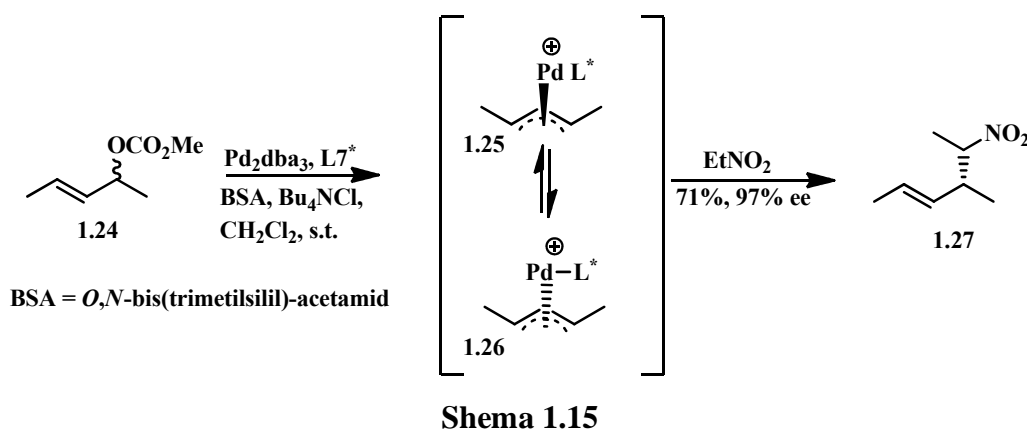
Korak u kome dolazi do nukleofilne supstitucije se može odigravati preko dva različita mehanizma, koja u velikoj meri zavise od metala i nukleofila. Nukleofil može prvo reagovati sa metalnim centrom, nakon čega sledi reduktivna eliminacija uz stvaranje nove veze (tip 1) ili dolazi do reakcije tipa 2, gde nukleofil direktno napada alilni ugljenik sa suprotne strane od položaja metala (**shema 1.14**). Nukleofilni napad preko tipa 1 rezultuje retencijom stereochemije iz metal-alil kompleksa,¹⁹ dok reakcija preko tipa 2 dovodi do inverzije stereochemije.²⁰



Shema 1.14

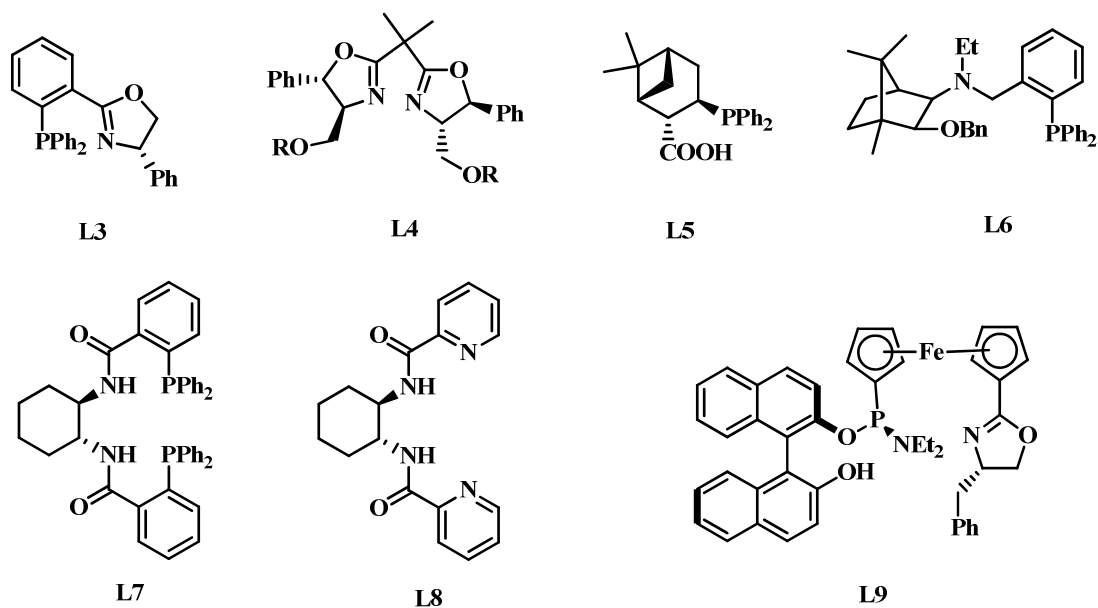
Svaki korak katalitičkog ciklusa AAA reakcije potencijalno može biti stereoselektivan, pa su zbog toga mogući različiti mehanizmi koji dovode do asimetrične indukcije. Nakon kompleksiranja olefina za metal, ako je jonizacija jednog kompleksa značajno brža od drugog i ako je nukleofilni napad na π -alil intermedijer koji se formira od tog kompleksa brži od $\eta^3 \rightarrow \eta^1$ izomerizacije, onda je enantiotopno kompleksiranje olefina korak koji određuje enantioselektivnost. Ovo se može dokazati proučavanjem efekta koncentracije i aditiva, pa je pronađeno da se smanjenjem koncentracije reaktanata, čime se smanjuje mogućnost uravnotežavanja diastereoizomernih kompleksa, povećava enantiomerni višak, dok dodatak aditiva kao što su tetraalkilamonijum soli, koji povećavaju $\eta^3 \rightarrow \eta^1$ izomerizaciju, očekivano smanjuje enantiomerni višak.²¹

Kod racemskih hiralnih sistema (**1.24**), kada je koordinacija olefina brza i reverzibilna ili je $\eta^3 \rightarrow \eta^1$ izmena brža od nukleofilnog napada, mogu se formirati dva diastereoizomerna kompleksa (**1.25** i **1.26**). Pošto se ovi kompleksi mogu uravnotežavati, onaj koji nastaje u višku ili onaj koji je reaktivniji, može voditi glavnom stereoizomeru **1.27** (shema 1.15).²² Ovaj način stereochemijske selekcije, kada je polazno jedinjenje racemsko ili hiralno, naziva se dinamička kinetička asimetrična transformacija (DYnamic Kinetic Asymmetric Transformation - DYKAT).



Enantioselektivnost AAA reakcija sa heteroatomskim nukleofilima se može objasniti još nekim mehanizmima koji su opisani u literaturi. U slučaju kada postoje dve potencijalno odlazeće grupe u nekom alilnom mezo-jedinjenju, enantiotopna jonizacija odlazeće grupe je korak koji određuje stereoselektivnost.²³ Ako je polazno alilno jedinjenje racemsko i hiralno, ali se jonizacijom dobija mezo- π -alil intermedijer, enantiotopno razlikovanje alilnih krajeva je odgovorno za enantioselektivnost.²⁴

Ligandi koji se koriste u ovom tipu reakcija su razvijani i proučavani uporedo sa razvojem AAA reakcije. Prvi zadovoljavajući rezultati su dobijeni sa fosfinoooksazolinskim ligandom (**L3**, slika 1.4),²⁵ koji su kasnije poboljšani otkrićem dihidroksazolovog liganda (**L4**, slika 1.4)²⁶ i P-N liganada (**L2**, slika 1.2).²⁷ Kao ligandi koji su pogodni za ciklične supstrate izdvojili su se fosfinokarboksilni (**L5**, slika 1.4)²⁸ i difenilfosfinobenzamidni Trostov ligand (**L7**).²⁹ Hiralni ligandi koji se upotrebljavaju za regioselektivni napad na sterno zaštićeniji položaj su i ligandi ferocenskog tipa (**L9**, slika 1.4)³⁰ uz već pomenuti fosfitooksazolinski ligand **L1** (slika 1.2)¹⁰ i voluminozni fosfinski ligand **L2**.¹³ Poslednjih godina su razvijeni Trostovi ligandi sa piridinskim prstenom (**L8**, slika 1.4),³¹ kao i kamfanski ligandi (**L6**, slika 1.4) koji pokazuju dobru stereoselektivnost u AAA reakciji.³²



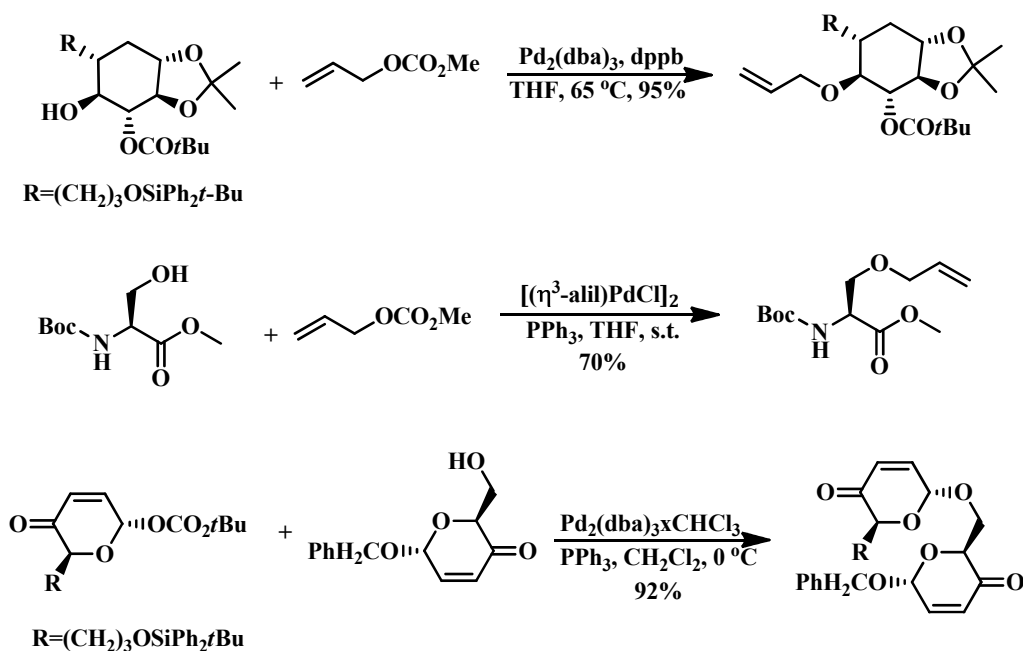
Slika 1.4: Ligandi koji se koriste za AAA reakcije

1.2. Reakcije alkohola sa π -alil-Pd kompleksima

U literaturi postoji veliki broj radova u kojima se koristi Pd-katalizovana reakcija olefinskih, alenskih i dienskih supstrata sa alkoholnim nukleofilima, pri čemu nastaju veze etarskog tipa.

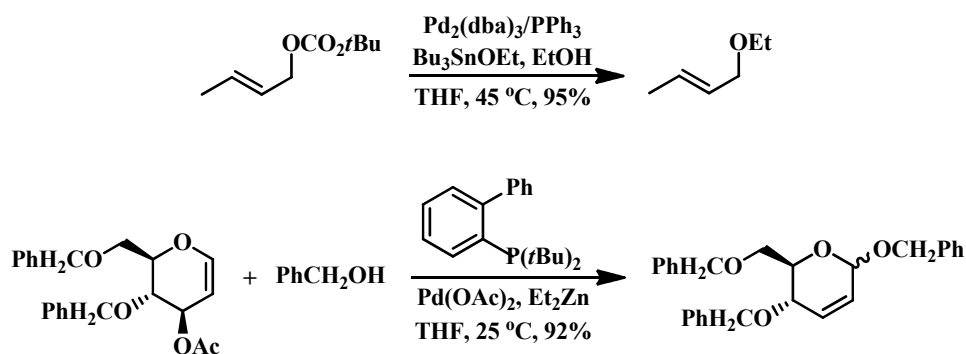
1.2.1. Reakcije alkohola sa π -alil-Pd kompleksima iz olefinskih supstrata

Prve intermolekulske reakcije alkohola sa alilnim supstratima u prisustvu paladijuma su opisane 70-ih godina prošlog veka. Proizvodi alilne eterifikacije su dobijeni korišćenjem alilnih acetata ili karbonata sa različitim alkoholima (**shema 1.16**).³³



Shema 1.16

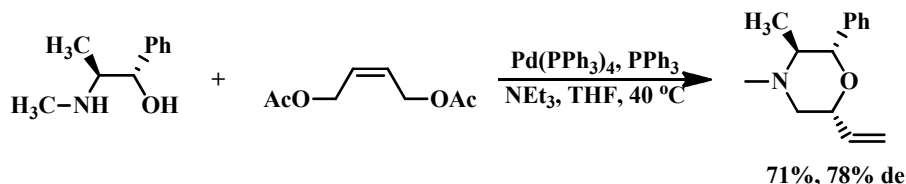
Brzina reakcije se može povećati dodatkom malih količina tributilkalaj-alkoksida ili dialkilkcinka (shema 1.17).³⁴ Dietil- ili dimetilcink omogućavaju reakciju različitih alkohola sa alilnim acetatima na sobnoj temperaturi u odličnim prinosima, pošto se mešanjem dilakilkcinka sa alkoholima generišu alkoksidi koji imaju izraženije nukleofilne osobine od alkohola.



Shema 1.17

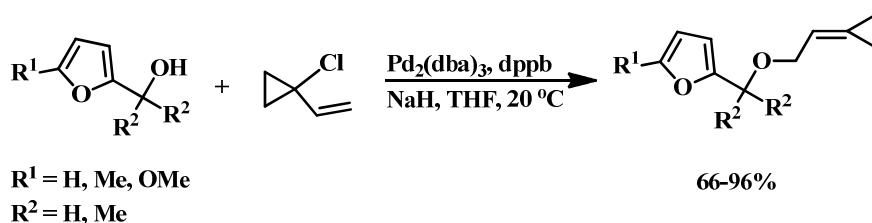
Bifunkcionalni nukleofili, kao što su β -aminoalkoholi, reaguju sa derivatima 2-buten-1,4-diola i daju vinil morfoline (shema 1.18).³⁵ Ova domino reakcija se odvija preko sukcesivne nukleofilne adicije *N*- i *O*-nukleofila na π -alil-Pd intermedijere, a zbog upotrebe

hiralnog supstrata dobijena je i određena stereoselektivnost. Reakcija ciklizacije se može izvoditi na asimetričan način i pomoću ahiralnih supstrata u kombinaciji sa hiralnim ligandima.³⁶



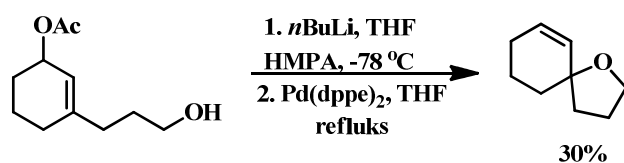
Shema 1.18

Reakcijom benzilnih alkohola sa furanskom strukturom i alilnog hlorida, dobijeni su odgovarajući etri u odličnim ili dobrim prinosima (shema 1.19).³⁷



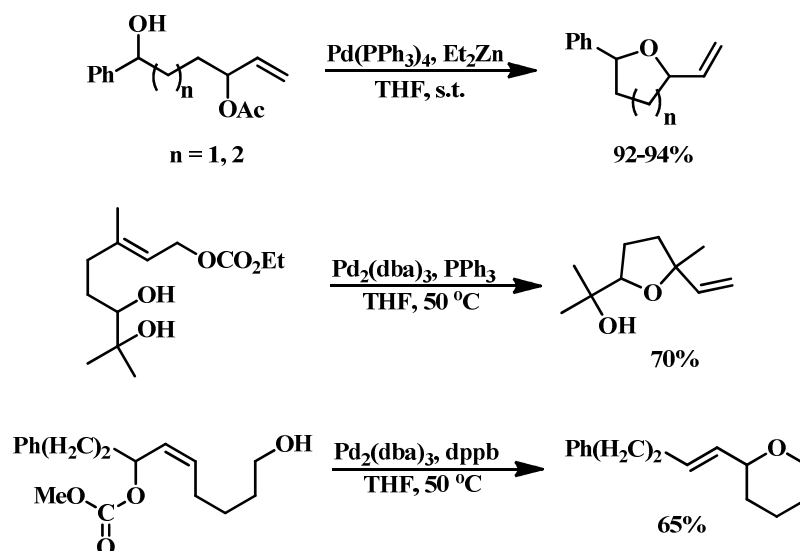
Shema 1.19

Jedna od prvih intramolekulskih reakcija alkoholnih nukleofila je reakcija na π -alil-Pd kompleks formiran iz cikličnog alilnog acetata, pri čemu se dobija spirotetrahidrofuran u slabom prinosu (shema 1.20).³⁸



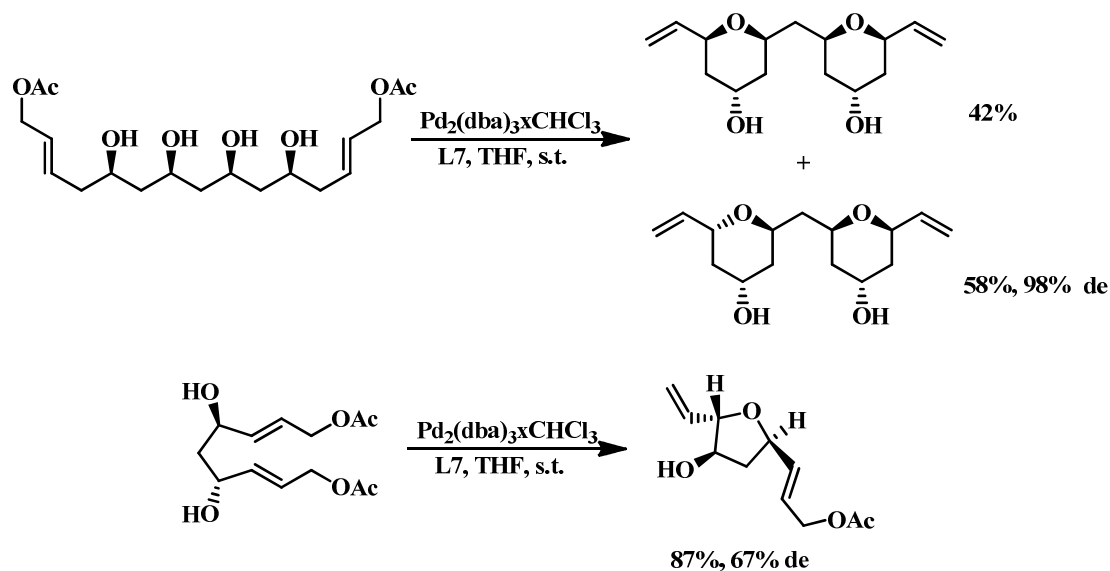
Shema 1.20

Na ovaj način se mogu dobiti brojni furanski³⁹⁻⁴¹ i piranski prstenovi,^{40,42,43} pomoću primarnih i sekundarnih alkohola, dok tercijarni alkoholi nisu efikasni kao nukleofili (shema 1.21).



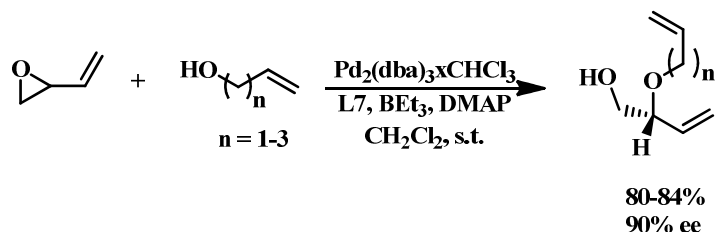
Shema 1.21

U intramolekulskoj reakciji sekundarne alkoholne-grupe na alilni acetat primećena je slaba diastereoselektivnost kada se koriste hiralni ligandi kao što su (*R*)-BINAP, (*S,S*)-Chiraphos, (*S,S*)-Diop ili (*S,S*)-BDPP,⁴⁰ dok se pomoću Trostovih liganada dobija diastereoselektivni višak (de, *diastereoselective excess*) i do 98% (**shema 1.22**).⁴⁴⁻⁴⁶



Shema 1.22

Paladijumom katalizovana adicija alkohola na vinilne epoksidge može dati smešu dva alilna etra. Dodatkom katalitičke količine trietilborana reakcija postaje regioselektivna,⁴⁷ a upotrebom hiralnog liganda i enantioselektivna (**shema 1.23**).^{48,49}

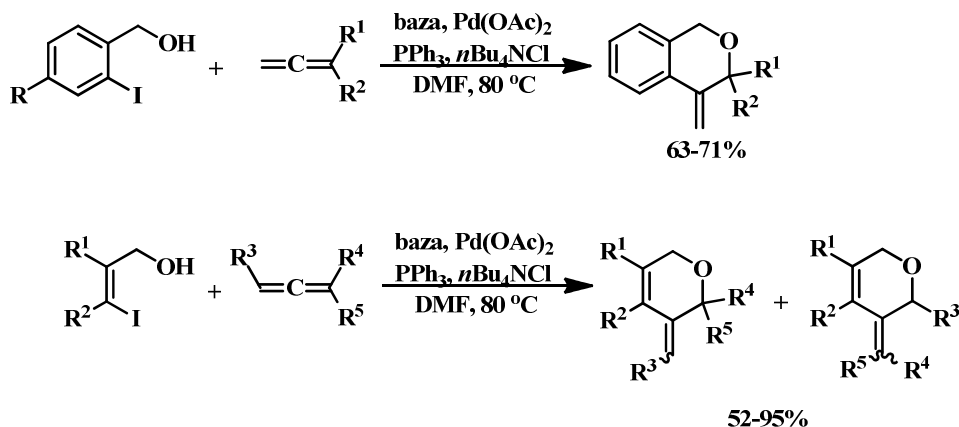


Shema 1.23

1.2.2. Reakcije alkohola sa π -alil-Pd kompleksima iz alenskih supstrata

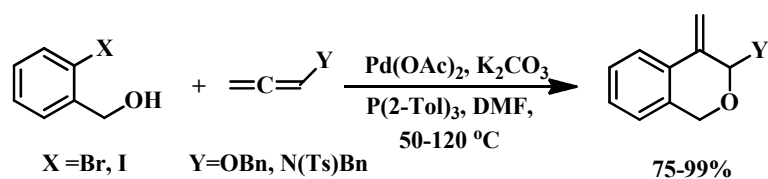
Za razliku od azotnih nukleofila, koji su široko primenjivani za supstitucije π -alil-Pd kompleksa nastalih iz alena, upotreba kiseoničnih nukleofila je mnogo manje istraživana. Veći broj reakcija u kojim se koriste alkoholi kao nukleofili je intramolekulskog tipa, uz zatvaranje prstena.

Larock i saradnici su proučavali paladijumom katalizovane karbo- i heteroanulacije, pri čemu su korišćeni brojni aril- i vinil-jodidi koji sadrže kiseonični nukleofil.^{50, 51} Nakon nastanka π -alil-Pd kompleksa, dolazi do intramolekulske nukleofilne supstitucije paladijuma uz zatvaranje heterocikličnog prstena u dobrim prinosima, pri čemu šestočlani prstenovi nastaju lakše od petočlanih. Regioselektivnost je generalno visoka, tako da glavni proizvod nastaje vezivanjem nukleofila na više supstituisani kraj π -alil-Pd intermedijera, (**shema 1.24**).



Shema 1.24

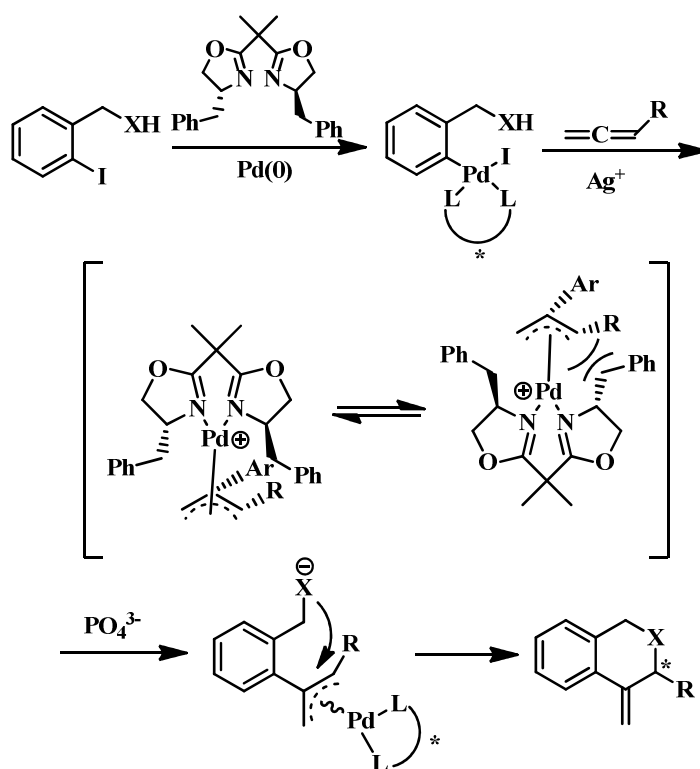
Kada se u ovom tipu ciklizacija koriste aleni koji za alenski sistem imaju vezan heterociklični atom (N ili O), dobija se samo jedan proizvod, pri čijem se nastajanju nukleofil vezuje za ugljenik susedan heterocikličnom atomu.⁵² Ovo se objašnjava većom elektropozitivnošću ugljenika koji je direktno vezan za heteroatom, samim tim i njegovom većom reaktivnošću prema nukleofilima (**shema 1.25**).



Shema 1.25

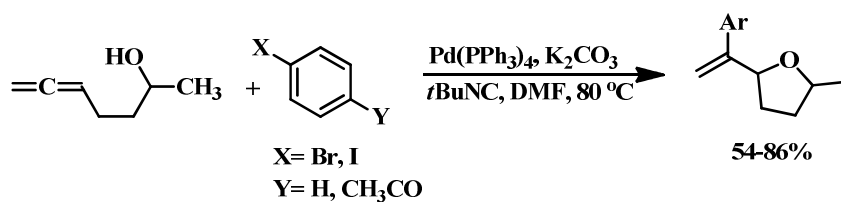
Nakon početnih radova gde je proučavana regioselektivnost, dalja istraživanja su se odnosila na asimetrične procese anelacija ovog tipa.⁵³ Nakon zaključka da se najbolji prinosi dobijaju u DMF-u uz dodatak srebrne soli Ag_3PO_4 , dalje su proučavani različiti hiralni ligandi. Najbolji rezultati su dobijeni sa bisokszolinskim ligandima koji sa paladijumom, nakon koordinacije, grade šestočlane prstenove, koji vode dobijanju proizvoda sa većim enantiomernim viškom u odnosu na ligande koji grade petočlane prstenove. Takođe je pronađeno da ligandi bogati elektronima pokazuju veći stepen stereoselektivnosti. Regioselektivnost ovog procesa je bolja nego sa fosfinskim ligandima koji su korišćeni u ranijim radovima, pri čemu dolazi do vezivanja nukleofila na više supstituisani kraj π -alil-Pd intermedijera. To se objašnjava činjenicom da je pozitivno naelektrisanje bolje lokalizovano

na alkil supstituisanom kraju π -alil-Pd intermedijera. Mehanizam reakcije je predstavljen na **shemi 1.26**. Zbog prisustva Ag^+ , jodidni-anjon se uklanja u obliku AgI , što omogućava stvaranje katjonskog π -alil-Pd intermedijera, za koji je koordinisan bidentatni ligand. Sterne interakcije između benzilnog supstituenta liganda i alkil-grupe na π -alil-Pd intermedijeru, omogućavaju stvaranje jednog diastereoizomera u višku, što dalje vodi nastajanju glavnog enantiomera.

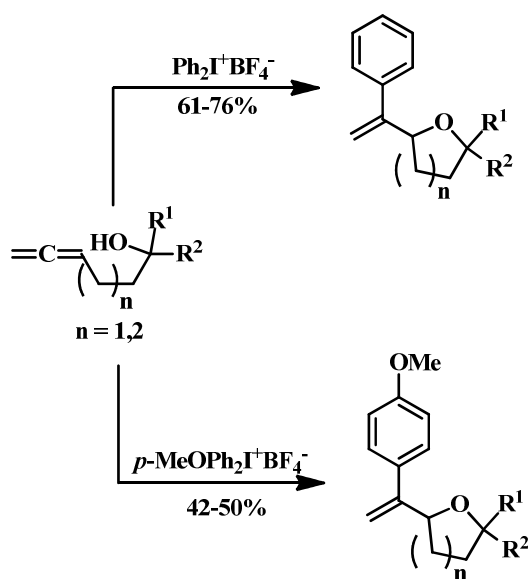


Shema 1.26

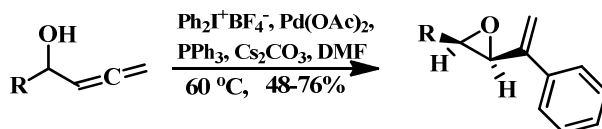
Veliki broj radova sa alkoholnim nukleofilima se zasniva na paladijumom katalizovanim intramolekulskim reakcijama alenil-alkohola. Jedna od prvih studija se bavi proučavanjem ciklizacije γ -hidroksialena, pri čemu nastaju ciklični etri (**shema 1.27**). Zanimljivo je da se prinosi ciklizacije značajno povećavaju kada se doda *tert*-butil-izocijanid, što se pripisuje π -akceptorskoj prirodi izocijanidnog liganda koji koordinacijom za paladijum u intermedijeru olakšava vezivanje nukleofila.⁵⁴



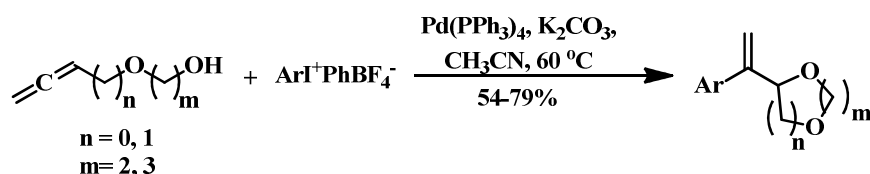
U reakciji arilovanja alenil-alkohola mogu se koristiti i hipervalentne jodonijum-soli, pri čemu nastaju tetrahidrofurani i tetrahidropirani u umerenim prinosima (**shema 1.28**).⁵⁵



Hipervalentne jodonijum soli su upotrebljavane i u ciklizacijama α -alenil alkohola u kojima se dobijaju epoksidi (**shema 1.29**).⁵⁶ Alkoholna-grupa u susedstvu alenskog sistema ima ulogu nukleofila koji reaguje sa π -alil-Pd intermedijerom, uz dobijanje *trans* epoksida.

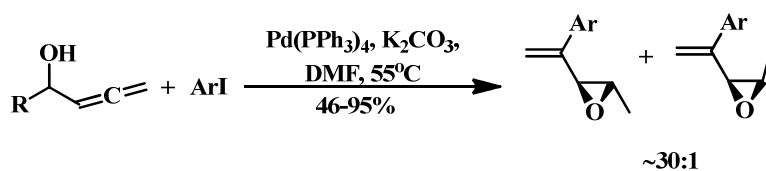


Još jedna primena hipervalentnih jodonijum soli je za sintezu aril supstutuisanih cikličnih acetala, pri čemu nastaju proizvodi u prinosima 54-79% (**shema 1.30**).⁵⁷



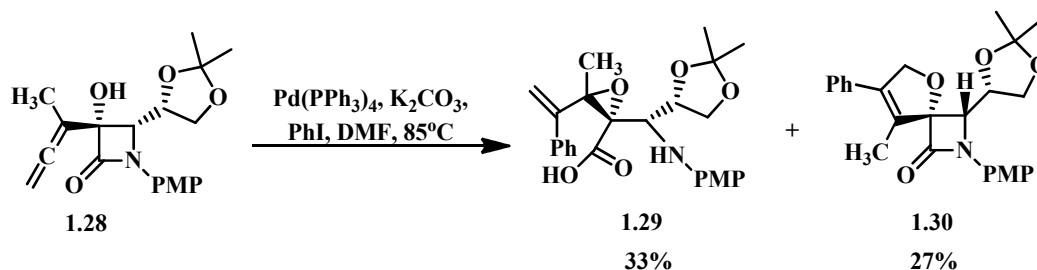
Shema 1.30

Diastereoselektivno dobijanje hiranih epoksida, iz α -alenil alkohola i aril-jodida, moguće je izvesti u prisustvu $\text{Pd(PPh}_3)_4$. Optimizacijom reakcionih uslova došlo se do odnosa 30:1 u korist glavnog diastereoizomera, a najbolji rezultati su dobijeni uz korišćenje K_2CO_3 i DMF (**shema 1.31**).⁵⁸



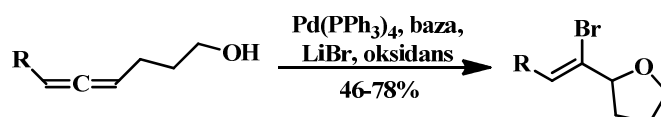
Shema 1.31

Ova metodologija je primenjena za sintezu spirocikličnih sistema. Alenol **1.28** u reakciji sa jodbenzenom, uz prisustvo $\text{Pd(PPh}_3)_4$, daje smešu oksiran β -aminokiseline **1.29** i regioizomera spirocikličnog dihidrofuran β -laktama **1.30**. Formiranje epoksidnog prstena indukuje otvaranja laktama, zbog velikog napona u prstenu intermedijernog spirocikličnog epoksida (**shema 1.32**).⁵⁹



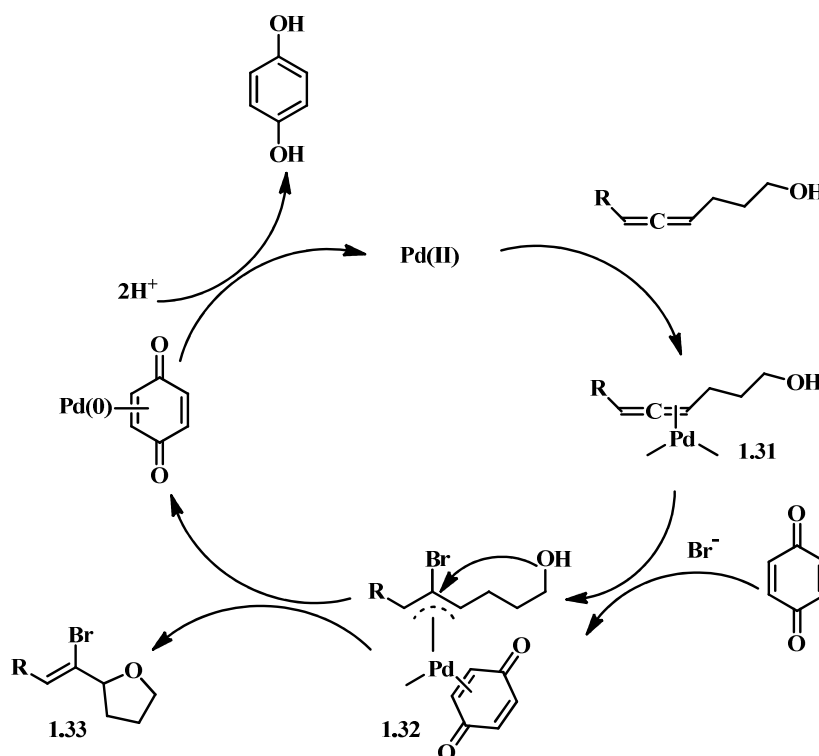
Shema 1.32

Pd(II) katalizovanom ciklizacijom alenil alkohola u prisustvu LiBr dolazi da oksibromovanja alenskog sistema. Pošto u toku reakcije dolazi do redukcije Pd(II) do Pd(0), potrebno je koristiti neki oksidans da bi reakcija mogla da se vrši katalitički. Kao kooksidansi se koriste benzohinon ili $\text{Cu}_2(\text{OAc})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, kao baze K_2CO_3 ili LiOAc , dok su rastvarači CH_3CN , THF ili sirćetna kiselina. Kao glavni proizvod dobija se alken Z konfiguracije (shema 1.33).⁶⁰



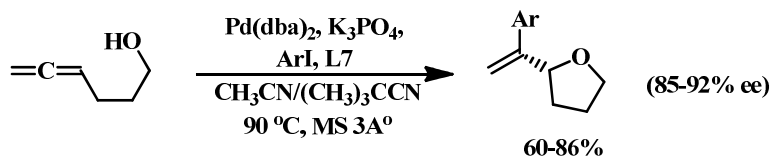
Shema 1.33

Mehanizam reakcije uključuje nastajanje alil-Pd intermedijera **1.31** koji nakon vezivanja halogenidnog anjona daje σ -alil-paladijumov kompleks koji brzo izomerizuje u π -alil-Pd vrstu **1.32**. Koordinacija benzofenona indukuje vezivanje OH nukleofila, pri čemu nastaje tetrahidrofuranski proizvod **1.33** (shema 1.34). Katalitički ciklus se završava reoksidacijom Pd(0) do aktivne vrste Pd(II).



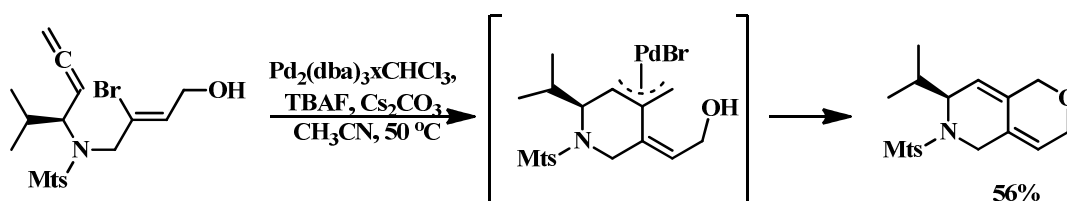
Shema 1.34

Ako se u reakciji koristi neki hiralni ligand, kao što je Trostov ligand **L7**, paladijumom katalizovana ciklizacija γ -alenola daje tetrahidrofuranske derivate u prinosima 60-86%, uz ee od 85-92% (**shema 1.35**).⁶¹



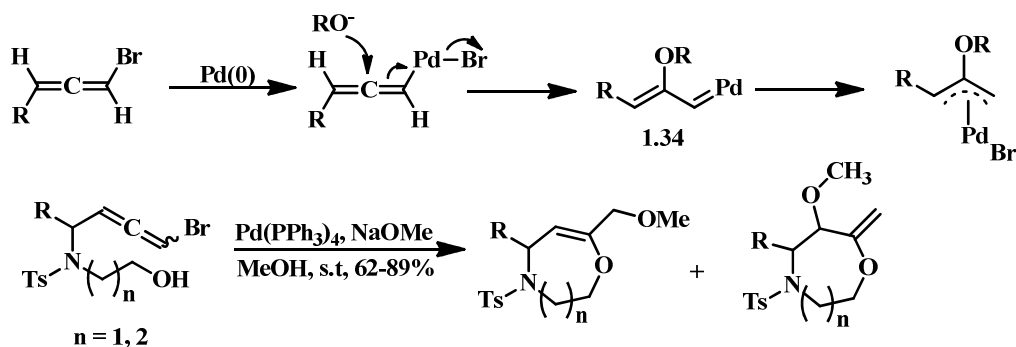
Shema 1.35

Metoda intramolekulske ciklizacije alenola se može primeniti za dobijanje piranopiridinske strukture (**shema 1.36**). Uslovi koji su bili efikasni za ovaj tip ciklizacije sa ugljeničnim i azotovim nukleofilima, gde se u reakciji ne koristi baza, nisu dali proizvod sa odgovarajućim kiseoničnim nukleofilom. Međutim, dodatkom Cs_2CO_3 , očekivani proizvod se dobija u prinosu od 56%.⁶²



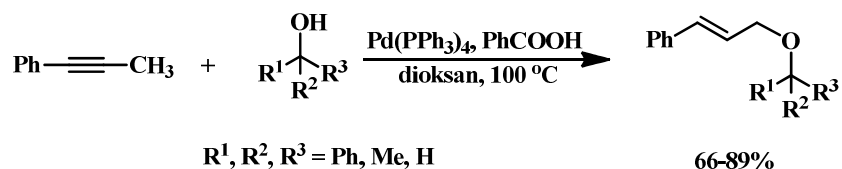
Shema 1.36

Ohno i saradnici su istraživali mogućnosti paladijumom katalizovanih ciklizacija za sintezu sedmo- i osmočlanih heterocikličnih prstenova.⁶³ Polazni supstrat bromoalen u reakciji sa Pd(0) i eksternim alkosidnim nukleofilom stvara paladijum-karbenski intermedijer **1.34**. Apstrakcijom protona iz unutrašnjeg nukleofila, ovaj intermedijer brzo prelazi u π -alil-Pd intermedijer, nakon čega dolazi do ciklizacije (**shema 1.37**).⁶⁴



Shema 1.37

U jednom primeru intermolekulske reakcije alkoholi reaguju sa alenima koji se dobijaju iz odgovarajućih aril-propina, izomerizacijom pomoću paladijum-hidrida.⁶⁵ Paladijum-hidridna vrsta sa dobija insercijom Pd(0) u O-H vezu benzoeve kiseline, a nakon izomerizacije alkina do alena, iz alena nastaje π -alil-Pd intermedijer, koji onda reaguje sa alkoholnim nukleofilom (**shema 1.38**). Alkini kod kojih je za trostruku vezu vezana neka alifatična grupa, ne daju očekivani proizvod, nego smešu proizvoda koja se ne može okarakterisati.



Shema 1.38

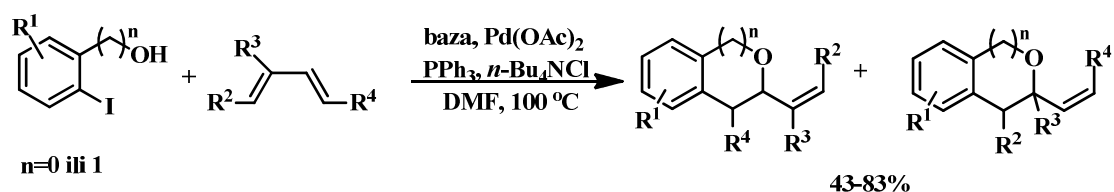
1.2.3. Reakcije alkohola sa π -alil-Pd kompleksima iz dienskih supstrata

Prilikom adicionih reakcija na konjugovane diene od velike važnosti je kontrola regioselektivnosti, jer je moguće dobiti proizvode 1,2- i 1,4-adicije. Sa klasičnim elektrofilnim reagensima se često dobija smeša regioizomera, dok se u prisustvu prelaznih metala može dobiti visoka regioselektivnost u reakcijama ovog tipa. U ovom poglavlju će biti opisane paladijumom katalizovane reakcije na 1,3-dienima u kojima nastaje π -alil-Pd kompleks. Kao što je pomenuto u uvodnom delu, ove reakcije se mogu podeliti u dve

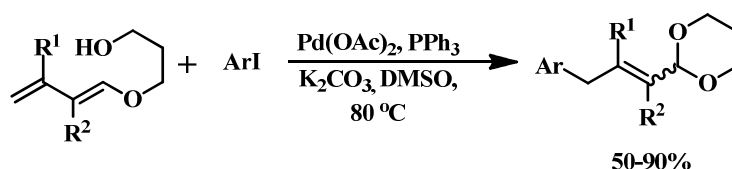
kategorije: reakcije pod ne-oksidativnim uslovima katalizovane pomoću Pd(0) i oksidativne reakcije katalizovane Pd(II) kompleksima.

1.2.3.1. Reakcije pod ne-oksidativnim uslovima

Larock i saradnici su proučavali Pd-katalizovano arilovanje 1,3-diena, praćeno vezivanjem kiseoničnog nukleofila. Kao kiseonični nukleofili su korišćeni *o*-jodfenoli i *o*-jodbenzilalkoholi. Ova reakcija, koja je u suštini reakcija anelacije, vodi do proizvoda 1,2-adicije na diene (**shema 1.39**).^{66, 67}



Ovaj tip reakcije se može upotrebljavati i za sintezu cikličnih acetala sa dvostrukom vezom u α -položaju. Proizvodi se dobijaju u dobrim ili odličnim prinosima, a *E*-izomer se dobija kao jedini ili glavni izomer (**shema 1.40**).⁶⁸

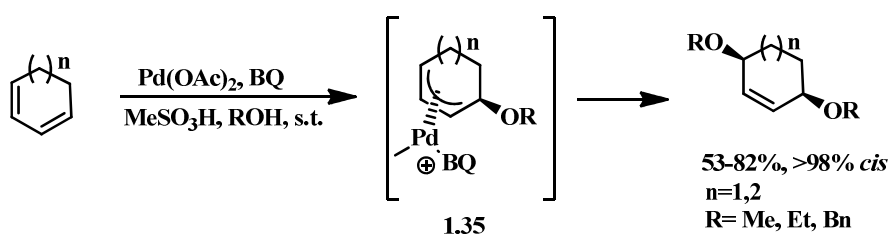


1.2.3.2. Reakcije pod oksidativnim uslovima

Kao što je ranije naznačeno, Pd(II) katalizovane 1,4-adicije na diene obuhvataju formiranje π -alil-Pd intermedijera. Sve poznate reakcije ovog tipa su oksidacione reakcije. Ako se kao jedan od nukleofila upotrebi alkoholna funkcionalna grupa, u prvoj fazi dolazi do

alkoksipaladacije konjugovanog diena, pri čemu nastaje 4-alkoksi-1,2,3- π -alil-Pd kompleks **1.35**. Finalni proizvod 1,4-adicije se dobija adicijom drugog kiseoničnog nukleofila na nastali intermedijer.

Intermolekulsko paladijumom katalizovano 1,4-dialkoksilovanje konjugovanih diena se izvodi u alkoholu kao rastvaraču. Da bi se reakcija uspešno vršila, potrebno je dodati katalitičku količinu jake kiseline, kao što je metansulfonska kiselina ili perhlorna kiselina. Ciklični dieni podležu visoko stereoselektivnoj 1,4-*cis*-adiciji dve alkoksi-grupe (**shema 1.41**).⁶⁹



Shema 1.41

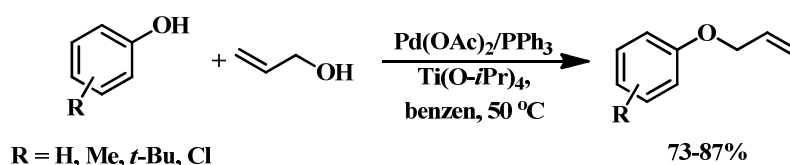
Dodatak kiseline u ovoj reakciji je neophodan iz više razloga. Kao prvo, kiselina omogućava redoks transformaciju Pd(0)-BQ u Pd(II) i hidrohion u katalitičkom ciklusu. Zatim, dodatak kiseline vodi ka formiranju katjonskog π -alil-Pd intermedijera, što olakšava koordinisanje BQ. Osim toga, kiselina protonuje kiseonik benzohinona, pri čemu hinon ispoljava jači elektron-privlačni efekat, što olakšava dalju reakciju sa nukleofilom. Nađeno je da se brzina reakcije povećava dodatkom kiseline i da je to povećanje linearno u opsegu 0-30% dodatka kiseline, a da dodatak veće količine kiseline katalizuje raspadanje benzohinona. Stereohemija dialkoksilovanja se objašnjava *trans* vezivanjem alkohola na π -alil-Pd kompleks, pri čemu se dobija *cis*-dialkoksi jedinjenje.

1.3. Reakcije fenola sa π -alil-Pd kompleksima

Reakcijom fenola sa π -alil-Pd kompleksima se dobijaju aril-etri, korisni supstrati za dalje transformacije u sintetskoj hemiji, kao što je Claisen-ovo premeštanje.

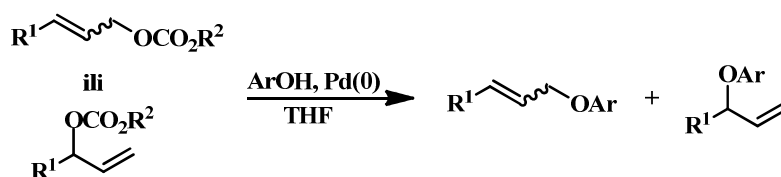
1.3.1. Reakcije fenola sa π -alil-Pd kompleksima iz olefinskih supstrata

Alilni alkohol reaguje sa različito supstituisanim fenolima uz prisustvo $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ i $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$, pri čemu nastaju aril-etri u prinosima 73-87% (**shema 1.42**). Autori sugerišu da dolazi do nastajanja alil-titanata, koji *in situ* sa $\text{Pd}(0)$ gradi π -alil-Pd intermedijer, nakon čega sledi adicija fenolnog nukleofila i reduktivna eliminacija, što vodi nastajanju očekivanog proizvoda.⁷⁰

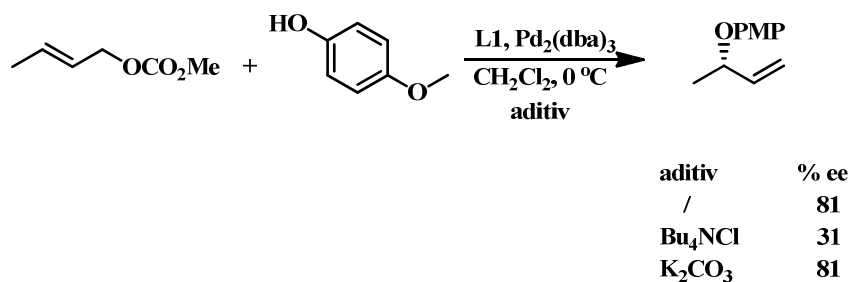


Shema 1.42

Alilni aril-etri se mogu dobiti i reakcijom različitih alilnih karbonata sa fenolima (**shema 1.43**). U slučaju nesimetričnih alilnih karbonata, regioselektivnost reakcije zavisi od temperature. Pod termodinamičkim uslovima se dobijaju manje supstituisani etri, dok je pod kinetičkim uslovima regiohemija uzrokovana sterim i elektronskim faktorima. Fenoli koji imaju *m*- i *p*-supstituent ne pokazuju selektivnost, dok se upotrebom *o*-supstituisanih fenola dobijaju manje supstituisani etri.⁷¹



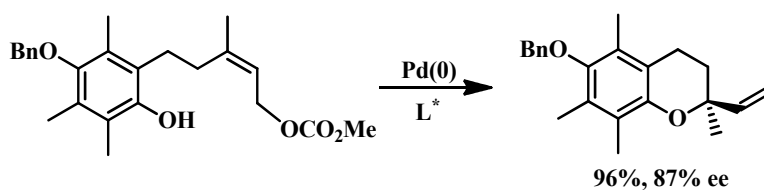
Reakcija metil-krotil-karbonata sa 4-metoksifenolom je primer AAA mehanizma u kome je za stereoselektivnost odgovorna diskriminacija prohiralnog olefina (**shema 1.44**).⁷²



Shema 1.44

Primećuje se da dodatak baze K₂CO₃ ne menja enantiomerni višak u odnosu na reakciju gde baza nije prisutna. Enantioselektivnost je znatno smanjena dodatkom Bu₄NCl zbog povećanja brzine $\eta^3 \rightarrow \eta^1$ izomerizacije π -alil-Pd kompleksa, što vodi manjoj enantioselektivnosti.⁷³ Smanjenje koncentracije reakcije, koje usporava $\eta^3 \rightarrow \eta^1$ izmenu povećava enantioselektivnost, kao i upotreba manje polarnog rastvarača toluena, dok zamena linearnog karbonata sa račvastim smanjuje enantiomerni višak. Sve ovo ukazuje da je brza $\eta^3 \rightarrow \eta^1$ izomerizacija nepoželjna u ovoj reakciji, što znači da uslovi koji omogućavaju brzu reakciju π -alil-Pd kompleksa sa nukleofilom vode visokoj selektivnosti, tako da se može zaključiti da je za enantioselektivnost zaslužna jonizacija koja sledi nakon enantioselektivne koordinacije olefina.

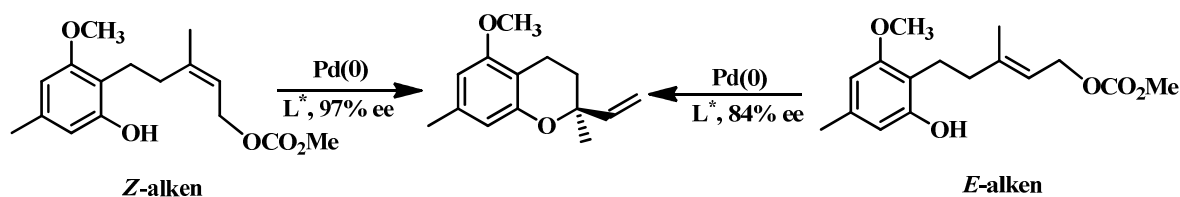
Intramolekulska reakcija ovog tipa se može koristiti za sintezu analoga vitamina E, koji predstavlja lipofilni antioksidans. Enantioselektivnost procesa je objašnjena istim mehanizmom kao u prethodnom primeru, a regiohemija je kontrolisana Baldwin-ovim pravilom (6-*exo* : 8-*endo*), tako da se ciklizacijom dobija proizvod sa šestočlanim prstenom u prinosu od 96%, uz 87% ee (shema 1.45).²¹



Shema 1.45

Interesantno je da je na sličnom supstratu pokazano da geometrija olefina može biti značajna za enantioselektivnost.⁷² U primeru prikazanom na shemi 1.46 upotrebom olefina *E*

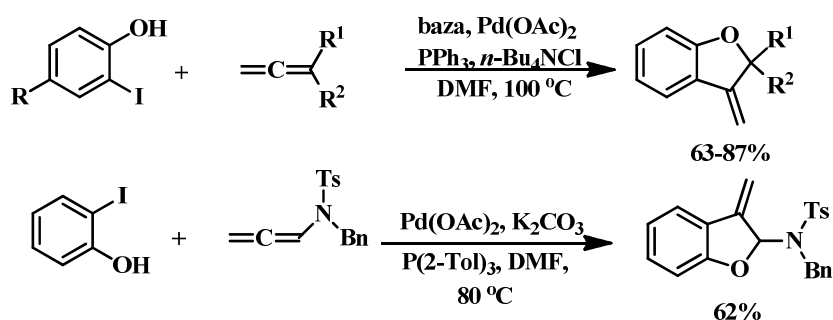
konfiguracije se dobija ee od 84%, dok se sa *Z* olefinom dobija ee od 97%, bez promene prinosa reakcije.



Shema 1.46

1.3.2. Reakcije fenola sa π -alil-Pd kompleksima iz alenskih supstrata

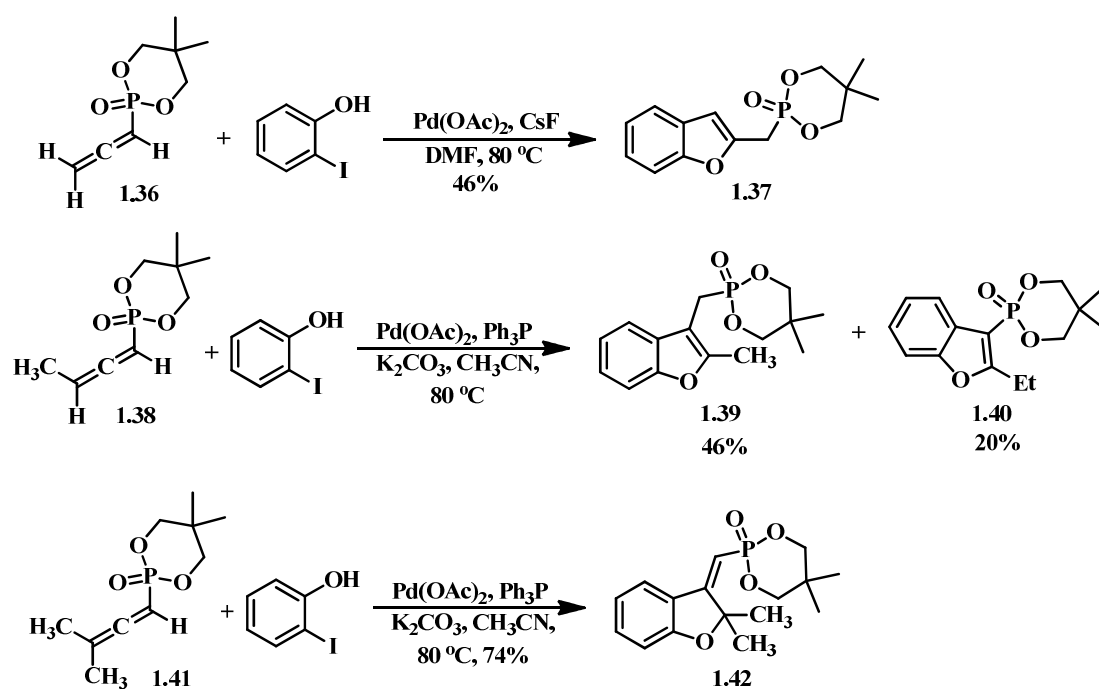
U reakciji *o*-halogenfenola i alena u prisustvu paladijuma, dolazi do zatvaranja prstenova benzofuranskog tipa. Reakcije se izvode pod uslovima koji su već opisani u prethodnom poglavlju (shema 1.47).^{50, 51, 52}



Shema 1.47

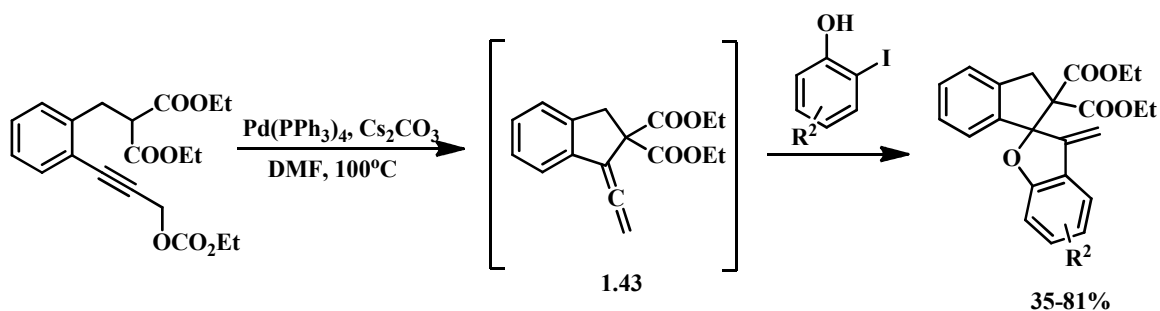
Ispitivanjem reakcije *o*-jodfenola sa alenima koji su imali različite funkcionalne grupe, pokazano je da regioselektivnost reakcije, kao i odnos proizvoda zavisi od same strukture polaznih alena. Alenil-fosfonati, u zavisnosti od supstitucije na terminalnom kraju alena, daju različite derivate benzofurana (shema 1.48). Alenil-fosfonat **1.36** nesupstituisan na terminalnom kraju alena daje isključivo benzo[*b*]furansku strukturu **1.37**, dok metil-supstituisan alen **1.38** daje smešu regioizomernih benzo[*b*]furana **1.39** i **1.40** u dobrom

prinosu, dok dimetil supstutuisani alen **1.41** daje dihidrobenzofuran **1.42** sa egzocikličnom dvostrukom vezom.⁷⁴



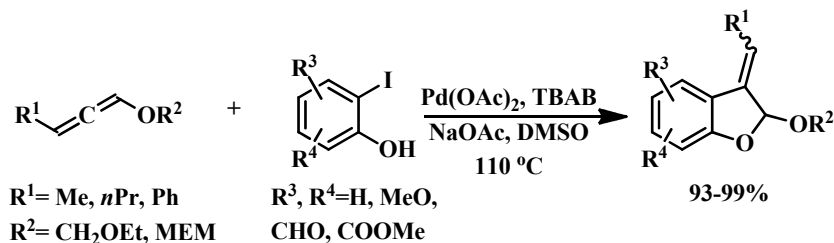
Shema 1.48

Dvostruko katalizovana tandemna ciklizacija u kojoj se koristi Pd(0), iskorišćena je za dobijanje tetracikličnih jedinjenja uz visoku regioselektivnost (shema 1.49). Potvrđeno je da mehanizam uključuje nastajanje alena **1.43**, koji je izolovan kao intermedijerna vrsta.⁷⁵



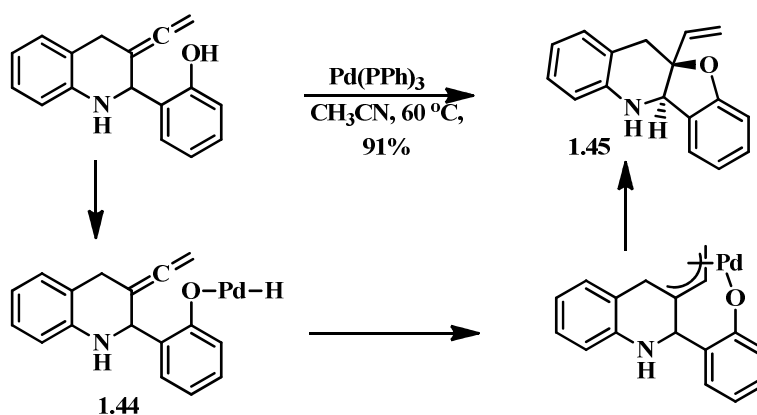
Shema 1.49

Anelacija u kojoj učestvuje *o*-jodfenol se može vršiti i pod uslovima koji ne uključuju dodatak fosfinskog liganda. U ovoj reakciji se isključivo dobijaju 2,3-dihidrobenzofurani sa egzocikličnom dvostrukom vezom i sa *E* konfiguracijom glavnog izomera (**shema 1.50**).⁷⁶



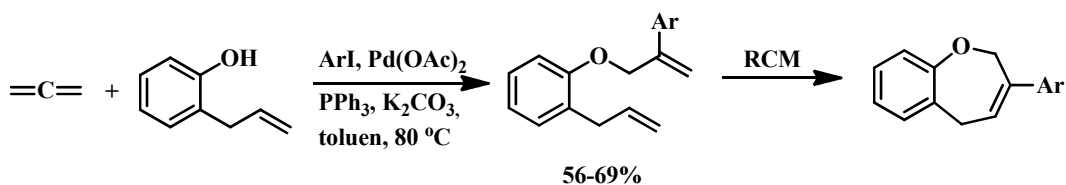
Shema 1.50

Još jedan primer ciklizacije fenola na alenski sistem, koji vodi nastajanju tetracikličnog jedinjenja definisane stereochemije, uključuje oksidativnu adiciju Pd(0) u O-H vezu fenola, pri čemu nastaje Pd(II) vrsta **1.44**, koja nakon insercije u dvostruku vezu alena i reduktivne eliminacije vodi nastajanju očekivanog proizvoda **1.45** u odličnom prinosu (**shema 1.51**).⁷⁷



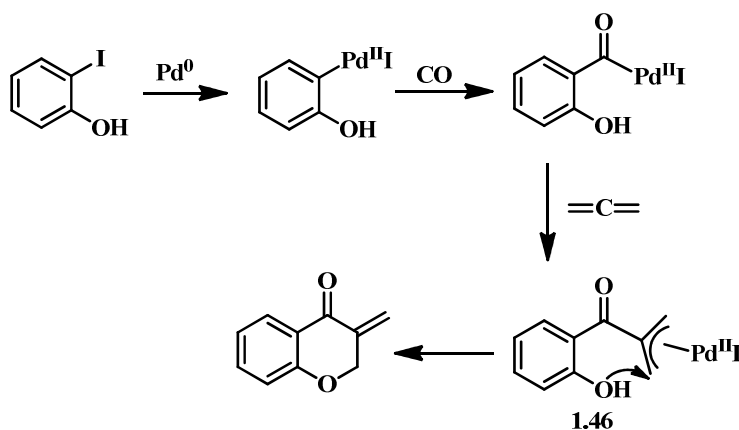
Shema 1.51

Reakcija gasovitog alena sa aril-jodidima, u prisustvu *o*-alilfenola kao nukleofila, vodi nastajanju diena koji su prekursori benzooksepina, koji se dalje dobijaju reakcijom RCM metateze (**shema 1.52**).⁷⁸



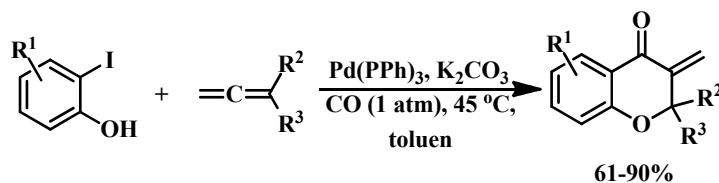
Shema 1.52

Ako se reakcija anelacije *o*-jodfenola i alena vrši u atmosferi ugljen-monoksida, dobijaju se hromanonske strukture. Mehanizam uključuje fazu oksidativne adicije Pd(0) u Ar-I vezu, nakon toga karbonilaciju na niskom pritisku, inserciju u dvostruku vezu alena uz stvaranje π -alil-Pd intermedijera **1.46**, koji zatim reguje sa unutrašnjim kiseoničnim nukleofilom (**shema 1.53**).⁷⁹



Shema 1.53

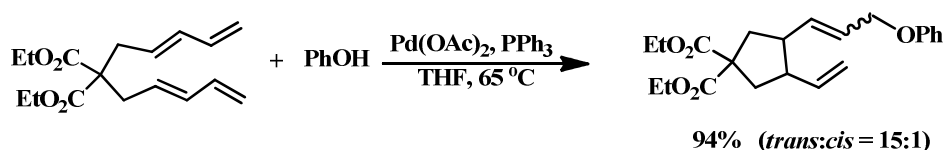
Uspešnost metodologije je pokazana na velikom broju jedinjenja, pri čemu su proizvodi dobijeni u prinosima od 61-90% (**shema 1.54**). Enonska struktura koja nastaje je pogodna za dalju transformaciju adicijama Michael-ovog tipa.



Shema 1.54

1.3.3. Reakcije fenola sa π -alil-Pd kompleksima iz dienskih supstrata

Intermolekulska reakcija fenola sa konjugovanim dienima katalizovana pomoću Pd(0) vodi 1,4-adiciji ugljenika i kiseonika na dien. U jednoj reakciji ovog tipa, koja je predstavljena na shemi **1.55**, dolazi do karbociklizacije tetraena uz nastajanje alilnog etra. Ova reakcija uključuje telomerizaciju (dimerizaciju) diena, koju prati nastajanje π -alil-Pd intermedijera, koji zatim reaguje sa fenolom, kao kiseoničnim nukleofilom.⁸⁰



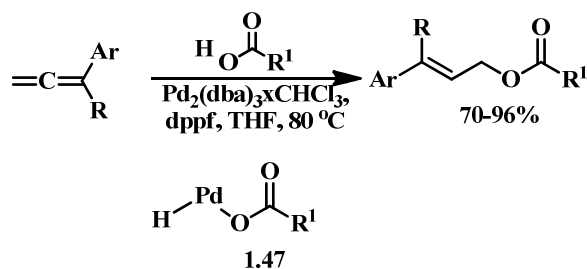
Shema 1.55

1.4. Reakcije karboksilatnih nukleofila sa π -alil-Pd kompleksima

Korišćenje karboksilata kao kiseoničnih nukleofila u reakcijama sa π -alil-Pd kompleksima je značajno, jer se na taj način dobijaju alilni estri, koji hidrolizom daju sintetski značajne alilne alkohole. Najveći problem ove vrste transformacija je u tome što i dobijeni alilni estri mogu imati ulogu supstrata u paladijumom katalizovanim reakcijama. Zbog toga brzina kojom reaguju polazni supstrati mora biti znatno veća nego u slučaju dobijenih estara.

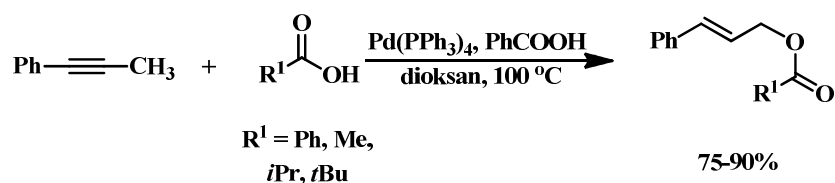
1.4.1. Reakcije karboksilatnih nukleofila sa π -alil-Pd kompleksima iz alenskih supstrata

Jedan od prvih radova koji se bavi ovom problematikom je paladijumom katalizovana intermolekulska hidrokarboksilacija alena, pri čemu nastaju alil-estri u visokim prinosima uz odličnu regioselektivnost.⁸¹ Mehanizam ove katalitičke reakcije uključuje formiranje hidropaladijumove vrste **1.47** (shema 1.56)



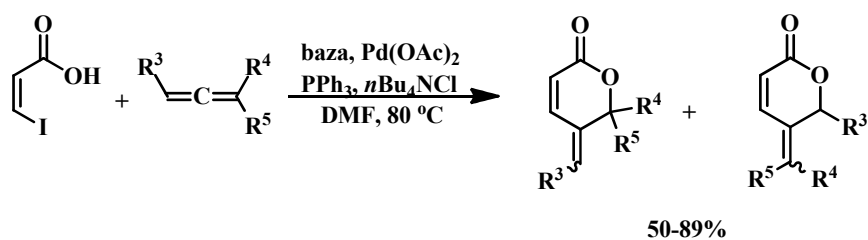
Shema 1.56

Još jedan primer intermolekulske reakcije koja uključuje upotrebu karboksilnih kiselina kao nukleofila je Pd(0) katalizovana reakcija alkina i nukleofila, pri čemu alkin izomerizuje u alen pomoću Pd-hidrida koji nastaje iz Pd(0) i benzojeve kiseline. Nakon nastajanja π -alil-Pd intermedijera iz alena, dolazi do vezivanja nukleofila, pri čemu nastaju odgovarajući estri u prinosima 75-90% (**shema 1.57**).⁶⁵



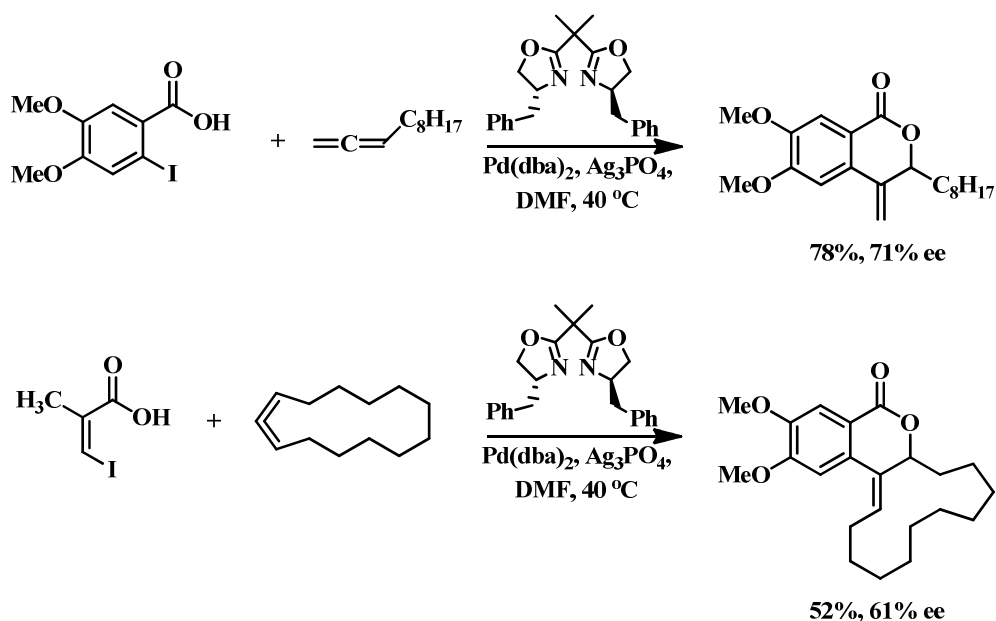
Shema 1.57

Intramolekulskim vezivanjem karboksilatnog nukleofila na π -alil-Pd vrstu nastaju laktonske strukture (**shema 1.58**).⁵¹



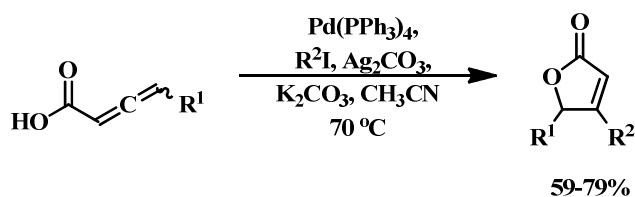
Shema 1.58

Upotrebom hiralnog liganda, reakcija se može vršiti i na stereoselektivni način (**shema 1.59**).⁵³



Shema 1.59

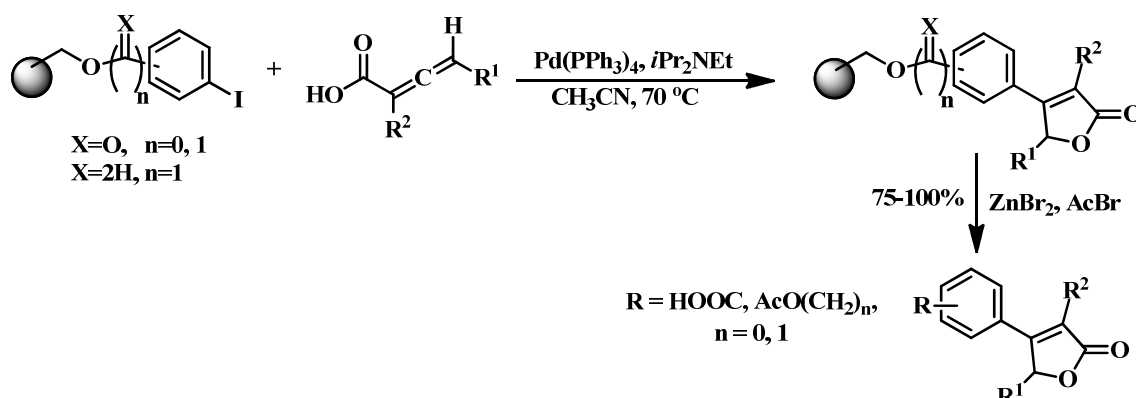
Intramolekulska reakcija alenil karboksilnih kiselina u prisustvu aril- ili vinil-halogenida, koju su detaljno proučavali Ma i saradnici, vodi nastajanju butenolidskih struktura, koje ulaze u sastav prirodnih proizvoda sa različitim biološki aktivnostima. Optimizacijom uslova je pronađeno da se najbolji prinosi dobijaju kada se kao katalitički sistem koristi $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$, pri čemu se dobijaju prinosi butenolida 59-79% (**shema 1.60**). Reakcija se odigrava uobičajenim mehanizmom koji uključuje oksidativnu adiciju $\text{Pd}(0)$ u Ar-X vezu, inserciju na dvostruku vezu alena i stvaranje π -alil- Pd kompleksa, za čime sledi intramolekulska reakcija sa karboksilatnim nukleofilom.⁸²



Shema 1.60

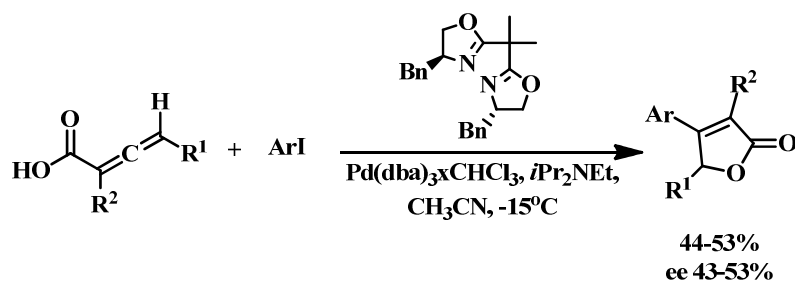
Aril-jodidi, koji su pomoću linkera karboksilnog i hidroksilnog tipa vezani za Merrifield-ovu smolu, takođe mogu reagovati sa 2,3-alenil karboksilnim kiselinama, tako da nastanu butenolidi vezani za polimer. Polisupstituisani butenolidi se mogu lako

deprotektovati sa smole pomoću Lewis-ovih kiselina u dobrim prinosima i sa dobrom čistoćom (**shema 1.61**).^{83, 84}



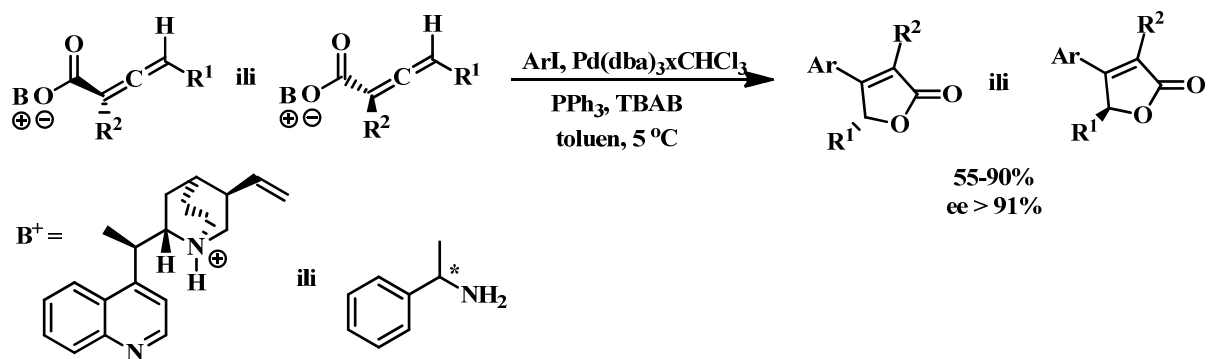
Shema 1.61

Kada se u ovom tipu reakcije koriste hiralni ligandi, ciklizacija se vrši enantioselektivno. Upotrebom *bis*-oksazolinskih liganada, uz *iPr*₂NEt kao bazu, dobijaju se hiralni butenolidi u umerenim prinosima, sa ee do 53% (**shema 1.62**). Produžavanje reakcionog vremena poboljšava prinos reakcije, ali značajno smanjuje enantiomerni višak.⁸⁵



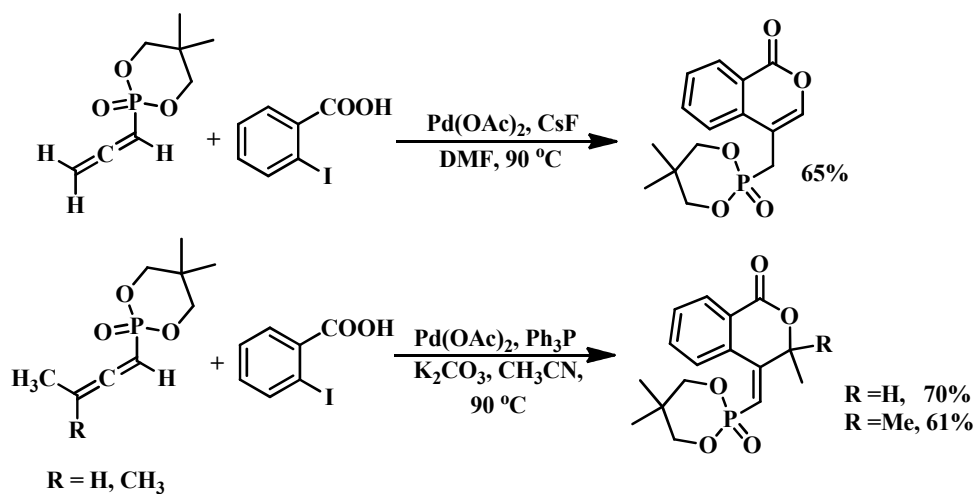
Shema 1.62

Efikasnija metodologija za dobijanje hiralnih butenolida zasniva se na reakciji aril-jodida sa ekvimolarnim količinama soli 2,3-alenil karboksilne kiseline i hiralne baze, kao što su L(-)-cinchonidin ili enantiomer α -metilbenzilamina (**shema 1.63**).⁸⁶



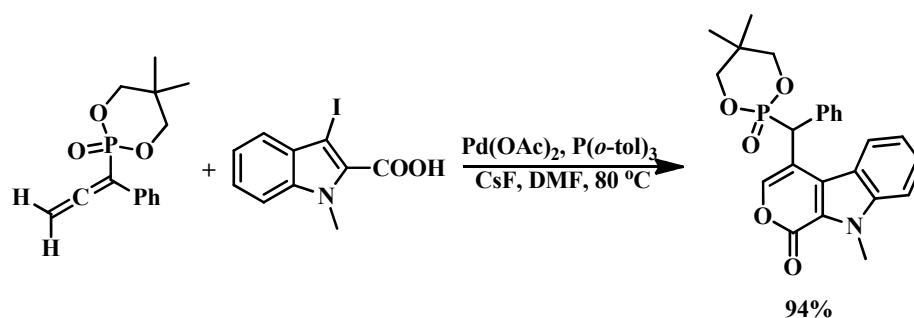
Shema 1.63

Reakcijom *o*-jodbenzoeve kiseline sa alenil-fosfonatima nastaju izokumarinske strukture. Kao što je već primećeno sa *o*-jodfenolom, u zavisnosti od supstitucije na terminalnom kraju alena nastaju različiti derivati izokumarina u prinosima 61-70% (**shema 1.64**).⁷⁴



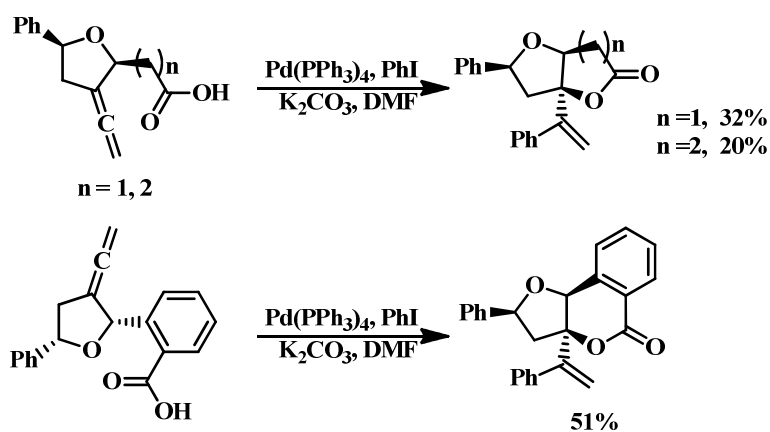
Shema 1.64

Ako se kao aril-jodid upotrebi *N*-metil-3-jodindol-2-karboksilna kiselina, dobijaju se indolpiranonske strukture u dobrim prinosima (**shema 1.65**).



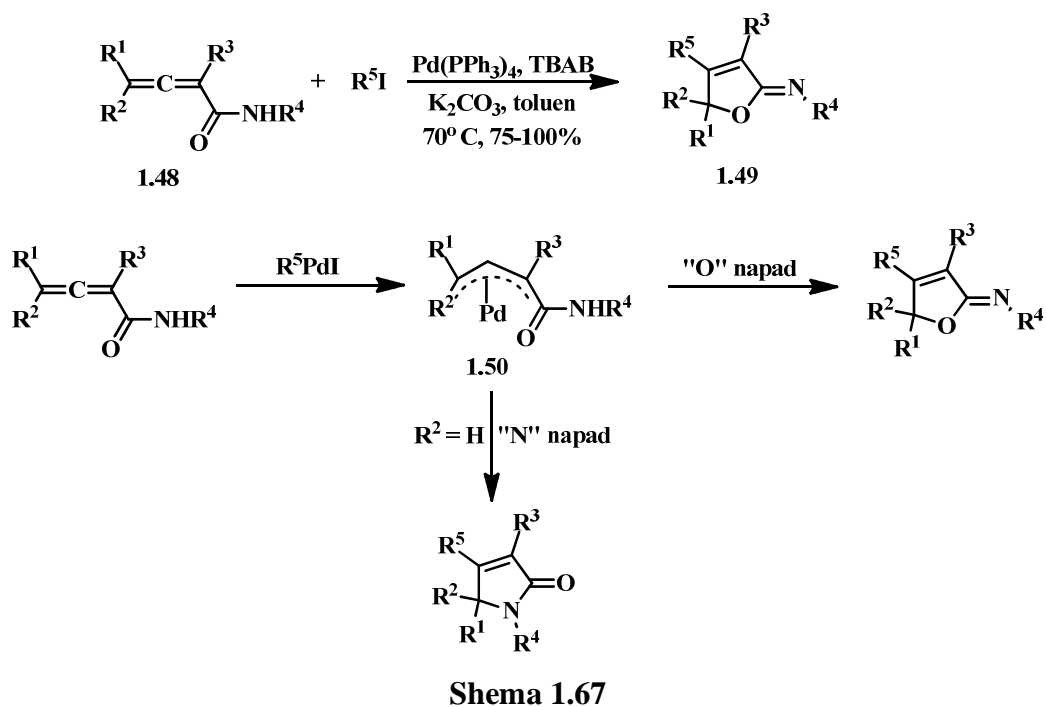
Shema 1.65

Paladijumom katalizovana laktonizacija se može upotrebiti i za sintezu bicikličnih laktona. Iz alenil-tetrahidrofurana koji sadrže COOH funkcionalnu grupu, reakcijom sa aril-jodidima nastaju petočlani i šestočlani laktoni, dok nije primećeno nastajanje sedmočlanih laktona (**shema 1.66**).⁸⁷



Shema 1.66

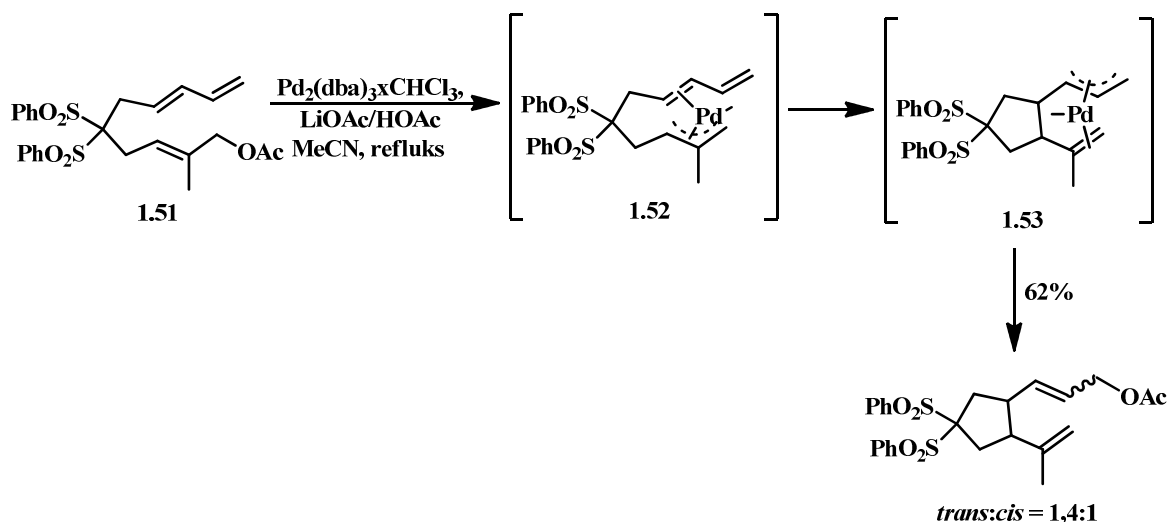
Reakcijom 4,4-disupstisuanih 2,3-alenil amida **1.48** i aril- ili vinil-jodida u toluenu, u prisustvu K_2CO_3 i TBAB, kao neočekivani proizvod se dobijaju iminolaktone **1.49** u prinosima 75-100%. Slična reakcija sa 4-monosupstisuanim 2,3-alenil amidima vodi dobijanju γ -laktama u nešto slabijim prinosima. Mehanizam reakcije je uobičajen, a nakon nastajanja π -alil-Pd kompleksa **1.50**, ulogu nukleofila može da preuzme ili kiseonik ili azot iz amidne-grupe. Pretpostavlja se da selektivnost N/O adicije zavisi od sternih efekata supstiuenata u položaju 4 polaznog supstrata (**shema 1.67**).



1.4.2. Reakcije karboksilatnih nukleofila sa π -alil-Pd kompleksima iz dienskih supstrata

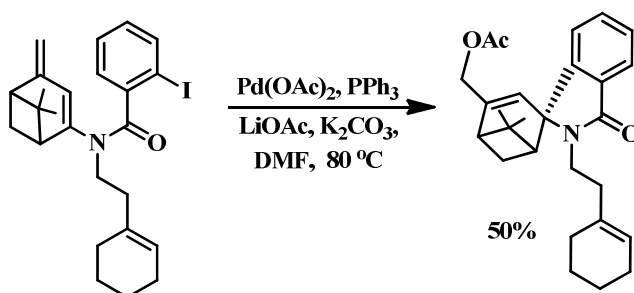
1.4.2.1. Reakcije katalizovane pomoću Pd(0)

Intramolekulska reakcija alilnih acetata sa konjugovanim dienima katalizovana pomoću Pd(0) vodi 1,4-adiciji ugljenika i kiseonika na dien. Ova reakcija, koja je formalno izomerizacija, uključuje nastajanje dva različita π -alil-Pd kompleksa **1.52** i **1.53** (shema 1.68). Reakcija polaznog supstrata **1.51** u prisustvu Pd₂(dba)₃·CHCl₃ i LiOAc/HOAc, na refluksu acetonitrila daje ciklični proizvod u prinosu od 62%.⁸⁸



Shema 1.68

Kao izvor kiseoničnog nukleofila u ovom tipu reakcije se može koristiti i LiOAc (shema 1.69).⁸⁹



Shema 1.69

U našim laboratorijama je razvijena metoda za dobijanje alilnih acetata iz dienskih prekursora. Simetričan dien **1.54** reaguje sa NaOAc, kao izvorom kiseoničnog nukleofila, pri čemu nastaju alilni acetati u umerenim prinosima (shema 1.70).⁹⁰



Shema 1.70

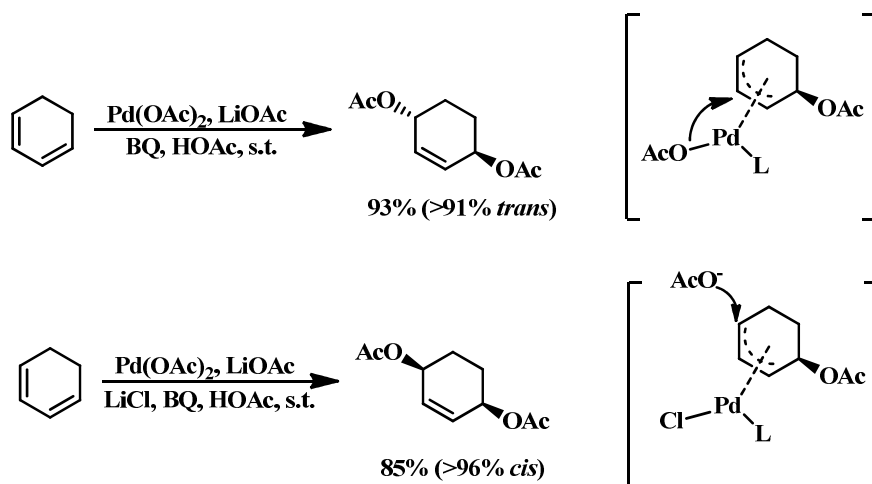
1.4.2.2. Reakcije katalizovane pomoću Pd(II)

Kao što je ranije naznačeno, Pd(II) katalizovane 1,4-adicije na diene obuhvataju formiranje π -alil-Pd intermedijera. Sve poznate reakcije ovog tipa su oksidacione reakcije.

U reakciji 1,4-diaciloksilovanja, dva karboksilatna anjona se adiraju na konjugovani dien u jednom oksidacionom procesu koji obuhvata uklanjanje dva elektrona. Katalizator koji se koristi je neka Pd(II) so, najčešće Pd(OAc)₂. Ovaj tip reakcije se može odigravati inter- i intramolekulski, pri čemu u drugom slučaju nastaju laktoni. Ako su u pitanju ciklični sistemi, u većini slučajeva stereohemija 1,4-adicije se može kontrolisati, tako da se dobije ili 1,4-*cis* ili 1,4-*trans* proizvod.

Prvi primer ovakve reakcije je publikovan 70-ih godina, kada je primećeno da reakcija 1,3-cikloheksadiena sa *p*-benzohinonom u sirćetnoj kiselini u prisustvu katalitičke količine Pd(OAc)₂ daje 1,4-diacetoksi-2-cikloheksen nepoznate konfiguracije.

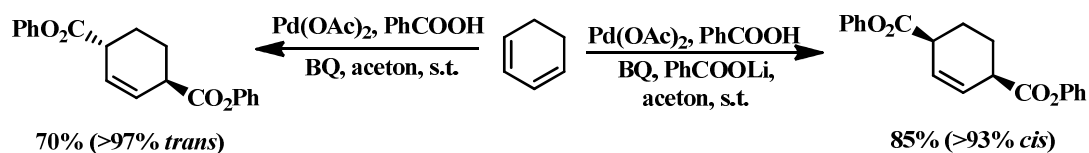
Backval i saradnici su razvili stereoselektivnu verziju ove reakcije, u kojoj se pravilnim izborom liganda može kontrolisati stereohemija proizvoda.^{91,92} Ligand koji značajno menja stereohemijski ishod reakcije je Cl⁻. U odsustvu hloridnog liganda dolazi do 1,4-*trans*-diacetoksilovanja, dok se u prisustvu katalitičke količine hloridnog anjona dobija proizvod 1,4-*cis*-adicije (**shema 1.71**). U odsustvu hloridnog anjona, acetatni anjon je vezan za paladijum i može da migrira sa metala na ugljenik. Dodatak LiCl, čak i u katalitičkim količinama, rezultuje u zameni acetata hloridom, zbog stvaranja jake Pd-Cl veze. Na ovaj način je jedino moguće vezivanje eksternog acetata, na *trans* način. Ovo je potvrđeno mehanističkim studijama na izolovanom π -alil-Pd kompleksu.



Shema 1.71

Veliki broj diena podleže 1,4-diacetoksilaciji, tako da 6-, 7- i 8-člani prstenovi sa dienskom strukturom daju dobre prinose, dok ciklopentadien daje nešto slabiji prinos, zbog kompeticije sa mogućom Diels-Alder-ovom reakcijom ciklopentadiena i *p*-benzohinona.

Reakcija se može izvoditi i u acetonu u prisustvu 5-10 ekvivalenata karboksilne kiseline, pa se one na ovaj način mogu koristiti i u čvrstom stanju. Veliki broj različitih dikarboksilata je napravljen na ovaj način iz sirćetne, trifluorsirćetne, pivaloične i benzoeve kiseline. Primeri stereoselektivne sinteze dibenzoata iz 1,3-cikloheksadiena su prikazani na shemi 1.72.⁹³

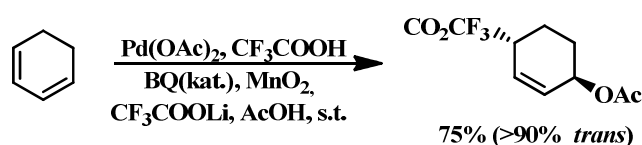


Shema 1.72

U katalitičkom ciklusu Pd-BQ katalizovane 1,4-oksidacije 1,3-diena, benzohinon se redukuje do hidrohina. Reakcija diacetoksilacije se uspešno izvodi sa katalitičkim količinama *p*-benzohinona, uz stehiometrijske količine MnO_2 kao kooksidansa. U ovom procesu, nastali hidrohina se pomoću MnO_2 reoksiduje do *p*-benzohinona. Na primer, iz 1,3-cikloheksadiena se može dobiti *trans*-1,4-diacetoksi-2-cikloheksen (93% prinosa), ako se upotrebi katalitička količina $\text{Pd(OAc)}_2/\text{BQ}$, uz stehiometrijsku količinu MnO_2 u sirćetnoj

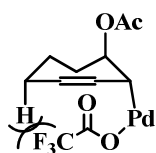
kiselini i uz prisustvu LiOAc. Odgovarajuća reakcija u prisustvu LiCl, daje *cis* proizvod u prinosu od 79%.⁹²

Pod sličnim uslovima se u položaje 1 i 4 mogu uvesti i različiti nukleofili. Reakcijom 1,3-cikloheksadiena pod uslovima Pd(OAc)₂/BQ (kat) u sirćetnoj kiselini, uz prisustvo trifluorosirćetne kiseline i litijum-trifluoroacetata, u položaje 1 i 4 se vezuju acetoksi i trifluoroacetoksi-grupa. Ciklični dieni daju visok prinos ove reakcije, dok je stereochemija proizvoda uglavnom *trans* (**shema 1.73**).⁹⁴



Shema 1.73

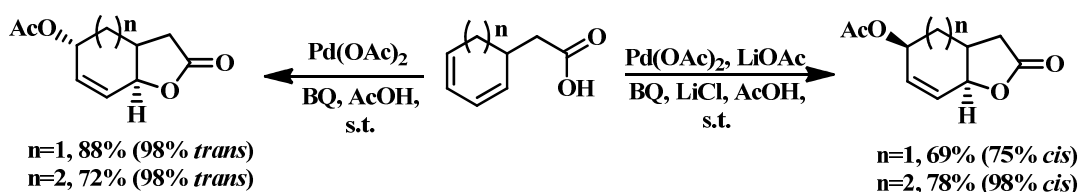
Primećeno je da 1,3-cikloheptadien daje *cis* proizvod adicije, iako je reakcija rađena pod uslovima koji favorizuju *cis*-migraciju liganda sa paladijuma na ugljenik (odsustvo liganada kao što je Cl⁻), odnosno stvaranje *trans* proizvoda. Proučavanjem mehanizma reakcije došlo se do zaključka da nakon vezivanja acetatnog nukleofila i nastajanja uobičajenog π-alil-Pd intermedijera, dolazi do izomerizacije u σ-alil-Pd intermedijer. Na niskoj pH vrednosti, kakva je u ovim uslovima, jedini anjon koji je vezan za Pd je trifluoroacetatni, pošto su acetatni anjoni protonovani jakom kiselinom CF₃COOH. Kao posledica toga, karboksilat koji migrira je trifluoroacetat. U sedmočlanom prstenu, *cis* migracija nije favorizovana, zbog sternih interakcija između alilnog pseudoaksijalnog protona i CF₃-grupe u σ-alilnom kompleksu (**slika 1.5**). Zbog toga ne nastaje *trans*-adukt, kao što je slučaj kod šestočlanog prstena, nego eksternom adicijom CF₃COO⁻ nastaje 58% *cis* adukta.



Slika 1.5: Interakcija između alilnog pseudoaksijalnog protona i CF₃-grupe u σ-alilnom kompleksu

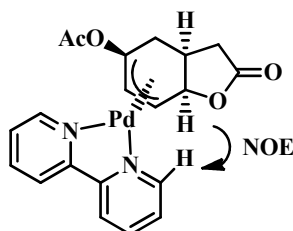
U reakcijama ovog tipa, osim MnO_2 , nastali hidrohinon se može reoksidovati i elektrohemijским putem, anodnom oksidacijom.⁹⁵ Reakcija se izvodi u sirćetnoj kiselini, uz dodatak elektrolita LiClO_4 , u ćeliji razdvojenoj membranom. Molekulski kiseonik, aktiviran nekim metal-makrocikličnim kompleksom takođe može imati ulogu ko-katalizatora koji oksiduje hidrohinon.^{96,97,98} Sa ovim sistemom, 1,3-cikloheksadien se oksiduje u *trans*-1,4-diacetoksi-2-cikloheksen u prinosu od 89% (>91% *trans*). *Trans* selektivnost se može dodatno povećati (>97%), upotrebom 2-fenilsulfonyl-1,4-benzohinona.⁹⁹

Intramolekulska varijanta ove reakcije se može izvoditi sa dienima koji imaju karboksilnu-grupu u bočnom nizu, a stereochemija procesa se takođe može kontrolisati pravilnim izborom liganda.¹⁰⁰ U odsustvu hloridnog anjona dolazi do nastajanja *trans*-acetoksi laktona, dok se u prisustvu katalitičke količine Cl^- dobija *cis* adukt (shema 1.74).



Shema 1.74

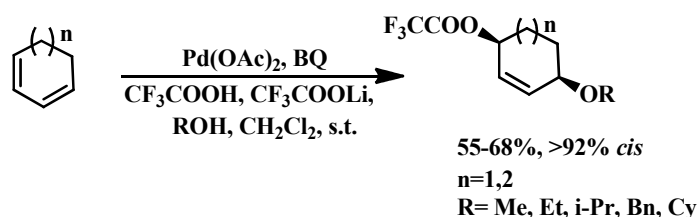
Intermedijer ove ciklizacije je izolovan u obliku bipiridilskog kompleksa. Snimanjem NOE spektara, primećena je prostorna bliskost između α -protona bipiridila i čvornog protona laktona, što dokazuje *trans* orijentaciju paladijuma prema laktonskom kiseoniku (slika 1.6).



Slika 1.6: NOE korelacije bipiridilskog kompleksa

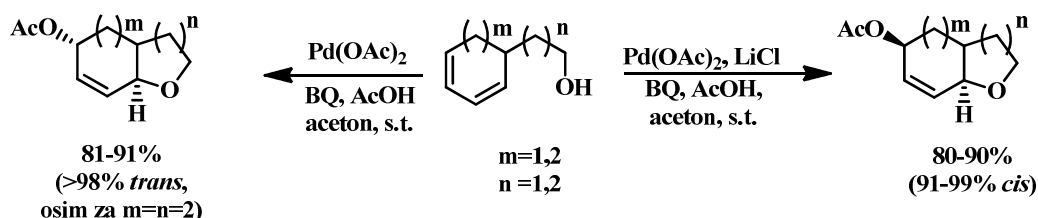
Paladijumom katalizovano 1,4-alkoksi-aciloksilovanje se može vršiti upotrebom alkohola i karboksilnih kiselina kao nukleofila. Jedan uspešan primer zahteva korišćenje

4 ekv. trifluorsirćetne kiseline i 8 ekv. alkohola u prisustvu Pd(OAc)₂/BQ i katalitičke količine H₂SO₄ (**shema 1.75**).⁹⁴



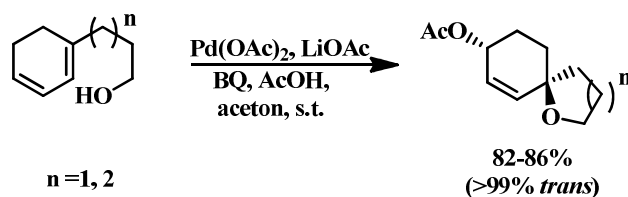
Shema 1.75

Ako susprtat sadrži i dienski sistem i alkoholnu funkcionalnu grupu, može doći do intramolekulskog 1,4-oksiacetoksilovanja.¹⁰¹ Stereohemija reakcije se može kontrolisati dodatkom hloridnog anjona. Pod uslovima bez hloridnog anjona, dolazi do *trans*-oksiacetoksilovanja. Reakcija je visoko stereoselektivna (>98% *trans* proizvoda), osim u slučaju kada je m=n=2 (**shema 1.76**), kada je *trans/cis* odnos 75/25. Kada se reakcija izvodi u prisustvu katalitičke količine hlorida, dobija se obrnuta stereochemija, tj. dolazi do 1,4-*cis* adicije. Efekat hlorida je već diskutovan ranije, njegova uloga je da blokira koordinisanje acetata za Pd i spreči *cis*-migraciju acetatnog anjona.



Shema 1.76

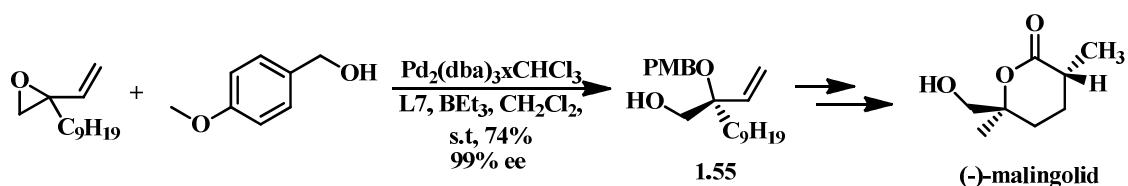
Ako je bočni niz sa nukleofilom vezan za položaj 1 konjugovanog diena, dolazi do visoko stereo- i regioselektivne spirociklizacije. Na taj način, paladijumom katalizovanom oksidacijom dienilalkohola u sistemu rastvarača aceton/AcOH, dolazi do nastajanja spiroetara. Kada se reakcija vrši bez hloridnog liganda nastaje *trans*-1,4-spiroetar, preko uobičajenog π -alil-Pd kompleksa (**shema 1.77**).¹⁰²



Shema 1.77

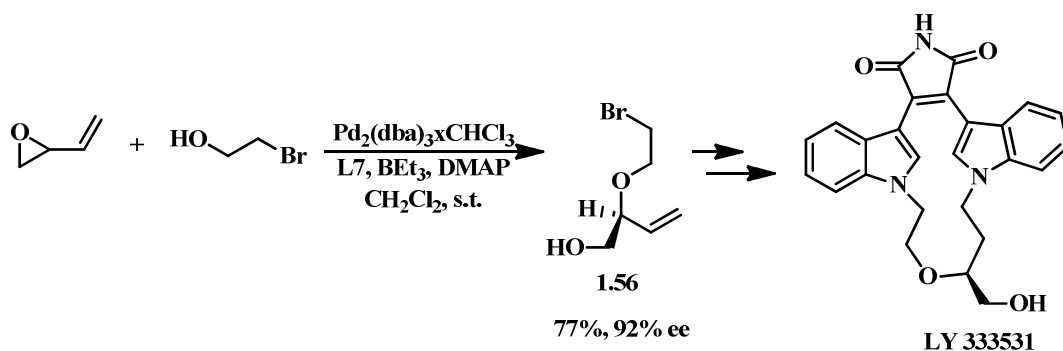
1.5. Reakcije kiseoničnih nukleofila sa π -alil-Pd kompleksima u sintezi prirodnih proizvoda

Paladijumom katalizovana adicija alkohola na vinilni epoksid može se koristiti za asimetričnu sintezu intermedijera u sintezi prirodnog antibiotika (-)-malingolida.¹⁰³ Borom regiodirigovanom AAA reakcijom 3-nonil-3,4-epoksibut-1-ena sa p-metoksibenzil-alkoholom kao nukleofilom, uz hiralni Trostov ligand, nastaje hiralni alilni etar **1.55** u prinosu od 74% i sa 99% ee (**shema 1.78**). Dobijeni etar se zatim u sedam koraka prevodi u (-)-malingolid.



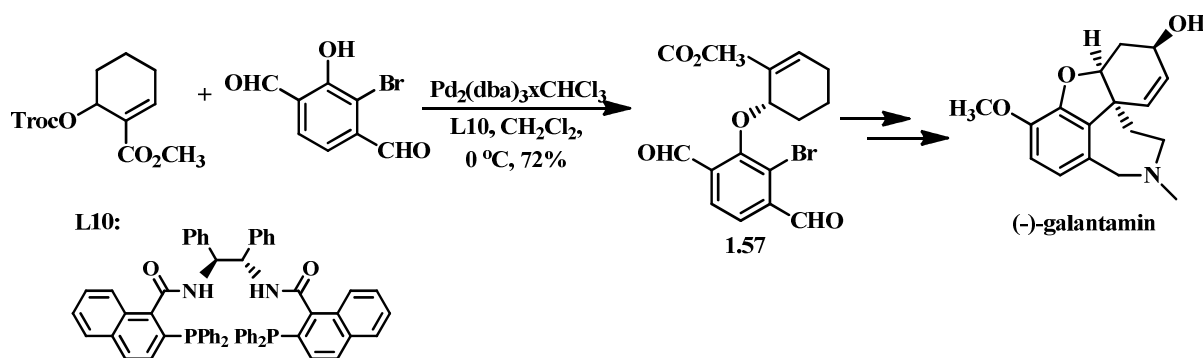
Shema 1.78

Selektivni inhibitor protein kinaze C, LY 333531, se takođe može dobiti totalnom sintezom u kojoj je važan korak AAA reakcija. Butadien monoepoksid i 2-brometanol uz prisustvo Trostovog liganda daju intermedijer **1.56** koji se u sedam koraka transformiše u LY333531.⁴⁸ Izbor voluminoznog liganda usporava vezivanje nukleofila i omogućava potpunu ravnotežu između diastereoizomernih kompleksa, što povećava regio- i enantioselektivnost (**shema 1.79**).



Shema 1.79

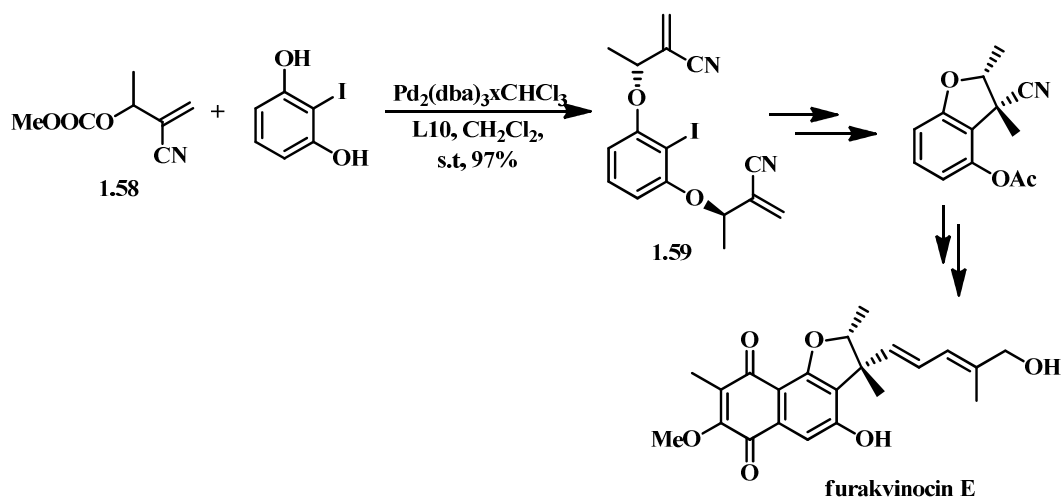
Primenom fenola kao nukleofila u AAA reakciji, može se sintetisati i (–)-galantamin, selektivni inhibitor acetilholinesteraze, koji se koristi u tretmanu Alchajmerove bolesti. Alilni karbonat u prisustvu Trostovog liganda gradi π -alil-Pd intermedijer, koji nakon toga reaguje sa fenolom kao nukleofilom, pri čemu nastaje intermedijer **1.57** u dobrom prinosu i sa visokom optičkom čistoćom (**shema 1.80**).¹⁰⁴ Apsolutna stereohemija ove reakcije je suprotna od one koja je dobijena u AAA reakciji disupstituisanih cikloheksenil karbonata. Ovo se pripisuje koordinaciji estarskog kiseonika za paladijum, što menja orijentaciju π -alil-Pd intermedijera u hiralnom džepu liganda. U prvoj sintezi (–)-galantamina, intermedijer je u 16 koraka transformisan u proizvod, dok sinteza druge generacije skraćuje postupak ove transformacije na 8 koraka u ukupnom prinosu od 15%.¹⁰⁵



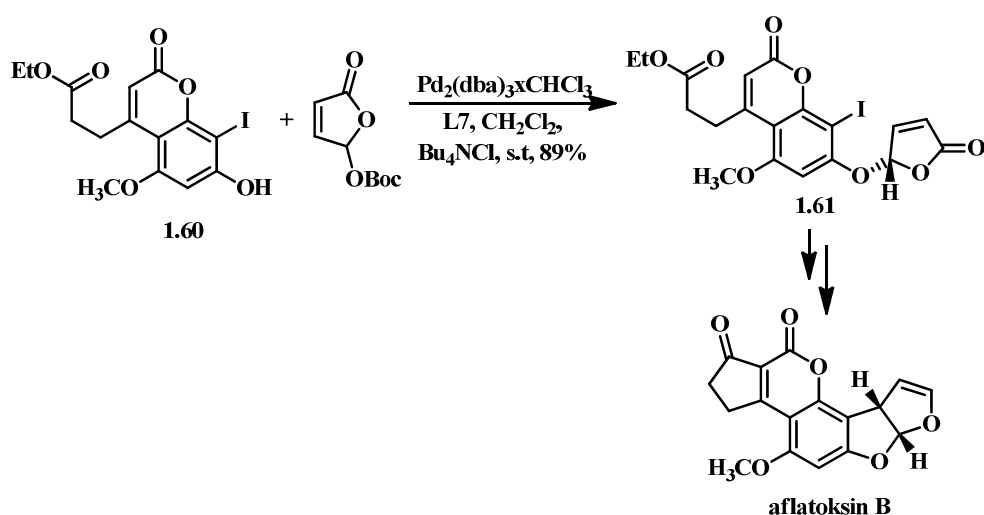
Shema 1.80

Enantioselektivno alilno alkilovanje je ključni korak i u sintezi antitumornog antibiotika furakvinocina E.¹⁰⁶ Reakcijom 2-jodrezorcinola pomoću Baylis-Hilman-ovog adukta, alilnog karbonata **1.58**, u prisutvu hiralnog liganda, dobija se aril etar **1.59** u

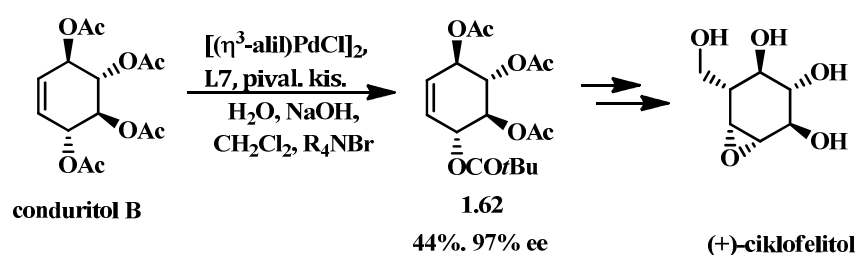
odličnom prinosu uz dobru diastereoselektivnost (92:8). Na ovaj način nije neophodno izvoditi asimetričnu Baylis-Hilmanovu reakciju, pošto nastali racemat AAA reakcijom prelazi u optički čist proizvod. Nakon Heck-ove reakcije u kojoj se dobija kvaternerni stereocentar i acilovanja oslobodjenje fenolne-grupe, u narednih 11 koraka se dolazi do furakvinocina E (**shema 1.81**).



Još jedna primena AAA reakcije sa fenolnim nukleofilom je sinteza aflatoksin B. Visoko supstituisani derivat fenola **1.60** reaguje sa 5-aciloksi-2-furanonom, pri čemu se dobija proizvod **1.61** u visokom prinosu uz 95% ee.¹⁰⁷ Dobijeni intermedijer **1.61** se u naredna četiri koraka prevodi u aflatoksin B (**shema 1.82**).

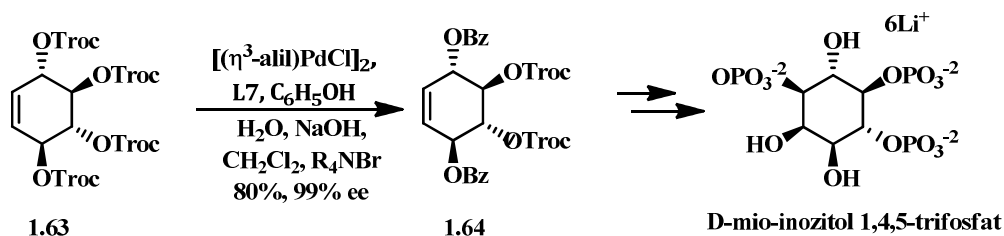


Asimetrična reakcija u kojoj učestvuju ciklični alilini acetat konduritol B i anjon pivalične kiseline, vodi nastajanju intermedijera **1.62** koji transformacijom u dodatnih sedam koraka daje (+)-ciklofelitol, inhibitor HIV virusa *in vitro*. Prinos reakcije je 44%, uz visoku ee od 97% (**shema 1.83**). Dobijanje različitih estarskih-grupa u toku ove reakcije omogućava dalju transformaciju intermedijera do (+)-ciklofelitola.¹⁰⁸



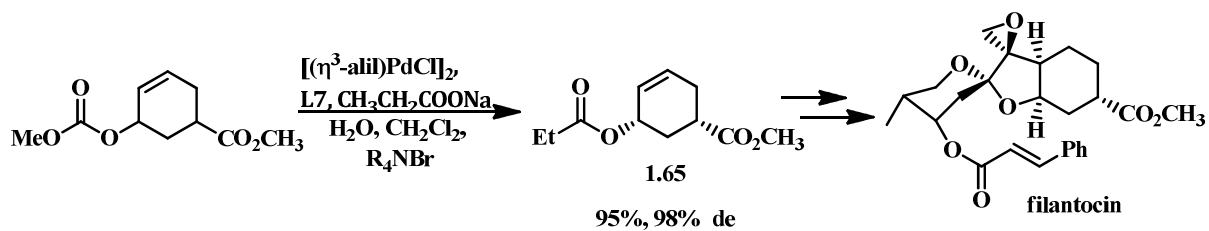
Shema 1.83

Dinamička kinetička asimetrična transformacija konduritol B tetrakarbonata **1.63** omogućava sintezu D-mio-inozitol-1,4,5-trifosfata.¹⁰⁹ Racemski tetrakarbonat **1.63** se AAA reakcijom u prisustvu Trostovog liganda i karboksilatnog nukleofila transformiše u disupstituisani proizvod u prinosu od 80% i uz ee od 99%. Intermedijer **1.64** se u naredna četiri koraka transformiše u D-mio-inozitol-1,4,5-trifosfat (**shema 1.84**).



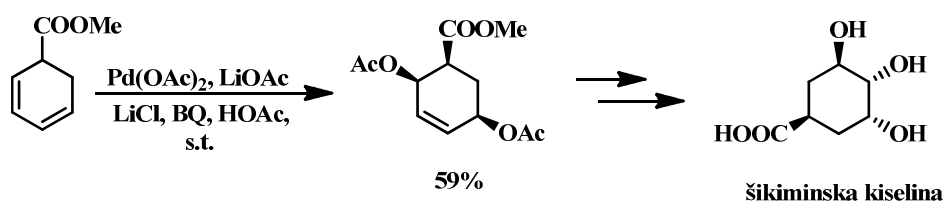
Shema 1.84

Deracemizacija predstavlja proces prevođenja racemske smeše u jedan enantiomer ili smeše diastereoizomera u jedan diastereoizomer. Deracemizacijom hiralnog racemskog cikličnog alilnog karbonata, dobija se mezo π -alil-Pd kompleks, koji u reakciji sa Na-propionatom daje intermedijer **1.65**, ključno jedinjenje za sintezu antitumornog agensa filantocina (**shema 1.85**).^{110,111}



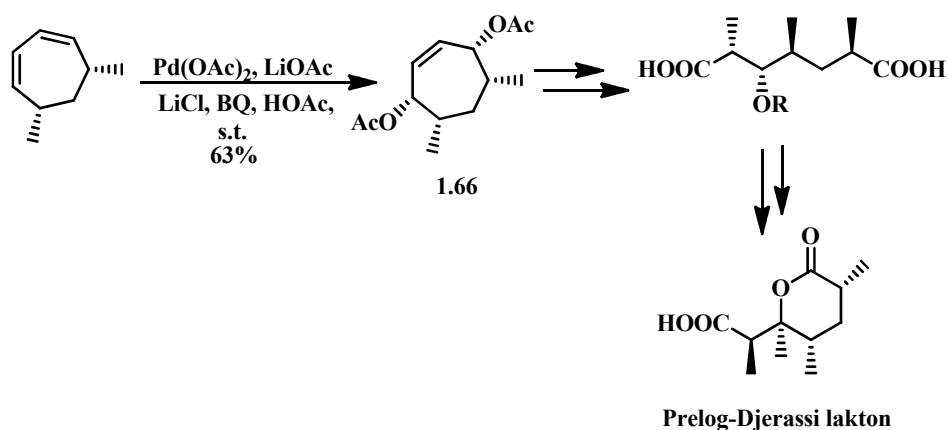
Shema 1.85

Kontrolisana stereohemija Pd katalizovanih 1,4-diacetoksilacija je veoma korisna za sintetsku primenu. Primer za ovo je sinteza šikiminske kiseline, gde je prvi korak 1,4-diacetoksilacija 5-karbmetoksi-1,3-cikloheksadiena (**shema 1.86**).⁹²



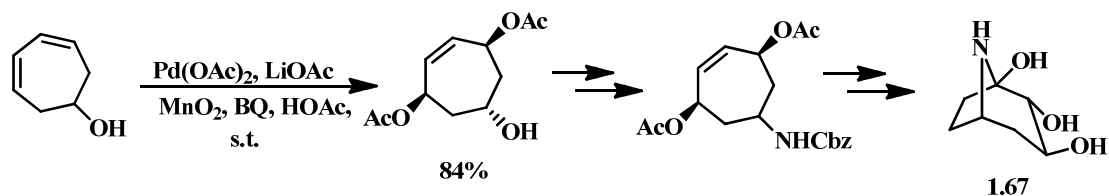
Shema 1.86

Visoko diastereoselektivna 1,4-diacetoksilacija daje važan intermedijer **1.66** u sintezi Prelog-Djerassi-evog laktona.¹¹² Dalje transformacije koje uključuju adiciju dimetilkuprata, oksidativnu fragmentaciju dvostruke veze i laktonizaciju vode dobijanju ciljnog molekula (**shema 1.87**).



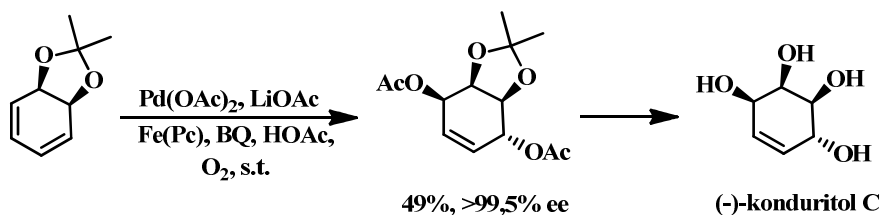
Shema 1.87

Ovaj tip reakcije se može primeniti kao jedna faza u sintezi tropanskih alkaloida. Diacetat koji nastaje 1,4-diacetoksilovanjem 6-hidroksi-1,4-cikloheptadiena se prevodi u diol, koji se u nekoliko koraka transformiše u tropanski alkaloid **1.67** (shema 1.88).¹¹³



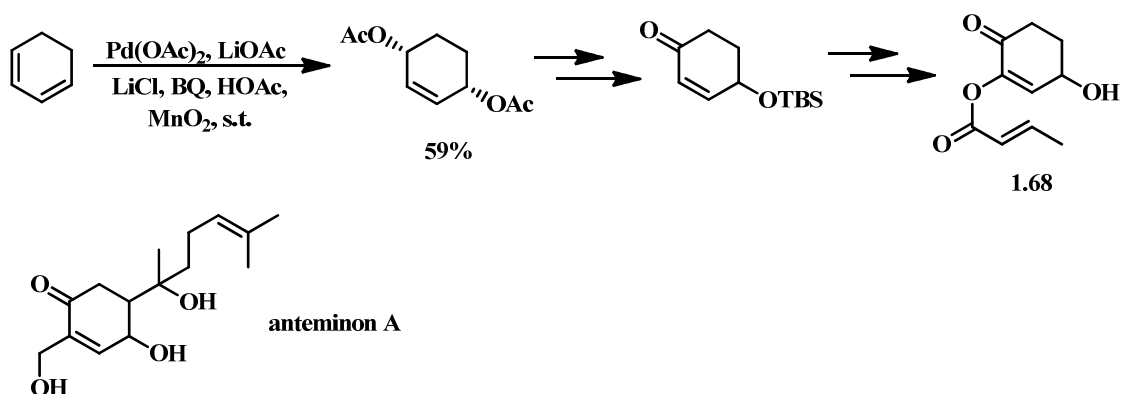
Shema 1.88

Kratka i efikasna sinteza konduritola C je izvedena upotrebom reakcije diacetoksilovanja (shema 1.89). Reakcija se izvodi u sirćetnoj kiselini, sa katalitičkim sistemom Pd(OAc)₂/BQ, uz dodatak LiOAc i gvožđe(II)ftalocijanina [Fe(Pc)] u atmosferi kiseonika. Na ovaj način se dobija racemski konditurool C, koji se enzimskim kinetičkim razdvajanjem transformiše u enantiomerno čist (-)-konditurool C (49%, >99,5% ee).¹¹⁴



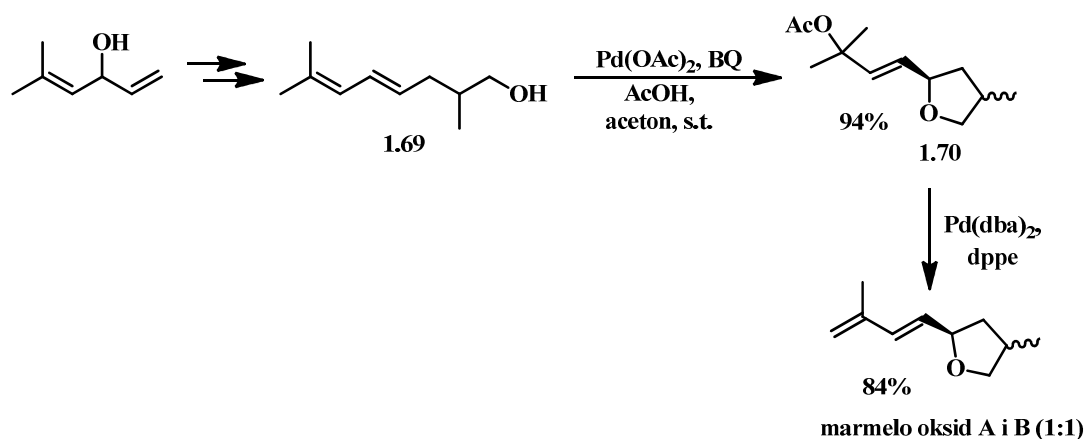
Shema 1.89

Transformacijom 1,3-cikloheksadiena može se dobiti 2-oksialkil-cikloheks-2-enonska struktura **1.68** koja ulazi u sastav mnogih prirodnih proizvoda, kao što je terpenoid anteminon A.¹¹⁵ Prva faza u sintezi je 1,4-diacetoksilovanje cikloheksadiena, pri čemu se dobija proizvod *cis* adicije (shema 1.90).



Shema 1.90

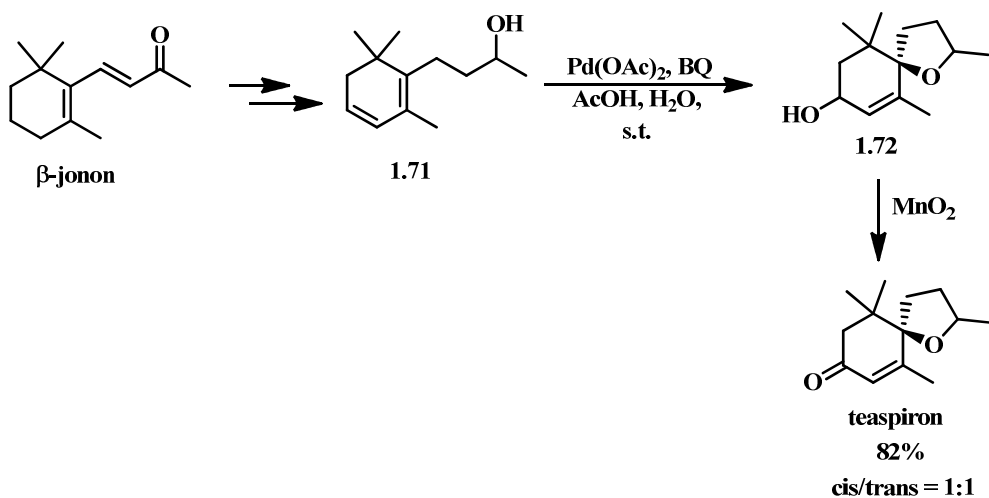
Intramolekulska oksiacetoksilacija predstavlja ključni korak u nekoliko sinteza prirodnih furanoidnih terpena. Na primer, u sintezi marmelo oksida A i B, 3,3-dimetilakrolein se transformiše u dienol **1.69**, koji zatim reaguje u Pd katalizovanoj 1,4-oksidaciji, pri čemu nastaje ciklizacioni proizvod **1.70**, kao smeša *cis*- i *trans*-izomera (1:1). Reakcija je visoko 1,4-regioselektivna i daje isključivo *E*-alken (**shema 1.91**). Regioselektivnom Pd katalizovanom 1,2-eliminacijom, koja zatim sledi, dobijaju se marmelo oksid A (*cis*) i marmelo oksid B (*trans*), kao 1:1 smeša u prinosu od 84%.¹¹⁶



Shema 1.91

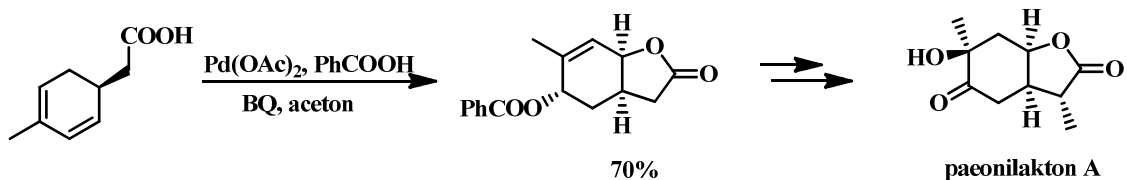
Ovaj tip reakcije nalazi primenu i u sintezi teaspirona. Lako dostupni β -jonon se transformiše u dienilalkohol **1.71**.¹¹⁷ Paladijumom katalizovana oksaspirociklizacija daje odgovarajući alilni alkohol **1.72**, kao smešu izomera. Oksidacija, koja zatim sledi, vodi nastajanju teaspirona, kao 1:1 smeše *cis*- i *trans*-izomera. Zanimljivo je da upotreba

stehiometrijske količine Pd(II) daje proizvod kao 97:3 smešu u korist *trans* izomera teaspirona (**shema 1.92**).



Shema 1.92

Paladijumom katalizovana intramolekulska laktonizacija cikloheksadienilsirćetne kiseline se koristi kao ključni korak u enantioselektivnoj sintezi paeonilaktona A. Dobijeni proizvod *trans*-1,4-adicije se u nekoliko koraka transformiše u finalni lakton (**shema 1.93**).¹¹⁸



Shema 1.93

2. NAŠI RADOVI

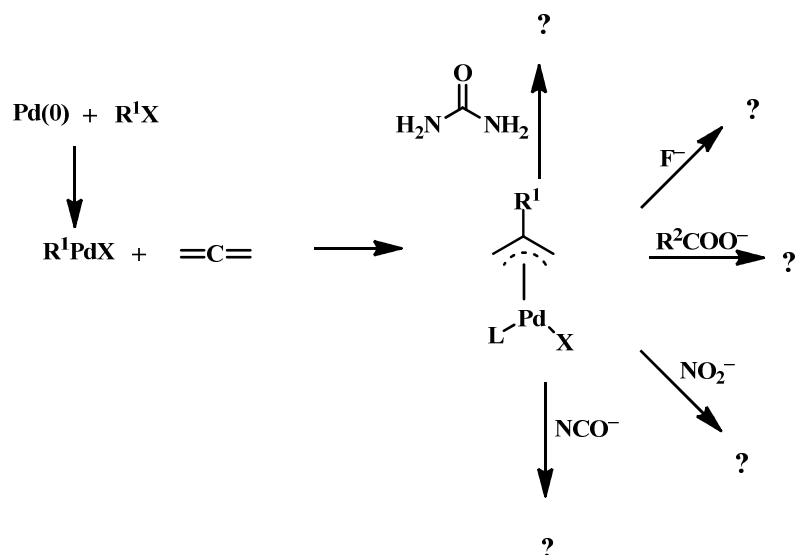
2.1. Uvod

U okviru ove doktorske disertacije ispitivane su paladijumom katalizovane transformacije alena, pre svega reaktivnost u reakcijama sa nukleofilima koji sadrže heteroatom. Reakcijom nukleofila ovog tipa i π -alil-paladijumovog intermedijera koji se formira iz alena, mogu nastati visoko funkcionalizovana alilna jedinjenja, koja se dalje mogu transformisati u kompleksnije organske molekule. Upotrebom nesimetričnih alena ispitivan je uticaj heteroatoma u alenskom sistemu na regiohemijski ishod reakcije. Proučavane su i intramolekulske reakcije aaminskih nukleofila sa π -alil-paladijumovim intermedijerima u cilju dobijanja struktura koje ulaze u sastav prirodnih proizvoda.

2.2. Reakcije alena sa heteroatomskim nukleofilima

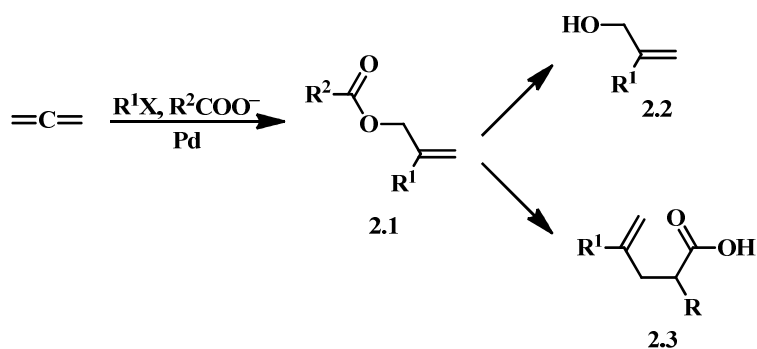
Kao što je već spomenuto, paladijumom katalizovanom reakcijom alena i aril- ili vinil-halogenida nastaje π -alil-Pd kompleks **1.11** (**shema 1.6**), koji dalje može reagovati sa različitim nukleofilima. Upotreba ugljeničnih nukleofila, kao i heteroatomskih nukleofila amina, amida, alkohola i fenola je detaljno proučavana u literaturi, pa je poznat veliki broj inter- i intramolekulskih reakcija ovog tipa.¹¹⁹

Cilj našeg istraživanja bilo je proučavanje reaktivnosti π -alil-Pd kompleksa nastalih iz alena u intermolekularnoj reakciji sa nukleofilima koji su manje proučavani u ovom tipu reakcija, kao što su karboksilatni, nitritni, cijanatni, fluoridni anjon i urea (**shema 2.1**).



Shema 2.1

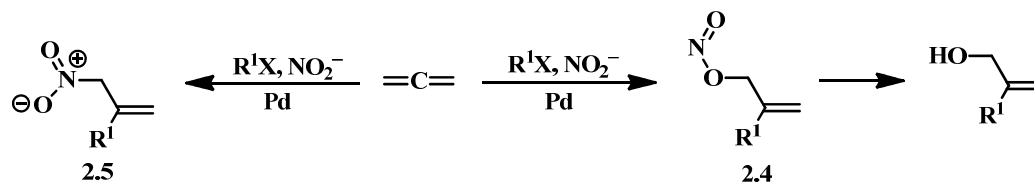
Reakcijom karboksilatnih anjona kao nukleofila, sa alenima u prisustvu paladijuma, mogu se dobiti alilni estri **2.1**, koji se upotrebljavaju za reakcije alilnih alkilovanja katalizovane metalima,^{120,121} kao i za dobijanje sintetički korisnih alilnih alkohola **2.2**.^{122,123} Osim toga, alilni estri su supstrati za Claisen-Irelandovo 3,3-sigmatropno premeštanje koje vodi nastajanju γ -nezasićenih karboksilnih kiselina **2.3** i derivata (shema 2.2).^{124,125}



Shema 2.2

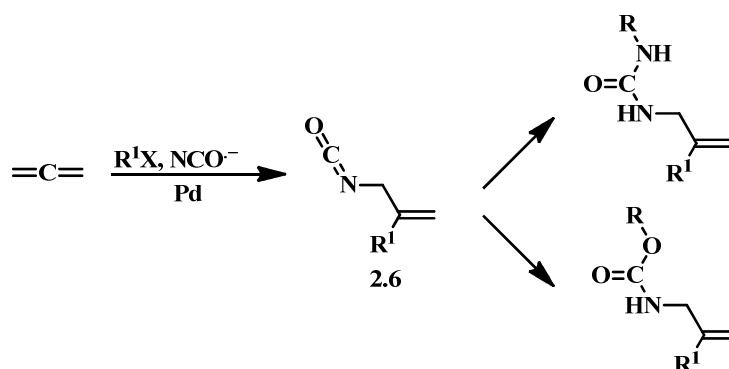
Nitritni anjon se ponaša kao ambidentatni nukleofil koji može reagovati sa elektrofilnim vrstama preko negativnog kiseonika, pri čemu nastaju nitritni estri **2.4** ili preko elektronskog para na neutralnom azotu, što vodi nastajanju nitro jedinjenja **2.5**.¹²⁶ Nitritni estri su nestabilni, pa se lako mogu hidrolizovati do alkohola, tako da bi upotreba nitritnog

aniona kao nukleofila u reakciji sa π -alil Pd intermedijerom, mogla voditi dobijanju alilnih alkohola (**shema 2.3**). S druge strane nitritni estri su našli primenu i u radikalnim reakcijama usled slabe N-O veze koja homolitičkim raskidanjem generiše alkoksi-radikal.^{127,128}



Shema 2.3

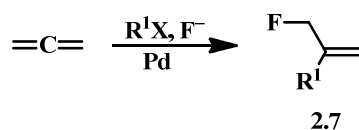
Ako se koristi cijanatni anjon, koji je takođe ambidentatne prirode, vezivanje ovog nukleofila se može izvršiti ili preko kiseonika, pri čemu se dobijaju nestabilni organski cijanati ili preko azota, pri čemu se dobijaju stabilni organski izocijanati.¹²⁹ Reakcija cijanatnog anjona sa π -alil-Pd intermedijerima dobijenim iz alena rezultovala bi nastajanjem alil-izocijanata **2.6** (**shema 2.4**). Izocijanati se koriste u organskim sintezama kao prekursori urea i karbamata^{130,131}



Shema 2.4

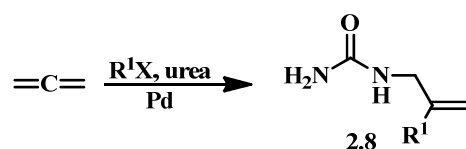
Ugljenik-fluor veza se često javlja u jedinjenjima značajnim za farmaceutsku i agrohemijску industriju, pošto je metabolički stabilna, a atom fluora je bioizoster atoma vodonika.¹³² Neki od najprodavanijih lekova današnjice, kao što su antitumorni lek 5-fluorouracil, antidepresiv fluoksetin, antiholesterik atorvastatin i antibiotik ciprofloksacin u sebi sadrže fluor.¹³³ Uvođenje atoma fluora u organske molekule je od velikog značaja, pošto se većina metoda za uvođenje drugih atoma halogena, ne može primeniti za fluor. Ako se

fluoridni anjon upotrebi za reakciju sa π -alil-Pd intermedijerima, mogu se dobiti alilni fluoridi **2.7**, koji se dalje mogu transformisati u kompleksnija organska jedinjenja (**shema 2.5**).



Shema 2.5

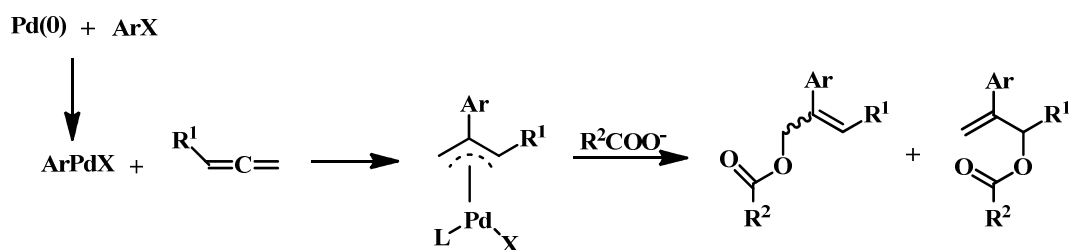
Alkilovanje uree često dovodi do nastajanja smeše proizvoda, pošto može doći do alkilovanja azota ili kiseonika, kao i do nastanka di- i trialkilovanih derivata.¹³⁴ Upotrebom uree kao nukleofila u reakciji sa π -alil-Pd intermedijerima mogu nastati alil derivati uree **2.8**, pri čemu je interesantno proučiti regiohemiju reakcije, kao i mogućnost dobijanja monoalkilovanog proizvoda (**shema 2.6**)



Shema 2.6

2.2.1. Reakcije alena sa karboksilatnim nukleofilima

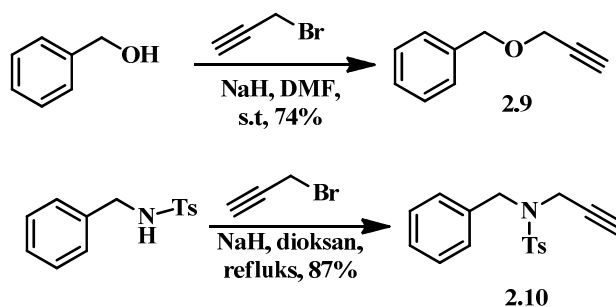
Na početku naših istraživanja planirano je proučavanje sinteze alilnih estara, reakcijom karboksilatnog anjona sa π -alil-Pd intermedijerom koji nastaje iz alena i aril-halogenida u prisustvu paladijuma (**shema 2.7**).



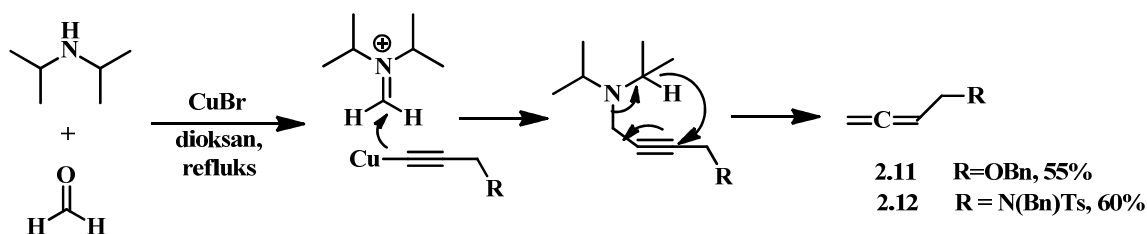
Shema 2.7

Kao izvor karboksilatnog anjona mogu se koristiti komercijalno dostupne soli karboksilnih kiselina, kao što su natrijum-acetat, natrijum-krotonat, natrijum-piruvat i dr. Zbog slabe rastvorljivosti ovih soli u organskim rastvaračima, pretpostavljeno je da će za reakciju biti potrebno korišćenje polarnijih rastvarača. Polarni protični rastvarači, kao što su alkoholi, dobro rastvaraju soli karboksilnih kiselina, ali pošto u isto vreme poseduju nukleofilne osobine i mogu reagovati sa nastalim π -alil-Pd-intermedijerom, pogodniji su polarni aprotični rastvarači DMSO ili DMF.

U cilju dobijanja polaznih alenskih prekursora izvršeno je propargilovanje benzil-alkohola i *N*-benzil-*p*-toluensulfonamida, nakon čega je usledila transformacija propargil-grupe u alenski sistem. Alkilovanje supstrata se izvodi pomoću propargil-bromida pod standardnim uslovima, pri čemu u dobrim prinosima nastaju jedinjenja **2.9** i **2.10** (shema 2.8).¹³⁵

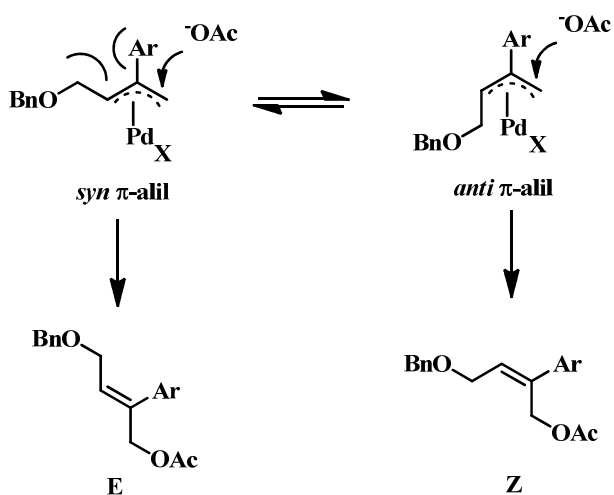
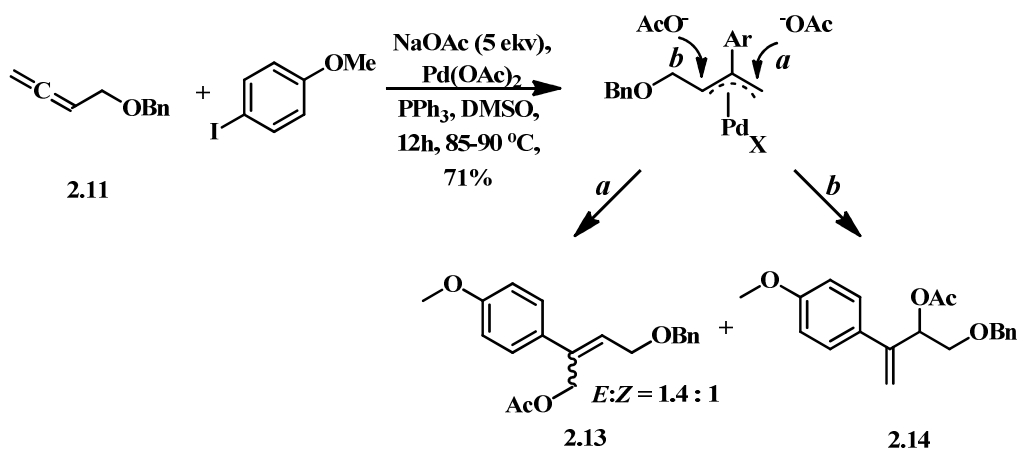


Crabbe-ovom reakcijom jedinjenja sa propargil-grupom se prevode u odgovarajuće alene **2.11** i **2.12**. Reakcija se izvodi pomoću paraformaldehida, uz dodatak CuBr i *i*Pr₂NH na refluku dioksana. Mehanizam reakcije obuhvata nastajanje Mannich-ovog adukta, adiciju bakar-acetilida i 1,5-hidridno premeštanje (shema 2.9).¹³⁶



2.2.1.1. Reakcije alena i acetatnog nukleofila

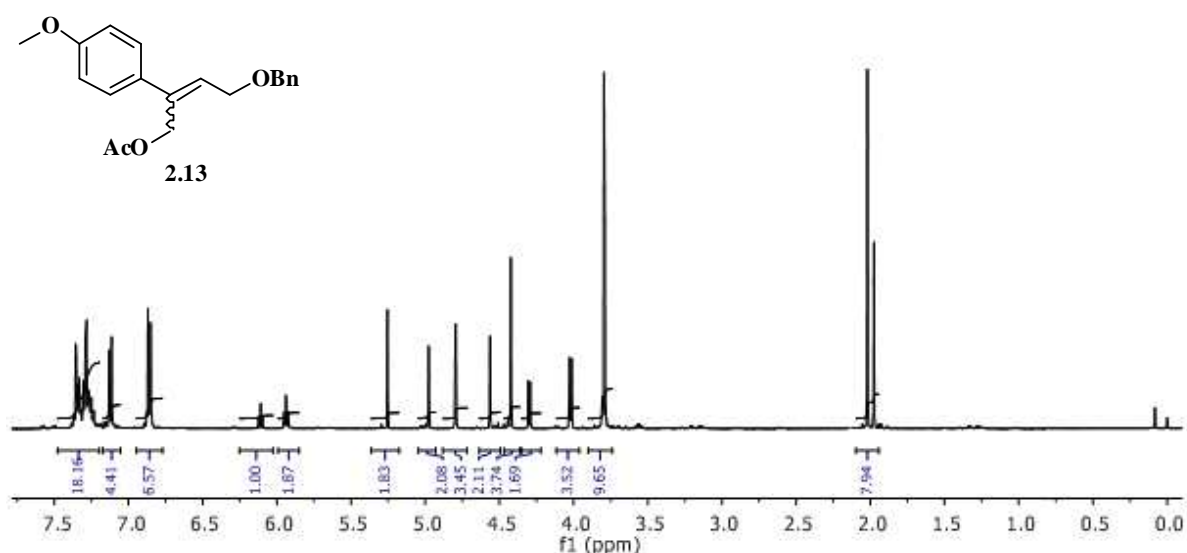
Prva reakcija je izvedena sa alenom **2.11**, 1,5 ekv. *p*-metoksijodbenzena i 5 ekv. natrijum-acetata, uz katalitički sistem Pd(OAc)₂/PPh₃ u DMSO, zagrevanjem na 85-90 °C. Nakon 12h na TLC pločici (eluent petroletar:Et₂O=8:2) je primećeno nestajanje polaznog alena uz stvaranje tri nove mrlje, pri čemu su dve bile bliskih R_f vrednosti, tako da su izolovane u smeši. Mrlje su poticale od smeše regioizomernih acetata **2.13** i **2.14**, pri čemu je acetat **2.13** dobijen u obliku dva geometrijska izomera, sa *E* i *Z* konfiguracijom dvostruke veze, u odnosu *E*:*Z*=1,4:1 (shema 2.10).



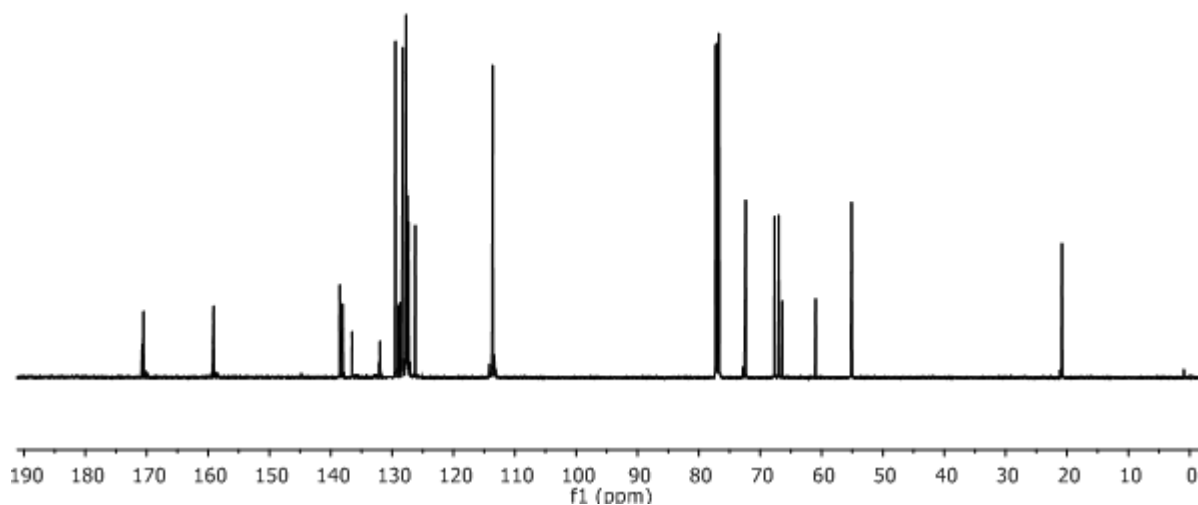
Shema 2.10

Acetat **2.13** nastaje vezivanjem acetatnog nukleofila na terminalni ugljenik π -alil-Pd intermedijera koji može zauzeti *sin* ili *anti* konformaciju. Sterni efekti favorizuju *anti* konformer iz koga se dobija *Z* izomer, ali je u literaturi primećeno da se u polarnijim rastvaračima u većoj meri dobija *E* izomer. Ovo se objašnjava većim dipolnim momentom *sin*-konformera, pa je verovatno da odnos *E* i *Z* izomera zavisi od balansa sternih i elektronskih faktora.¹³⁷ Regioizomeri **2.13** i **2.14** su razdvojeni posle prečišćavanja hromatografijom. Ukupan prinos je 71%, a odnos dobijenih proizvoda 2,7:1.¹³⁸

Potvrda struktura pretpostavljenih proizvoda dobijena je analizom spektralnih podataka. U IR spektru jedinjenja **2.13** specifična je jaka traka koja pripada karbonilu estarske-grupe alilnog acetata (1739 cm^{-1}). Maseni spektar oba pika u gasnom hromatogramu pokazuje molekularni jon od 246 m/z , kao i intenzivan fragmentacioni jon koji odgovara gubitku acetoksi-grupe. U ^1H NMR spektru aromatični region se nalazi na uobičajenom hemijskom pomeranju δ 6,8-7,4. Dva tripleta su na δ 6,11 i 5,94 i oni potiču od olefinskih protona *Z* i *E* acetata. U spektru se uočava i šest signala CH_2 -grupa u regionu δ 4-5, od kojih se CH_2 -grupe u alilnom položaju očekivano pojavljuju kao dubleti. Signali metoksi-grupa se javljaju zajedno na δ 3,79, dok su signali metil-grupe acetata na δ 2,02 i 1,98 (slika 2.1). U ^{13}C NMR spektru se na δ 170,4 i 170,7 primećuju karakteristični signali za karbonilnu-grupu, koji potiču od *E* i *Z* izomera, što je još jedna potvrda prisustva acetatne-grupe u jedinjenjima (slika 2.2).

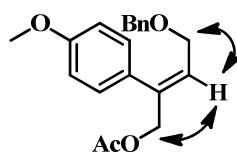


Slika 2.1 ^1H NMR spektar jedinjenja **2.13**

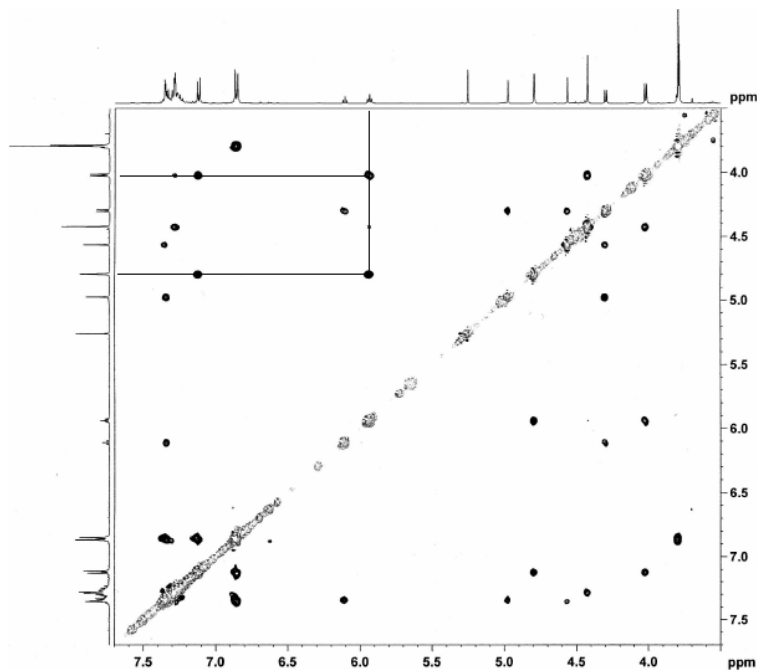


Slika 2.2 ^{13}C NMR spektar jedinjenja **2.13**

Odnos integrala odgovarajućih signala od 1,4:1 odgovara odnosu količine *E* i *Z* izomera u smeši. Da bi se utvrdila stereochemija glavnog proizvoda korišćena je 2D NMR tehnika NOESY. Korelacioni signali ukazuju na to da je olefinski proton na δ 5,94 prostorno blizak sa dve CH_2 -grupe, pa se može zaključiti da on pripada acetatu sa *E*-konfiguracijom dvostruke veze koji je i glavna komponenta jedinjenja **2.13** (slika 2.3). S obzirom da je kao rastvarač upotrebljen polarni DMSO, ovakav rezultat je u skladu sa prethodnim razmatranjima mogućeg odnosa *Z*- i *E*-izomera.

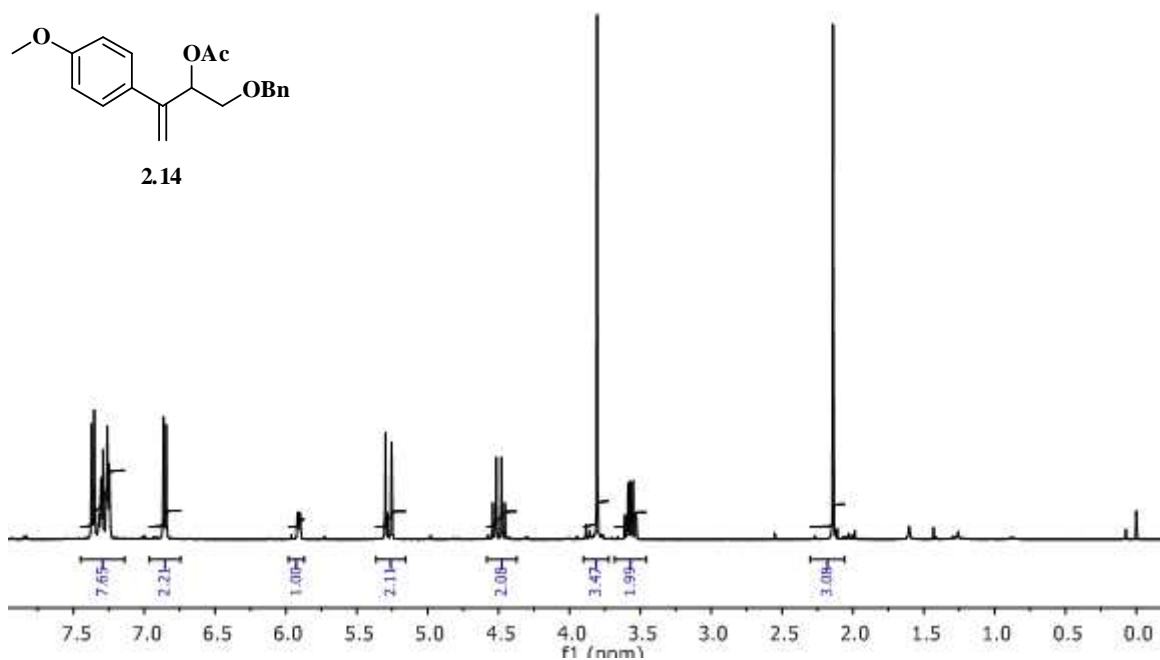


2.13

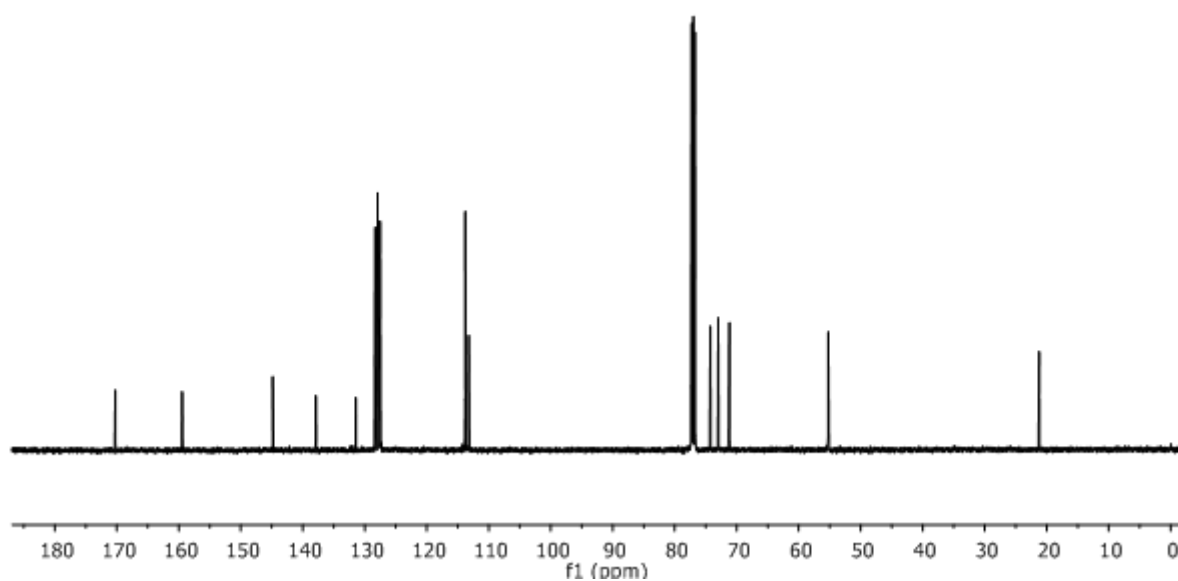


Slika 2.3 NOESY korelacije u jedinjenju 2.13

U IR spektru jedinjenja **2.14** takođe je specifična traka na 1741 cm^{-1} koja pripada karbonilnoj estarskoj-grupi. Maseni spektar pokazuje molekularni jon od 246 m/z , kao i fragmentacioni jon koji odgovara gubitku acetoksi-grupe. U ^1H NMR spektru osim očekivanih signala u aromatičnom regionu, kao i signala metoksi-, acetil- i dve CH_2 -grupe, primećuju se signali dva olefinska protona na δ 5,26 i 5,30 (**slika 2.4**). Signal jednog protona u alilnom položaju se javlja kao dvostruki dublet u regionu δ 5,90-5,92. U ^{13}C NMR se uočava signal ugljenika karbonilne-grupe na δ 170,2, što zajedno sa prethodnim informacijama ukazuje na tačno pretpostavljenu strukturu jedinjenja **2.14** (**slika 2.5**).



Slika 2.4 ¹H NMR spektar jedinjenja 2.14



Slika 2.5 ¹³C NMR spektar jedinjenja 2.14

2.2.1.2. Optimizacija uslova reakcije

Nakon početnih pozitivnih rezultata, optimizacija reakcije je urađena različitim modifikacijama reakcionih uslova (**tabela 2.1**). Prvo je ispitivan uticaj količine aril-jodida na prinos reakcije. Upotrebom 1 ekv. *p*-metoksijodbenzena prinos je smanjen na 36%, što je dva

puta manje u odnosu na inicijalne uslove (**primer c, tabela 2.1**). Ako se koristi 1,1 ekv. aril-jodida prinos je 48%, pri čemu je u svim slučajevima sličan relativan odnos regioizomernih acetata koji nastaju kao proizvod (**primer b, tabela 2.1**). Pošto je smanjenje količine aril-jodida uticalo na smanjenje prinosa, za dalja ispitivanja korišćen je 1,5 ekv. aril-jodida.

Tabela 2.1 Optimizacija uslova reakcije sinteze alilnih acetata

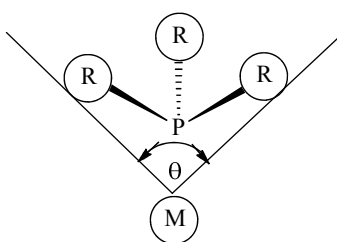
| primer | ekv. <i>p</i> -MeOPhI | T (°C) | rastvarač | prinos (%) |
|----------|-----------------------|--------|--------------------|------------|
| a | 1,5 | 85-90 | DMSO | 71 |
| b | 1,1 | 85-90 | DMSO | 48 |
| c | 1 | 85-90 | DMSO | 36 |
| d | 1,5 | 55-60 | DMSO | 47 |
| e | 1,5 | s.t. | DMSO | 40 |
| f | 1,5 | 85-90 | DMF | 37 |
| g | 1,5 | 85-90 | dioksan | / |
| h | 1,5 | 85-90 | CH ₃ CN | / |

Snižene reakcione temperature na 55-60 °C uzrokuju smanjenje prinosa na 47% (**primer d, tabela 2.1**). Ako se reakcija izvodi na sobnoj temperaturi u toku 16h, prinos je 40%, pri čemu se dobija odnos 10:1 u korist smeše acetata **2.13**, odnosno znatno manja količina acetata sa terminalnom dvostrukom vezom (**primer e, tabela 2.1**). Očigledno je da na nižoj temperaturi acetatni nukleofil vrši supstituciju na sterno manje zaštićenom kraju, a da se na povišenim temperaturama povećava udeo proizvoda koji zahteva napad acetata na sterno zaštićeniji kraj π -alil-Pd intermedijera. Zaključak je da smanjenje reakcione temperature menja odnos nastalih proizvoda, ali i značajno smanjuje prinos reakcije, pa su dalja ispitivanja izvedena na temperaturi od 85-90 °C.

Zamena DMSO drugim rastvaračima dovela je do značajne promene ishoda reakcije. Reakcijom u 1,4-dioksanu i acetonitrilu ne dolazi do nastanka proizvoda (**primeri g i h, tabela 2.1**), dok se u DMF-u prinos smanjuje na 37% (**primer f, tabela 2.1**). Ovi rezultati sugerišu da je faktor koji značajno utiče na prinos reakcije rastvorljivost acetatnog nukleofila u rastvaraču, kao što je i pretpostavljeno. Acetatni anjon, koji se dodaje u obliku soli NaOAc, najbolje se rastvara u najpolarnijem rastvaraču DMSO u kome se dobija i najbolji prinos reakcije.

Rezultati ispitivanja promene količine aril-jodida, temperature i rastvarača su sumirani u tabeli **2.1**. Sve reakcije su izvedene sa alenom **2.11** u prisustvu 5 ekv. NaOAc, 0,1 ekv. Pd(OAc)₂ i 0,2 ekv. PPh₃.

Nakon pronalazaženja optimalnog odnosa reaktanata, temperature i rastvarača, urađena je i kratka studija optimizacije liganda sa ciljem praćenja uticaja liganda na prinos i odnos proizvoda reakcije. Umesto PPh₃ koji je korišćen kao ligand u inicijalnom eksperimentu, ispitivani su i voluminozniji monofosfinski ligandi, kao i difosfinski ligand BINAP. Karakter liganda određuje reaktivnost kompleksa, pa se kao jedna od osobina monodentatnih liganada u literaturi navodi konusni ugao θ , koji se definiše kao ugao metala koji se nalazi na vrhu zamisljene kupe i najudaljenijih atoma iz liganda koji se nalaze na obodu kupe (**slika 2.6**).¹³⁹ U literaturi je poznato da prinosi nekih reakcija, katalizovanih metalima, u kojim se koriste fosfinski ligandi direktno zavise od voluminoznosti liganda.¹⁴⁰

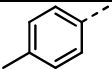

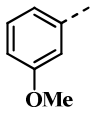
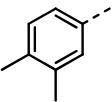
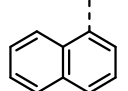
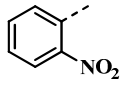
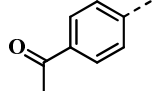


Slika 2.6 Konusni ugao fosfinskih liganada

U reakciji sa arildicikloheksanskim fosfinima CyJohnPhos ($\theta=226^\circ$)¹⁴¹ i DavePhos, koji imaju veći konusni ugao od PPh₃ ($\theta=145^\circ$), dobijaju se slabiji prinosi od 45% i 40%, respektivno (**primeri a i b, tabela 2.2**). Upotrebom difosfinskog liganda BINAP, prinos je takođe manji u odnosu na PPh₃ i iznosi 46% (**primer c, tabela 2.2**). U sva tri slučaja procenat acetata sa terminalnom dvostrukom vezom **2.14** se u maloj meri povećao u odnosu na početni eksperiment.

efektima, dobijeni su bolji prinosi u odnosu na aril-jodide supstituisane elektron-akceptorskim supstituentima **2.15f** i **2.15g** (primeri **f** i **g**, tabela 2.3). Dobro je poznato da supstituenti sa elektron-akceptorskim osobinama olakšavaju fazu oksidativne adicije, pa se može zaključiti da ova faza mehanizma verovatno nije odlučujuća za ukupan prinos reakcije.¹⁴²

Tabela 2.3 Upotreba različitih aril-jodida u reakciji nastajanja alilnih acetata

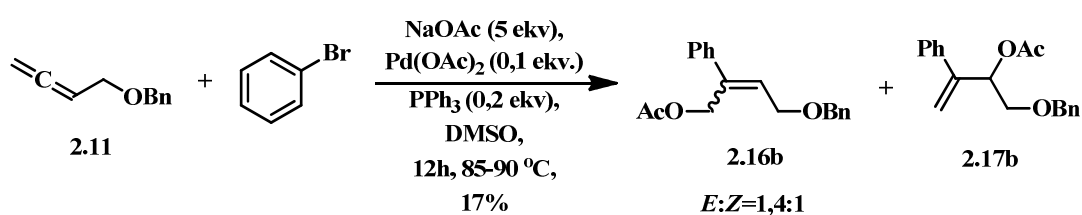
| primer | Ar | Odnos 2.16 : 2.17 ^a | prinos (%) |
|----------|---|--|------------|
| a |  | 2,6(1,4:1):1 | 64 |
| b |  | 3(1,2:1):1 | 64 |
| c |  | 1,4(1,8:1):1 | 63 |
| d |  | 1,7(1,8:1):1 | 66 |
| e |  | 6,5(0,8:1):1 | 60 |
| f |  | 5,2(0,8:1):1 | 50 |
| g |  | 2,7(0,9:1):1 | 31 |

^a U zagradama je predstavljen odnos *E*:*Z* izomera jedinjenja **2.16**

Očekivano, glavni proizvod se u svim slučajevima dobija napadom acetatnog nukleofila na sterno manje zaštićeni kraj π -alil-Pd intermedijera, ali se odnosi proizvoda **2.16** i **2.17** razlikuju u zavisnosti od upotrebljenog aril-jodida. Supstituent u *orto* položaju aril-jodida **2.15f** (primer **f**, tabela 2.3) ne utiče značajnije na prinos reakcije, ali favorizuje nastanak proizvoda **2.16** u većoj meri u odnosu na to kad su supstituenti u *m*- ili *p*-položaju. Sličan odnos proizvoda se primećuje i u reakciji sa voluminoznijim naftil-jodidom, koji se može posmatrati kao *o*- i *m*-supstituisani derivat benzena, što dovodi do zaključka da sterna

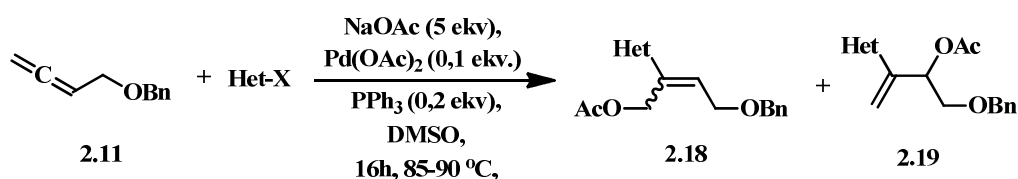
efekti aril-jodida smanjuju procenat acetata koji nastaje napadom nukleofila na sterno zaštićeniji položaj.

Ako se u reakciji upotrebi aromatični bromid, dobija se očekivana smeša acetata, ali je prinos reakcije znatno manji (**shema 2.12**). Ukupan prinos je 17%, dok je količina proizvoda **2.17b** znatno veća nego u reakciji sa odgovarajućim aril-jodidom, tako da se proizvodi **2.16b** i **2.17b** dobijaju u odnosu 1,1:1. Manji prinos reakcije je očekivan zbog manje reaktivnosti aromatičnih bromida u ovom tipu reakcija.¹⁴³ U literaturi su poznati primeri Heck-ove reakcije u kojima selektivno reaguje Ar-I veza u prisustvu Ar-Br veze, što se objašnjava činjenicom da je jodidni anjon bolja odlazeća grupa od bromidnog.¹⁴⁴



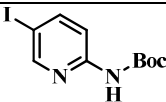
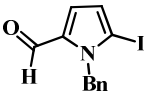
Shema 2.12

Heteroaromatični halogenidi se takođe mogu koristiti u ovom tipu reakcija (**shema 2.13, tabela 2.4**). Očekivana smeša acetata je dobijena sa dva heteroaromatična halogenida, a prinosi reakcija su u oba slučaja 37%. Zbog bliskih Rf vrednosti regioizomera, verovatno uzrokovanih uticajem dodatnog heteroatoma iz halogenida, acetati su izolovani kao smeša proizvoda.



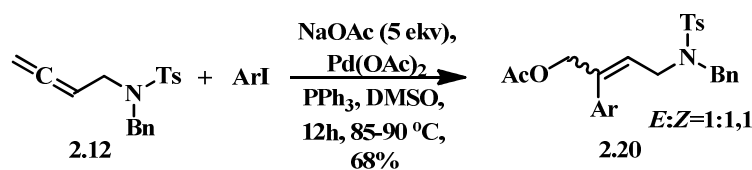
Shema 2.13

Tabela 2.4 Upotreba heteroaromatičnih jodida u sintezi alilnih acetata

| primer | Het-X | Odnos 2.18:2.19 | prinos (%) |
|--------|---|--------------------------------------|------------|
| a |  | 1:1 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1:1) | 37 |
| b |  | 1,7:1 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1,5:1) | 37 |

2.2.1.4. Proučavanje regioselektivnosti reakcije na alenima koji sadrže azot

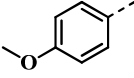
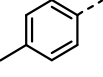

U cilju detaljnijeg proučavanja uticaja sternih i elektronskih faktora u reakciji sinteze alilnih acetata, bilo je zanimljivo proučiti reaktivnost i odnos dobijenih proizvoda kod nekih azotovih alena, kod kojih je variran tip supstitucije na azotu. Alen **2.12** poseduje *N*-benzil i *N*-tozil-grupu, pa je pretpostavljeno da će voluminoznost tih grupa usmeravati vezivanje acetatnog nukleofila na sterno manje zaštićen kraj π -alil-Pd intermedijera. Reakcija je izvedena sa *p*-metoksijodbenzenom pod uslovima koji su se pokazali kao optimalni. Na ovaj način je dobijen isključivo proizvod **2.20** u prinosu od 68%, kao smeša *E* i *Z* izomera, čime je potvrđena polazna pretpostavku o regiohemiji reakcije acetatnog nukleofila (**shema 2.14**).



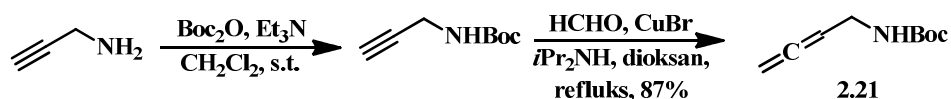
Shema 2.14

Proizvod vezivanja acetata na sterno zaštićeniji kraj π -alil-Pd intermedijera nije nastao ni u reakciji alena **2.12** sa još dva aromatična jodida (**tabela 2.5**). Prinosi svih reakcija su slični, kao i odnos nastalih *E* i *Z* izomera.

Tabela 2.5 Prinosi alilnih acetata dobijenih iz alena 2.12

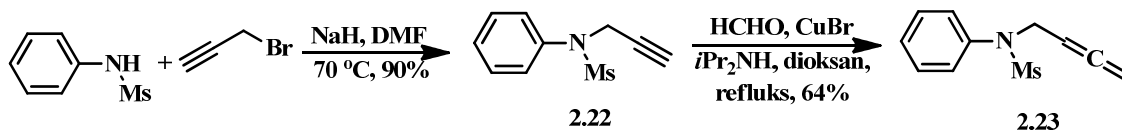
| primer | Ar | 2.20, odnos E:Z | 2.20, prinos (%) |
|--------|---|-----------------|------------------|
| a |  | 1:1,1 | 68 |
| b |  | 1:1 | 64 |
| c |  | 1:1 | 63 |

Dalje proučavanje odnosa nastalih proizvoda u zavisnosti od grupa koje se nalaze na atomu azota, izvedeno je na još dva alena ovog tipa. Reakcijom propargil-amina sa Boc_2O dobijen je odgovarajući propargil-karbamat, iz koga je u reakciji sa formaldehidom u prisustvu CuBr i $i\text{Pr}_2\text{NH}$, na refluku dioksana, nastao alen **2.21** (shema 2.15).¹⁴⁵



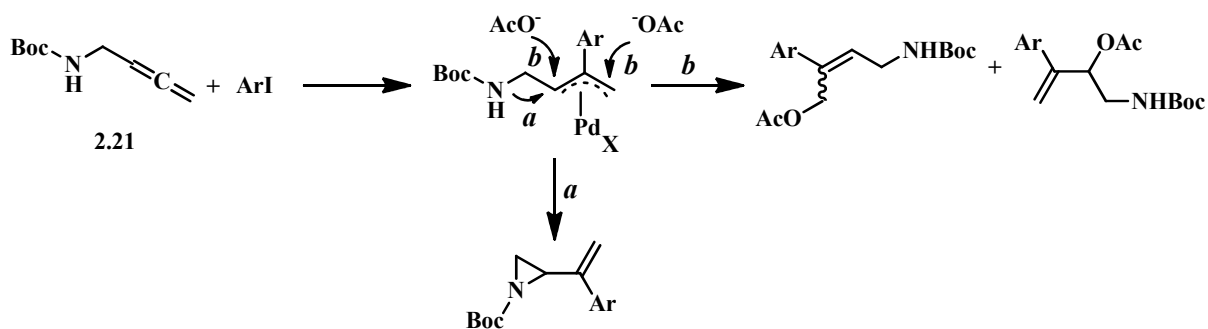
Shema 2.15

Propargilovanjem *N*-fenilmetansulfonamida, pod standardnim uslovima, nastao je intermedijer **2.22**, koji je zatim reakcijom sa HCHO na uobičajen način, podvrgnut transformaciji u odgovarajući alen **2.23** (shema 2.16).¹⁴⁶



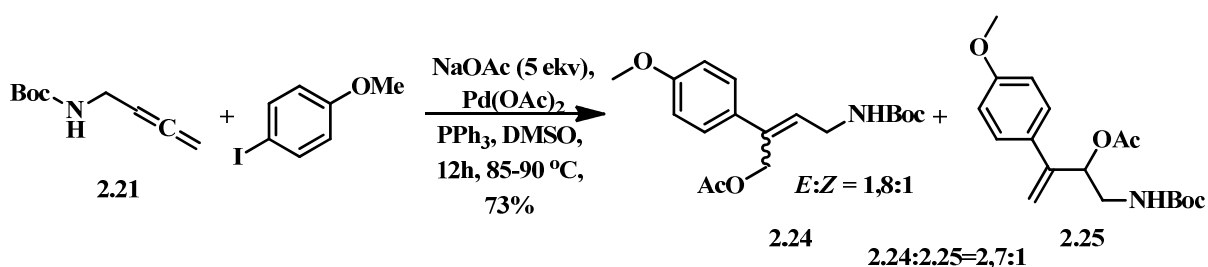
Shema 2.16

Alen **2.21** sadrži karbamatni azot koji kao interni nukleofil može reagovati sa π -alil-Pd intermedijerom, što bi moglo dovesti do nastanka proizvoda sa aziridinskim prstenom (shema 2.17).¹⁴⁷ Entropijski faktori generalno favorizuju intramolekulsku reakciju, dok upotreba viška NaOAc (5 ekv.) favorizuje nastajanje alilnih acetata kao glavnih proizvoda.



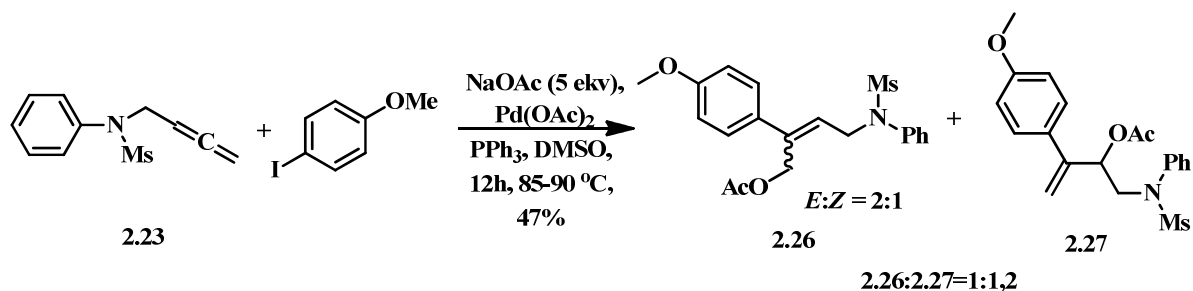
Shema 2.17

Reakcijom alena **2.21** sa *p*-metoksijodbenzenom pod uobičajenim uslovima, nastala je samo smeša alilnih acetata, pri čemu nije primećeno formiranje proizvoda sa aziridinskim prstenom (**shema 2.18**). Na ovaj način je pokazano da se reakcija selektivno može vršiti u prisustvu karbamatne funkcionalne grupe, kao i da voluminoznost te grupe, verovatno usled toga što nema drugog supstituenta na azotu, ne dovodi isključivo do nastajanja acetata **2.24**, kao što je to bio slučaj sa alenom **2.12** koji na azotu ima voluminozne Ts i Bn supstituente. Prinos reakcije je 73%, dok odnos izomera jedinjenja **2.24**:**2.25** iznosi 2,7:1.



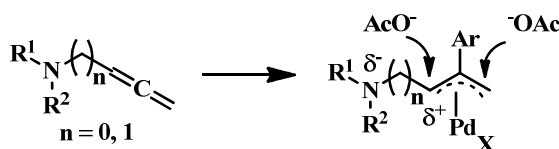
Shema 2.18

Reakcijom alena **2.23** dobija se umeren prinos od 47%, ali je odnos proizvoda različit u odnosu na prethodne primere u kojima su korišćeni aleni koji sadrže azot kao heteroatom (**shema 2.19**). U ovom slučaju kao glavni proizvod nastao je acetat **2.27**, koji je dobijen vezivanjem nukleofila na više supstituisani kraj π-alil-Pd intermedijera.



Shema 2.19

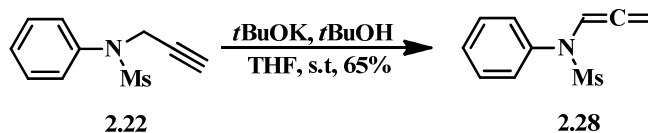
Nastajanje jedinjenja **2.27** u višku ukazuje da odnos proizvoda ne zavisi samo od sternih, već i od elektronskih efekata azota. Zbog negativnog induktivnog efekta azota elektropozitivniji ugljenik alilnog sistema je onaj koji je bliži atomu azota, pa bi se u tom položaju očekivalo vezivanje negativnog nukleofila, dok sterna efekti favorizuju vezivanje nukleofila za terminalni ugljenik alena (**shema 2.20**).



Shema 2.20

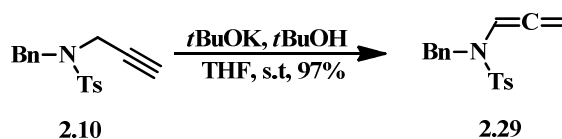
Da bi se detaljnije ispitaio uticaj elektronskih efekata azota, proučavana je reaktivnost dva alena kod kojih je azot direktno vezan za alenski sistem. U nekim slučajevima gde se koriste amini nukleofili za reakciju sa π -alil-Pd vrstama koje su supstituisane heteroatomom, za regiohemiju reakcije je važan uticaj baze koja se koristi.¹⁴⁸ Dok dodatak Na_2CO_3 favorizuje vezivanje nukleofila na manje supstituisani kraj alena, uslovi koji uključuju Ag_2CO_3 dovode do obrnute regioselektivnosti. Ovo je pripisano formiranju katjenskog Pd-intermedijera u prisustvu Ag^+ jona, što indukuje vezivanje nukleofila za ugljenik alenskog sistema koji je najdeficitarniji elektronima, odnosno za onaj koji je direktno vezan za heteroatom.

Reakcijom propargil-jedinjenja **2.22** sa *t*BuOK u sistemu rastvarača THF/*t*BuOH dolazi do izomerizacije u odgovarajući alen **2.28** (**shema 2.21**).



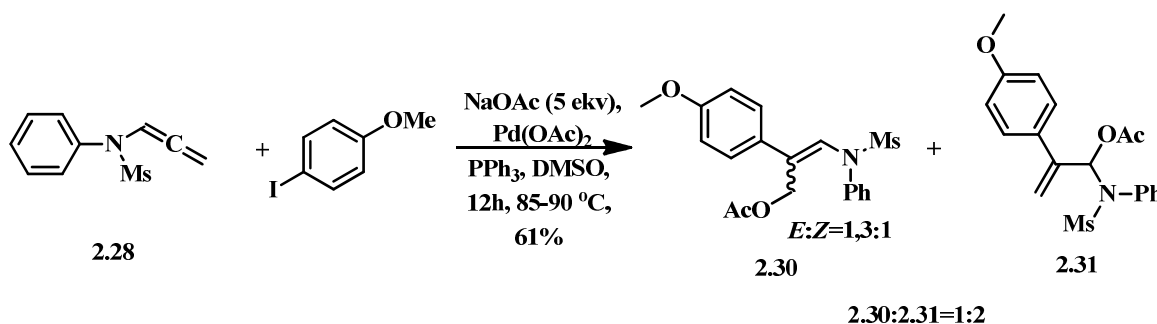
Shema 2.21

Izomerizacijom jedinjenja **2.10** pod istim uslovima kao u prethodnom primeru, dobija se alen **2.29** (shema 2.22).



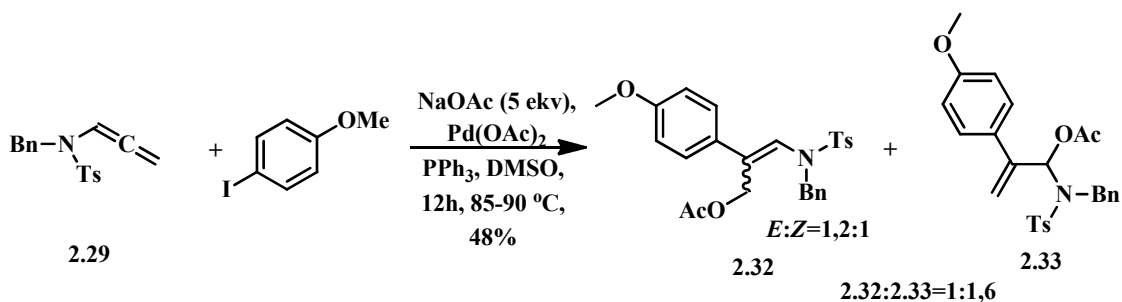
Shema 2.22

Alen **2.28** u reakciji sa *p*-metoksijodbenzenom i acetatnim nukleofilom pod standardnim uslovima daje smešu regioizomernih acetata **2.30** i **2.31** u prinosu od 61% (shema 2.23). Kao što je i pretpostavljeno, u ovom slučaju dominira elektronski efekat azota, pa se kao glavni proizvod dobija acetat **2.31** koji nastaje vezivanjem nukleofila za ugljenik alena koji je direktno vezan za azot. Odnos acetata **2.30** i **2.31** je 1:2, dok je acetat **2.30** izolovan kao smeša *E* i *Z* izomera u odnosu 1,3:1.



Shema 2.23

Zanimljivo je bilo uporediti rezultate dobijene reakcijom alena **2.29** sa onima koji su dobijeni za alen **2.12**. Ovi aleni se razlikuju po tome što kod alena **2.29** nema CH₂-grupe između azota i alenskog sistema. Dok se sa alenom **2.12** dobija isključivo proizvod koji odgovara reakciji nukleofila na manje supstituisanom kraju alena, reakcija alena **2.29** vodi nastajanju oba regioizomera **2.32** i **2.33** u odnosu 1:1,6 i prinosu od 48% (shema 2.24)

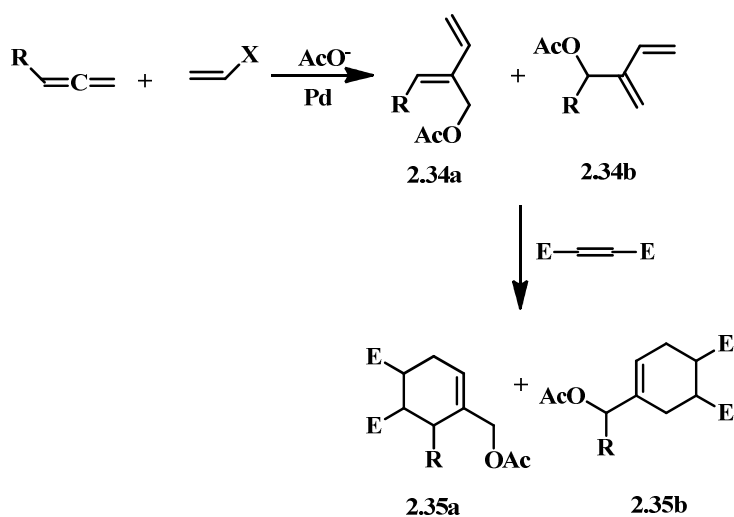


Shema 2.24

I u ovom primeru nastajanje glavnog proizvoda indukuje elektronski efekat heteroatoma alena, ali zamena mezil-grupe voluminoznijom tozil-grupom u određenoj meri pomera ravnotežu na stranu proizvoda **2.32**.

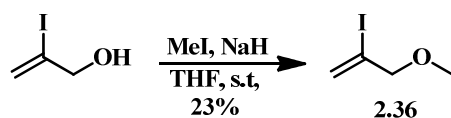
2.2.1.5. Reakcija alena sa vinilnim halogenidima

U cilju proširenja sintetske metodologije ispitivana je mogućnost zamene aril-halogenida vinil-halogenidima. Na ovaj način dobile bi se dienske strukture **2.34**, koje bi Diels-Alderovim reakcijama omogućile nastanak cikloheksenskih derivata **2.35** (shema 2.25).



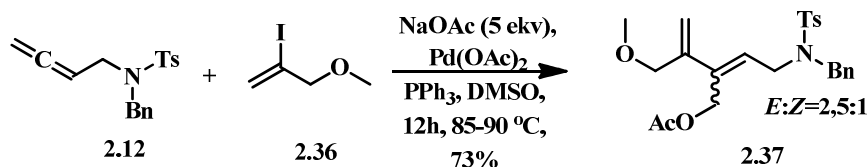
Shema 2.25

Vinil-jodid **2.36** napravljen je reakcijom odgovarajućeg alinog alkohola sa metil-jodidom pod standardnim uslovima alkilovanja (**shema 2.26**).¹⁴⁹



Shema 2.26

U reakciji alena **2.12** sa vinil-jodidom **2.36**, dobija se samo jedan proizvod **2.37** u prinosu od 73%. Pretpostavljeno je da je to proizvod vezivanja acetatnog nukleofila na manje supstituisani kraj alena, što je već bio slučaj u reakcijama alena **2.12** i aromatičnih jodida (**shema 2.27**).

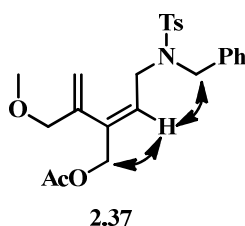


Shema 2.27

Struktura jedinjenja **2.37** potvrđena je spektroskopskim metodama. U IR spektru se vidi karakteristična traka na 1737 cm^{-1} , koja potiče od karbonilne-grupe alinog estra. Maseni spektri su ukazivali na jedinjenje molekulske mase 443, odnosno molekulske formule $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$. U ^1H NMR spektru se vidi dvostruki broj signala za svaki proton, što ukazuje na smešu geometrijskih izomera na unutrašnjoj dvostrukoj vezi u odnosu 2,5:1. Na δ 5,48 se javlja triplet glavnog izomera, što je karakteristično za olefinski proton unutrašnje dvostruke veze koji je spregnut sa susednom CH_2 -grupom. Dva singleta protona terminalne dvostruke veze su na δ 5,14 i 5,08, dok se u spektru još uočavaju i signali četiri CH_2 -grupe u regionu δ 3,70-4,50, kao i singleti CH_3 -grupa iz metoksi-, tozil- i acetil-grupe. U ^{13}C NMR spektru na δ 170,6 se javlja signal karbonilnog ugljenika, što je još jedan dokaz postojanja acetatne-grupe u proizvodu.

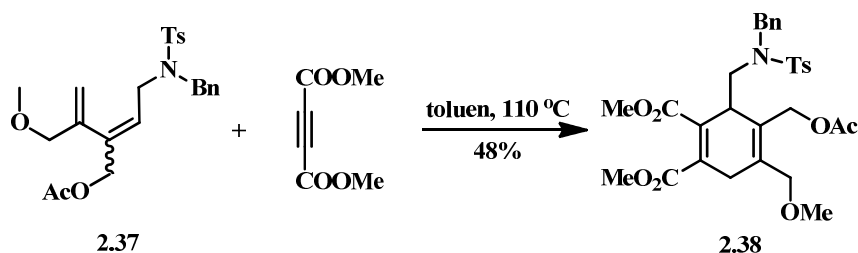
Analizom NOESY spektara je utvrđeno da je signal olefinskog protona unutrašnje dvostruke veze dominantnog izomera u korelaciji sa signalima dve CH_2 -grupe, jedne koja je

u susjedstvu NTsBn-grupe, a druge u susjedstvu OAc-grupe. Prostorna bliskost tog olefinskog protona sa obe pomenute CH₂-grupe moguća je samo kod *E*-izomera (slika 2.7).



Slika 2.7 Korelacije signala *E*-izomera jedinjenja 2.37 u NOESY spektru

Pošto je pretpostavljeno da je jedinjenje 2.37 pogodno kao dienska komponenta za Diels-Alderovu reakciju, kao dienofil je upotrebljen dimetil-acetilendikarboksilat (DMAD).¹⁵⁰ Reakcija je izvedena na refluku toluenta, a cikloadukt 2.38 je dobijen u prinosu od 48% (shema 2.28).



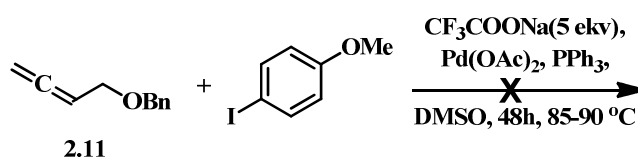
Shema 2.28

Ova metoda koja se zasniva na reakciji vinil-jodida sa alenom, nakon koje sledi Diels-Alderova reakcija, potencijalno se može koristiti za dobijanje visoko supstituisanih derivata benzena, pošto bi oksidacijom nastalih proizvoda bilo moguće dobiti aromatični prsten.

2.2.1.6. Reakcije alena sa drugim karboksilatnim nukleofilima

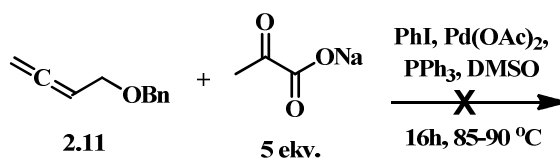
Kako se funkcionalizacija alenskog sistema do alilnih acetata pokazala uspešnom, bilo je zanimljivo primeniti navedene reakcione uslove na druge karboksilatne nukleofile i na taj način sintetisati različite alilne estere. Reakcija alena 2.11 sa *p*-metoksijodbenzenom u prisustvu natrijum trifluoroacetata, pod uobičajenim uslovima, nije dovela do stvaranja

alilnog trifluoroacetata (**shema 2.29**). Nakon 48h GC/MS hromatografijom utvrđeno je da je osim polaznog alena u reakcionoj smeši prisutan još samo *p*-metoksibifenil, rezultat homokupolovanja polaznog aril-jodida. Ovo se verovatno može pripisati slaboj nukleofilnosti trifluoroacetatnog anjona, što je posledica elektron-privlačnog efekta tri atoma fluora. S obzirom da je reakcija rađena uz zagrevanje, elektronski efekat CF₃-grupe može doprineti dekarboksilaciji trifluoroacetata, samim tim i smanjenju količine nukleofila u reakcionoj smeši, što je još jedan mogući razlog neuspešne reakcije.



Shema 2.29

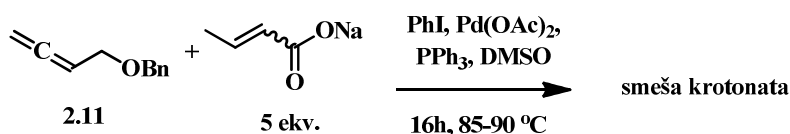
Reakcija nije bila uspešna ni sa natrijum piruvatom kao nukleofilom, pošto je iz alena **2.11** i jodbenzena dobijena komplikovana reakciona smeša, čija karakterizacija nije bila moguća (**shema 2.30**). Na ovaj način pokazano je da karboksilati kod kojih je smanjena nukleofilnost nekom elektron-privlačnom grupom, nisu efikasni u reakcijama ovog tipa pod uslovima primenjenim u slučaju acetatnog nukleofila.



Shema 2.30

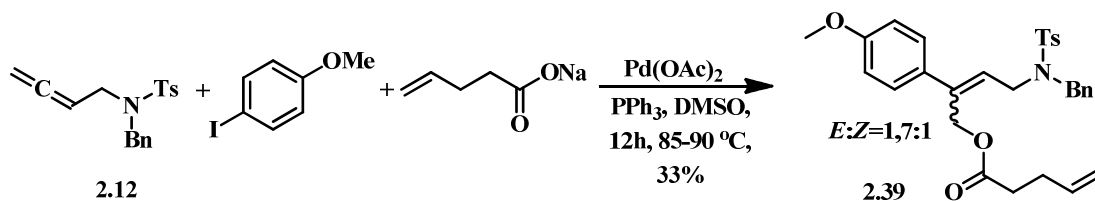
Reakcijom alena **2.11** sa jodbenzenom i natrijum-krotonatom, dolazi do nastajanja očekivanih proizvoda (**shema 2.31**). Pošto kod krotonata postoji mogućnost geometrijske izomerije na dvostrukoj vezi, broj nastalih jedinjenja se duplira u odnosu na reakciju sa acetatom. Zbog toga se u gasnom hromatogramu uočava šest pikova, čiji maseni spektri odgovaraju, po molekulskom jonu i fragmentaciji, strukturi očekivanih krotonata. ¹H NMR spektar ove smeše acetata pokazuje očekivane signale, ali je zbog velikog broja signala precizna karakterizacija teška. Zbog prostorne bliskosti mrlja, proizvode je nemoguće

razdvojiti hromatografijom na koloni silika gela, pa se može zaključiti da upotreba krotonata kao nukleofila u reakciji sa ovim tipom alena ne može imati značajnu primenu.



Shema 2.31

Ako se kao nukleofil upotrebi natrijum 4-pentenoat, u reakciji sa alenom **2.12** i *p*-metoksijodbenzenom, nastaje samo jedinjenje **2.39** kao smeša *E*- i *Z*-izomera u odnosu 1,7:1 i u prinosu od 33% (**shema 2.32**).

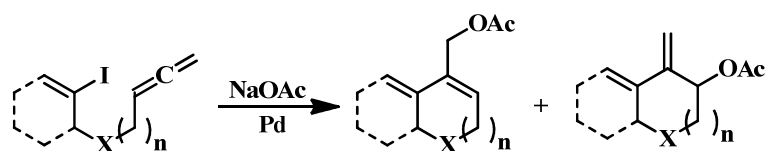


Shema 2.32

Na ovaj način pokazano je da se ova metodologija može primeniti u cilju dobijanja različitih alilnih estara, upotrebom karboksilatnih anjona koji ne sadrže elektron-privlačne grupe koje smanjuju njihovu nukleofilnost.

2.2.1.7. Dobijanje alilnih i benzilnih acetata intramolekulskom ciklizacijom

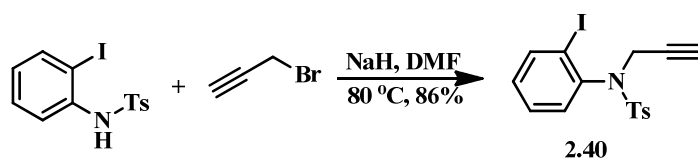
U cilju proširenja sintetskog potencijala metodologije proučavane su mogućnosti intramolekulske varijante ove reakcije u kojima bi nastali ciklični alilni- i benzilni-acetati (**shema 2.33**).



Shema 2.33

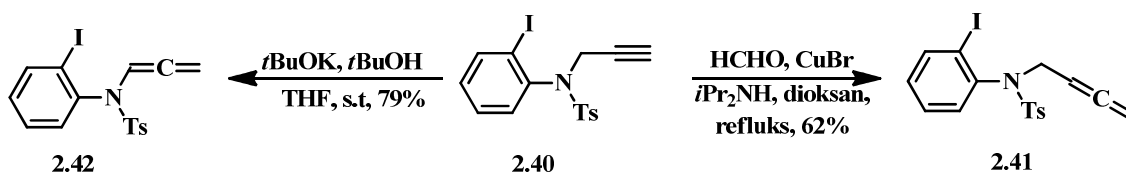
Sintetisano je pet alenskih supstrata na kojima je proučavanja reaktivnost u ovom tipu reakcija, kao i regioselektivnosti nastajanja proizvoda.

Propargilovanjem *N*-tozil-2-jodanilina pomoću propargil-bromida, pod uobičajenim uslovima alikilovanja, dobijen je proizvod **2.40** u prinosu od 86% (**shema 2.34**).



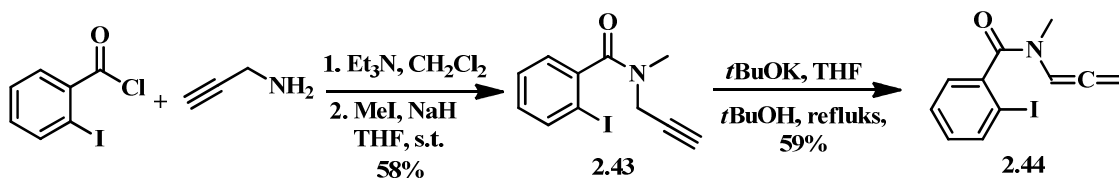
Shema 2.34

Iz jedinjenja **2.40** dobijeni su aleni **2.41** i **2.42**, prvi produžavanjem alkil niza za jedan ugljenikov atom u reakciji sa formaldehidom, a drugi izomerizacijom trostruke veze pomoću *t*BuOK (**shema 2.35**).



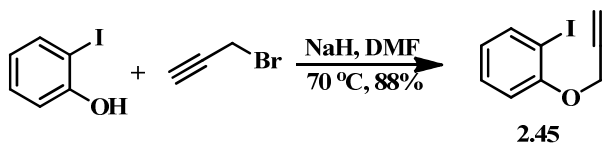
Shema 2.35

Reakcijom *o*-jodbenzoil-hlorida sa propargil-aminom, zatim metilovanjem amidskog azota pomoću MeI, dobijeno je jedinjenje **2.43**. Izomerizacijom propargil-grupe pomoću *t*BuOK pod uobičajenim uslovima, dobijen je alen **2.44** (**shema 2.36**).



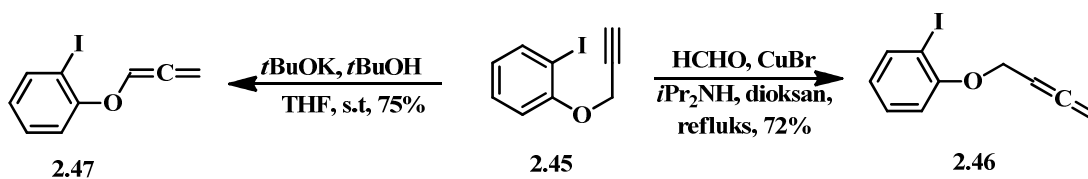
Shema 2.36

Na sličan način su sintetisana i dva kiseonična alena. Propargilovanjem *o*-jodfenola dobijen je očekivani proizvod **2.45** u prinosu od 88% (shema 2.37).



Shema 2.37

Jedinjenje **2.45** je zatim transformisano u dva alena **2.46** i **2.47**, reakcijama produženja niza sa formaldehidom i izomerizacijom pomoću *t*BuOK (shema 2.38).

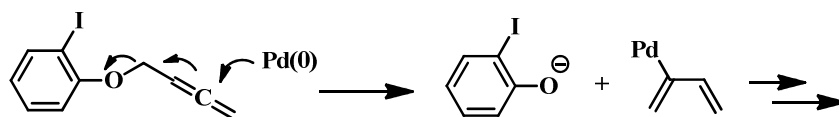
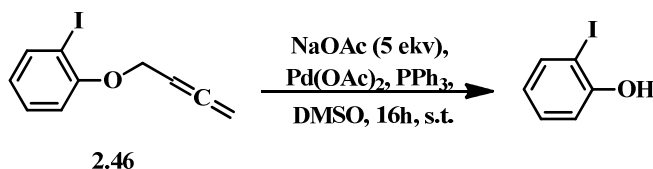


Shema 2.38

Intramolekulske reakcije su brže od intermolekulskih i često zahtevaju manje reakcione temperature, pa je reakcija ciklizacije inicijalno izvedena na sobnoj temperaturi pod uslovima koji su bili optimalni za intermolekulsku reakciju.¹⁵¹ Pod ovim uslovima, aleni **2.41**, **2.42** i **2.44** nisu dali proizvod reakcije posle 16h. TLC analizom reakcione smeše, utvrđeno je samo prisustvo polaznih supstrata.

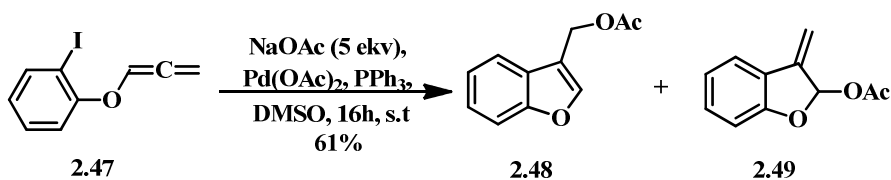
U reakciji kiseoničnog alena **2.46**, pod istim uslovima, nastao je *o*-jodfenol kao glavni proizvod (shema 2.39). U literaturi je poznato da se dealkilovanje alilnih etara i amina vrši u prisustvu paladijuma pod blagim reakcionim uslovima i sa kratkim reakcionim vremenima. Nukleofilni Pd(0) se vezuje za centralni ugljenik alena, pri čemu dolazi do premeštanja

dvostruke veze i eliminacije fenoksidnog anjona. Ishod reakcije alena **2.46** uslovljen je reakcionim brzinama oksidativne adicije paladijuma u C-I vezu i nukleofilne supstitucije fenoksida, pa se može zaključiti da je u ovom slučaju proces dealkilovanje brži od reakcije oksidativne adicije.^{152,153}



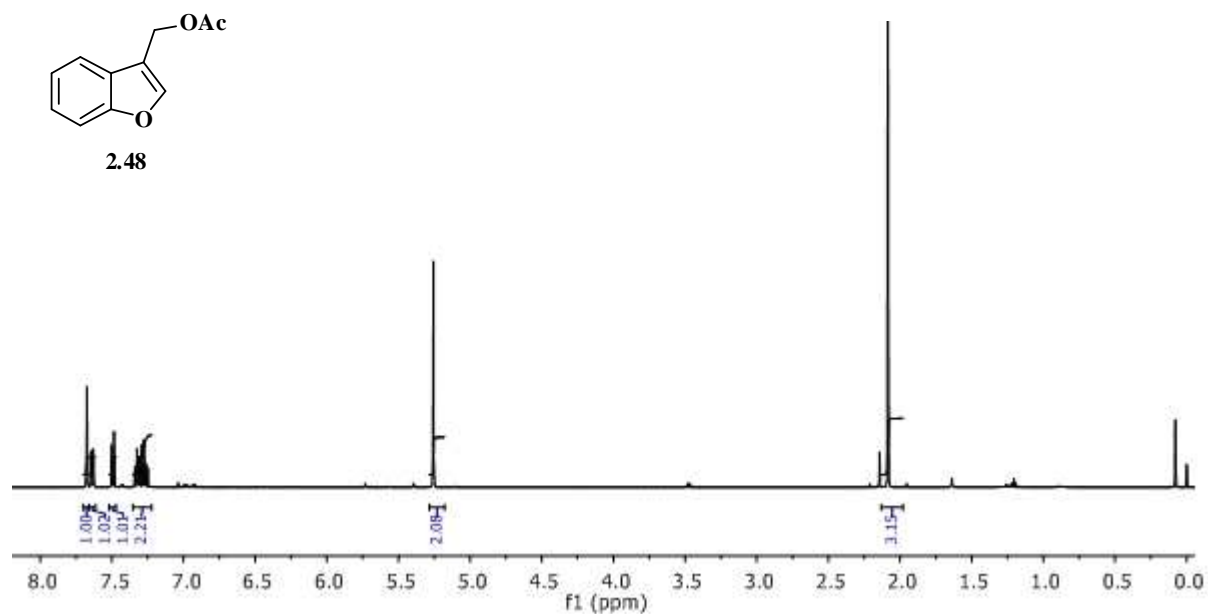
Shema 2.39

Reakcijom kiseoničnog alena **2.47** nastaje smeša dva proizvoda, koji su razdvojeni fleš hromatografijom na koloni silika gela. Gasni hromatogram je pokazao da je odnos nastalih proizvoda 1:1, a maseni spektri oba jedinjenja imaju molekularni jon mase 190, što odgovara strukturi očekivanih acetata **2.48** i **2.49** (shema 2.40).

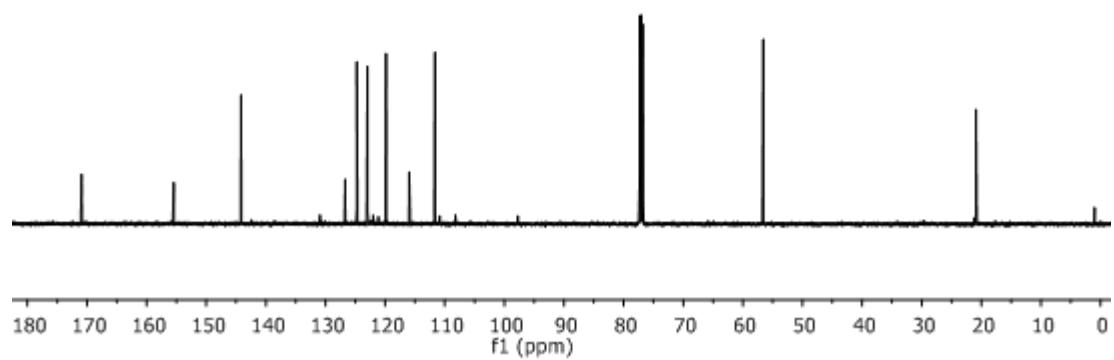


Shema 2.40

Strukture su potvrđene i analizom ¹H NMR spektara. U ¹H NMR spektru jedinjenja **2.48** javlja se pet protona u aromatičnom regionu δ 7,27-7,67, kao i singlet na δ 5,26, čiji integral pokazuje prisustvo dva vodonika, što odgovara CH₂-grupi benzilnog tipa (slika 2.8). Osim ovih, u spektru još postoji i signal metil-grupe acetata na δ 2,08, što ukupno ukazuje na pretpostavljenu strukturu **2.48**.



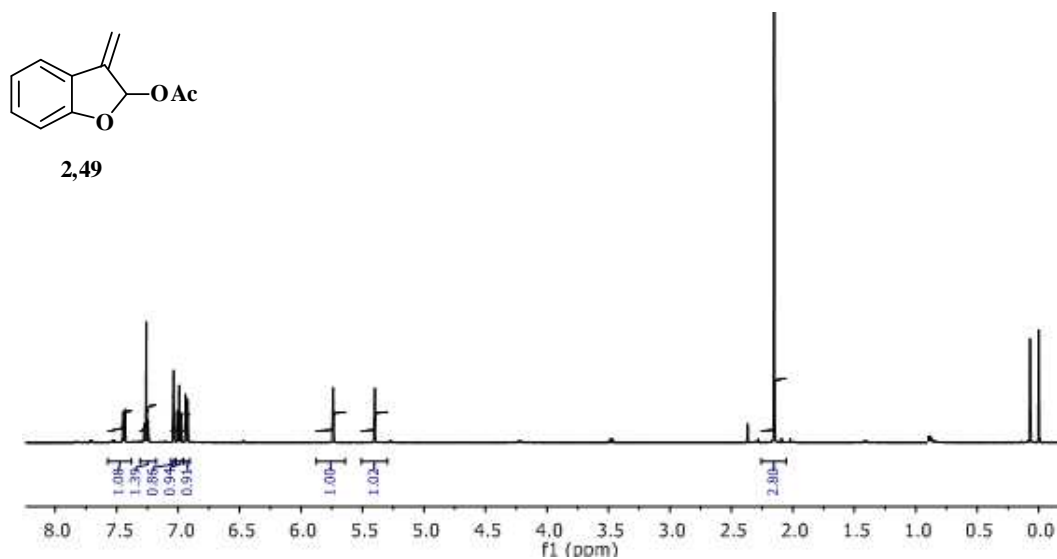
Slika 2.8: ^1H NMR spektar jedinjenja 2.48



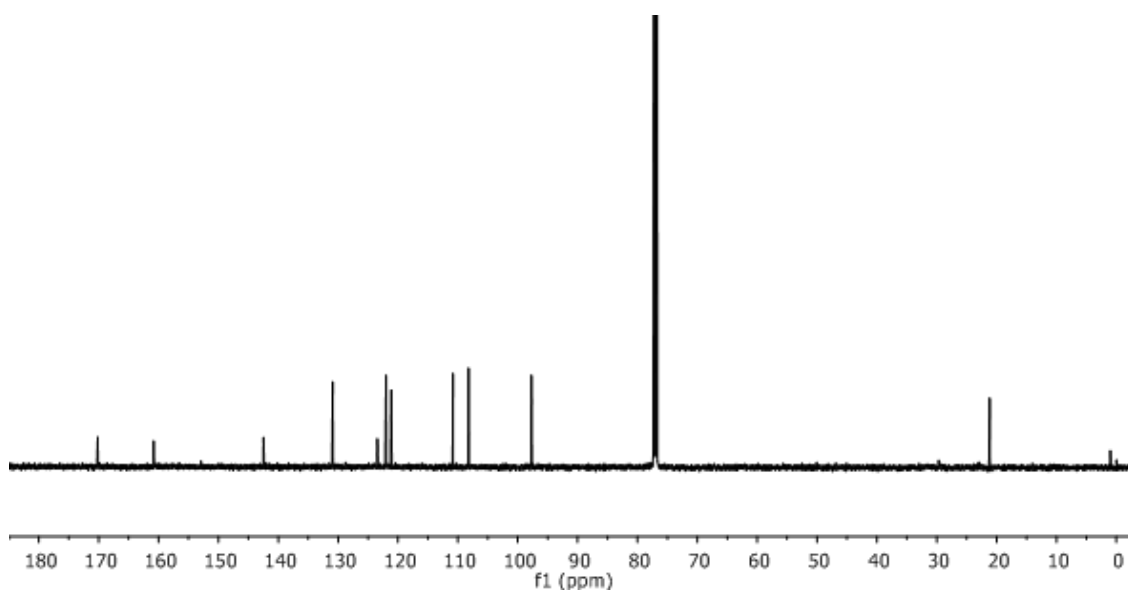
Slika 2.9: ^{13}C NMR spektar jedinjenja 2.48

U ^1H NMR spektru jedinjenja **2.49**, osim četiri signala u aromatičnom regionu i singleta metil-grupe acetata, uočava se i signal metinskog protona koji je u susedstvu dva kiseonika na δ 7,04, kao i dva singleta na δ 5,74 i 5,40, koja odgovaraju protonima egzociklične

dvostruke veze (**slika 2.10**). Odnos nastalih jedinjenja od 1:1 je rezultat kinetičke kontrole reakcije na sobnoj temperaturi.



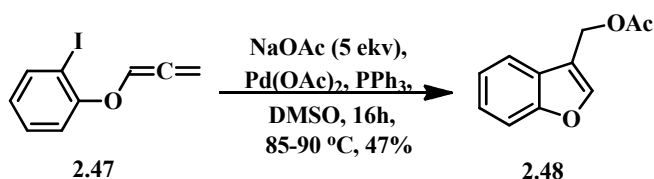
Slika 2.10: ¹H NMR spektar jedinjenja **2.49**



Slika 2.11: ¹³C NMR spektar jedinjenja **2.49**

Zagrevanjem alena **2.47** i NaOAc u DMSO, uz katalitički sistem Pd(OAc)₂/PPh₃ na temperaturi od 85-90 °C, dobija se samo proizvod **2.48** (**shema 2.41**), što sugeriše da se na

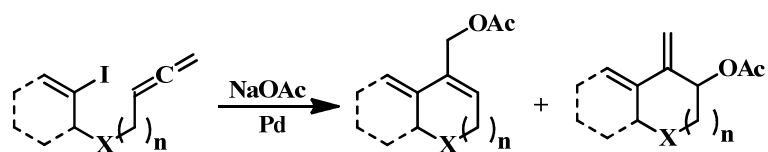
povišenim temperaturama kinetički proizvod reakcije (smeša regioizomera) transformiše u termodinamički stabilniji proizvod.



Shema 2.41

Reakcija na povišenoj temperaturi je ponovljena i sa alenima **2.41**, **2.42**, **2.44** i **2.46**, a rezultati ovih reakcija su sumirani u **tabeli 2.6**. Reakcijom alena **2.46** na povišenoj temperaturi dobija se *o*-jodfenol, proizvod dealkilovanja kiseonika, što je isti rezultat kao i prilikom izvođenja reakcije na sobnoj temperaturi. Reakcijom alena **2.41**, **2.42** i **2.44**, dobija se isključivo jedan proizvod. Reakcija acetatnog anjona vrši se na oba kraja π -alil Pd intermedijera, ali se zbog mogućnosti povratne reakcije dobija termodinamički stabilniji proizvod. Zanimljivo je da ovakav efekat nije primećen u reakcijama intermolekulskog tipa, gde je regioselektivnost moguće ostvariti samo u nekim slučajevima, podešavanjem voluminoznosti supstituenata

Tabela 2.6 Intramolekulske reakcije alena sa NaOAc na povišenoj temperaturi



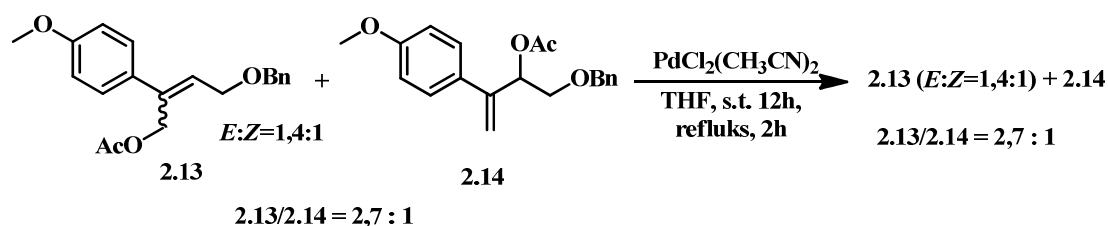
| primer | alen | proizvod | prinos (%) |
|--------|-------------|-------------|------------|
| a | <p>2.41</p> | <p>2.50</p> | 48 |
| b | <p>2.42</p> | <p>2.51</p> | 52 |
| c | <p>2.44</p> | <p>2.52</p> | 63 |
| d | <p>2.46</p> | / | / |
| e | <p>2.47</p> | <p>2.48</p> | 47 |

2.2.1.8. Reaktivnost alilnih acetata

Nakon uspešno razvijene metodologije za sintezu alilnih acetata, proučavana je njihova reaktivnost i mogućnost primene reakcije za dobijanje drugih klasa jedinjenja. U

literaturi su poznate reakcije izomerizacije alilnih jedinjenja u prisustvu Pd(0), kao i Pd(II). Ako se upotrebi Pd(0) u prvoj fazi dolazi do oksidativne adicije Pd(0) u alilnu C-O vezu, pri čemu se dobija η -alil-Pd kompleks, koji daljom $\eta^1 \rightarrow \eta^3$ izomerizacijom prelazi u π -alil-Pd intermedijer. U sledećem koraku odlazeća grupa može imati ulogu nukleofila i izvršiti napad na nastali intermedijer. Ako je reakciono vreme izomerizacije dovoljno dugo, na ovaj način iz termodinamički manje stabilnih alilnih jedinjenja nastaju stabilniji izomeri. Ova reakcija predstavlja jednu od ključnih faza totalnih sinteza nekih prirodnih proizvoda.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ U slučaju upotrebe alilnih acetata kao supstrata, u literaturi su opisani i neuspešni pokušaji izomerizacije pomoću Pd(0) kompleksa, kao što su Pd(PPh₃)₄ i Pd₂(dba)₃.¹⁵⁷ Sa druge strane, upotrebom elektrofilnih Pd(II) kompleksa, kao što je PdCl₂(CH₃CN)₂, izveden je veliki broj izomerizacija alilnih acetata.^{158,159}

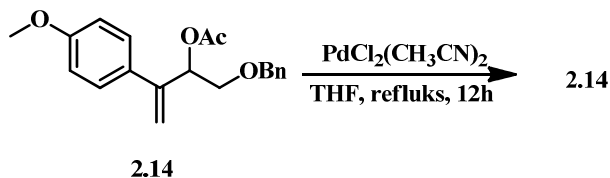
Kompleks PdCl₂(CH₃CN)₂ upotrebljavan je i u reakcijama izomerizacije *Z* do *E* alkena,¹⁶⁰ pa je pretpostavljeno je da bi acetat koji ima terminalnu dvostruku vezu, na ovaj način mogao da izomerizuje u acetat sa unutrašnjom dvostrukom vezom, pri čemu bi se očekivalo nastajanje *E*-izomera u većoj količini u odnosu na polaznu smešu. Prva reakcija je izvedena sa smešom jedinjenja **2.13** i **2.14** koja je nastala u reakciji dobijanja alilnih acetata iz alena **2.11**, dodatkom PdCl₂(CH₃CN)₂ u THF-u, na sobnoj temperaturi u toku 12h. TLC analizom utvrđeno je da se intenzitet mrlja na pločici nije promenio u odnosu na polaznu smešu acetata, pa je reakcija nastavljena na refluku THF-a u toku sledeća 2 sata. Nakon toga, analiza reakcione smeše pomoću GC/MS spektroskopije pokazala je da je odnos acetata ostao nepromenjen, što je sugerisalo da je dobijena smeša acetata rezultat termodinamičke kontrole reakcije (**shema 2.42**).



Shema 2.42

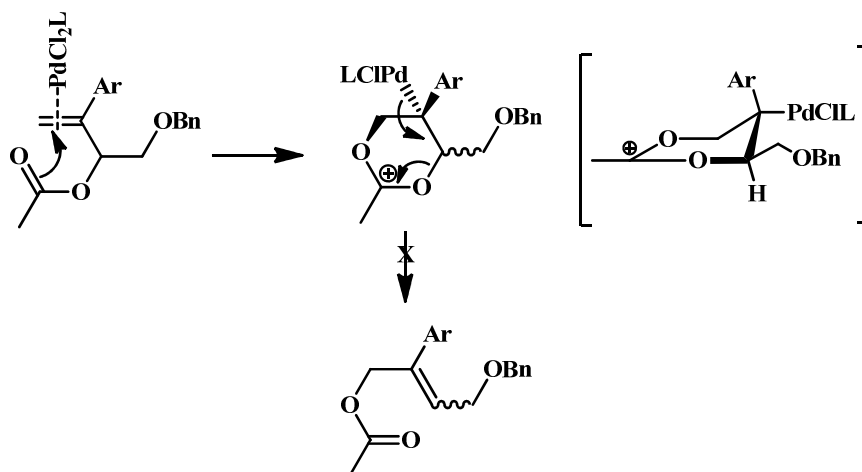
Reakcija pod sličnim uslovima izvedena je i sa acetatom **2.14**, pošto je pretpostavljeno da će se na taj način ravnoteža pomeriti ka termodinamički stabilnijem acetatu **2.13**. Nakon

zagrevanja na refluku THF-a u toku 12h, reakciona smeša je analizirana snimanjem ^1H NMR spektara. U ^1H NMR spektru reakcione smeše uočavaju se samo signali od polaznog acetata **2.14**, što pokazuje da ni u ovom slučaju nije došlo do izomerizacije (**shema 2.43**).



Shema 2.43

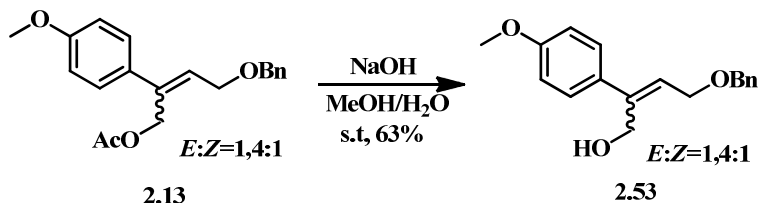
Mehanizam izomerizacije alilnih acetata, katalizovane elektrofilnim Pd(II) se odvija [3,3]-sigmatropnim premeštanjem pri čemu ciklično prelazno stanje nastaje *anti*-napadom karbonilnog kiseonika na dvostruku vezu za koju je koordinisan paladijum (**shema 2.44**).¹⁶¹ U konformaciji prelaznog stanja, aril-grupa zauzima kvaziaksijalni položaj, što je energetski nepovoljno i može biti razlog neuspešne reakcije izomerizacije sa acetatom **2.14**.



Shema 2.44

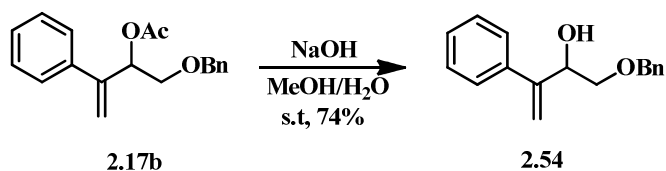
Alilni acetati su prekursori za sintezu alilnih alkohola, koji su supstrati za važne transformacije u organskim sintezama, kao što je Sharpless-ova epoksidacija, izomerizacija do karbonilnih jedinjenja i sl.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Pretpostavljeno je da će bazna hidroliza sintetisanih acetata dovesti do formiranja alilnih alkohola u dobrim prinosima. Hidroliza je izvedena sa acetatom **2.13**, dodatkom 5 ekv. NaOH u sistemu rastvarača MeOH/H₂O. Posle 1h na TLC-u je primećeno nestajanje polaznog acetata i formiranje nove, polarnije mrlje. Nakon izolovanja

proizvoda u prinosu od 63%, struktura alilnog alkohola potvrđena je spektroskopskim metodama (**shema 2.45**). Upoređivanjem integrala odgovarajućih signala u ^1H NMR spektru, primećuje se da je odnos E/Z izomera ostao nepromenjen nakon hidrolize.



Shema 2.45

Reakcija hidrolize uspešno je izvedena i sa acetatom **2.17b**, koji ima terminalnu dvostruku vezu, pri čemu je alilni alkohol **2.54** dobijen u prinosu od 74% (**shema 2.46**).

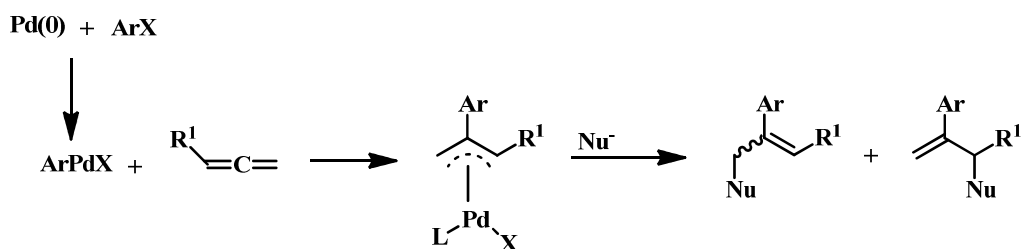


Shema 2.46

Na ovaj način pokazano je da se ova metodologija može uspešno primeniti za dobijanje sintetski važnih alilnih alkohola. Izborom različitih alena i aril- ili vinil-halogenida, u dva koraka se mogu dobiti funkcionalizovani alilni alkoholi u dobrim prinosima.

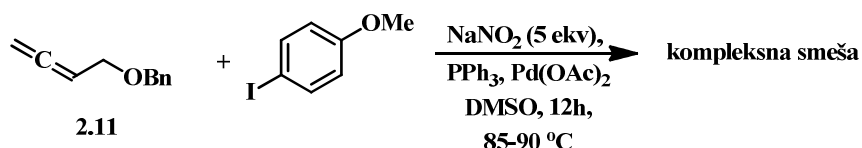
2.2.2. Reakcije alena sa drugim heteroatomskim nukleofilima

Ako se umesto karboksilatnog nukleofila upotrebe drugi heteroatomski nukleofili kao što su nitratni, cijanatni, fluoridni anjon ili urea, ova metodologija se potencijalno može koristiti za dobijanje visoko funkcionalizovanih alilnih jedinjenja (**shema 2.47**).



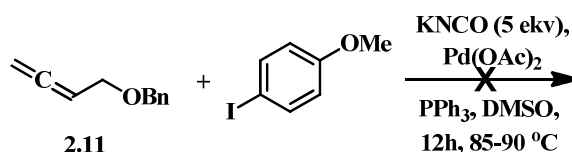
Shema 2.47

Kao što je pomenuto nitratni anjon se ponaša kao ambidentatni nukleofil, koji se vezuje ili preko negativnog kiseonika, pri čemu nastaju nitritni estri ili preko elektronskog para na neutralnom azotu, što vodi nastajanju nitro jedinjenja. Nitritni estri se lako mogu hidrolizovati do alkohola, što bi predstavljalo još jedan način za dobijanje alilnih alkohola. Reakcija je izvedena pod optimalnim uslovima za nastajanje acetata, uz upotrebu 5 ekv. NaNO_2 (shema 2.48). Nakon 16h, analizom reakcione smeše pomoću TLC-a, utvrđeno je da je nastala smeša proizvoda, koja je nakon toga izolovana hromatografijom na koloni od silika gela. Analiza ^1H NMR spektara nije omogućila jasnu identifikaciju jedinjenja u smeši, mada se primećuju neki karakteristični signali za očekivane proizvode. Zbog slabog prinosa reakcije, kao i otežane identifikacije proizvoda, odustalo se od daljih ispitivanja.



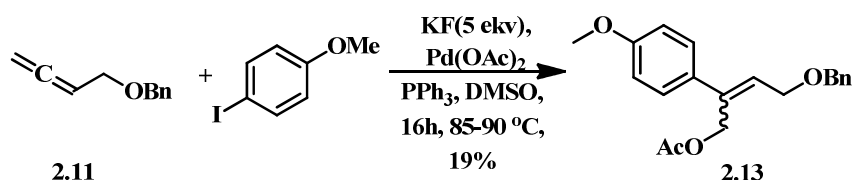
Shema 2.48

Cijanati se upotrebljavaju kao nukleofili u paladijumom katalizovanim reakcijama kuplovanja aril-halogenida sa natrijum-cijanatom. Zbog svoje bidentatne prirode, vezivanje ovog nukleofila se može izvršiti ili preko kiseonika ili preko azota, pri čemu se u drugom slučaju dobijaju stabilni organski izocijanati.¹²⁹ Alil-izocijanati koji bi bili dobijeni na ovaj način, predstavljaju prekursore urea i karbamata.^{130,131} Reakcijom alena **2.11** i kalijum-cijanata, pod prethodno opisanim uslovima za ovaj tip reakcija, na TLC-u nije uočeno nastajanje nove mrlje (shema 2.49).



Shema 2.49

Značaj uvođenja atoma fluora u organske molekule pomenut je u uvodnom delu. Pretpostavljeno je da bi fluoridni anjon mogao da se ponaša kao nukleofil i da reaguje sa π -alil Pd intermedijerom, koji nastaje u reakciji alena i aril-jodida.¹⁶⁵ Reakcija alena **2.11** sa *p*-metoksijodbenzenom i 5 ekv. KF izvedena je pod uobičajenim uslovima. Analiza reakcione smese pomoću TLC-a, posle 16h, pokazivala je nastajanje dva proizvoda bliskih R_f vrednosti. Obe mrlje su izolovane zajedno, a analiza snimljenih ¹H NMR spektara je pokazala da je u pitanju smeša alilnih acetata (**shema 2.50**).

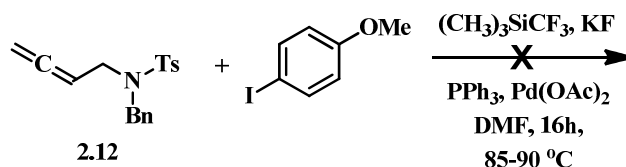


Shema 2.50

Pretpostavlja se da ulogu nukleofila u ovoj reakciji preuzima acetatni anjon iz Pd(OAc)₂, koji migrira iz koordinacione sfere paladijuma na alilni ligand, nakon procesa nastajanja π -alil-Pd intermedijera. Zanimljivo je i to da se ovom prilikom ne dobija proizvod vezivanja nukleofila na sterno više zaštićen kraj π -alil-Pd intermedijera, što je bio slučaj kada je reakcija rađena sa NaOAc kao nukleofilom. Takođe, pošto je reakcija izvedena sa 0,1 ekv. Pd(OAc)₂, maksimalan prinos nastajanja acetata može biti 20%, tako da izolovanje proizvoda u prinosu od 19% (smeša *E:Z* ~ 1:1) pokazuje visoku efikasnost ove reakcije. Mada je dobijena bolja regioselektivnost nego prilikom upotrebe NaOAc kao nukleofila, upotreba ekvimolarne količine Pd(OAc)₂ nije pogodna iz ekonomskih i ekoloških razloga.

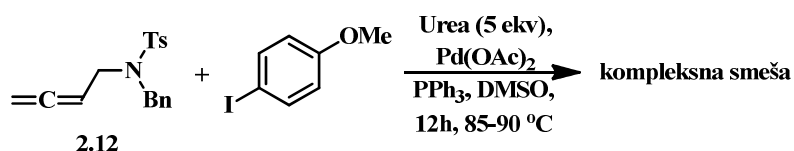
Dodatkom fluoridnog anjona Ruppert-ovom reagensu, trifluorometiltrimetilsilanu, *in situ* se oslobađa CF₃⁻-anjon koji bi kao nukleofil mogao reagovati sa π -alil-Pd intermedijerom. Reakcija je izvedena sa alenom **2.12** i *p*-metoksijodbenzenom u DMF-u na 80 °C, uz dodatak 1,5 ekv. (CH₃)₃SiCF₃, 3 ekv. KF i katalitički sistem Pd(OAc)₂/PPh₃. Nakon

16h, TLC analizom reakcione smeše nije primećena nova definisana mrlja, a analiza reakcione smeše masenom spektroskopijom nije pokazala postojanje molekulskih, kao ni fragmentacionih jona koji bi odgovarali očekivanom proizvodu (**shema 2.51**).



Shema 2.51

Ambidentatni nukleofil urea se koristi u reakcijama katalizovanim paladijumom, kao što je intramolekulska aminokarbonilacija dvostruke veze.^{134,166} U literaturi ne postoje primeri reakcije uree sa π -alil-Pd kompleksima koji nastaju iz alena i aril-halogenida. U cilju alilnog alkilovanja uree, ispitivana je mogućnost izvođenja reakcije ovog tipa. Međutim, pod uslovima koji su korišćeni za druge heteroatomske nukleofile nije došlo do nastajanja očekivanog proizvoda (**shema 2.52**). Analiza reakcione smeše tankoslojnom hromatografijom pokazala je kompleksnu smešu proizvoda u vidu slabo definisanih mrlja, čije izolovanje i karakterizacija nije bila moguća.

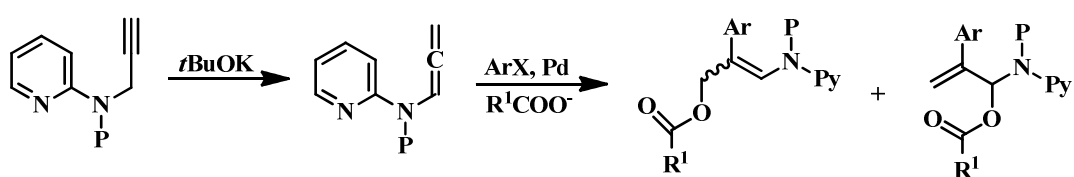


Shema 2.52

Reakcioni uslovi koji su korišćeni za dobijanje alilnih acetata ne mogu se uspešno primeniti na sve heteroatomske nukleofile, ali ostaje mogućnost detaljnijeg proučavanja reaktivnosti nukleofila kao što su nitratni, cijanatni, fluoridni anjon ili urea sa π -alil-Pd intermedijerima nastalim iz alena. Optimizacijom uslova za svaki nukleofil pojedinačno, mogli bi se dobiti pozitivni rezultati i u ovoj oblasti.

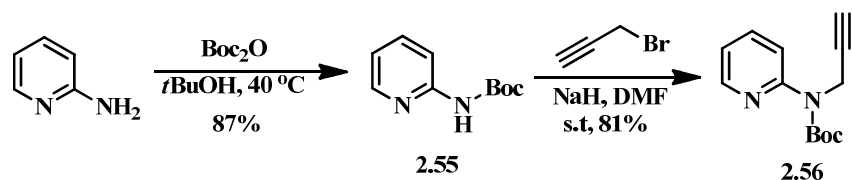
2.3. Sinteza imidazo[1,2-a]piridina

U cilju proučavanja reakcije različitih alenskih supstrata sa karboksilatnim nukleofilima, planirana je sinteza alena koji u svojoj strukturi sadrže heterociklični jedinjenje. Veliki broj biološki aktivnih supstanci sadrži u svom skeletu 2-aminopiridinsku strukturu, pri čemu je posebno interesantna njihova uloga kao modulatora aktivnosti različitih kinaza.^{167,168} Uvođenjem alenskog sistema na 2-aminopiridin i daljom transformacijom u alilne acetate dobili bi se funkcionalizovani aminopiridinski derivati (**shema 2.53**).



Shema 2.53

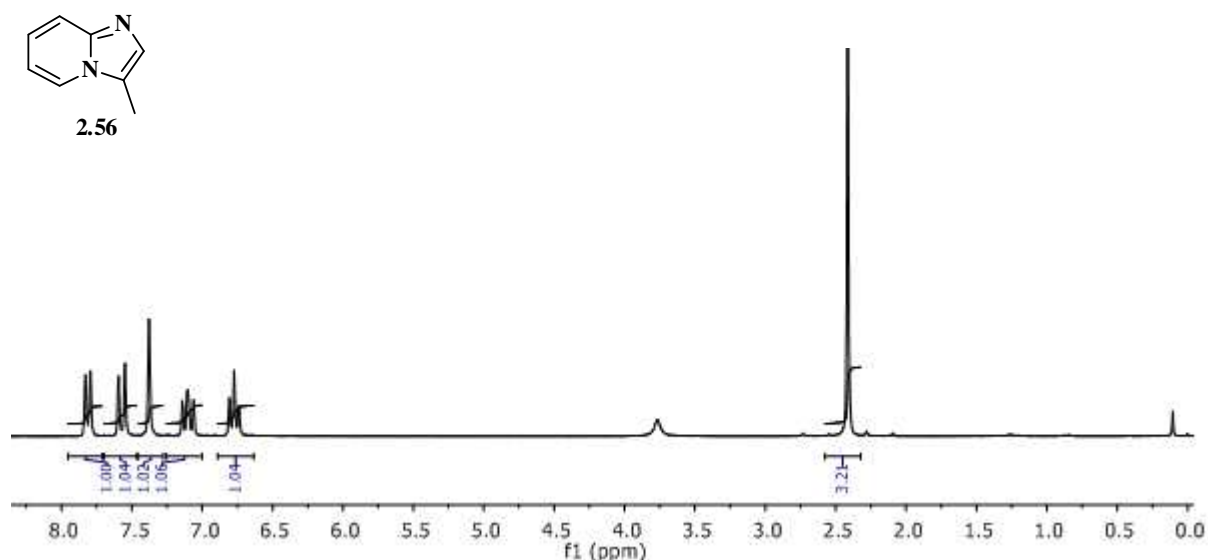
Zaštitom azota amino-grupe 2-aminopiridina pomoću Boc₂O, u cilju sprečavanja dialkilovanja, sintetisan je intermedijer **2.55**, nakon čega je propargilovanjem pod standardnim uslovima sintetisano jedinjenje **2.56** (**shema 2.54**).¹⁶⁹



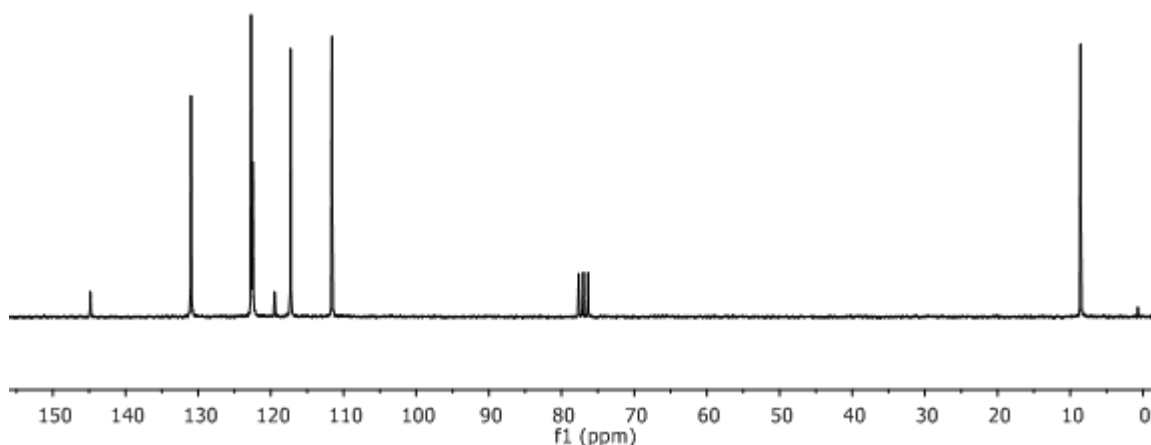
Shema 2.54

Kao sledeći korak planirana je sinteza odgovarajućeg alena, izomerizacijom propargil-grupe pomoću *t*BuOK u THF-u. Reakcija je izvedena na sobnoj temperaturi, a nakon 0,5 h TLC analizom je utvrđeno da je reakcija završena. Nastala je nova mrlja čija se R_f vrednost znatno razlikuje od polaznog jedinjenja, što nije bio slučaj u prethodnim izomerizacijama ovog tipa, kod kojih su R_f vrednosti mrlja alena i propargil-jedinjenja bile bliske, u nekim slučajevima i preklapljene. Ponavljanjem reakcije uz praćenje TLC-om od samog početka, utvrđeno je da se reakcija završava već posle 5 minuta.

Nakon izolovanja proizvoda, u cilju utvrđivanja njegove strukture snimljeni su ^1H i ^{13}C NMR spektri. U ^1H NMR spektru nisu prisutni signali u regionu δ 5,0–6,5 gde bi se očekivali H atomi alenskog sistema, kao ni devet H atoma *t*Bu-grupe Boc-a. Umesto očekivana četiri H atoma, vezana za aromatično jezgro, u ^1H NMR spektru prisutno je pet signala protona u aromatičnom regionu δ 6,77–7,81, na šta nam ukazuje zbir integralnih površina. Osim toga, na δ 2,42 javlja se singlet koji po hemijskom pomeranju pripada alifatičnim protonima, a integral pokazuje prisustvo tri protona, što ukupno ukazuje na prisustvo CH_3 -grupe (**slika 2.12**). U ^{13}C NMR spektru uočava se da je ukupan broj C atoma sintetisanog jedinjenja osam, umesto trinaest, koliko bi se očekivalo za odgovarajući alen. U spektru se ne nalaze signali karbonilnog ugljenikovog atoma Boc-grupe na hemijskom pomeranju oko 150 ppm-a, kao ni signal alenskog sp hibridizovanog ugljenika na oko 200 ppm-a (**slika 2.13**).

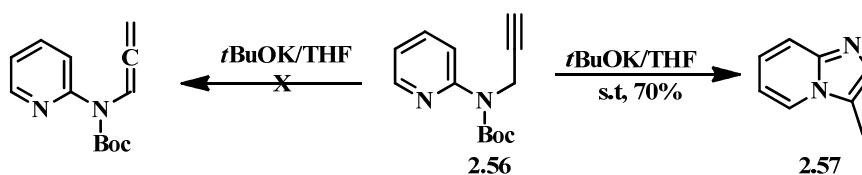


Slika 2.12 ^1H NMR spektar 3-metilimidazo[1,2-*a*]piridina



Slika 2.13 ^{13}C NMR spektar 3-metilimidazo[1,2-*a*]piridina

Masa dominantnog jona u masenom spektru je 131. Razmatranjem spektralnih osobina sintetisanog jedinjenja zaključeno je da je dobijeno jedinjenje 3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin (**shema 2.55**).



Shema 2.55

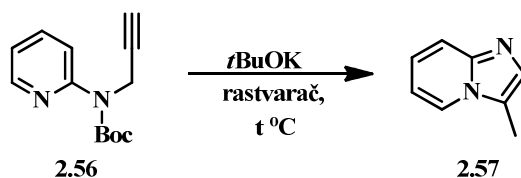
U literaturi je poznat mali broj ciklizacija ovog tipa u kojima učestvuje piridinska struktura, pri čemu te ciklizacije uključuju upotrebu kiselina kao rastvarača (mravlja kiselina) ili jako kisele uslove (H_2SO_4).^{170, 171} Zbog značaja sinteze skeleta imidazo[1,2-*a*]piridina, kao i zbog činjenice da se u našem slučaju sinteza vrši pod blagim uslovima i u kratkom vremenskom periodu, dalje su proučavane sintetske mogućnosti ove metodologije.¹⁷²

2.3.1. Optimizacija uslova reakcije

Nakon početnog uspešnog rezultata, ispitivani su različiti parametri koji bi mogli uticati na ishod reakcije, kao što su promena rastvarača, baze i temperature. Početni

eksperiment izveden je u THF-u, na sobnoj temperaturi, pri čemu je proizvod izolovan u prinosu od 70% (**primer a, tabela 2.7**). U polarnijem rastvaraču kao što je DMSO, čak i na temperaturi od 60 °C i uz duža reakciona vremena, prinos reakcije bio je znatno niži (**primeri b i c, tabela 2.7**). Reakcija u manje polarnom benzenu dala je nešto bolji prinos, ali slabiji u odnosu na početne uslove (**primer d, tabela 2.7**). Upotrebom smeše rastvarača THF/*t*BuOH u odnosu 1:2 ne dolazi do ciklizacije (**primer f, tabela 2.7**), pa je zaključeno da je THF optimalni rastvarač za ovaj tip reakcije. Rezultati optimizacije rastvarača su prikazani u tabeli 2.7.

Tabela 2.7 Optimizacija rastvarača u sintezi imidazo[1,2-*a*]piridina



| primer | rastvarač | temperatura (°C) | Vreme | Prinos ^a |
|--------|--------------------|------------------|--------|---------------------|
| a | THF | s.t. | 5 min. | 70 |
| b | DMSO | s.t. | 16h | 37 (45) |
| c | DMSO | 60 | 16h | 31 (41) |
| d | benzen | 60 | 16h | 47 (65) |
| e | THF/ <i>t</i> BuOH | 60 | 3h | 15 |

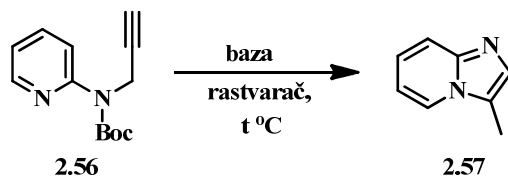
Reakcije su izvedene pod sledećim uslovima: **2.56** (0,3 mmol), *t*BuOK (0,36 mmol) u 3 ml rastvarača na naznačenoj temperaturi.

^a U zagradi su navedeni prinosi obračunati u odnosu na konverziju

Dalje je urađena kratka studija kojom je ispitivan uticaj različitih baza na reakciju (**tabela 2.8**). Korišćenjem baza NaOH i DBU u THF-u kao rastvaraču, do reakcije nije došlo pri čemu je izolovano samo polazno jedinjenje (**primeri a i b, tabela 2.8**). Da bi se poboljšala rastvorljivost NaOH, THF je zamenjen metanolom, ali ni u tom slučaju nije došlo do reakcije (**primer c, tabela 2.8**). Primenom NaH kao baze prinos reakcije je bio 17 %, odnosno 40% kada se obračuna u odnosu na konverziju (količinu polazne supstance koja je reagovala), što je ipak značajno slabiji rezultat u odnosu na početne uslove (**primer d, tabela**

2.8). Reakcijom ciklizacije uz upotrebu 20 mol% *t*BuOK u THF-u, nastala je samo proporcionalna količina proizvoda (**primer e, tabela 2.8**).

Tabela 2.8 Optimizacija baze u sintezi imidazo[1,2-*a*]piridina



| primer | baza | rastvarač | temperatura (°C) | Vreme | Prinos ^a |
|--------|-------------------------|-----------|------------------|-------|---------------------|
| a | NaOH (1,2 ekv) | THF | 60 | 16h | / |
| b | DBU (1,2 ekv) | THF | 60 | 16h | / |
| c | NaOH (1,2 ekv) | MeOH | 60 | 3h | / |
| d | NaH (1,2 ekv) | THF | 60 | 16h | 17 (40) |
| e | <i>t</i> BuOK (0,2 ekv) | THF | s.t. | 16h | 15 |

Reakcije su izvedene pod sledećim uslovima: **2.56** (0,3 mmol), baza (0,36 mmol ili 0,06 mmol) u 3 ml rastvarača na naznačenoj temperaturi.

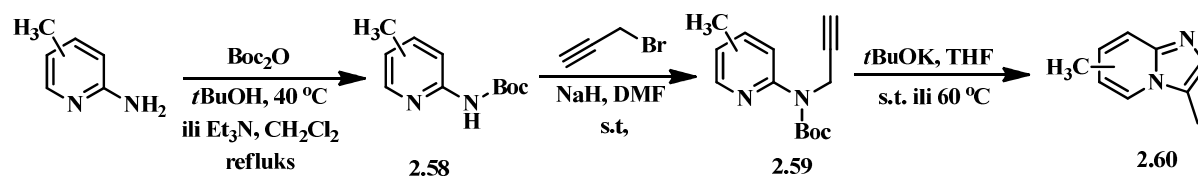
^a U zagradi su prinosi obračunati u odnosu na konverziju

Ovi rezultati navode na zaključak da su početni uslovi pod kojima je ciklizacija izvedena optimalni za ovaj tip reakcije, pa su oni primenjivani u daljim sintezama derivata imidazo[1,2-*a*]piridina.

2.3.2. Sinteza derivata imidazo[1,2-*a*]piridina

Nakon optimizacije uslova, proučavan je uticaj supstituenata vezanih za piridinski prsten na brzinu i prinos reakcije. Prvo je ispitivan uticaj metil-grupe u različitim položajima piridinskog prstena. Potrebni supstrati su dobijeni u dve faze, reakcijama poznatim u literaturi.^{173,174} Prva faza je uključivala zaštitu amino-grupe komercijalno dostupnih metil derivata 2-aminopiridina pomoću Boc₂O, nakon čega je sledilo alkilovanje zaštićene amino-grupe pomoću propargil-bromida (**shema 2.56**). Svi intermedijeri **2.58**, kao i supstrati za ciklizaciju **2.59** dobijeni su u umerenim ili dobrim prinosima (**tabela 2.9**). Reakcija

ciklizacije je u svim slučajevima dovela do nastanka očekivanih derivata imidazo[1,2-*a*]piridina.



Shema 2.56

Tabela 2.9 Sinteza metil supstituisanih imidazo[1,2-*a*]piridina

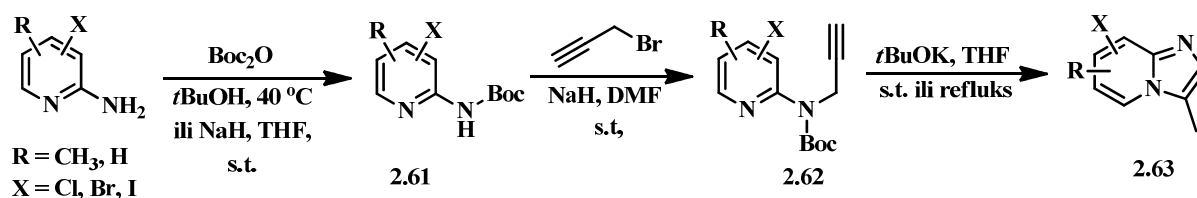
| primer | 2.58 | 2.58, prinos (%) | 2.59 | 2.59, prinos (%) | 2.60 | 2.60, prinos (%) |
|--------|------|------------------------|------|------------------------|------|------------------------|
| a | | 43 | | 79 | | 53 |
| b | | 72 | | 67 | | 52 |
| c | | 73 | | 73 | | 73 |
| d | | 65 | | 63 | | 58 |

Prinosi reakcije su 52-73%, ali se nisu sve ciklizacije odvijale istim brzinama. Ciklizacijom supstrata **2.59b** i **2.59c** na sobnoj temperaturi dobijeni su očekivani proizvodi **2.60b** i **2.60c** u toku 1 min (**primeri b** i **c**, **tabela 2.9**), dok je prilikom ciklizacije supstrata **2.59d** primećeno nastajanje intermedijera u vidu jasne mrlje na TLC pločici, koji se u toku 3 sata transformisao u proizvod **2.60d** (**primer d**, **tabela 2.9**). Ciklizacija supstrata **2.59a** na sobnoj temperaturi u toku 16h nije dovela do potpune konverzije do finalnog proizvoda, pa je reakcija ponovljena uz zagrevanje na 60 °C. Nakon 16h, TLC analizom je utvrđeno da u

reakcionoj smeši nema polaznog jedinjenja, a hromatografijom na koloni izolovan je očekivani proizvod **2.60a** (primer a, tabela 2.9).

Iz dobijenih rezultata može se zaključiti da elektrondonorske osobine metil-grupe u ovom slučaju nemaju uticaj, pošto bi +I efekat povećavao nukleofilnost piridinskog azota, samim tim i prinose i brzinu reakcije. Nešto sporija reakcija sa 3-metil i 6-metil derivatima **2.59a** i **2.59d** ukazuje na važnost sternih efekata metil-grupa koje su blizu reakcionom centru molekula.

Upotrebom halogenovanih 2-aminopiridina dobili bi se derivati imidazo[1,2-*a*]piridina koji bi zbog reaktivnosti C-X veze bili pogodni za dalje transformacije u kompleksnije derivate. Kao polazni supstrati korišćeni su 5-jod-2-aminopiridin i 3-brom-5-metil-aminopiridin, koji su dobijeni halogenovanjem odgovarajućih aminopiridina, kao i komercijalni 5-hlor-2-aminopiridin. Supstrati koji su korišćeni za ciklizaciju dobijeni su u dve faze na prethodno opisani način, reakcijom amino grupe sa Boc₂O, zatim alkilovanjem karbamata **2.61** pomoću propargil-bromida (shema 2.57). Kod 3-brom-2-aminopiridina prinosi reakcije zaštite amino-grupe pomoću Boc₂O, kao i propargilovanja su nešto slabiji nego u ostalim primerima, što je verovatno posledica elektronskog efekta atoma broma, koji svojim elektron-privlačnim dejstvom smanjuje nukleofilnost amino-grupe u susednom položaju (tabela 2.10).



Shema 2.57

Reakcije ciklizacije jedinjenja **2.62a** i **2.62c** izvedene su pod uobičajenim uslovima. Nakon 5 minuta, pomoću TLC analize, u oba slučaja je utvrđeno da u reakcionoj smeši nema polaznog jedinjenja. Odgovarajući proizvodi su izolovani u sličnim prinosima kao u slučaju metil-derivata (primeri a i c, tabela 2.10). Jedinjenje **2.62b** nije ciklizovalo na sobnoj temperaturi u toku 16h, pa je reakcija ponovljena na refluksu THF-a. Ni u ovom slučaju posle

16h nije bilo tragova proizvoda, pri čemu je na TLC pločici uočena samo mrlja polaznog jedinjenja (**primer b, tabela 2.10**).

Tabela 2.10 Sinteza imidazo[1,2-*a*]piridina iz halogen supstituisanih prekursora

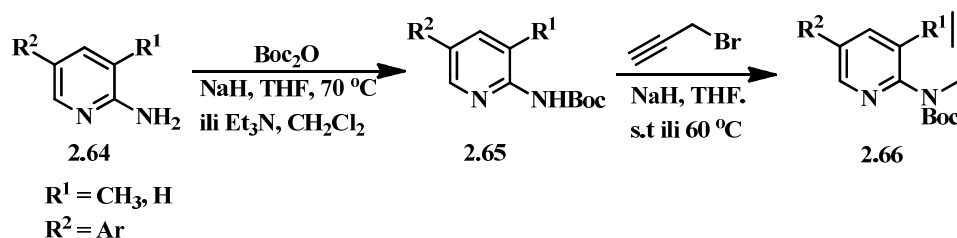
| primer | 2.61 | 2.61, prinos (%) | 2.62 | 2.62, prinos (%) | 2.63 | 2.63, prinos (%) |
|--------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|
| a | | 57 | | 58 | | 58 |
| b | | 30 | | 42 | | / |
| c | | 81 | | 69 | | 53 |

Neuspešna ciklizacija jedinjenja **2.63b** može se objasniti ranije pomenutim negativnim induktivnim efektom broma u položaju 3. Kao mera voluminoznosti supstituenta, u literaturi se često koristi A-vrednost, koja se izražava u kcal/mol i predstavlja razliku slobodnih energija konformera monosupstituisanih cikloheksana. Pošto je A-vrednost za metil-grupu (1.74 kcal/mol) veća nego za brom (0.48-0.67 kcal/mol), može se zaključiti da sterna efekat broma nije glavni razlog neuspešne reakcije, pošto je pokazano da sterna efekat metil-grupe u položaju 3 ne inhibira ciklizaciju.¹⁷⁵

Nekoliko supstrata za ciklizaciju napravljeno je iz halogen derivata 2-aminopiridina, reakcijama ukrštenog kuplovanja katalizovanih paladijumom. Uvođenjem dodatnih supstituenata na piridinski prsten ispitivan je uticaj tih supstituenata na brzinu i prinos ciklizacije, kao i mogućnost izvođenja reakcije u prisustvu različitih funkcionalnih grupa. Suzuki-evim kuplovanjem 5-jod-2-aminopiridina i 5-jod-3-metilaminopiridina sa dve različite boronske kiseline, pod standardnim uslovima opisanim u literaturi, dobijeni su

supstrati **2.64a-c**.^{176, 177} Reakcijom sa Boc₂O dobijena su jedinjenja **2.65a-c**, koja su propargilovanjem prevedena u supstrate za ciklizaciju **2.66a-c** (tabela 2.11).

Tabela 2.11 Sinteza aril-supstituisanih prekursora za ciklizaciju



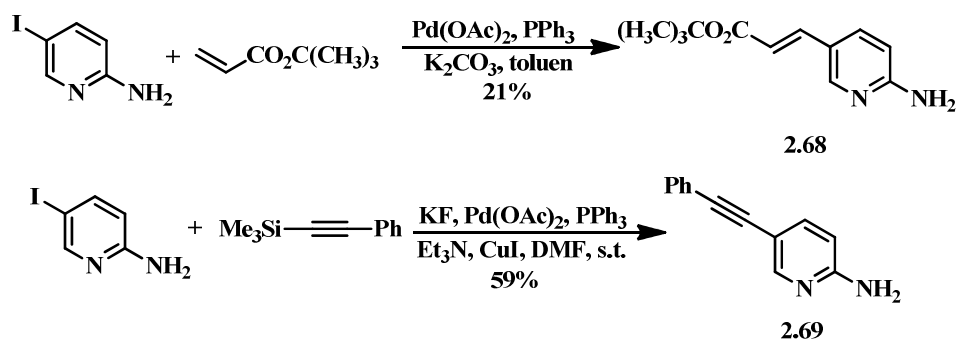
| primer | 2.64 | 2.65 | 2.65, prinos (%) | 2.66 | 2.66, prinos (%) |
|--------|------|------|------------------------|------|------------------------|
| a | | | 63 | | 63 |
| b | | | 36 | | 33 |
| c | | | 28 | | 57 |

U slučaju supstrata **2.66a** i **2.66c** (primeri a i c, tabela 2.12) reakcija ciklizacije je kompletirana u toku 5 minuta, iz čega se može zaključiti da aromatični supstituent u položaju 5 ne utiče na brzinu i prinos reakcije. Kao i u prethodno opisanim slučajevima, CH₃-grupa u položaju 3 sternim efektima nepovoljno utiče na brzinu reakcije, tako da ciklizacija supstrata **2.66b** zahteva povišenu temperaturu i duže reakciono vreme (primer b, tabela 2.12).

Tabela 2.12. Sinteza imidazo[1,2-*a*]piridina iz aril supstituisanih prekursora

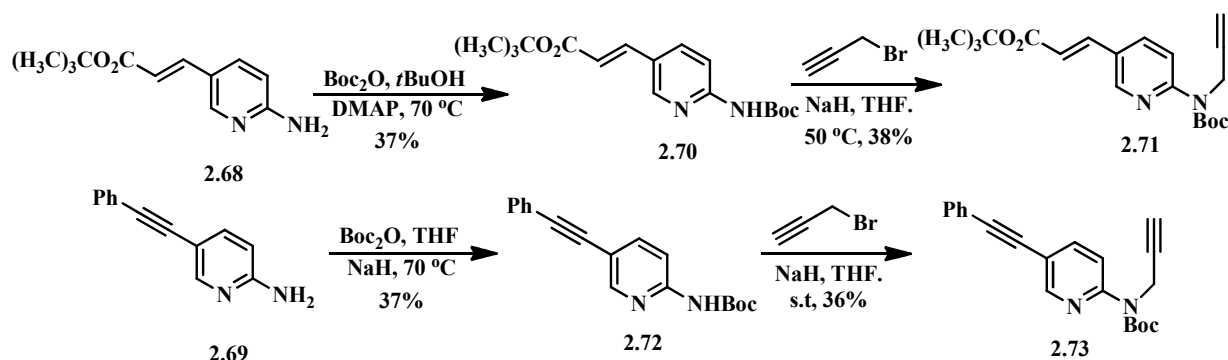
| primer | 2.66 | 2.67 | 2.67, prinos (%) |
|--------|------|------|------------------|
| a | | | 59 |
| b | | | 63 |
| c | | | 68 |

Heck-ovom reakcijom i Sonogashir-inim kuplovanjem 5-jod-2-aminopiridina sa *t*-butil-akrilatom i 1-feniletinom, koji se generiše *in situ* iz trimetilsilil-fenilacetilena, u položaj 5 uvedeni su supstituenti sa dvostrukom i trostrukom vezom (**shema 2.58**). Prilikom reakcije sa *t*-butil-akrilatom nastaje disupstituisana dvostruka veza. Analizom NOESY spektra, kao i konstanti kuplovanja dubleta koji potiču od protona dvostruke veze ($J=15,0$ Hz), može se zaključiti da je dobijen isključivo *trans*-izomer.



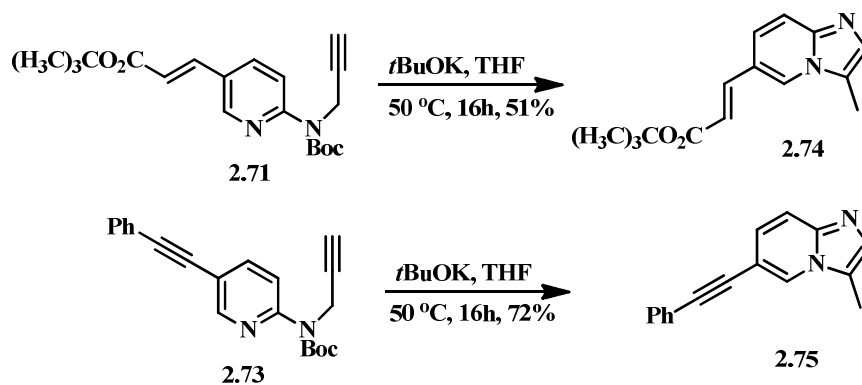
Shema 2.58

Jedinjenja **2.68** i **2.69** su u dve faze prevedena u supstrate za ciklizaciju **2.71** i **2.72**, na ranije opisani način (**shema 2.59**).



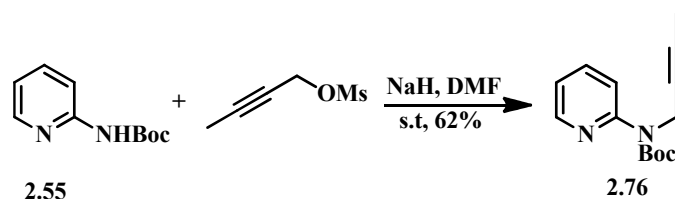
Shema 2.59

Može se primetiti da su kod supstrata **2.68** i **2.69** prinosi reakcija sa Boc_2O , kao i reakcija propargilovanja manji nego u prethodnim primerima, što se može pripisati manjoj nukleofilnosti amino-grupe u položaju 2, koja je uzrokovana prisustvom elektron-privlačnih grupa u položaju 5. Pomenuti efekti supstituenata u položaju 5 dovode do toga da ciklizacije supstrata **2.71** i **2.73** zahtevaju višu temperaturu i duže reakciono vreme (**shema 2.60**).



Shema 2.60

U cilju dobijanja različito supstituisanih derivata imidazo[1,2-*a*]piridina, ispitivana je i mogućnost da trostruka veza propargil-grupe bude supstituisana na terminalnom C-atomu. Supstrat **2.76** sintetisan je alkilovanjem jedinjenja **2.55**, pod standardnim uslovima (**shema 2.61**).¹⁷⁸

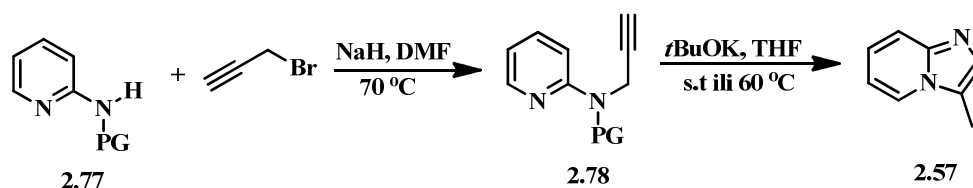


Shema 2.61

Reakcija ciklizacije sa supstratom **2.76** nije bila uspešna ni na sobnoj temperaturi, ni uz zagrevanje. Pošto na piridinskom prstenu polaznog supstrata **2.55** nema supstituenata koji bi uticali na brzinu i prinos ciklizacije, može se zaključiti da metil-grupa trostruke veze inhibira ciklizaciju sternim faktorima, tako što otežava prilaz nukleofilnog piridinskog azota acetilenskom sistemu. Takođe, alkil-grupa svojim +I efektom povećava elektronsku gustinu trostruke veze, što je još jedan faktor koji smanjuje mogućnost vezivanja nukleofila.

2.3.3. Proučavanje uticaja zaštitnih grupa na ciklizaciju

U cilju ispitivanja faktora koji mogu uticati na ciklizaciju, urađena je kratka studija uticaja različitih zaštitnih grupa. Komercijalno dostupni 2-aminopiridini zaštićeni tozil-, acetil- i benzoil-grupom **2.77a-c**, reakcijom sa propargil-bromidom pod uobičajenim uslovima prelaze u supstrate za ciklizaciju **2.78a-c** (shema 2.62). Supstrati **2.78a-c** podvrgnuti su reakcijama ciklizacije dodatkom *t*BuOK u THF-u, a rezultati su sumirani u tabeli 2.13.



Shema 2.62

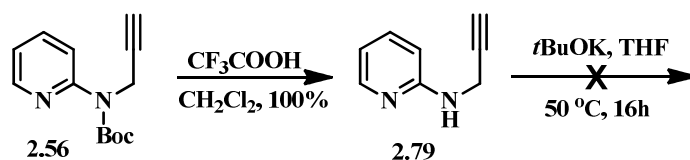
U slučaju loše odlazeće grupe kao što je tozil, ne dolazi do ciklizacije ni posle 16h na temperaturi od 50 °C (primer a, tabela 2.13). Ovo se može objasniti jačinom amidne veze

kod sulfonamida (439 kJ/mol), koja je veća u odnosu na amide karboksilnih kiselina (400-415 kJ/mol), dok veličina tozil-grupe takođe otežava prilaz voluminozne baze *t*BuOK.¹⁷⁹ Zbog toga hidroliza sulfonamida pod baznim uslovima često zahteva upotrebu jakih baza u kombinaciji sa povišenom temperaturom.¹⁸⁰ Supstrat **2.78c** koji sadrži acetil-grupu ciklizuje u toku 5 minuta na sobnoj temperaturi (**primer c, tabela 2.13**), dok supstrat **2.78b** sa benzoil-grupom daje proizvod ciklizacije samo u tragovima i to nakon zagrevanja u toku 16h (**primer b, tabela 2.13**). Razlog neuspešne reakcije u ovom slučaju se verovatno može pripisati +R efektu aromatičnog prstena benzoil-grupe, koji smanjuje reaktivnost karbonilne-grupe prema nukleofilima, kao i njegovim sternim efektima (A-vrednost za Ph-grupu je 3 kcal/molu, dok je za CH₃-grupu 1,74 kcal/mol).

Tabela 2.13 Sinteza prekursora za ciklizaciju sa različitim zaštitnim grupama i reakcija ciklizacije

| primer | 2.77 | 2.78 | 2.78, prinos (%) | 2.57, prinos (%) |
|--------|------|------|------------------|------------------|
| a | | | 27 | / |
| b | | | 33 | U tragovima |
| c | | | 28 | 68 |

Dalje je ispitivano da li je ciklizacija moguća i kada na azotu nema zaštitne grupe. Supstrat **2.79** napravljen je deprotekcijom jedinjenja **2.56**, pomoću CF₃COOH, reakcijom u kvantitativnom prinosu. Dodatak *t*BuOK u THF-u na sobnoj temperaturi, kao i zagrevanje preko noći nije dovelo do ciklizacije, pošto je TLC analizom utvrđeno samo prisustvo polaznog supstrata (**shema 2.63**).

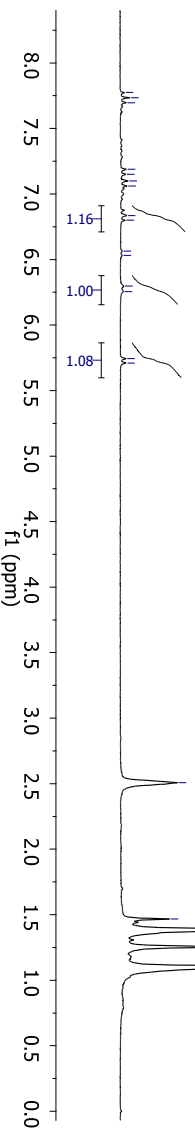
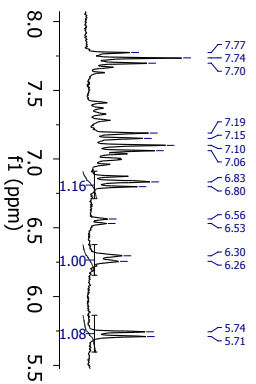
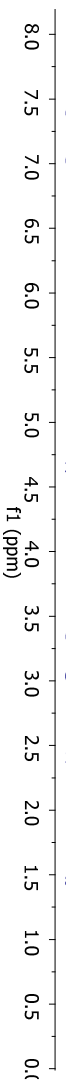
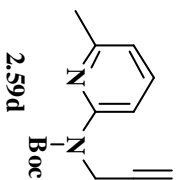
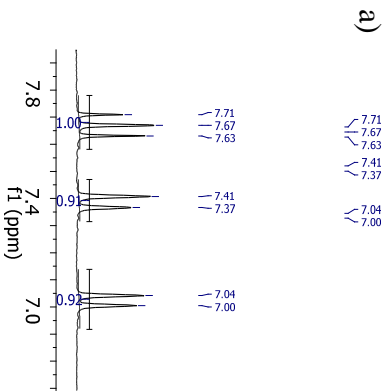


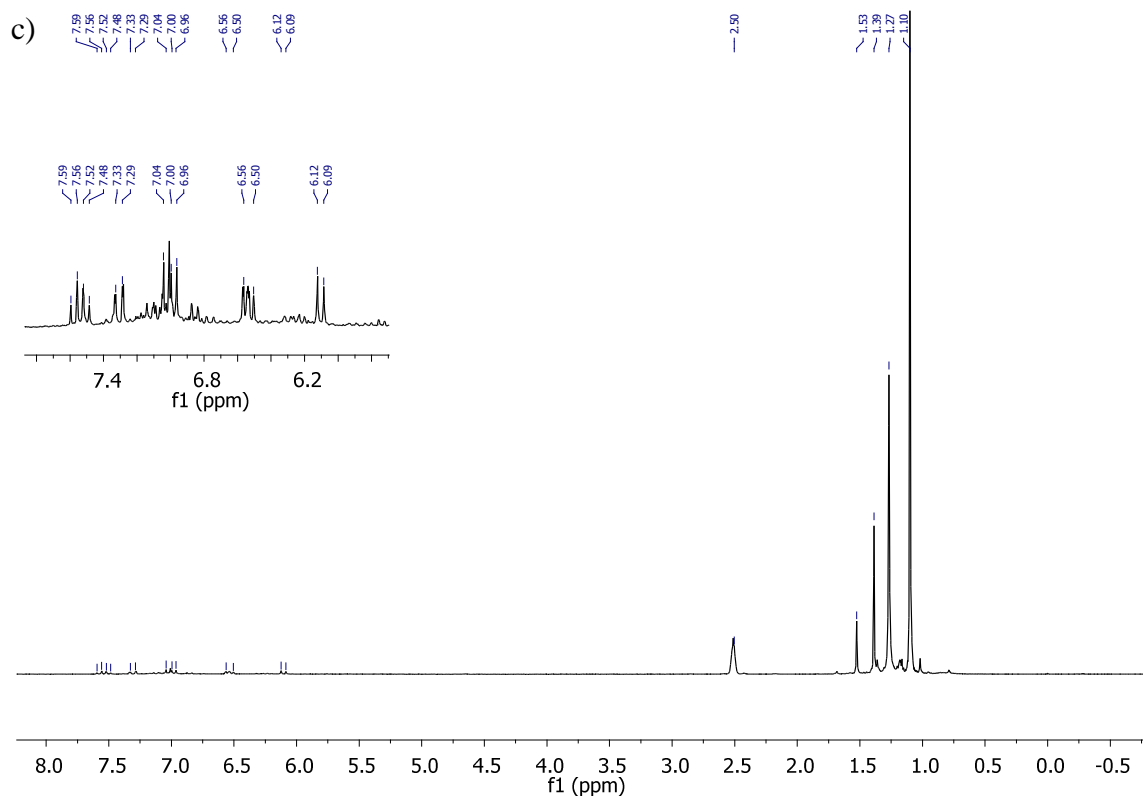
Shema 2.63

Može se uočiti da je za ciklizaciju potrebno prisustvo zaštitne grupe, dok se neuspješna reakcija sa tozil- i benzoil-grupom može objasniti sternim smetnjama koje otežavaju prilazak voluminozne baze *t*BuOK, kao i nešto manjom reaktivnošću tozil- i benzoil-amida prema nukleofilima.

2.3.4. Proučavanje mehanizma ciklizacije

Kako bismo proučili mehanizam ciklizacije tok reakcije je praćen pomoću ^1H NMR spektroskopije. Kao supstrat je upotrebljeno jedinjenje **2.59d** (a, **slika 2.14**), čija ciklizacija zahteva duže reakciono vreme (16h) i na TLC pločici se primećuje nastajanje intermedijera, za razliku od drugih ciklizacionih reakcija. Reakcija je izvedena u $\text{DMSO-}d_6$ i ^1H NMR je snimljen odmah po mešanju reaktanata u rastvaraču. Analizom spektra uočava se nestajanje signala koji potiču od H atoma terminalne alkinske C-H veze (δ 3,07) i H-atoma CH_2 -veze (δ 4,64) uz pojavu novih signala u regionu δ 5,7-7,8 (b, **slika 2.14**). Tri nova signala na δ 6,98, 6,53 i 6,10 imaju jednake integrale, pa ovi rezultati ukazuju na moguće stvaranje alenske strukture intermedijera koji nastaje alkin-alen izomerizacijom katalizovanom pomoću *t*BuOK.





Slika 2.14: Ciklizacija jedinjenja 2.59d praćena ^1H NMR spektroskopijom

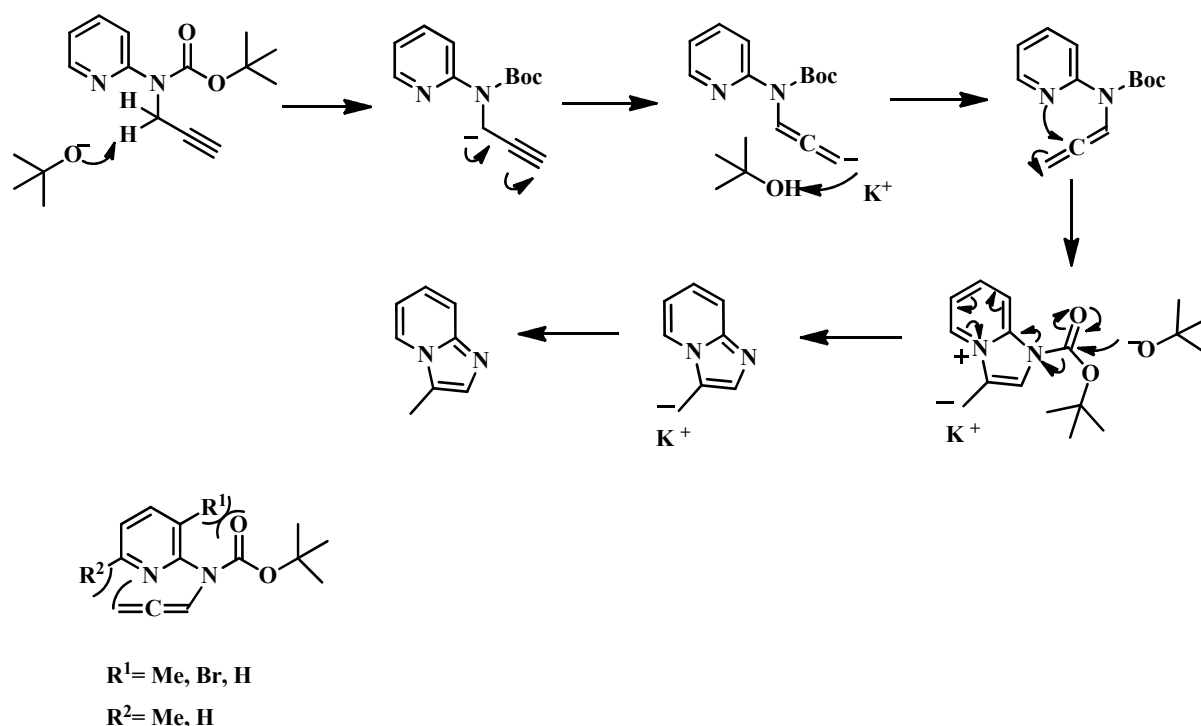
Posle 200 minuta (c, **slika 2.14**) ne primećuju se signali koji su pripisani alenu, dok izgled, kao i hemijska pomeranja signala u aromatičnoj oblasti ukazuju na stvaranje imidazo[1,2-*a*]piridinske strukture.

Pretpostavlja se da nakon izomerizacije dolazi do reakcije alena sa nukleofilnim piridinskim azotom, za kojom sledi eliminacija Boc zaštitne grupe. Pokušaji ciklizacije jedinjenja bez zaštitne grupe **2.79** sa *t*BuOK u THF-u nisu dali rezultate čak ni pri povišenoj temperaturi i pri dužem reakcionom vremenu, pri čemu je izolovano samo polazno jedinjenje. Ovi rezultati nas navode na zaključak da eliminacija Boc zaštitne grupe ne prethodi reakciji ciklizacije. Verovatno je da Boc zaštitna grupa utiče na kiselost C-H veze CH_2 -grupe i na taj način omogućava stvaranje alenskog intermedijera, dok u slučaju supstrata **2.79** dolazi do deprotonovanja amino-grupe, pa anjon onemogućava stvaranje potrebnog alenskog intermedijera, samim tim i ciklizaciju.

Na osnovu sprovedenih eksperimenata može se predložiti mehanizam reakcije prikazan u **shemi 2.64**. U prvom koraku, u prisustvu baze *t*BuOK, dolazi do izomerizacije *N*-Boc-*N*-propargil-2-aminopiridina do alenskog intermedijera. Nukleofilnom adicijom

piridinskog azota na sp-hibridizovan C-atom alenskog sistema dolazi do ciklizacije. Eliminacijom Boc-grupe, pomoću baze *t*BuOK dobija se jedinjenje 3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin.

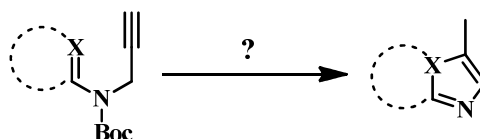
Razmatranjem predloženog mehanizma, mogu se objasniti neki ranije opisani rezultati. Kada su kao supstrati za ciklizacije korišćena jedinjenja koja imaju supstituente u položaju 3 ili 6 piridinskog prstena (**primeri a i d, tabela 2.9; primer b, tabela 2.11**), reakcija je zahtevala duža reakciona vremena i povišene temperature. Da bi došlo do ciklizacije, potrebno je da alenski sistem bude blizu piridinskog azota koji ima ulogu nukleofila. U tom slučaju dolazi do sternih interakcija supstituenta u položaju 3 i Boc zaštitne grupe, što je energetski nepovoljno. Ako je u supstratu prisutan supstituent u položaju 6, postoji sterna interakcija između njega i alenskog sistema, što takođe otežava ciklizaciju. U ovim slučajevim zagrevanjem i dužim reakcionim vremenima dobija se dovoljno energije za savladavanje energetske barijere koja vodi do nastajanja prelaznog stanja koje je potrebno za ciklizaciju.



Shema 2.64

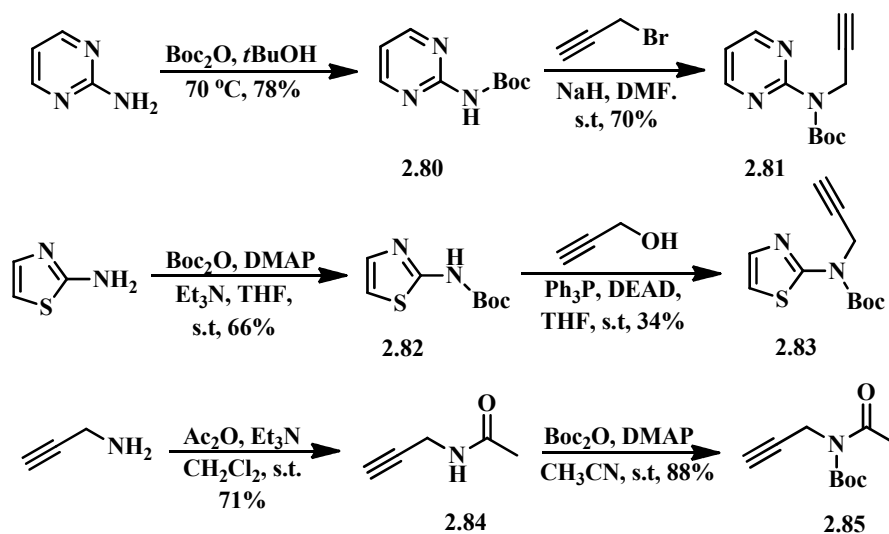
2.3.5. Primena reakcije ciklizacije u sintezi drugih heterocikličnih jedinjenja

Kako se ova metoda za sintezu derivata imidazo[1,2-*a*]piridina pokazala uspešnom, bilo je zanimljivo proučiti da li se ovaj tip reakcije može primeniti za dobijanje još nekih heterocikličnih jedinjenja (**shema 2.65**).



Shema 2.65

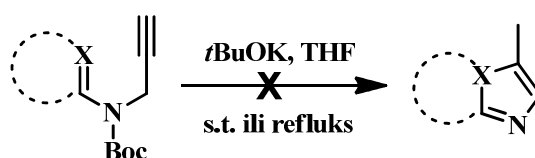
U tu svrhu napravljena su tri supstrata, jedinjenje sa pirimidinskim prstenom **2.81**, sa tiazolovim prstenom **2.83** i aciklično jedinjenje **2.85** (**shema 2.66**).



Shema 2.66

Ciklizacija ovih jedinjenje izvedena je pod optimalnim uslovima za piridinske supstrate. U slučaju supstrata **2.81** i **2.83** na sobnoj temperaturi, kao ni na refluxu THF-a, nije primećeno stvaranje očekivanog proizvoda, a u oba slučaja na TLC-u je primećena samo mrlja polaznog jedinjenja. Može se pretpostaviti da je razlog odsustva ciklizacije elektron-

akceptorski efekat dodatnog heteroatoma u prstenu, koji smanjuje nukleofilnost azota piridinskog tipa, samim tim i mogućnost reakcije sa alenskim sistemom koji nastaje u intermedijeru. U slučaju jedinjenja **2.85**, nakon 5 minuta na sobnoj temperaturi u reakcionoj smeši nije bilo polaznog supstrata. Nastala je kompleksna smeša jedinjenja, pri čemu u GC/MS hromatogramu nije primećen pik koji odgovara očekivanom proizvodu (**shema 2.67**).

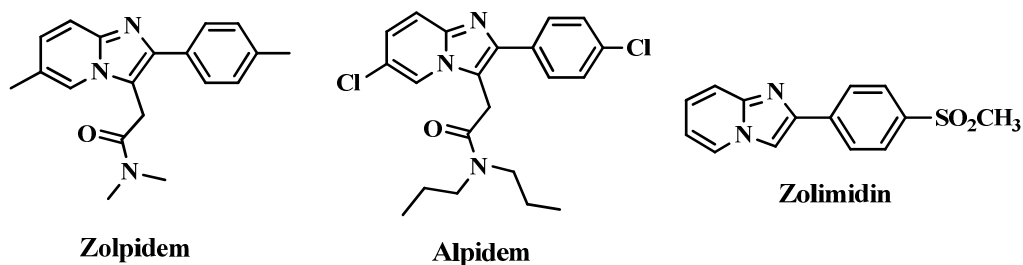


Shema 2.67

2.3.6. Biološka aktivnost derivata imidazo[1,2-*a*]piridina

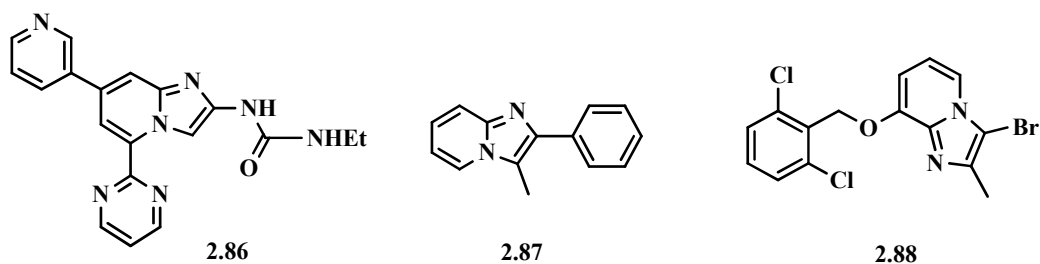
Razvijanje novih metodologija za sintezu derivata imidazo[1,2-*a*]piridina je značajno zbog toga što jedinjenja ovog tipa pokazuju anksiolitičku,¹⁸¹ antiviralnu,^{182,183} antiinflamatornu i antibakterijsku aktivnost,¹⁸⁴ a neka od njih su i supstance koje su registrovani, ali i potencijalni, lekovi.

Zolpidem, alpidem, necopidem, saripidem i zolimidin predstavljaju registrovane lekove koji su derivati imidazo[1,2-*a*]piridina (**slika 2.15**). Zolpidem, nebenzodiazepinski agonist GABA_A receptora se primenjuje kao delotvoran hipnotik, sa optimalnim vremenom polueliminacije i sa relativno slabo izraženim anksiolitičkim i antikonvulzantnim delovanjem u terapijskim dozama.^{185,186} Alpidem, necopidem i saripidem su lekovi koji se koriste u lečenju anksioznosti, a zolimidin je lek koji se koristi u lečenju peptičkog ulkusa i bolesti gastroezofagijalnog refluksa.¹⁸⁷



Slika 2.15: Lekovi koji sadrže imidazo[1,2-*a*]piridinski skelet

Strukture koje koje poseduju biološku aktivnost, a u sebi sadrže imidazo[1,2-*a*]piridinski skelet su: inhibitori DNK giraze i topoizomeraze IV – potencijalni antibiotici (**slika 2.16**, jedinjenje **2.86**),¹⁸⁸ antifungalni agensi (**2.87**), kao i per os aktivni nepeptidni inhibitori bradikininskih B2 receptora – potencijalni neklasični antiinflamatorni lekovi (**2.88**).¹⁸⁹

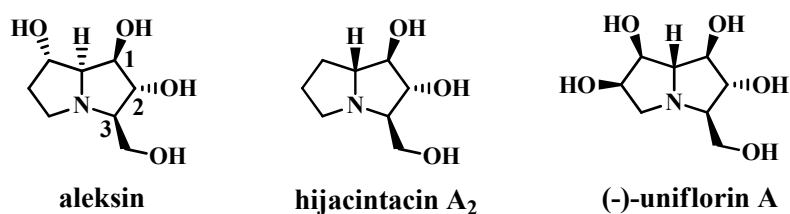


Slika 2.16: Derivati imidazo[1,2-*a*]piridina koji poseduju biološku aktivnost

2.4. *Primena reakcija alena sa nukleofilima u sintezi biološki aktivnih jedinjenja*

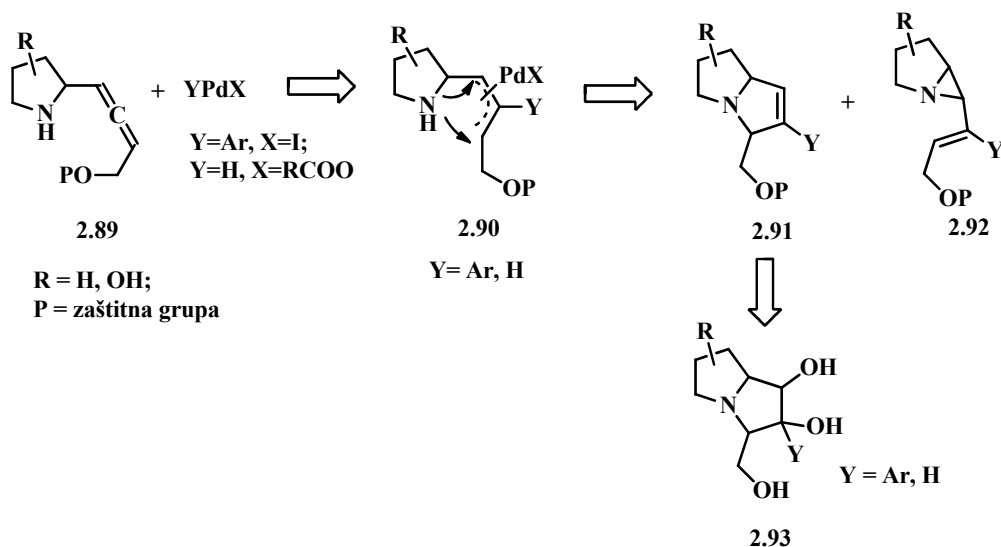
2.4.1. *Pristup sintezi skeleta pirolizidinskih alkaloida*

Pored proučavanja metodologija zasnovanih na hemiji π -alil paladijuma, deo rada bio je usmeren i ka primeni ovih procesa u sintezi prirodnih proizvoda. Polihidroksilovani pirolizidinski alkaloidi (**slika 2.17**) koji sadrže ugljenični supstituent na C3 su inhibitori enzima glikozidaze, kao i potencijalni agensi za tretman metastaza tumora i virusnih infekcija.^{190, 191}



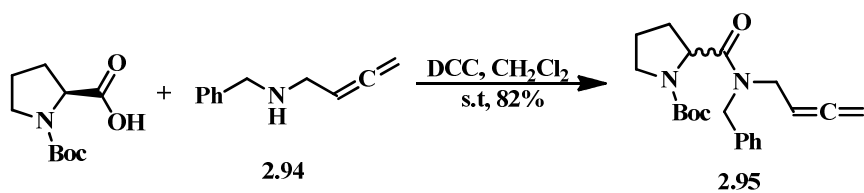
Slika 2.17: Polihidroksilovani pirolizidinski alkaloidi

Retrosintetskom analizom ove klase jedinjenja došlo se do potencijalnog sintetskog puta zasnovanog na intramolekulskim ciklizacijama u kojima ključnu fazu predstavlja supstitucija na alenskoj funkcionalnosti (**shema 2.68**). Reakcijom jedinjenja sa alenskom strukturom **2.89** i ArI ili RCOOH, u prisustvu paladijuma, nastao bi π -alil-Pd intermedijer **2.90**, koji bi mogao da reaguje sa prolinskim azotom kao nukleofilom. S obzirom da se prolinski nukleofil može vezati na oba kraja alenskog sistema mogu nastati dva proizvoda: pirolizidinska struktura **2.91** ili jedinjenje **2.92** sa [3.1.0]bicikličnim prstenom. Jedinjenja koja sadrže 1-azabiciklo[3.1.0]heksansku strukturu su veoma reaktivna zbog velikog sternog napona. U literaturi su opisane metode za sintezu ovakvih struktura, ali se one češće javljaju kao intermedijeri koji se lako premeštaju u stabilnije šestočlane prstenove.¹⁹² U slučaju nastanka stabilnije, pirolizidinske strukture, deprotekcijom primarne alkoholne-grupe i dihidroksilacijom dvostruke veze, dobili bi se derivati hijacintacina A₂ **2.93**.



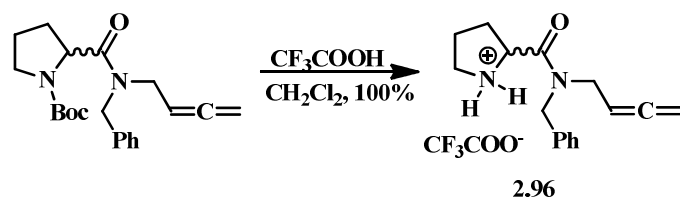
Shema 2.68

Da bi se ispitala mogućnost adicije prolinskog nukleofila na π -alil-Pd-intermedijer koji nastaje iz alena, prvo je sintetisan model sistem na kome su proučavane ciklizacije ovog tipa. Reakcijom (*S*)-*N*-Boc-prolina sa alenil-aminom **2.94**, u prisustvu DCC-a, dobijen je odgovarajući amid **2.95** (shema 2.69). U stereohemijskom pogledu upotreba DCC-a kao kuplujućeg reagensa može dovesti do racemizacije,¹⁹³ pa je verovatno da je amid **2.95** dobijen kao smeša enantiomera.



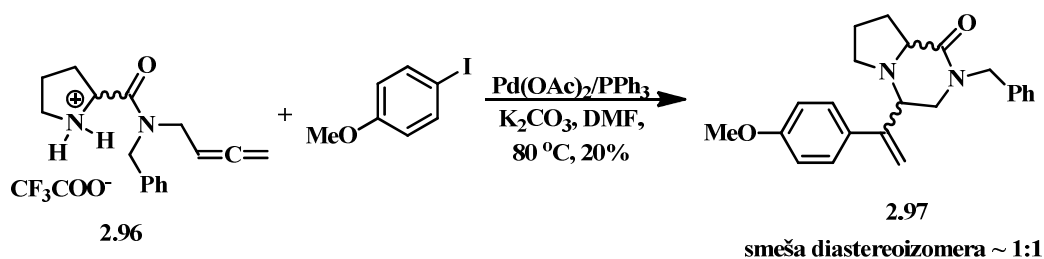
Shema 2.69

Deprotekcijom zaštitne grupe u kvantitativnom prinosu dobijen je supstrat **2.96** u obliku soli, koji je sirov korišćen u narednoj transformaciji (shema 2.70).



Shema 2.70

Reakcijom **2.96** sa *p*-metoksijodbenzenom, uz katalitički sistem Pd(OAc)₂/PPh₃ u DMF-u na 80 °C, dobijen je proizvod ciklizacije u prinosu od 20% (**shema 2.71**). Na TLC pločici su uočene dve mrlje bliskih R_f vrednosti, koje su razdvojene fleš hromatografijom i izolovane u jednakim količinama. Pošto se uz stereocentar koji postoji na početnom *S*-prolinu u toku ciklizacije generiše još jedan stereocentar, pretpostavljeno je da mrlje potiču od dva diastereoizomerna para enantiomera, što je potvrđeno spektroskopskim analizama.



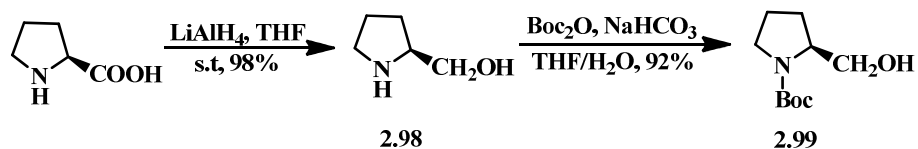
Shema 2.71

U cilju optimizacije nešto slabijeg prinosa, reakcija je ponovljena uz promenu liganda. Upotrebom XantPhosa umesto PPh₃, prinos je povećan na 38% (**primer b, tabela 2.14**), dok je reakcijom na refluku CH₃CN dobijen prinos od 57% (**primer c, tabela 2.14**).

Tabela 2.14 Optimizacija uslova za dobijanje jedinjenja 2.97

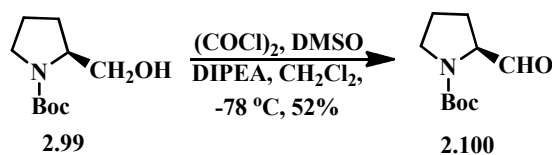
| primer | rastvarač | ligand | 2.97, prinos (%) |
|--------|--------------------|------------------|------------------|
| a | DMF | PPh ₃ | 20 |
| b | DMF | XantPhos | 38 |
| c | CH ₃ CN | XantPhos | 57 |

Nakon uspešne reakcije na model sistemu i optimizacije prinosa reakcije, bilo je potrebno sintetisati supstrat iz koga bi se u nekoliko koraka mogao dobiti skelet hijacintacina A₂. Polazeći iz (*S*)-prolina, karboksilna-grupa je pomoću LiAlH₄ redukovana do alkohola, nakon čega je sledila zaštita amino-grupe pomoću Boc₂O (**shema 2.72**).



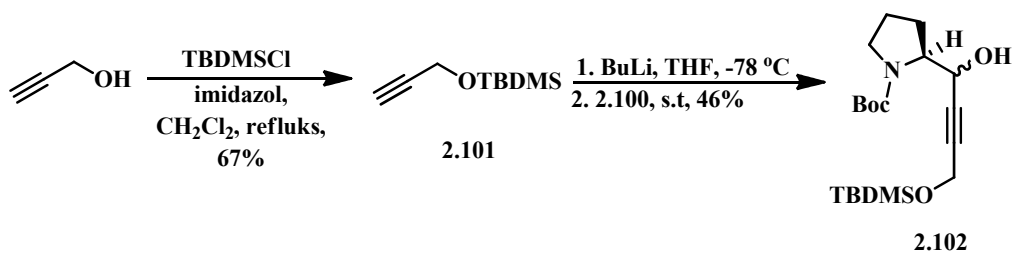
Shema 2.72

Swern-ovom oksidacijom alkohola 2.99, dobijen je aldehid 2.100 u prinosu od 52% (**shema 2.73**).¹⁹⁴



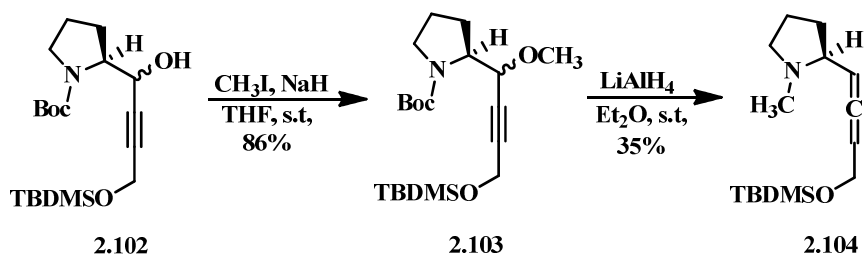
Shema 2.73

Zaštitom OH-grupe propargil alkohola pomoću TBDMSCl, dobijen je supstrat 2.101, iz koga je dodatkom BuLi nastao anjon koji je reagovao sa aldehidom 2.100 (**shema 2.74**).¹⁹⁵ Na ovaj način generisan je novi hiralni ugljenikov atom, tako da je jedinjenje 2.102 dobijeno kao smeša diastereoizomera koji su zbog istih R_f vrednosti izolovani u smeši.



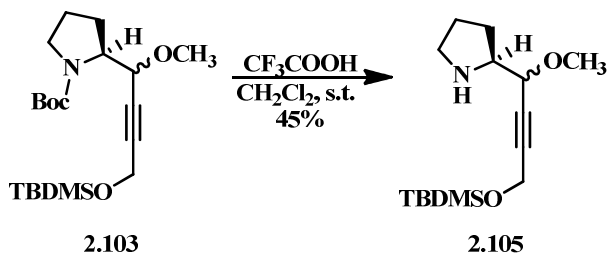
Shema 2.74

Dalje je pretpostavljeno da će se prevođenjem OH-grupe u bolju odlazeću grupu i reakcijom sa LiAlH_4 dobiti alen, koji bi bio korišćen kao supstrat za ciklizaciju.¹⁹⁶ Reakcije ovog tipa se vrše $\text{S}_{\text{N}}2'$ mehanizmom, gde hidridni anjon kao nukleofil transformiše jedinjenje sa propargil-grupom u odgovarajući alen. Alkilovanjem alkohola **2.102** pomoću MeI dobijen je odgovarajući etar **2.103**, ali je u reakciji sa LiAlH_4 došlo i do redukcije Boc zaštitne grupe do CH_3 (shema 2.75).



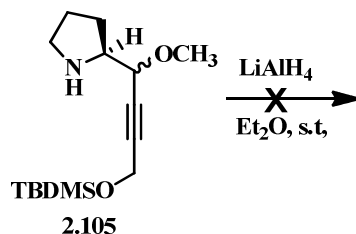
Shema 2.75

Ovakav ishod reakcije nije bio povoljan za nastavak planirane sinteze, pošto je za ciklizaciju potreban azot sa N-H vezom, a uklanjanje metil-grupe sa azota nije lako izvodljivo. U nedostatku zaštitnih grupa koje bi bile kompatibilne sa LiAlH_4 , sledeća ideja je bila da se reakcija izvede bez zaštitne grupe na azotu. Slobodni amin **2.105** je dobijen u prinosu od 45%, deprotekcijom amino-grupe pod standardnim uslovima pomoću CF_3COOH , (shema 2.76).



Shema 2.76

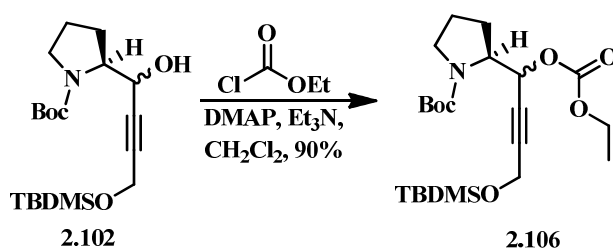
Reakcija sa suspratom **2.105** koja je urađena u Et₂O, dodatkom LiAlH₄ na sobnoj temperaturi, nije dovela do stvaranja očekivanog alena, pošto je TLC analizom utvrđeno da nema definisane mrlje koja bi odgovarala potencijalnom proizvodu (**shema 2.77**).



Shema 2.77

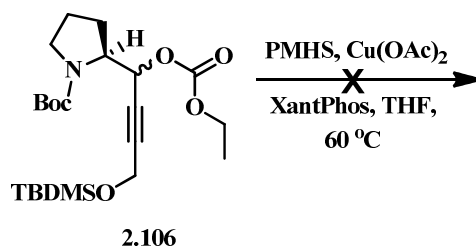
U literaturi je poznata mogućnost upotrebe slabijih redukcionih sredstava za transformaciju propargil-karbonata do odgovarajućih alena. Polimetilhidrosiloksan (PMHS) je izvor hidridnog anjona koji se može koristiti za reakcije reduktivne aminacije, redukcije karbonilnih do alkil-grupa, kao i nitro do amino-grupe.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Poznato je da u prisustvu bakarnih soli, PMHS prevodi jedinjenja sa trostrukom vezom u alene, pa je u skladu sa tim izveden pokušaj prevođenja propargil-karbonata u odgovarajući alen, pri čemu je očekivano da pod ovim uslovima Boc zaštitna grupa neće reagovati.²⁰⁰

Reakcijom jedinjenja **2.102** sa etil-hlorformijatom pod standardnim uslovima, dobijen je karbamat **2.106** u prinosu od 90% (**shema 2.78**).



Shema 2.78

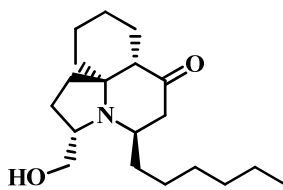
Reakcijom karbamata **2.106** sa PMHS u prisustvu Cu(OAc)₂ i XantPhosa na refluku THF-a, dobijena je kompleksna reakciona smeša čija karakterizacija nije bila moguća (**shema 2.79**).



Shema 2.79

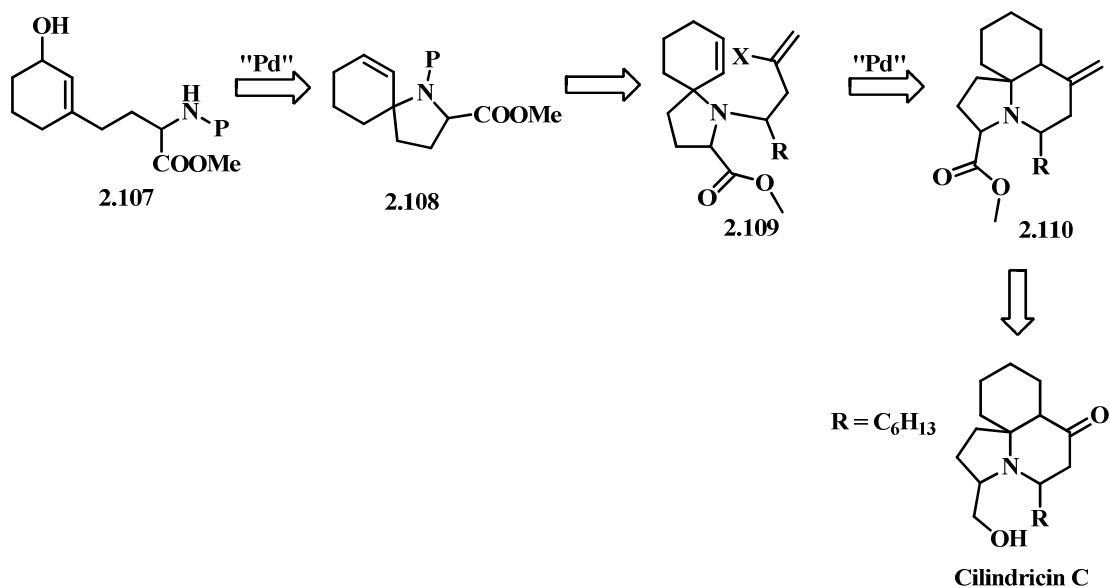
2.4.2. *Pristup sintezi skeleta cilindricina C*

Cilindricin C je triciklični molekul koji ima ulogu inhibitora rasta humanih tumorskih ćelija. Poznat je veći broj totalnih sinteza cilindricina C u kojima je glavni izazov efikasna sinteza tricikličnog pirololinolinskog skeleta (**slika 2.18**).^{201, 202}



Slika 2.18: Struktura cilindricina C

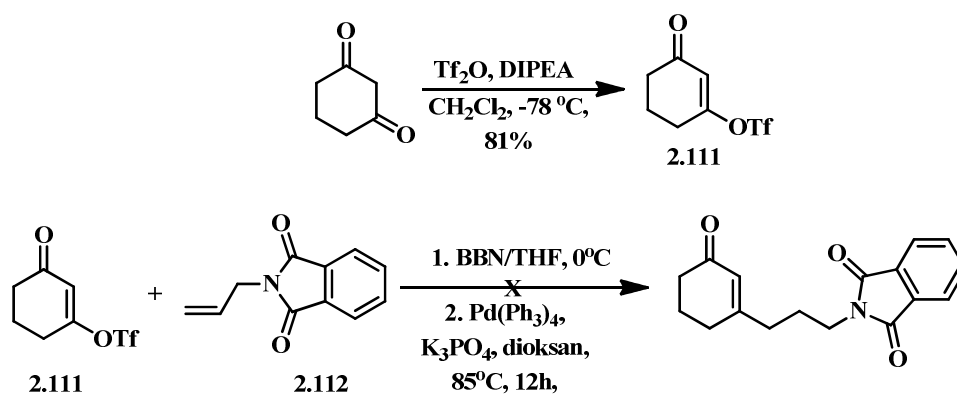
Retrosintetskom analizom je zaključeno da bi cilindricin C mogao da se dobije pristupom koji je prikazan na shemi **2.80**. Pretpostavljeno je da ciklizacijom supstrata **2.107** u prisustvu paladijumovog kompleksa može doći do formiranja azaspiro jedinjenja **2.108**. Ovaj tip reakcije poznat je u literaturi kao način za dobijanje monocikličnih petočlanih i šestočlanih prstenova, ali nije primenjivan za sintezu azaspiro jedinjenja.^{203,204} Deprotekcijom atoma azota i alkilovanjem odgovarajućim supstratom, bilo bi moguće dobiti jedinjenje **2.109**, koje bi reduktivnom Heck-ovom reakcijom bilo transformisano u jedinjenje **2.110**. Redukcijom estarske-grupe do alkoholne i pretvaranjem dvostruke C=C veze u C=O vezu, na ovaj način bi bio dobijen cilindricin C.



Shema 2.80

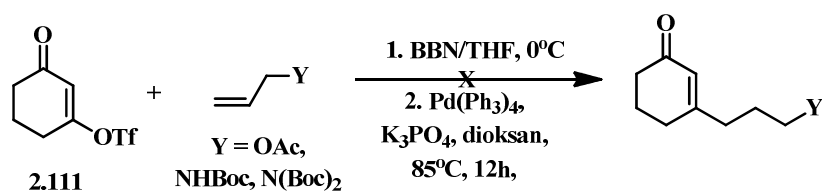
2.4.2.1. *Sinteza azaspiro jedinjenja*

U cilju dobijanja prekursora koji bi poslužio kao model sistem na kome bi se ispitivala mogućnost ciklizacije do azaspiro jedinjenja, reakcijom 1,3-cikloheksandiona sa anhidridom trifluorosirćetne kiseline, dobijen je odgovarajuću triflat **2.111**. Pretpostavljeno je da će triflat **2.111** biti reaktivan za kuplovanja Suzuki-jevog tipa sa boranima koji bi se dobili reakcijom alkena **2.112** i BBN-a (**shema 2.81**). Oslobođanjem amino-grupe iz ftalimida, dobio bi se supstrat koji bi nakon redukcije karbonilne-grupe, u prisustvu paladijuma mogao formirati spiro jedinjenje. Adicijom BBN na alken **2.112** na TLC pločici je primećeno nestajanje alkena, ali nije došlo do kuplovanja nastalog borana sa triflatom **2.111**.



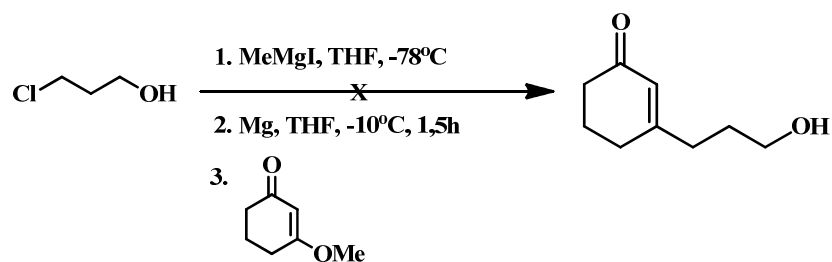
Shema 2.81

Reakcija je izvedena i sa nekoliko drugih alkena, ali i u tim slučajevima zapaženi su isti rezultati, uspešna adicija 9-BBN-a na alkene koja je potvrđena TLC analizom i neuspešno kuplovanje nastalih borana sa triflatom **2.111** (shema 2.82).



Shema 2.82

Drugi mogući način za dobijanje potrebnih supstrata uključuje adiciju Grignard-ovog reagensa na 3-metoksicikloheks-2-enon. Odgovarajući Grignard-ov reagens može se dobiti iz 3-hloropropanola pod uslovima koji su opisani u literaturi, a uključuju dodatak MeMgX da bi se napravila so na alkoholnoj-grupi, nakon čega se dodaje Mg da bi se *in situ* formirao organometalni reagens.²⁰⁵ Prilikom izvođenja ove reakcije, primećeno je da nije došlo do reakcije alkil-halogenida sa magnezijumom, tako da ovaj pristup nije doveo do dobijanja potrebnog supstrata (shema 2.83).



Shema 2.83

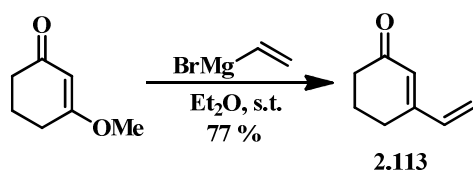
Originalni rad u kome je opisan ovaj način dobijanja Grignard-ovog reagensa citiran je nekoliko puta u literaturi, ali se primećuje da prinosi reakcije variraju od slabih do dobrih, što možda dovodi u pitanje reproduktivnost ovog eksperimenta.

Reakcija sinteze organometalnog reagensa nije bila uspešna ni sa 3-hloropropanolom zaštićenim u obliku THP acetala (**shema 2.84**) Pod standardnim uslovima za pravljenje Grignard-ovih reagenasa, koji su uključivali i aktivaciju magnezijuma pomoću I₂ i dibrometana, nije došlo do reakcije supstrata sa magnezijumom, tako da se odustalo i od ovog pristupa.



Shema 2.84

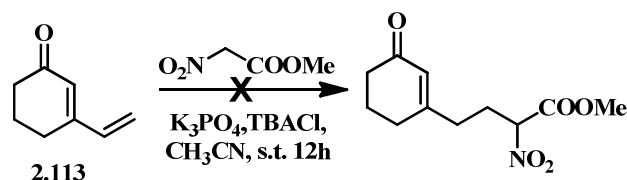
Reakcijom komercijalno dostupnog vinil-magnezijumbromida sa 3-metoksicikloheks-2-enom, dobijen je supstrat **2.113** u dobrom prinosu (**shema 2.85**).



Shema 2.85

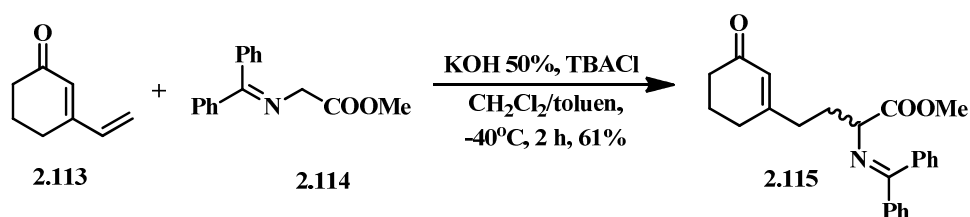
Michael-ovom adicijom ugljeničnog nukleofila koji sadrži C-N vezu na supstrat **2.113**, dobilo bi se jedinjenje pogodno za transformaciju u prekursor za nastajanje spiro

jedinjenja. Reakcija adicije izvedena je sa metil-2-nitroacetatom, upotrebom K_3PO_4 kao baze u acetonitrilu, uz dodatak “phase transfer” jedinjenja. Posle 12h na sobnoj temperaturi, analiza TLC-om nije pokazala tragove novog jedinjenja (**shema 2.86**).



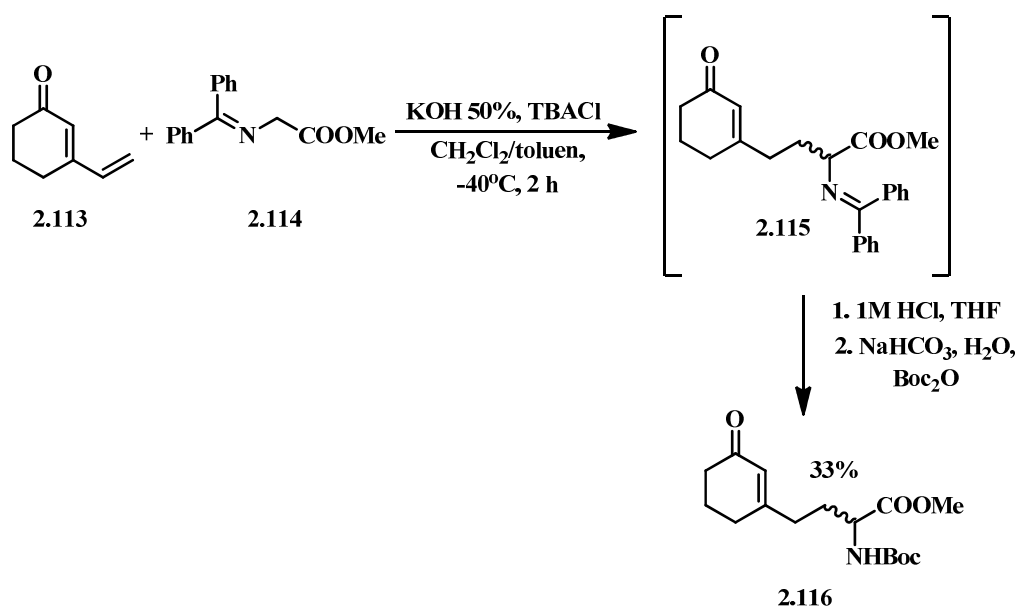
Shema 2.86

Ako se kao nukleofil upotrebi imin **2.114**, pod uslovima koji uključuju 50% rastvor KOH i smešu rastvarača CH_2Cl_2 /toluen, na temperaturi od $-40\text{ }^\circ\text{C}$ se u toku 2h dobija proizvod adicije **2.115** u prinosu od 61% (**shema 2.87**).²⁰⁶ Na ovaj način se generiše stereocentar, pa se jedinjenje **2.115** dobija kao racemat.



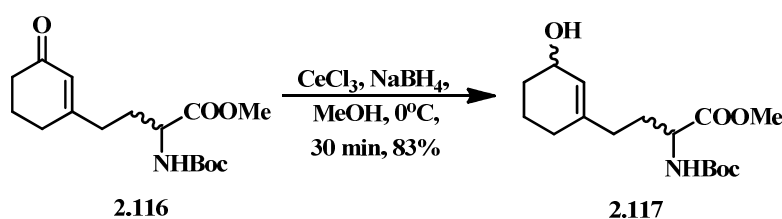
Shema 2.87

Pošto je za ciklizaciju neophodno da azot poseduje N-H vezu, bilo je potrebno hidrolizovati imin i uvesti Boc zaštitnu grupu na azot. Ako se bez prečišćavanja intermedijera izvede adicija imina **2.114** na supstrat **2.113**, hidrolizom reakcione smeše pomoću 1M HCl, nakon čega sledi reakcija sa Boc_2O uz dodatak viška $NaHCO_3$, dobija se proizvod **2.116** u ukupnom prinosu od 33% za tri faze (**shema 2.88**).



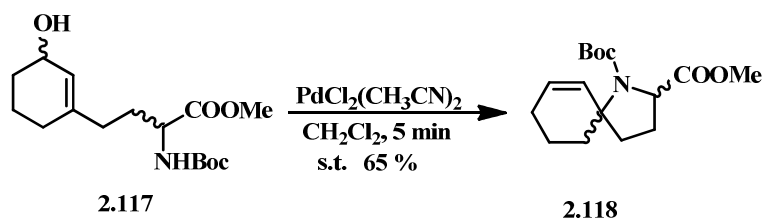
Shema 2.88

Dalje je bilo potrebno selektivno redukovati keto-grupu, pri čemu bi nastao supstrat pogodan za ciklizaciju. Literaturni podaci su sugerisali da se ova vrsta reakcije može uspešno izvesti pomoću NaBH_4 u prisustvu stehiometrijske količine CeCl_3 na temperaturi od 0°C , što je i potvrđeno dobijanjem i izolovanjem proizvoda **2.117** u prinosu od 83% (**shema 2.89**).²⁰⁷ Redukcijom keto-grupe dobija se drugi stereocentar u molekulu, pa je jedinjenje **2.117** dobijeno kao smeša diastereoizomera, čiji odnos je teško utvrditi zbog komplikovanog ^1H NMR spektra.



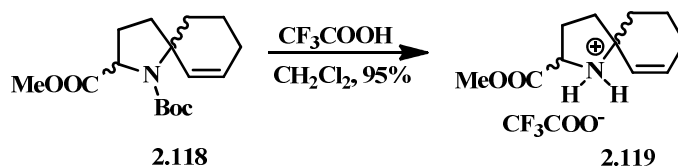
Shema 2.89

Dodatkom $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ supstratu **2.117** u CH_2Cl_2 kao rastvaraču, nakon 5 minuta na TLC pločici nije bilo mrlje od polaznog jedinjenja, dok je formirana nova mrlja za koju je pretpostavljeno da potiče od proizvoda ciklizacije (**shema 2.90**).

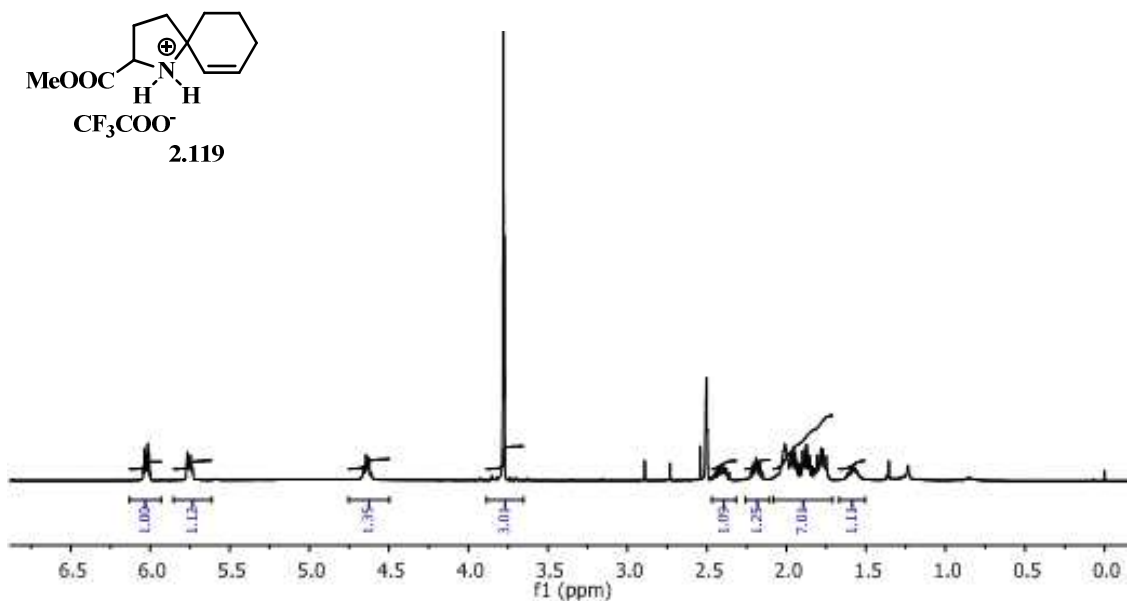


Shema 2.90

Struktura proizvoda **2.118** potvrđena je spektroskopskim analizama (**slika 2.19**). U nekim oblastima ^1H NMR spektra ovog jedinjenja primećuje se komplikovanija smeša signala od očekivane, što je posledica postojanja dva stereocentra u molekulu. Dodatnu složenost ^1H NMR spektra mogla bi uzrokovati ograničena rotacija oko karbamatne C-N veze. Deprotekcijom karbamatne-grupe pomoću CF_3COOH , dobijena je odgovarajuća so **2.119** koja je korišćena za dalju derivatizaciju spiro jedinjenja (**shema 2.91**).



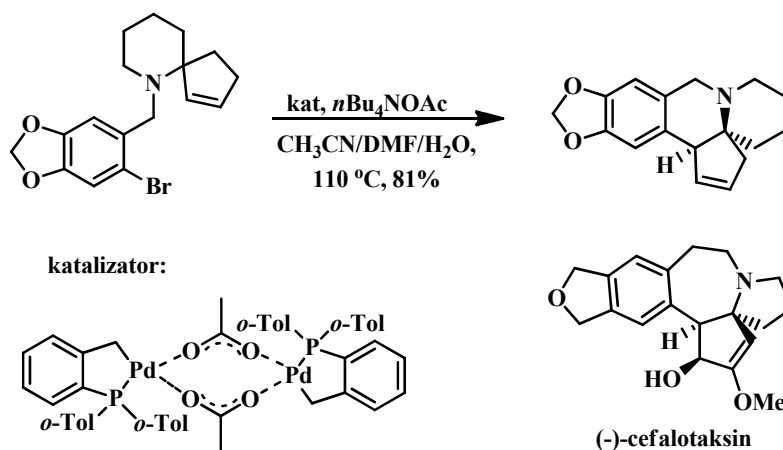
Shema 2.91



Slika 2.19 ^1H NMR spektar jedinjenja **2.119**

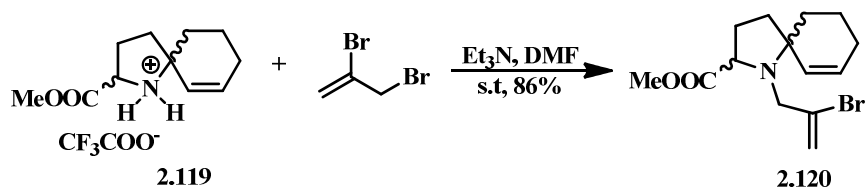
2.4.2.2. Pristup sintezi cilindricina C Heck-ovom reakcijom

U literaturi su poznati primeri intramolekulskih ciklizacija Heckovog tipa u kojima učestvuju azaspirociklična jedinjenja koja u bočnom nizu imaju aril- ili vinil-halogenidnu funkcionalnu grupu. Jedan primer ove reakcije je našao primenu u sintezi analoga antibiotika cefalotaksina (shema 2.92).²⁰⁵



Shema 2.92

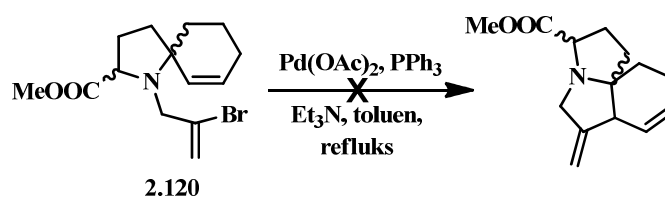
Nakon uspešne sinteze spiro-jedinjenja sintetisano je nekoliko supstrata na kojima je proučavana ciklizacija koja bi mogla dovesti do zatvaranja trećeg prstena. Alkilovanjem soli **2.119** pomoću 2,3-dibrompropena pod standardnim uslovima alkilovanja, dobijen je supstrat **2.120** (shema 2.93).



Shema 2.93

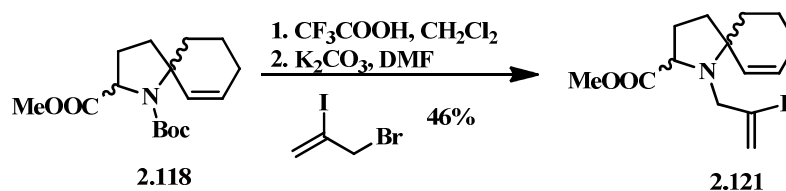
Heck-ovom reakcijom vinil-bromida s dvostrukom vezom šestočlanog prstena spiro jedinjenja moglo bi doći do zatvaranja trećeg, petočlanog prstena. Reakcija je izvedena na

refluku toluena, uz dodatak Et₃N kao baze i katalitički sistem Pd(OAc)₂/PPh₃ u toku 16h, ali je TLC analizom utvrđeno prisustvo samo polaznog jedinjenja (**shema 2.94**).



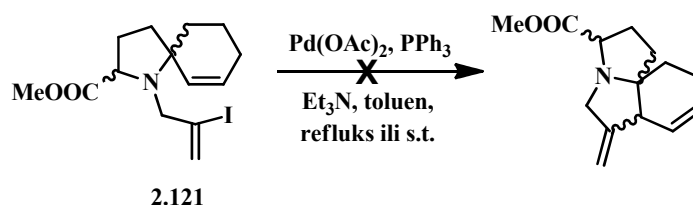
Shema 2.94

Pošto je pretpostavljeno da je potencijalni uzrok neuspješne Heck-ove reakcije reaktivnost vinil-bromida, sintetisan je odgovarajući vinil-jodid **2.121** koji je reaktivniji u reakcijama ovog tipa (**shema 2.95**).



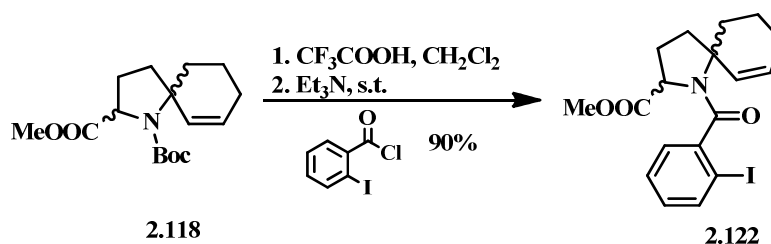
Shema 2.95

Heck-ova reakcija jedinjenja **2.121** urađena je pod uslovima identičnim kao za supstrat **2.120**, na refluku toluena. Nakon 3h, na TLC pločici uočeno je da nema mrlje polaznog supstrata, pri čemu nije bilo nove definisane mrlje koja bi odgovarala potencijalnom proizvodu. Pošto je zaključeno da je visoka temperatura mogući uzrok nestabilnosti supstrata **2.121**, reakcija je ponovljena na sobnoj temperaturi. Isti ishod je dobijen i pod ovim uslovima, nestajanje polaznog jedinjenja, bez nastanka jasno definisane mrlje koja bi mogla poticati od očekivanog proizvoda (**shema 2.96**).



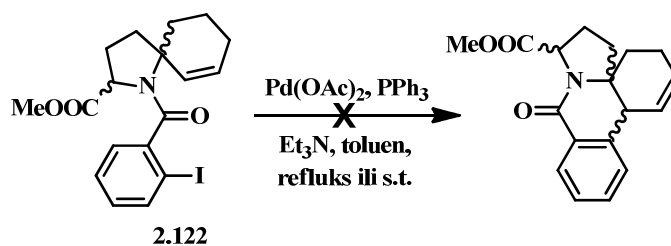
Shema 2.96

Acilovanjem jedinjenja **2.118** hloridom *o*-jodbenzoeve kiseline, dobijen je odgovarajući amid **2.122**, za koji je očekivano da će biti dovoljno stabilan pod uslovima Heck-ove reakcije (**shema 2.97**).



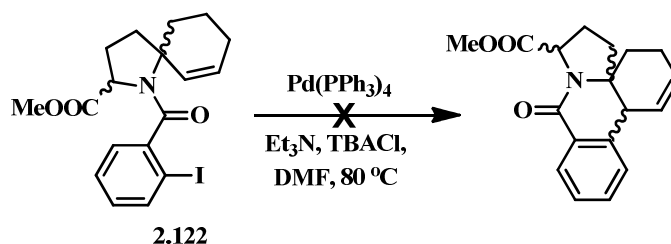
Shema 2.97

Heck-ova reakcija izvedena je pod istim uslovima kao i za prethodne supstrate, na refluksu toluena u toku 16h, ali TLC analizom nije utvrđena promena u reakcionoj smeši. (**shema 2.98**).



Shema 2.98

Ni promena reakcionih uslova nije dovela do pozitivnih rezultata. U slučaju upotrebe $\text{Pd(PPh}_3)_4$ i Et_3N u DMF-u i uz dodatak TBACl, posle 16h utvrđeno je da se u reakcionoj smeši nalazi samo polazno jedinjenje (**shema 2.99**).

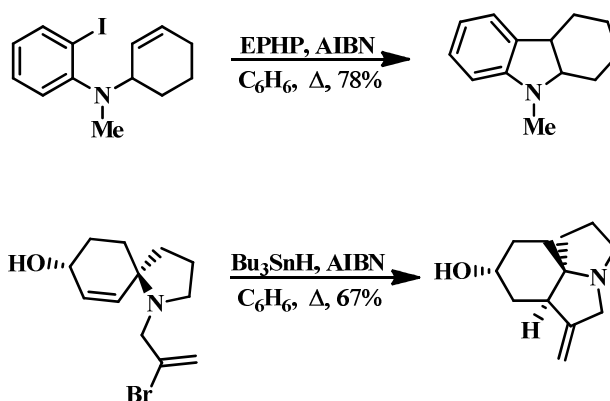


Shema 2.99

Kada je reakcija supstrata **2.122** izvedena sa katalitičkim sistemom Pd(OAc)₂/P(Tol)₃ uz Et₃N na 150 °C u *N*-metilpirolidinonu, rastvaraču koji je pogodan za zagrevanje na visokim temperaturama, posle 6h na TLC pločici nije bilo mrlje polaznog jedinjenja, ali nije bilo ni definisane mrlje koja bi odgovarala proizvodu.

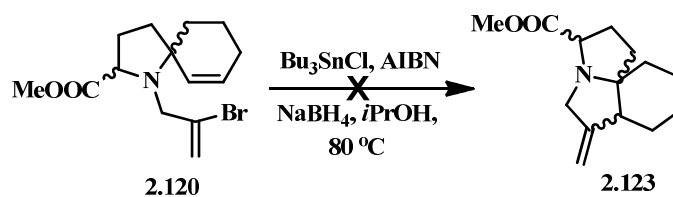
2.4.2.3. *Pristup sintezi skeleta cilindricina C reakcijama radikalnog tipa*

Neuspešni pokušaji primene paladijumom katalizovanih ciklizacija u sintezi tricikličnog skeleta cilindricina doprineli su promeni sintetske strategije, pa je razmatrana i mogućnost primene radikalnih ciklizacija. Prednost ovog pristupa ogleda se i u tome što ne zahteva sintezu novih supstrata, već je moguća primena jedinjenja kao što je halogenid **2.120** i njemu sličnih. U literaturi su poznate reakcije u kojima aril- i vinil-halogenidi reaguju sa dvostrukom vezom uz ciklizaciju, pod radikalnim uslovima (**shema 2.100**).^{208, 209}



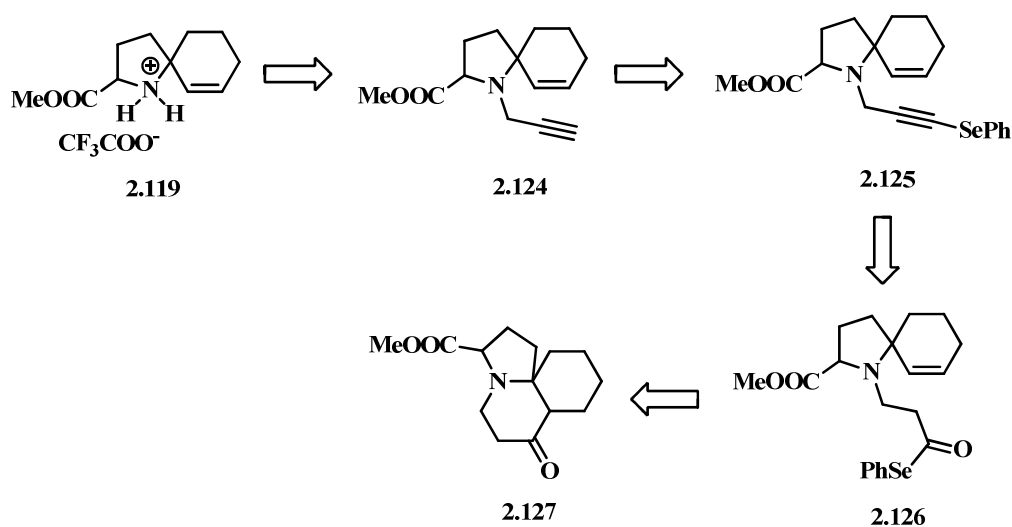
Shema 2.100

Reakcija pod radikalnim uslovima urađena je sa supstratom **2.120**, gde je korišćen sistem Bu₃SnCl/AIBN uz prisustvo NaBH₄ u izopropanolu na 80 °C. Na ovaj način se *in situ* generiše Bu₃SnH. U ovom slučaju je očekivano dobijanje tricikličnog proizvoda **2.123**, ali posle 16h na TLC pločici bila je uočljiva samo mrlja polaznog jedinjenja (**shema 2.101**).



Shema 2.101

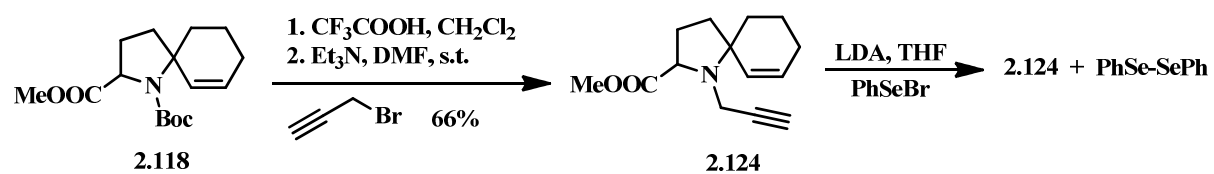
Alternativna mogućnost koristila bi acil-selenide, koji su pogodni supstrati za reakcije ovog tipa.^{210, 211} Skelet cilindricina C bi mogao da se dobije redosledom reakcija koji je predstavljen na **shemi 2.102**. Propargilovanjem jedinjenja **2.119** bi nastalo jedinjenje **2.124**, iz koga bi generisanjem anjona na terminalnom ugljeniku trostruke veze i reakcijom sa PhSeBr mogao da se dobije alkinil-selenid **2.125**.²¹² Adicijom vode u prisustvu katjona metala bio bi dobijen seleno-estar **2.126**,²¹³ koji bi pod radikalskim uslovima mogao da ciklizuje u reakciji sa dvostrukom vezom spiro jedinjenja, pri čemu bi se dobio skelet cilindricina C **2.127**.



Shema 2.102

Reakcija propargilovanja izvedena je pod standardnim uslovima alkilovanja, pri čemu je dobijen proizvod **2.124** u prinosu od 66%. Reakcijom jedinjenja **2.124** sa LDA u THF-u, uz dodatak PhSeBr nakon generisanja anjona, nije došlo do stvaranja očekivanog alkin-selenida **2.125**. Mada su ove reakcije poznate u literaturi, a reakcija je izvedena u strogo

kontrolisanim inertnim uslovima koji bi spečili oksidaciju, dimerizacija PhSeBr je u slučaju supstrata **2.124** brži proces od nastajanja očekivanog proizvoda **2.125** (shema **2.103**).



Shema 2.103

3. EKSPERIMENTALNI DEO

3.1. Opšti podaci

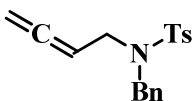
¹H NMR Spektri snimljeni su Varian Gemini 2000 instrumentom na 200 MHz, Bruker Ascend 400 na 400 MHz i Bruker Avance III na 500 MHz. ¹³C NMR merenja rađena na istim instrumentima na 50, 100, odnosno 125 MHz. Hemijska pomeranja (δ) data su u ppm u odnosu na TMS kao interni standard. Maseni spektri su 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 fleš hromatografijom, 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 F₂₅₄, Merck). Rastvarači korišćeni u reakcijama i za prečišćavanje proizvoda destilovani su pre upotrebe.

3.2. Eksperimentalni postupci i spektralni podaci

3.2.1. Reakcije alena sa heteroatomskim nukleofilima

Jedinjenja **2.9**,²¹⁴ **2.10**,²¹⁵ **2.11**,²¹⁶ **2.21**,¹⁴⁵ **2.29**,²¹⁷ **2.36**,¹⁴⁹ **2.40**,²¹⁸ **2.42**,²¹⁹ **2.43**,²²⁰ **2.44**,²²¹ **2.45**, **2.46**,²²² **2.47**²²³ su sintetisana prema eksperimentalnim procedurama iz literature.

***N*-Benzil-*N*-tozilbuta-2,3-dien-1-amin (2.12)**



Smeša *N*-benzil-*N*-tozilprop-2-in-1-amina (1 mmol), paraformaldehida (2,5 mmol, 2,5 ekv), diizopropilamina (2 mmol, 2 ekv) i CuBr (0,5 mmol, 0,5 ekv) u dioksanu (10 mL) se zagreva na 110 °C (temperatura uljanog kupatila) u atmosferi azota u toku 12h. Nakon hlađenja do sobne temperature, smeša se filtrira kroz sloj celita i upari se rastvarač. Fleš hromatografijom (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/etar) dobijen je proizvod **2.12** (60%) kao braon, amorfna supstanca.

Rf=0,6 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 2950, 2338, 1158, 1091, 734, 655 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, 2H, *J*=8,0 Hz), 7,32-7,26 (m, 7H), 4,77 (t, 1H, *J*= 6,5 Hz), 4,62-4,60 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 209,6, 143,3, 137,6, 135,8, 129,7, 128,6, 128,5, 127,7, 127,2, 85,1, 76,0, 50,1, 45,5, 21,5.

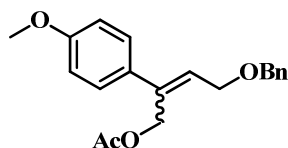
HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₈H₁₉NO₂S+Na]⁺ 336,1028, izmereno 336,1027.

m/z (EI) 313 (M⁺), 274, 155, 139, 91, 65.

Opšti postupak za sintezu alilnih acetata iz alena

Smeša alena (0,1 mmol), aril- ili vinil-jodida (0,15 mmol, 1,5 ekv), Pd(OAc)₂ (10 mol %), PPh₃ (20 mol %) i AcONa (0,5 mmol, 5 ekv) u DMSO (2,0 mL) zagreva se na 85-90 °C (temperatura uljanog kupatila) u atmosferi azota u toku 12 h. Reakciona smeša se ohladi do sobne temperature, doda etar (20 mL), i smeša ispere vodom (3 x 5 mL). Organski sloj se suši pomoću anhidrovanog natrijum-sulfata, filtrira, filtrat ispari pod sniženim pritiskom. Sirovi ostatak se prečišćava fleš hromatografijom.

(Z) i (E)-4-(Benziloksi)-2-(4-metoksifenil)but-2-enil-acetat (2.13)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.13** (*E/Z* = 1,4:1 smeša) kao žuto ulje u prinosu od 52% (71% kombinovani prinos **2.13** i **2.14**).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,36 (m, arom, *Z* i *E*); 7,12 (d, 2H, *Z*, *J*=7,5 Hz), 6,86 (d, 2H, *E*, *J*=7,5 Hz), 6,11 (t, 1H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 5,94 (t, 1H, *E*, *J*=6,5 Hz), 4,98 (s, 2H, *Z*), 4,80 (s, 2H, *E*), 4,56 (s, 2H, *Z*), 4,42 (s, 2H, *E*), 4,30 (d, 2H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 4,02 (d, 2H, *E*, *J*=6,5 Hz), 3,79 (m, 6H, *Z* i *E*), 2,02 (s, 3H, *E*), 1,98 (s, 3H, *Z*).

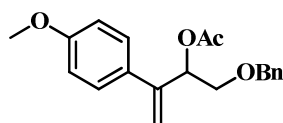
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,8, 170,5, 159,2, 159,1, 138,5, 138,1, 138,0, 136,5, 132,0, 129,5, 129,0, 128,4, 128,7, 128,3, 127,7, 127,6, 127,5, 127,3, 126,2, 113,7, 113,6, 72,5, 72,4, 67,7, 66,9, 66,6, 60,9, 55,2, 55,1, 20,8, 20,8.

IR ν_{max}: 2932, 2838, 1739, 1608, 1513, 1093, 1028.

m/z = 326 (M⁺), 266, 251, 176, 160, 115, 91, 63, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato [C₂₀H₂₂O₄+Na]⁺=349,1410; izmereno [C₂₀H₂₂O₄+Na]⁺=349,1401.

1-(Benziloksi)-3-(4-metoksifenil)but-3-en-2-il-acetat (2.14)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.14** kao žuto ulje u prinosu od 19% (71% kombinovani prinos **2.13** and **2.14**).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,37(m, arom.), 6,85 (d, 2H, *J*=7,5 Hz), 5,87-5,85 (m, 1H), 5,28 (d, 2H), 4,50 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,57-3,53 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

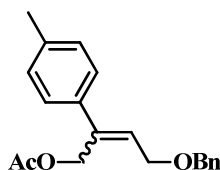
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170,2, 159,5, 144,8, 137,9, 131,4, 128,3, 127,9, 127,6, 127,5, 127,5, 113,2, 74,3, 73,0, 71,2, 55,2, 21,2.

IR ν_{max} : 2935, 2862, 1741, 1608, 1511, 1108, 1030.

m/z = 326 (M^+), 266, 251, 176, 160, 133, 115, 91, 65, 43.

HRMS (ESI) m/z izračunato $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4+\text{Na}]^+=349.1410$; izmereno $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4+\text{Na}]^+=349.1405$.

(E)/(Z)-4-(Benziloksi)-2-*p*-tolilbut-2-enil-acetat (2.16a)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO_2 , 4:1 v/v petroletar/ Et_2O) dobijen je proizvod **2.16a** (46%, $E/Z = 1,4:1$ smeša, 64% kombinovani prinos **2.16a** i **2.17a**) kao žuto ulje.

Rf=0,4 (SiO_2 , 4:1 v/v petroletar/ Et_2O).

IR ν_{max} : 2860, 1738, 1244, 1091, 1026, 735 cm^{-1} .

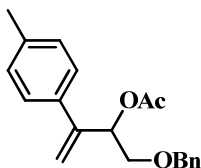
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,07 (m, 18H, E i Z), 6,16 (t, 1H, Z , $J=6,5$ Hz), 5,95 (t, 1H, E , $J=6,5$ Hz), 4,98 (s, 2H, Z), 4,80 (s, 2H, E), 4,57 (s, 2H, Z), 4,42 (s, 2H, E), 4,30 (d, 2H, Z , $J=6,5$ Hz), 4,02 (d, 2H, E , $J=6,5$ Hz), 2,36 (s, 3H, E), 2,34 (s, 3H, Z), 2,03 (s, 3H, E), 1,98 (s, 3H, Z).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170,9, 170,6, 138,9, 138,1, 138,0, 137,6, 137,5, 136,9, 136,7, 133,9, 129,7, 129,1, 128,9, 128,4, 128,3, 128,3, 128,2, 127,8, 127,7, 127,6, 126,5, 126,1, 72,6, 72,4, 67,7, 67,1, 66,5, 61,1, 21,2, 21,1, 20,9, 20,8.

m/z = 250 (M^+-AcOH), 159, 131, 91, 43.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3+\text{NH}_4]^+$ 328,1907, izmereno 328,1900.

1-(Benziloksi)-3-*p*-tolilbut-3-en-2-il-acetat (2.17a)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 4:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.17a** (18%, 64% kombinovani prinos **2.16a** i **2.17a**) kao žuto ulje.

R_f=0,4 (SiO₂, 4:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{max}: 1735, 1369, 1229, 1019, 823, 732 cm⁻¹.

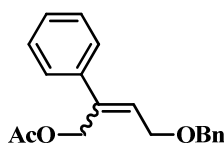
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,12 (m, 9H), 5,94-5,92 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,54-4,43 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,2, 145,3, 138,0, 137,8, 137,4, 136,1, 133,6, 128,8, 128,4, 127,6, 113,9, 74,2, 73,0, 71,3, 21,2, 21,1.

m/z = 250 (M⁺-AcOH), 235, 159, 144, 131, 91, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₀H₂₂O₃+H]⁺ 311,1642, izmereno 311,1646.

(*E*)/(*Z*)-4-(Benziloksi)-2-fenilbut-2-enil-acetat (2.16b)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.16b** (48%, *E/Z* = 1,2:1 smeša, 64% kombinovani prinos **2.16b** i **2.17b**) kao žuto ulje.

IR ν_{max}: 1737, 1367, 1223, 1095, 1026, 735 cm⁻¹.

R_f=0,5 (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O).

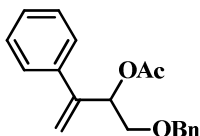
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,17 (m, 20H, *E i Z*), 6,17 (t, 1H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 5,98 (t, 1H, *E*, *J*=6,5 Hz), 4,99 (s, 2H, *Z*), 4,81 (s, 2H, *E*), 4,57 (s, 2H, *Z*), 4,42 (s, 2H, *E*), 4,31 (d, 2H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 4,00 (d, 2H, *E*, *J*=6,5 Hz), 2,03 (s, 3H, *E*), 1,98 (s, 3H, *Z*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,8, 170,6, 139,7, 139,0, 138,1, 138,0, 136,9, 130,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,28, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 126,8, 126,3, 72,6, 72,5, 67,7, 67,0, 66,5, 65,8, 61,1, 20,9, 15,3.

m/z = 236 (M⁺-AcOH), 145, 130, 117, 91, 72, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₉H₂₀O₃+NH₄]⁺ 314,1751, izmereno 314,1754.

1-(Benziloksi)-3-fenilbut-3-en-2-il-acetat (2.17b)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.17b** (16%, 64% kombinovani prinos **2.16b** i **2.17b**) kao žuto ulje.

R_f=0,5 (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR *v*_{max}: 1739, 1368, 1229, 1026, 697 cm⁻¹.

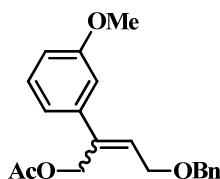
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,24 (m, 10H), 5,99-5,95 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,2, 145,5, 139,1, 137,9, 128,5, 128,3, 128,0, 127,5, 126,8, 114,6, 74,2, 73,0, 71,1, 21,2.

m/z = 236 (M⁺-AcOH), 145, 133, 117, 91, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₉H₂₀O₃+H]⁺ 297,1485, izmereno 297,1487.

(E)/(Z)-4-(Benziloksi)-2-(3-metoksifenil)but-2-enil-acetat (2.16c)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.16c** (37%, *E/Z* = 1,8:1 smeša, 63% kombinovani prinos **2.16c** i **2.17c**) kao žuto ulje.

Rf=0,4 (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1732, 1576, 1225, 1027, 698 cm⁻¹.

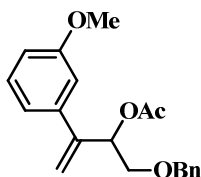
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35-6,82 (m, 18H, *E* i *Z*), 6,19 (t, 1H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 5,97 (t, 1H, *E*, *J*=6,5 Hz), 4,98 (s, 2H, *Z*), 4,79 (s, 2H, *E*), 4,56 (s, 2H, *Z*), 4,43 (s, 2H, *E*), 4,32 (d, 2H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 4,02 (d, 2H, *E*, *J*=6,5 Hz), 3,81 (s, 3H, *Z*), 3,79 (s, 3H, *E*), 2,03 (s, 3H, *E*), 1,98 (s, 3H, *Z*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,6, 159,4, 138,8, 138,3, 138,0, 129,3, 128,3, 127,8, 127,7, 126,9, 120,7, 114,0, 113,2, 72,5, 67,6, 67,0, 55,2, 20,9.

m/z = 266 (M⁺-AcOH), 175, 160, 147, 129, 91, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₀H₂₂O₄+Na]⁺ 349,1410, izmereno 349,1401.

1-(Benziloksi)-3-(3-metoksifenil)but-3-en-2-il-acetat (2.17c)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.17c** (26%, 63% kombinovani prinos **2.16c** i **2.17c**) kao žuto ulje.

Rf=0,4 (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1739, 1576, 1229, 1042, 735 cm⁻¹.

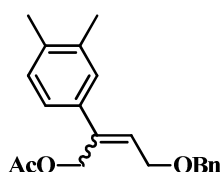
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,22 (m, 7H), 7,08 (d, 1H, *J*=6,5 Hz), 6,97 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, *J*=8,5 Hz), 5,37 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61-3,54 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,2, 159,6, 145,4, 140,5, 137,8, 129,4, 128,3, 127,6, 127,5, 119,3, 114,8, 112,5, 74,2, 73,0, 71,0, 55,2, 21,2.

m/z = 326 (M⁺), 266, 175, 160, 134, 91, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₀H₂₂O₄+Na]⁺ 349,1410, izmereno 349,1399.

(*E*)/(*Z*)-4-(Benziloksi)-2-(3,4-dimetilfenil)but-2-enil-acetat (2.16d)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 4:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.16d** (42%, *E/Z* = 1,8:1 smeša, 66% kombinovani prinos **2.16d** i **2.17d**) kao žuto ulje.

R_f=0,5 (SiO₂, 4:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR *v*_{max} : 1738, 1453, 1371, 1244, 909, 730 cm⁻¹.

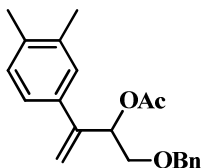
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35-6,91 (m, 16H, *E* i *Z*), 6,15 (t, 1H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 5,93 (t, 1H, *E*, *J*=6,5 Hz), 4,97 (s, 2H, *Z*), 4,79 (s, 2H, *E*), 4,57 (s, 2H, *Z*), 4,42 (s, 2H, *E*), 4,31 (d, 2H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 4,03 (d, 2H, *E*, *J*=6,5 Hz), 2,26-2,25 (m, 12H, *E* i *Z*), 2,04 (s, 3H, *E*), 1,99 (s, 3H, *Z*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,9, 170,7, 138,9, 138,2, 138,1, 137,2, 136,9, 136,5, 136,4, 136,2, 134,4, 129,7, 129,6, 129,5, 129,4, 128,4, 128,3, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 126,2, 125,8, 123,6, 72,5, 72,4, 67,8, 67,2, 66,6, 61,1, 21,0, 20,9, 19,8, 19,8, 19,5, 19,1.

m/z = 325 (M⁺¹), 265, 249, 173, 145, 128, 91, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₁H₂₄O₃+Na]⁺ 347,1618, izmereno 347,1614.

1-(Benziloksi)-3-(3,4-dimetilfenil)but-3-en-2-il-acetat (2.17d)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 4:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.17d** (24%, 66% kombinovani prinos **2.16d** i **2.17d**) kao žuto ulje.

IR ν_{\max} : 1740, 1370, 1230, 1091, 733 cm⁻¹.

Rf=0,5 (SiO₂, 4:1 v/v petroletar/ Et₂O).

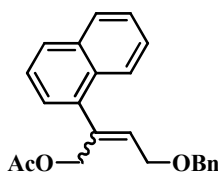
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,05 (m, 8H), 5,95-5,92 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,2, 145,3, 137,9, 137,3, 136,6, 136,4, 136,2, 135,6, 129,7, 128,3, 127,9, 127,5, 124,1, 113,5, 74,2, 72,9, 71,2, 21,2, 19,8, 19,4.

m/z = 264 (M⁺-AcOH), 249, 173, 158, 145, 128, 91, 43.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₂₁H₂₄O₃+Na]⁺ 347,1618, izmereno 347,1609.

(E)/(Z)-4-(Benziloksi)-2-(naftalen-1-il)but-2-enil-acetat (2.16e)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.16e** (52%, E/Z = 0,8:1 smeša, 60% kombinovani prinos **2.16e** i **2.17e**) kao žuto ulje.

IR ν_{\max} : 1738, 1364, 1099, 778, 697 cm⁻¹.

Rf=0,2 (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,92-7,77 (m, 6H, E i Z), 7,49-7,15 (m, 18H, E i Z), 6,22 (t, 1H, Z, J=6,5 Hz), 5,98 (t, 1H, E, J=6,5 Hz), 4,99 (s, 2H, E), 4,84 (d, 2H, Z, J=7,5 Hz), 4,63

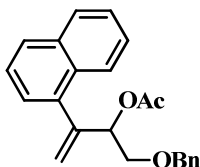
(s, 2H, Z), 4,42 (d, 2H, E, $J=6,0$ Hz), 4,29 (s, 2H, Z), 3,76 (d, 2H, Z, $J=6,0$ Hz), 2,03 (s, 3H, E), 1,86 (s, 3H, Z).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 170,5, 138,8, 138,0, 137,1, 136,8, 134,6, 133,6, 133,5, 133,0, 131,5, 131,2, 128,4, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 126,4, 126,2, 126,1, 126,0, 125,9, 125,7, 125,3, 125,2, 125,1, 125,0, 72,6, 72,4, 67,7, 67,3, 66,3, 63,2, 20,8, 20,2.

m/z = 346 (M^+), 286, 195, 165, 91, 43.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3+\text{Na}]^+$ 369,1461, izmereno 369,1457.

1-(Benziloksi)-3-(naftalen-1-il)but-3-en-2-il-acetat (2.17e)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO_2 , 3:1 v/v petroletar/ Et_2O) dobijen je proizvod (8%, 60% kombinovani prinos **2.16e** i **2.17e**) kao žuto ulje.

IR ν_{max} : 1738, 1364, 1024, 736, 697 cm^{-1} .

Rf=0,2 (SiO_2 , 3:1 v/v petroletar/ Et_2O).

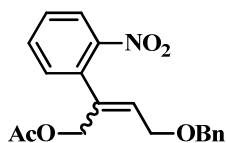
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,84 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,28-7,19 (m, 6H), 5,90-5,88 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170,3, 143,8, 137,8, 137,3, 133,7, 131,7, 128,3, 128,2, 127,6, 127,5, 126,2, 126,1, 125,9, 125,7, 125,1, 117,3, 75,6, 73,0, 70,3, 21,2.

m/z = 346 (M^+), 286, 195, 165, 91, 43.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3+\text{H}]^+$ 347,1642, izmereno 347,1642.

(E)/(Z)-4-(Benziloksi)-2-(2-nitrofenil)but-2-enil-acetat (2.16f)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.16f** (42%, *E/Z* = 0,8:1 smeša, 50% kombinovani prinos **2.16f** i **2.17f**) kao žuto ulje.

Rf=0,3 (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O);

IR ν_{\max} : 1739, 1524, 1302, 1223, 1026, 743, 697 cm⁻¹.

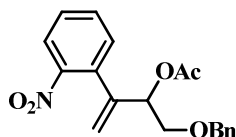
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, 2H, *Z*), 7,60-7,56 (m, 2H, *E* i *Z*), 7,47 (d, 2H, *E*), 7,38-7,21 (m, 12H, *E* i *Z*), 6,08 (t, 1H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 5,88 (t, 1H, *E*, *J*=6,5 Hz), 4,99 (s, 2H, *Z*), 4,81 (s, 2H, *E*), 4,58 (s, 2H, *Z*), 4,36 (s, 2H, *E*), 4,29 (d, 2H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 3,77 (d, 2H, *E*, *J*=6,5 Hz), 2,00 (s, 3H, *E*), 1,90 (s, 3H, *Z*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,3, 148,6, 148,1, 137,9, 137,8, 136,3, 135,9, 135,8, 133,1, 133,0, 132,3, 132,1, 131,7, 131,0, 128,9, 128,7, 128,6, 128,4, 128,3, 127,9, 127,7, 127,6, 127,5, 124,4, 124,2, 72,5, 72,4, 67,3, 66,7, 65,8, 62,0, 20,7, 20,5.

m/z = 282 (M⁺-AcOH), 250, 222, 160, 134, 91, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₉H₁₉NO₅+K]⁺ 380,0895, izmereno 380,0893.

1-(Benziloksi)-3-(2-nitrofenil)but-3-en-2-il-acetat (2.17f)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.17f** (8%, 50% kombinovani prinos **2.16f** i **2.17f**) kao žuto ulje.

Rf=0,3 (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1740, 1524, 1223, 1071, 787, 697 cm⁻¹.

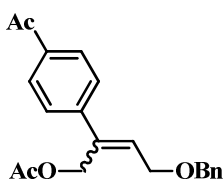
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 5H), 5,81-5,78 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170,0, 142,0, 137,8, 134,3, 132,4, 131,5, 128,6, 128,3, 127,7, 124,0, 117,8, 74,2, 73,1, 70,6, 21,0.

$m/z = 282$ ($\text{M}^+ - \text{AcOH}$), 220, 178, 160, 91, 43.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$ 364,1155, izmereno 364,1152.

(E)/(Z)-2-(4-Acetilfenil)-4-(benziloksi)but-2-enil-acetat (2.16g)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO_2 , 7:3 v/v petroletar/ Et_2O) dobijen je proizvod **2.16g** (22%, $E/Z = 0,9:1$ smeša, 31% kombinovani prinos **2.16g** i **2.17g**) kao žuta, amorfna supstanca.

Rf=0,2 (SiO_2 , 7:3 v/v petroletar/ Et_2O).

IR ν_{max} : 2921, 1739, 1681, 1228, 1092, 1072, 696 cm^{-1} .

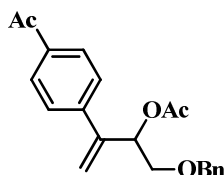
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (m, 4H, E i Z), 7,94-7,91 (m, 4H, E i Z), 7,72 (m, 4H, E i Z), 7,52-7,26 (m, 8H, E i Z), 6,27 (t, 1H, Z , $J=6,5$ Hz), 6,06 (t, 1H, E , $J=6,5$ Hz), 5,01 (s, 2H, Z), 4,83 (s, 2H, E), 4,59 (s, 2H, Z), 4,43 (s, 2H, E), 4,34 (d, 2H, Z , $J=6,0$ Hz), 3,98 (d, 2H, E , $J=7,0$ Hz), 2,65 (s, 2H, E), 2,61 (s, 2H, Z), 2,02 (s, 3H, E), 1,98 (s, 3H, Z).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 197,6, 170,7, 170,5, 144,3, 144,2, 141,8, 138,2, 137,8, 136,5, 136,4, 136,2, 136,1, 132,6, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 127,8, 127,7, 127,6, 127,4, 126,39, 72,8, 72,6, 67,4, 66,7, 66,5, 60,7, 26,6, 26,5, 20,8, 20,7.

$m/z = 323$ ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 278 ($\text{M}^+ - \text{AcOH}$), 205, 187, 129, 91, 43.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ 361,1410, izmereno 361,1406.

3-(4-Acetilfenil)-1-(benziloksi)but-3-en-2-il-acetat (2.17g)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.17g** (9%, 31% kombinovani prinos **2.16g** i **2.17g**) kao svetlo žuta, amorfna supstanca.

Rf=0,2 (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 2920, 1738, 1682, 1362, 1228, 1026, 734 cm⁻¹.

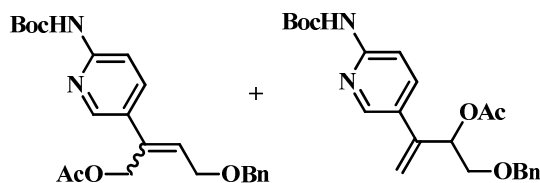
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, 2H, *J*=8,0 Hz), 7,51 (d, 2H, *J*=9,0 Hz), 7,32-7,23 (m, 5H), 5,93-5,91 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,53-4,46 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197,6, 170,2, 144,9, 143,8, 137,7, 136,5, 129,0, 128,5, 128,4, 127,7, 127,5, 127,4, 127,0, 116,5, 73,8, 73,1, 70,8, 26,6, 21,2.

m/z = 323 (M⁺-CH₃), 278 (M⁺-AcOH), 247, 190, 175, 91, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₁H₂₂O₄+H]⁺ 339,1591, izmereno 339,1578.

(*E*)/(*Z*)-4-(Benziloksi)-2-(6-((*tert*-butoksikarbonil)amino)piridin-3-il)but-2-en-1-il acetat (2.18a) i 1-(Benziloksi)-3-(6-((*tert*-butoksikarbonil)amino)piridin-3-il)but-3-en-2-il-acetat (2.19a)



Dobijeni po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijena je smeša proizvoda **2.18a** i **2.19a** (37%, *E:Z*=1:1) kao žuta, amorfna smeša supstanci.

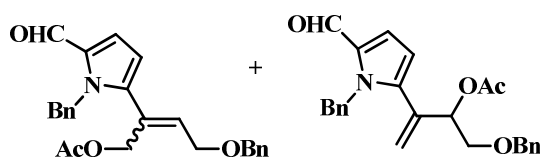
Rf=0,3 (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 2978, 2159, 2028, 1727, 1511, 1255, 1153 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,52-8,50 (m, 2H), 8,32-8,29 (m, 2H), 8,11 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 3H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,38-7,22 (m, 15H), 6,23-6,20 (m, 1H), 6,15-6,10 (m, 1H), 6,06-6,04 (m, 1H), 5,83-5,81 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,97 (d, 2H, $J=11,0$ Hz), 4,79 (d, 2H, $J=11,0$ Hz), 4,58 (d, 2H, $J=6,0$ Hz), 4,53-4,46 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 2H), 3,98 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,54-1,53 (m, 9H), 1,49-1,45 (m, 18H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 170,5, 170,4, 152,3, 151,8, 151,7, 151,5, 151,2, 151,1, 148,0, 147,1, 146,9, 146,5, 145,9, 145,5, 142,1, 138,1, 137,8, 137,7, 137,6, 137,5, 136,6, 136,2, 136,0, 135,5, 135,0, 133,7, 133,2, 132,2, 131,0, 130,3, 129,7, 128,7, 128,5, 128,4, 128,3, 127,8, 127,7, 127,5, 127,2, 120,9, 120,8, 117,2, 111,7, 111,6, 111,6, 83,2, 83,1, 83,1, 81,2, 81,1, 74,0, 73,9, 73,2, 73,1, 72,9, 72,8, 72,7, 70,8, 70,7, 67,5, 67,4, 66,7, 66,3, 60,6, 60,5, 29,7, 28,3, 27,9, 27,8, 21,1, 20,8, 20,7, 20,7.

(E)/(Z)-2-(1-Benzil-5-formil-1H-pirol-2-il)-4-(benziloksi)but-2-en-1-il-acetat (2.18b) i 3-(1-Benzil-5-formil-1H-pirol-2-il)-1-(benziloksi)but-3-en-2-il-acetat (2.19b)



Dobijeni po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO_2 , 7:3 v/v petroletar/ Et_2O) dobijena je smeša proizvoda **2.18b** i **2.19b** (37%, $E:Z=1,5:1$) kao žuta, amorfna smeša supstanci.

Rf=0,4 (SiO_2 , 6:4 v/v petroletar/ Et_2O).

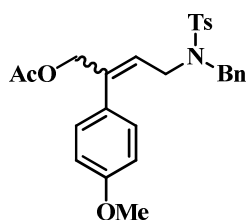
IR ν_{\max} : 2159, 2028, 1740, 1660, 1227, 1027 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9,53 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,40-7,15 (m, 24H), 7,01-6,99 (m, 3H), 6,92-6,90 (m, 3H), 6,86-6,84 (m, 3H), 6,36 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 6,28 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 6,17 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 6,15-6,12 (m, 1H), 5,93-5,91 (m, 1H), 5,63 (m, 2H), 6,00-5,98 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,41 (s,

1H), 4,38 (s, 1H), 4,21 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 3,68 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 179,3, 179,1, 140,7, 138,7, 138,6, 137,9, 137,6, 135,9, 135,5, 133,3, 132,8, 132,6, 128,9, 128,5, 128,4, 127,8, 127,7, 127,6, 127,3, 127,2, 127,0, 126,3, 125,9, 125,6, 124,6, 120,0, 111,5, 111,3, 111,1, 74,4, 73,0, 72,8, 72,6, 70,2, 67,0, 66,5, 65,9, 61,8, 49,1, 49,0, 48,9, 21,1, 20,7.

(E)/(Z)-4-(N-Benzil-N-tozilamin)-2-(4-metoksifenil) but-2-enil-acetat (2.20a)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO_2 , 5:3 v/v petroletar/ Et_2O) dobijen je proizvod **2.20a** (68%, $E/Z = 1:1,1$ smeša) kao žuto ulje.

Rf=0,2 (SiO_2 , 5:3 v/v petroletar/ Et_2O).

IR ν_{max} : 1736, 1574, 1224, 1156, 768 cm^{-1} .

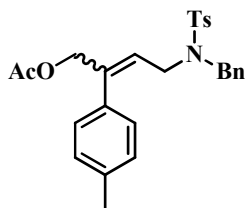
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, 2H, Z , $J=8,0$ Hz), 7,67 (d, 2H, E , $J=8,0$ Hz), 7,34-7,28 (m, 11H, E i Z), 7,21-7,20 (m, 3H, E i Z), 6,98 (d, 2H, Z , $J=8,5$ Hz), 6,87 (d, 2H, E , $J=9,0$ Hz), 6,77-6,75 (m, 4H, E i Z), 5,54 (t, 1H, Z , $J=7,0$ Hz), 5,42 (t, 1H, E , $J=7,0$ Hz), 4,67 (s, 2H, Z), 4,56 (s, 2H, E), 4,37 (s, 2H, Z), 4,22 (s, 2H, E), 4,02 (d, 2H, Z , $J=7,0$ Hz), 3,79 (s, 3H, Z), 3,78 (s, 3H, E), 3,75 (d, 2H, E , $J=6,5$ Hz), 2,45 (s, 3H, Z), 2,43 (s, 3H, E), 1,95 (s, 3H, Z), 1,92 (s, 3H, E).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 170,4, 159,2, 159,1, 143,4, 143,2, 138,8, 137,2, 137,1, 136,6, 136,4, 135,9, 131,8, 129,8, 129,7, 129,5, 128,6, 128,4, 128,3, 127,9, 127,6, 127,3, 127,2, 126,8, 124,2, 113,1, 67,4, 60,3, 55,3, 55,2, 51,6, 51,1, 45,3, 21,5, 20,7.

$m/z = 479$ (M^+), 405, 324, 264, 207, 91.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}+\text{Na}]^+$ 502,1658, izmereno 502,1653.

(E)/(Z)-4-(N-Benzil-N-tozilamino)-2-p-tolylbut-2-enil-acetat (2.20b)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 5:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.20b** (64%, *E/Z* = 1:1) kao žuto ulje.

Rf=0,2 (SiO₂, 5:3 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 3030, 2922, 1739, 1455, 1227, 1028, 926 cm⁻¹.

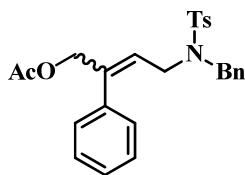
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 2H, *Z*, *J*=8,0 Hz), 7,66 (d, 2H, *E*, *J*=8,0 Hz), 7,33-7,05 (m, 18H, *E i Z*), 6,94 (d, 2H, *Z*, *J*=8,0 Hz), 6,84 (d, 2H, *E*, *J*=8,0 Hz), 5,58 (t, 1H, *Z*, *J*=7,0 Hz), 5,44 (t, 1H, *E*, *J*=6,5 Hz), 4,68 (s, 2H, *Z*), 4,57 (s, 2H, *E*), 4,37 (s, 2H, *Z*), 4,21 (s, 2H, *E*), 4,02 (d, 2H, *Z*, *J*=7,0 Hz), 3,75 (d, 2H, *E*, *J*=6,5 Hz), 2,44-2,43 (m, 6H, *E i Z*), 2,32-2,31 (m, 6H, *E i Z*), 1,95 (s, 3H, *Z*), 1,92 (s, 3H, *E*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,6, 170,3, 143,4, 143,2, 139,0, 137,5, 137,5, 137,2, 137,1, 137,0, 136,5, 136,0, 135,9, 133,1, 129,8, 129,6, 129,0, 128,9, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 127,8, 127,6, 127,5, 127,2, 127,2, 125,9, 124,4, 67,4, 60,3, 51,5, 51,1, 45,3, 45,2, 21,5, 21,1, 21,0, 20,8.

m/z = 403 (M⁺-AcOH), 308, 274, 248, 207, 128, 91, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₇H₂₉NO₄S+Na]⁺ 486,1709, izmereno 486,1706.

(E)/(Z)-4-(N-Benzil-N-tozilamino)-2-fenilbut-2-enil-acetat (2.20c).



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 5:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.20c** (63%, *E/Z* = 1:1 smeša) kao žuto ulje.

Rf=0,2 (SiO₂, 5:3 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1732, 1339, 1156, 1026, 764, 698 cm⁻¹.

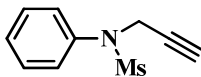
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 2H, *Z*, *J*=8,5 Hz), 7,66 (d, 2H, *E*, *J*=8,0 Hz), 7,34-7,19 (m, 18H, *E i Z*), 7,09-7,03 (m, 4H, *E i Z*), 6,95-6,93 (m, 2H, *E i Z*), 5,62 (t, 1H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 5,48 (t, 1H, *E*, *J*=6,5 Hz), 4,70 (s, 2H, *Z*), 4,59 (s, 2H, *E*), 4,38 (s, 2H, *Z*), 4,22 (s, 2H, *E*), 4,03 (d, 2H, *Z*, *J*=7,0 Hz), 3,73 (d, 2H, *E*, *J*=6,5 Hz), 2,44 (s, 3H, *Z*), 2,42 (s, 3H, *E*), 1,95 (s, 3H, *Z*), 1,93 (s, 3H, *E*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,6, 170,4, 143,5, 143,2, 139,5, 139,1, 137,2, 137,1, 137,0, 136,1, 136,0, 135,8, 129,8, 129,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 127,9, 127,7, 127,6, 127,3, 127,2, 126,1, 124,7, 67,4, 60,4, 51,6, 51,2, 45,3, 45,2, 21,5, 20,7.

m/z = 389 (M⁺-AcOH), 274, 234, 155, 129, 91.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₆H₂₇NO₄S+H]⁺ 450,1734, izmereno 450,1724.

N-Mezil-N-(prop-2-inil)benzenamin (2.22)



NaH (60 % u mineralnom ulju, 1,32 mmol) se suspenduje u DMF (20 mL) u atmosferi azota. U suspenziju ohlađenu na 0 °C, ukapa se *N*-mezilanilin (1,2 mmol), rastvoren u DMF (2 mL) i smeša meša oko 30 min na sobnoj temperaturi. Tada se u nastali rastvor ukapa propargil-bromid (1,32 mmol) i smesa zagreva na 70 °C u toku 12 h. Smesa se

ohladi do sobne temperature, doda joj se etar, ispere vodom i organski sloj suši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Sušilo se odvoji filtracijom a rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom. Fleš hromatografijom (silika-gel, 1:1 v/v petroletar-etar) dobijen je proizvod **2.22** (90 %) u obliku narandžaste amorfne supstance.

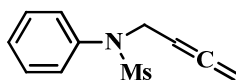
Rf=0,5 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 3256, 2028, 1977, 1489, 1325, 764, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,55 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 3H), 4,44-4,43 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,51-2,49 (m, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 139,9, 129,4, 128,2, 127,3, 78,9, 74,3, 41,0, 38,8, 29,6.

***N*-Mezil-*N*-(buta-2,3-dienil)benzenamin (2.23)**



Dobijen po postupku za sintezu jedinjenja **2.12** (str. 134.). Fleš hromatografijom(SiO₂, 2:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.23** (64%) kao narandžasta amorfna supstanca.

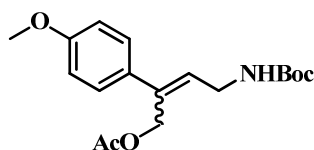
Rf=0,5 (SiO₂, 2:3 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 2928, 1953, 1491, 1329, 1147, 861, 707 cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,31 (m, 5H), 5,21-5,11 (m, 1H), 4,74-4,68 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 2H), 2,92 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 209,6, 139,1, 129,3, 128,4, 127,9, 86,5, 49,9, 38,2.

(E)/(Z)- N-t-Butoksikarbonil-4-amino-2-(4-metoksifenil)but-2-enil-acetat (2.24)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.24** (53%, *E/Z* = 1,8:1, 73% kombinovani prinos **2.24** and **2.25**) kao žuto ulje.

Rf=0,3 (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O).

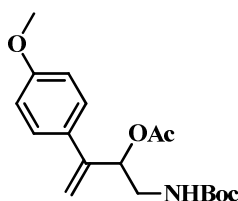
IR ν_{\max} : 2975, 2159, 2027, 1699, 1511, 1242, 1169 cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,42-6,84 (m, 8H, E i Z), 5,94 (t, 1H, Z, *J*=7,0 Hz), 5,94 (t, 1H, E, *J*=7,0 Hz), 5,00 (s, 2H, Z), 4,75 (s, 2H, E), 4,04-3,91 (m, 2H, E i Z), 3,45-3,21 (m, 2H, E i Z), 3,81 (s, 3H, Z), 3,74 (s, 3H, E), 2,03 (s, 3H, Z), 2,01 (s, 3H, E), 1,45-1,25 (m, 18H, E i Z).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 159,1, 155,7, 137,6, 132,1, 130,5, 130,4, 129,5, 128,9, 127,9, 127,4, 126,7, 121,6, 114,3, 113,9, 113,8, 79,4, 74,2, 67,9, 60,9, 55,2, 38,9, 38,4, 29,6, 29,3, 28,3, 21,1, 20,9.

m/z = 275 (M⁺-AcOH), 218, 201, 174, 159, 133, 57, 43.

N-t-Butoksikarbonil-1-amino-3-(4-metoksifenil)but-3-en-2-il-acetat (2.25)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.25** (20%, 73% kombinovani prinos **2.24** and **2.25**) kao žuto ulje.

Rf=0,4 (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/ Et₂O).

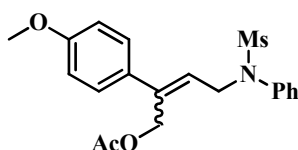
IR ν_{\max} : 2976, 2159, 2028, 1704, 1511, 1242, 1166 cm⁻¹.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 2H), 5,76-5,70 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,75 (bs, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,44 (bs, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,42-1,26 (m, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 170,1, 159,5, 155,6, 145,2, 131,1, 129,5, 127,9, 113,9, 113,0, 74,2, 55,2, 43,3, 28,2, 21,1.

m/z = 275 (M^+ -AcOH), 219, 201, 174, 158, 133, 57, 43.

(E)/(Z)-4-(N-Fenil-N-mezilamino)-2-(4-metoksifenil) but-2-enil-acetat (2.26)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO_2 , 5:2 v/v petroleter/EtOAc) dobijen je proizvod **2.26** (31%, E/Z = 2:1, 68% kombinovani prinos **2.26** and **2.27**) kao žuto ulje.

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$: 2027, 1976, 1733, 1511, 1335, 1149 cm^{-1} .

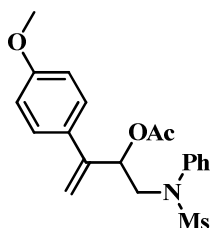
Rf =0,2 (SiO_2 , 5:2 v/v petroleter/EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,37-6,68 (m, 18H, Z i E), 5,92 (t, 1H, E , $J=7,0$ Hz), 5,58 (t, 1H, Z , $J=7,0$ Hz), 4,82 (s, 2H, E), 4,58 (d, 2H, E , $J=7,0$ Hz), 4,48 (s, 2H, Z), 4,14 (d, 2H, Z , $J=7,0$ Hz), 3,83-3,76 (m, 6H, E i Z), 2,95 (s, 3H, E), 2,75 (s, 3H, Z), 2,64 (s, 3H, Z), 1,98 (s, 3H, E).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 198,07, 170,8, 167,3, 159,4, 139,7, 139,1, 138,7, 137,3, 131,8, 129,8, 129,5, 129,3, 129,2, 128,7, 128,5, 128,3, 127,9, 127,4, 126,7, 125,4, 113,8, 113,6, 60,5, 56,9, 55,2, 48,8, 44,4, 38,0, 37,8, 37,6, 20,8.

m/z = 407(M^+ +1), 251, 250, 159, 144, 128, 127.

***N*-Fenil-*N*-mezil-1-amino-3-(4-metoksifenil)but-3-en-2-il-acetat (2.27)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 5:2 v/v petroletar/ethyl acetat) dobijen je proizvod **2.27** (37%, 68% kombinovani prinos **2.26** and **2.27**) kao žuto ulje.

Rf=0,3 (SiO₂, 5:2 v/v petroletar/EtOAc).

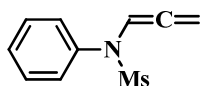
IR ν_{\max} : 3256, 2160, 2028, 1976, 1735, 1324, 1147 cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,13 (m, 7H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,72 (t, 1H, *J*=7,0 Hz), 5,31 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,26 (d, 2H, *J*=7,0 Hz), 3,80 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170,5, 159,1, 144,2, 139,6, 138,7, 129,6, 129,5, 129,2, 128,6, 128,4, 128,2, 127,6, 125,2, 124,3, 120,7, 113,8, 113,7, 67,5, 55,1, 48,7, 37,5, 20,7.

m/z = 407(M⁺+1), 251, 250, 159, 144, 128, 127.

***N*-Mezil-*N*-(propa-1,2-dienil)benzenamin (2.28)**



Smeša *N*-mezil-*N*-(prop-2-iril)benzenamina (1 mmol) i *t*-BuOK (1,25 mmol, 1,25 ekv) u *t*-BuOH/THF (9 ml/3 ml) se meša u atmosferi azota u toku 12h. Nakon uparavanja rastvarača, fleš hromatografijom (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.28** (65%) kao tamno žuta, amorfna supstanca.

Rf=0,3 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 3048, 1961, 1331, 1154, 764, 695 cm⁻¹.

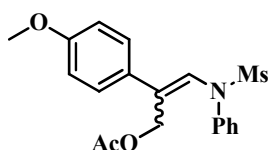
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,32 (m, 5H), 6,95 (t, 1H, *J*=7,0 Hz), 5,16 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,05 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 220,9, 137,3, 129,3, 129,2, 128,7, 128,0, 125,4, 101,8, 87,6, 38,1.

m/z = 210 (*M*⁺+1), 130, 128, 117, 104, 103, 95, 77, 51.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₀H₁₁NO₂S+NH₄]⁺ 227,0849, izmereno 227,0849.

(*E*)/(*Z*)-*N*-Mezil-*N*-fenil-3-amino-2-(4-metoksifenil)alil-acetat (2.30**)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 2:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.30** (20%, *E/Z* = 1.3:1, 61% kombinovani prinos **2.30** i **2.31**) kao žuto ulje.

R_f=0,4 (SiO₂, 2:3 v/v petroletar/ Et₂O).

IR *v*_{max}: 1733, 1513, 1348, 1244, 1159, 730 cm⁻¹.

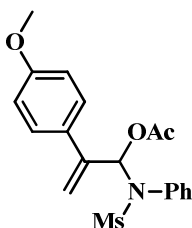
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44-6,83 (m, 18H, *E* i *Z*), 6,39 (d, 2H, *E*, *J*=8,5 Hz), 4,78 (s, 2H, *Z*), 4,76 (s, 2H, *E*), 3,82 (s, 3H, *Z*), 3,72 (s, 3H, *E*), 2,99 (s, 3H, *Z*), 2,89 (s, 3H, *E*), 2,03 (s, 3H, *E*), 1,77 (s, 3H, *Z*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,7, 170,5, 159,7, 158,7, 140,9, 139,1, 136,7, 132,2, 129,7, 129,6, 129,5, 128,7, 127,9, 127,7, 127,6, 127,4, 127,3, 127,2, 125,3, 113,9, 113,3, 67,4, 60,3, 55,2, 55,1, 37,6, 37,5, 20,9, 20,6.

m/z = 376 (*M*⁺+1), 236, 221, 208, 193, 178, 162.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₉H₂₁NO₅S+NH₄]⁺ 393,1479, izmereno 393,1477.

***N*-Mezil-*N*-fenil-1-amino-2-(4-metoksifenil)alil-acetat (2.31)**



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 2:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.31** (41%, 61% kombinovani prinos **2.30** i **2.31**) kao žuto ulje.

Rf=0,4 (SiO₂, 2:3 v/v petroletar/Et₂O).

IR ν_{\max} : 1739, 1515, 1358, 1153, 1019, 699 cm⁻¹.

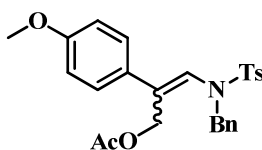
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168,7, 159,7, 141,5, 137,9, 131,1, 129,6, 129,1, 128,7, 127,8, 120,7, 114,8, 113,8, 81,9, 55,3, 39,7, 21,0.

m/z = 376 (M⁺+1), 316 (M⁺-AcOH), 236, 206, 193, 165, 121.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₉H₂₁NO₅S+K]⁺ 414,0772, izmereno 414,0769.

(*E*)/(*Z*)-3-(*N*-Benzil-*N*-tozilamino)-2-(4-metoksifenil)alil-acetat (2.32)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.32** (18%, *E/Z* = 2:1, 48% kombinovani prinos **2.32** i **2.33**) kao žuto ulje.

Rf=0,5 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1733, 1514, 1247, 1163, 1027, 728, 698 cm⁻¹.

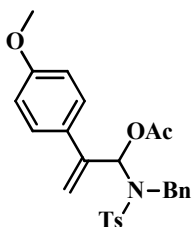
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 2H, Z, *J*=8,5 Hz), 7,34 (d, 2H, *E*, *J*=8,0 Hz), 7,26-6,70 (m, 22H, *E i Z*), 6,34 (s, 1H, *E*), 5,52 (s, 1H, Z), 4,94 (s, 2H, Z), 4,62 (s, 2H, *E*), 4,31 (s, 2H, Z), 4,15 (s, 2H, *E*), 3,79 (s, 3H, Z), 3,78 (s, 3H, *E*), 2,47 (s, 3H, *E*), 2,45 (s, 3H, Z), 1,92 (s, 3H, *E*), 1,81 (s, 3H, Z).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,5, 170,4, 159,8, 159,3, 143,9, 142,2, 141,9, 135,2, 134,7, 129,8, 129,1, 128,9, 128,5, 128,0, 127,9, 127,7, 125,1, 113,8, 67,1, 60,4, 55,3, 55,2, 53,4, 51,5, 21,6, 20,8.

m/z = 466 (*M*⁺+1), 406, 311, 251, 236, 160, 91.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₆H₂₇NO₅S+K]⁺ 504,1241, izmereno 504,1248.

1-(*N*-Benzil-*N*-tozilamino)-2-(4-metoksifenil)alil-acetat (**2.33**)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.33** (30%, 48% kombinovani prinos **2.32** i **2.33**) kao žuto ulje.

Rf=0,5 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR *v*_{max} : 1743, 1512, 1337, 1167, 1026, 669 cm⁻¹.

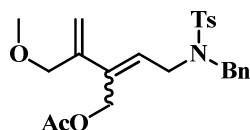
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, 2H, *J*=8,0 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 7H), 6,72 (d, 2H, *J*=8,5 Hz), 5,29 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,49 (d, 1H, *J*=11,0 Hz), 4,34 (d, 1H, *J*=11,5 Hz), 3,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168,6, 159,5, 143,6, 142,5, 136,8, 136,7, 129,5, 129,3, 128,2, 127,8, 127,7, 127,6, 126,8, 114,4, 113,5, 81,1, 55,2, 47,6, 21,5, 21,4.

m/z = 466 (*M*⁺+1), 406, 311, 250, 236, 220, 160, 91.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₆H₂₇NO₅S+Na]⁺ 488,1502, izmereno 488,1496.

(E)/(Z)-2-[2-(N-Benzil-N-tozilamino)etiliden]-3-(metoksimetil)but-3-enil-acetat (2.37)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom(SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod 2.37 (73%, *E/Z* = 1:1,5 smeša) kao žuto ulje.

Rf=0,4 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1737, 1338, 1226, 1026, 923, 815, 656 cm⁻¹.

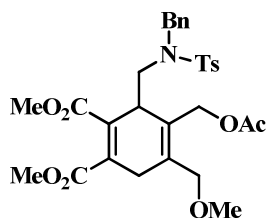
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76-7,71 (m, 4H, *E i Z*), 7,34-7,26 (m, 14H, *E i Z*), 5,48 (t, 1H, *E*, *J*=7,0 Hz), 5,31 (t, 1H, *E*, *J*=6,5 Hz), 5,22 (s, 1H, *Z*), 5,14 (s, 1H, *E*), 5,08 (s, 1H, *E*), 4,74 (s, 1H, *Z*), 4,49 (s, 2H, *E*), 4,40 (s, 2H, *Z*), 4,32 (s, 2H, *E*), 4,30 (s, 2H, *Z*), 3,98 (d, 2H, *E*, *J*=7,0 Hz), 3,90 (d, 2H, *Z*, *J*=6,5 Hz), 3,76 (s, 2H, *E*), 3,74 (s, 2H, *Z*), 3,24 (s, 3H, *Z*), 3,22 (s, 3H, *E*), 2,44 (s, 6H, *E i Z*), 1,98 (s, 3H, *Z*), 1,96 (s, 3H, *E*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,6, 143,4, 143,3, 142,5, 140,9, 137,9, 137,2, 137,0, 136,2, 136,1, 134,8, 129,8, 129,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 127,8, 127,7, 127,3, 126,3, 117,4, 115,0, 73,9, 73,5, 66,3, 58,9, 58,2, 57,9, 51,6, 51,1, 45,6, 45,3, 29,7, 21,5, 20,8.

m/z = 444 (M⁺+1), 196, 181, 155, 123, 108, 91, 77.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₄H₂₉NO₅S+K]⁺ 482,1398, izmereno 482,1391.

N-Benzil-N-tozil-dimetil-4-(acetoksimetil)-3-(aminometil)-5-(metoksimetil) cikloheksa - 1,4-dien-1,2-dikarboksilat (2.38)



U rastvor diena **2.37** (0,141 mmol) u toluenu (3,0 mL) doda se u atmosferi azota DMAD (0,155 mmol, 1,2 ekv) i smesa zagreva na 110 °C (temperatura uljanog kupatila) u

toku 36 h. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Posle isparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava fleš hromatografijom na koloni silika-gela. Fleš hromatografijom (silika-gel, etar) dobijen je proizvod **2.38** (48%) u vidu žutog ulja. **Rf**=0,2 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1721, 1266, 1228, 1156, 1091, 1022, 815, 767, 735, 656 cm⁻¹.

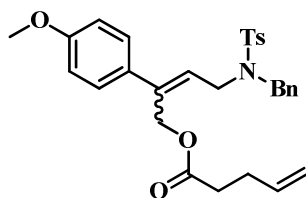
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H, *J*=8,5 Hz), 7,30-7,18 (m, 5H, *E*), 7,04-7,02 (m, 2H), 4,79 (d, 1H, *J*=13,0 Hz), 4,56 (d, 1H, *J*=13,0 Hz), 4,34 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,25-3,21 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170,7, 168,1, 166,8, 143,5, 137,7, 136,4, 135,2, 134,4, 133,5, 130,0, 129,7, 128,9, 128,5, 127,8, 127,4, 70,3, 61,7, 58,0, 52,9, 52,3, 50,3, 40,3, 30,4, 21,5, 20,9.

m/z = 586 (M⁺), 569, 537, 525, 509, 493, 465, 449, 437.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₃₀H₃₅NO₉S+H]⁺ 586,2105, izmereno 586,2103.

(*E*)/(*Z*)-4-(*N*-Benzil-*N*-tozilamino)-2-(4-metoksifenil) but-2-enil pent-4-enoat (**2.39**)



Dobijen po opštem postupku za sintezu alilnih acetata iz alena (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 4:1 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.39** (33%, *E/Z* = 1,7:1) kao žuto ulje.

Rf=0,4 (SiO₂, 4:1 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1733, 1608, 1340, 1247, 1157, 733 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 2H, *Z*, *J*=8,0 Hz), 7,66 (d, 2H, *E*, *J*=8,0 Hz), 7,34-7,19 (m, 12H, *E i Z*), 7,09-7,07 (m, 2H, *E*), 6,97 (d, 2H, *Z*, *J*=9,0 Hz), 6,87 (d, 2H, *E*, *J*=9,0 Hz), 6,78-6,76 (m, 4H, *E i Z*), 5,78-5,66 (m, 2H, *E i Z*), 5,54 (t, 1H, *Z*, *J*=7,0 Hz), 5,44 (t, 1H, *E*, *J*=6,5 Hz), 5,02-4,91 (m, 4H, *E i Z*), 4,69 (s, 2H, *Z*), 4,58 (s, 2H, *E*), 4,37 (s, 2H, *Z*), 4,21

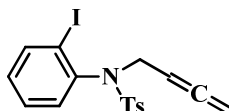
(s, 2H, *E*), 4,01 (d, 2H, *Z*, $J=7,0$ Hz), 3,89 (s, 3H, *Z*), 3,78 (s, 3H, *E*), 3,75 (d, 2H, *E*, $J=6,5$ Hz), 2,45 (s, 3H, *Z*) 2,43 (s, 3H, *E*), 2,30-2,25 (m, 8H, *E i Z*).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172,6, 172,4, 159,2, 159,1, 143,4, 143,2, 138,8, 137,2, 137,1, 136,6, 136,5, 136,4, 136,1, 135,9, 131,84, 129,8, 129,7, 129,6, 129,5, 128,7, 128,6, 128,4, 128,3, 128,3, 127,9, 127,8, 127,6, 127,3, 127,3, 127,3, 126,8, 124,3, 115,5, 115,5, 113,7, 113,6, 67,4, 60,3, 55,3, 55,2, 51,6, 51,1, 45,3, 33,4, 33,3, 29,7, 28,7, 21,5.

m/z = 520 (M^{+1}), 503, 415, 341, 326, 299, 281, 225, 149.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}+\text{NH}_4]^+$ 537,2418, izmereno 537,2422.

***N*-(Buta-2,3-dienil)-2-jodo-*N*-tozilbenzenamin (2.41)**



Dobijen po postupku za sintezu jedinjenja **2.12** (str. 134.). Fleš hromatografijom (SiO_2 , 3:1 v/v petroletar/ Et_2O) dobijen je proizvod **2.41** (62%) kao tamno žuta, amorfna supstanca.

Rf=0,4 (SiO_2 , 3:1 v/v petroletar/ Et_2O).

IR ν_{max} : 1951, 1446, 1341, 1152, 824, 716 cm^{-1} .

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,06-6,96 (m, 2H), 5,17 (t, 1H, $J=6,0$ Hz), 4,58-4,52 (m, 2H), 4,21-4,15 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 209,9, 143,7, 141,0, 140,3, 136,6, 133,8, 132,5, 131,1, 129,9, 129,5, 128,6, 128,1, 127,8, 127,7, 103,1, 85,6, 75,9, 50,7, 21,5.

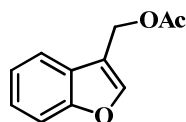
m/z = 425 (M^+), 386, 356, 230, 203, 155, 91.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{INO}_2\text{S}+\text{K}]^+$ 463,9578, izmereno 463,9576.

Opšti postupak za sintezu heterocikličnih alilnih acetata iz alena

Smeša alena (0,1 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%), PPh₃ (20 mol%), AcONa (0,5 mmol) u DMSO (2 mL) se zagreva na 90 °C (temperatura uljanog kupatila) ili meša na sobnoj temperaturi u atmosferi azota u toku 12h. Smesa se ohladi do sobne temperature, doda joj se etar, ispere vodom i organski sloj suši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Sušilo se odvoji filtracijom a rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom. Sirovi ostatak se prečišćava fleš hromatografijom.

(Benzofuran-3-il)metil-acetat (2.48)



Dobijen po opštem postupku za sintezu heterocikličnih alilnih acetata iz alena uz zagrevanje na 85-90 °C (str. 130.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 85:15 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.48** (47%) kao svetložuto ulje.

R_f=0,5 (SiO₂, 85:15 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1738, 1452, 1223, 1188, 1023, 814, 744, 682 cm⁻¹.

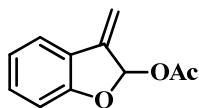
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, *J*=7,0 Hz), 7,49 (d, 1H, *J*=7,0 Hz), 7,32 (t, 1H, *J*=7,0 Hz), 7,27 (d, 1H, *J*=7,0 Hz), 5,26 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,9, 155,4, 144,2, 126,7, 124,8, 122,9, 119,8, 115,9, 111,6, 56,6, 20,9.

m/z = 190 (M⁺), 148, 119, 102, 91, 77, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₁H₁₀O₃+Na]⁺ 213,0522, izmereno 213,0542.

2,3-Dihidro-3-metilenbenzofuran-2-il-acetat (2.49)



Dobijen po opštem postupku za sintezu heterocikličnih alilnih acetata iz alena na sobnoj temperaturi (str. 130.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 85:15 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.49** (31%, 61% kombinovani prinos **2.48** i **2.49**) kao svetložuto ulje.

Rf=0,5 (SiO₂, 85:15 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1756, 1464, 1216, 1194, 972, 896, 746 cm⁻¹.

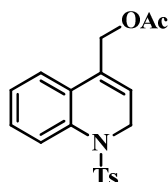
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, 1H, *J*=7,5 Hz), 7,26 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 7,04 (t, 1H, *J*=7,5 Hz), 6,99 (t, 1H, *J*=7,5 Hz), 6,93 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 5,74 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,2, 160,8, 142,5, 130,9, 123,5, 122,0, 121,1, 110,8, 108,2, 97,7, 21,2.

m/z = 190 (M⁺), 148, 131, 119, 91, 77, 43.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₁H₁₀O₃+Na]⁺ 213,0522, izmereno 213,0543.

(1,2-Dihidro-1-tozilhinolin-4-il)metil-acetat (2.50)



Dobijen po opštem postupku za sintezu heterocikličnih alilnih acetata iz alena (str. 130.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 5:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.50** (48%) kao žuta, amorfna supstanca.

Rf=0,4 (SiO₂, 5:3 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1732, 1338, 1235, 1029, 1019, 822, 753, 681 cm⁻¹.

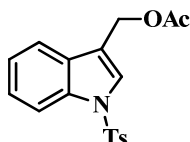
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 7,39-7,20 (m, 4H), 7,14-7,04 (m, 3H), 5,66 (t, 1H, *J*=4,0 Hz), 4,45-4,42 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 170,3, 143,4, 136,1, 135,2, 130,6, 129,0, 128,7, 128,4, 127,5, 127,3, 126,9, 123,8, 123,1, 62,7, 44,9, 21,4, 20,8.

m/z = 357 (M^+), 297, 202, 248, 159, 142, 115, 91.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 358,1108, izmereno 358,1100.

(1-Tozil-1*H*-indol-3-il)metil-acetat (2.51)



Dobijen po opštem postupku za sintezu heterocikličnih alilnih acetata iz alena (130.). Fleš hromatografijom (SiO_2 , 5:3 v/v petroletar/ Et_2O) dobijen je proizvod **2.51** (52%) kao žuta, amorfna supstanca.

Rf=0,4 (SiO_2 , 5:3 v/v petroletar/ Et_2O).

IR ν_{max} : 1732, 1339, 1239, 1163, 1021, 825, 771, 682, 653 cm^{-1} .

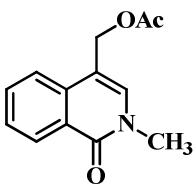
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (d, 1H, $J=7,0$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, $J=7,0$ Hz), 7,39-7,20 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 170,8, 145,1, 135,1, 129,9, 129,4, 126,8, 125,6, 125,0, 123,4, 119,7, 117,2, 113,7, 57,7, 21,5, 20,8.

m/z = 343 (M^+), 301, 284, 204, 146, 118, 91.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}+\text{K}]^+$ 382,0510, izmereno 382,0499.

(1,2-Dihidro-2-metil-1-oksoizohinolin-4-il)metil-acetat (2.52)



Dobijen po opštem postupku za sintezu heterocikličnih alilnih acetata iz alena (str. 130.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 2:3 v/v petroletar/ Et₂O) dobijen je proizvod **2.52** (63%) kao žuta, amorfna supstanca.

Rf=0,2 (SiO₂, 2:3 v/v petroletar/ Et₂O).

IR ν_{\max} : 1731, 1652, 1627, 1244, 937, 761, 694 cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 171,0, 162,4, 135,8, 134,4, 132,4, 128,2, 127,1, 125,9, 122,7, 110,6, 61,9, 36,9, 21,0.

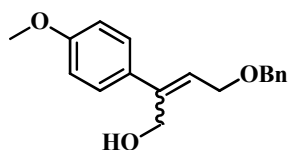
m/z = 231 (M⁺), 172, 144, 131, 115, 103.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₃H₁₃O₃+Na]⁺ 254,0788, izmereno 254,0777.

Opšti postupak za hidrolizu alilnih acetata do alkohola

U rastvor acetata u (0,12 mmol) u MeOH (4 ml) i H₂O (2 ml) doda se NaOH (0,6 mmol) i smeša meša na sobnoj temperaturi u toku 1h. Nakon uparavanja MeOH pod sniženim pritiskom smeša se ekstrahuje sa Et₂O (3×10 mL). Organska faza se osuši iznad Na₂SO₄, profiltrira, rastvarač upari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petrol etar/Et₂O).

(Z) i (E)-4-(Benziloksi)-2-(4-metoksifenil)but-2-en-1-ol (2.53)



Dobijen po opštem postupku za za hidrolizu alilnih acetata do alkohola (str. 163.).
Fleš hromatografijom (SiO₂, 3:2 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.53** (63%,
E:Z=1,4:1), kao žuto ulje.

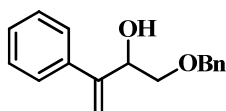
Rf=0,2 (SiO₂, 3:2 v/v petroletar/Et₂O).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,38 (m, arom.), 7,13 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,03 (t, 1H),
5,92 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,33(s, 2H), 4,24 (d, 2H), 4,02 (d, 2H),
3,80 (s, 6H), 2,24 (s, 1H), 1,81 (s, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159,06, 143,62, 143,37, 138,18, 132,62, 129,52, 128,49,
128,33, 127,94, 127,82, 127,58, 127,49, 125,36, 123,41, 113,83, 113,71, 72,61, 72,37, 67,09,
66,11, 60,23, 55,18.

m/z = 284 (M⁺), 223, 193, 176, 147, 121, 91, 77 (*Z* izomer); ***m/z*** = 284 (M⁺), 223, 193, 175,
147, 121, 91, 77 (*E* izomer).

1-(Benziloksi)-3-fenilbut-3-en-2-ol (2.54)



Dobijen po opštem postupku za za hidrolizu alilnih acetata do alkohola (str. 163.).
Fleš hromatografijom (SiO₂, 3:2 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.54** (74%) kao
bezbojno ulje.

Rf=0,3 (SiO₂, 3:2 v/v petroletar/Et₂O).

IR ν_{\max} : 3405, 2862, 1453, 1215, 1101, 1066.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,37 (m, arom.), 5,49 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,88 (d, 1H,
J=8 Hz), 4,51 (s, 2H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,75 (s, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 147,5, 139,6, 137,8, 128,42, 128,4, 127,8, 127,7, 126,6, 113,9, 73,8, 73,3, 72,2.

m/z = 254 (M^+), 236, 162, 148, 133, 105, 77, 65.

HRMS (ESI) m/z izračunato $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2+\text{NH}_4]^+=272,1645$; izmereno $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2+\text{NH}_4]^+=272,1647$.

3.2.2. Sinteza imidazo[1,2-a]piridina

Jedinjenja **2.56**²²⁴, **2.59a**¹⁷⁴, **2.59b**²²⁵, **2.59d**²²⁵, **2.62b**²²⁵, **2.62c**²²⁵, **2.64a**²²⁶, **2.64b**²²⁷, **2.64c**²²⁸, **2.64d**²²⁹, **2.68**²³⁰, **2.69**²³¹, **2.76**²²⁵, **2.79**²²⁵, **2.80**²²⁵, **2.81**²²⁵, **2.82**²³², **2.84**²³³ su sintetisana prema eksperimentalnim procedurama iz literature.

Opšti postupak za sintezu *N*-Boc-2-aminopiridina

Metoda A: U rastvor 2-aminopiridina (5 mmol) u *t*BuOH (15 ml), Boc_2O (5,5 mmol) se doda u nekoliko porcija. Smeša se zatim zagreva i meša na 35-40⁰ C (temperatura uljanog kupatila) pod atmosferom azota u toku 16h. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO_2 , petroletar/ Et_2O) pri čemu se dobija proizvod.

Metoda B: U rastvor 2-aminopiridina (5 mmol) u CH_2Cl_2 (15 ml), doda se Boc_2O (5,5 mmol) i Et_3N (5,5 mmol). Smeša se zatim zagreva i meša na 45⁰ C (temperatura uljanog kupatila) pod atmosferom azota u toku 16h. Nakon hlađenja do sobne temperature, rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO_2 , petroletar/ Et_2O) pri čemu se dobija proizvod.

Metoda C: U rastvor 2-aminopiridina (5 mmol) u THF-u (15 ml), doda se NaH (7,5 mmol). Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi u toku 0,5 h. Nakon toga se doda Boc_2O (5,5 mmol) i smeša se meša na 70⁰ C (temperatura uljanog kupatila) pod atmosferom azota u toku 16h. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO_2 , petroletar/ Et_2O) pri čemu se dobija proizvod.

Metoda D: U rastvor 2-aminopiridina (5 mmol) u *t*BuOH (15 ml), doda se Boc_2O (5,5 mmol) i DMAP (5,5 mmol). Smeša se zatim zagreva i meša na 70 °C (temperatura uljanog kupatila) pod atmosferom azota u toku 16h. Nakon hlađenja do sobne temperature, rastvarač

se ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod.

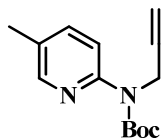
Derivati *N*-Boc-2-aminopiridina dobijeni na ovaj način uglavnom su korišćeni u daljim reakcijama bez karakterizacije. Njihova struktura je indirektno potvrđena karakterizacijom jedinjenja dobijenih iz njih u narednoj fazi. Metodom A su dobijena jedinjenja **2.58c** (73%), **2.61b** (30%), **2.61c** (81%), metodom B **2.58a** (43%), **2.58b** (72%), **2.58d** (65%), metodom C **2.55** (87%), **2.61a** (57%), **2.65a** (63%), **2.65b** (36%), **2.65c** (58%), **2.65d** (YZ%), **2.72** (37%) i metodom D jedinjenje **2.70** (37%).

Opšti postupak za sintezu N-Boc-N-propargil-2-aminopiridina

Metoda E: U rastvor *N*-Boc-2-aminopiridina (5 mmol) u DMF-u (10 ml), doda se NaH (5,5 mmol). Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi u toku 0,5 h. Nakon toga se doda propargil-bromid (5,5 mmol) i smeša meša na sobnoj temperaturi pod atmosferom azota u toku 16h. Nakon toga smeša se razblaži vodom (20 mL) i ekstrahuje sa Et₂O (3×20 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu sa H₂O (2×30 mL), organska faza se suši iznad Na₂SO₄ i filtrira. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod.

Metoda F: U rastvor *N*-Boc-2-aminopiridina (5 mmol) u THF-u (10 ml), doda se NaH (5,5 mmol). Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi u toku 0,5 h. Nakon toga se doda propargil-bromid (5,5 mmol) i smeša meša na 70 °C (temperatura uljanog kupatila) pod atmosferom azota u toku 16h. Nakon hlađenja do sobne temperature, rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod.

***t*-Butil (5-metilpiridin-2-il)(prop-2-in-1-il)karbamat (2.59c)**



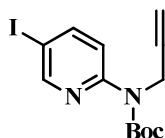
Dobijen opštim postupkom F za sintezu *N*-Boc-*N*-propargil-2-aminopiridina (str. 166.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.59c** (73%) kao žuto ulje.

R_f=0,4 (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/Et₂O).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 1,52 (s, 9H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 153,4, 151,1, 137,7, 129,1, 118,9, 81,6, 80,5, 70,1, 36,2, 28,1, 17,6.

***t*-Butil (5-jodpiridin-2-il)(prop-2-in-1-il)karbamat (2.62a)**



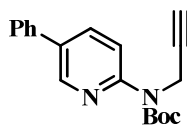
Dobijen opštim postupkom E za sintezu *N*-Boc-*N*-propargil-2-aminopiridina (str. 166.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.62a** (58%) kao žuto ulje.

R_f=0,4 (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/Et₂O).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 4,72 (s, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,64-1,45 (m, 9H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 153,4, 153,0, 152,6, 145,1, 120,5, 86,4, 82,5, 80,3, 70,2, 35,9, 28,2.

***t*-Butil (5-fenilpiridin-2-il)(prop-2-in-1-il)karbamat (2.66a)**



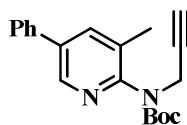
Dobijen opštim postupkom F za sintezu *N*-Boc-*N*-propargil-2-aminopiridina (str. 166.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.66a** (63%) kao žuto ulje.

R_f=0,6 (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/Et₂O).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,51-7,29 (m, 5H), 4,74-4,70 (m, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,50-1,47 (m, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152,4, 152,2, 144,7, 141,0, 136,5, 134,7, 132,1, 129,9, 128,0, 126,6, 125,9, 115,6, 81,1, 79,7, 72,8, 71,3, 33,4, 28,7.

***t*-Butil (3-metil-5-fenilpiridin-2-il)(prop-2-in-1-il)karbamat (2.66b)**



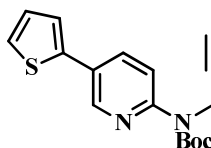
Dobijen opštim postupkom F za sintezu *N*-Boc-*N*-propargil-2-aminopiridina (str. 166.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.66b** (33%) kao žuto ulje.

R_f=0,5 (SiO₂, 8:2 v/v petroletar/Et₂O).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,53-7,31 (m, 5H), 4,62-4,60 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,39-1,36 (m, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151,0, 152,2, 143,7, 139,8, 136,8, 136,3, 134,7, 131,5, 129,9, 128,0, 127,0, 126,1, 80,3, 71,08, 69,3, 31,8, 28,7, 16,7.

***t*-Butil prop-2-in-1-il(5-(tiofen-2-il)piridin-2-il)karbamat (2.66c)**



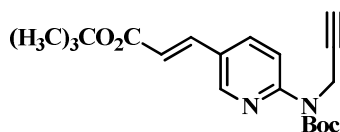
Dobijen opštim postupkom F za sintezu *N*-Boc-*N*-propargil-2-aminopiridina (str. 166.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 8:2 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.66c** (57%) kao žuto ulje.

R_f=0,6 (SiO₂, 8:2 v/v petroletar/Et₂O).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,58-1,54 (m, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156,8, 145,5, 135,5, 127,9, 123,8, 122,0, 121,3, 117,3, 107,6, 90,3, 90,0, 80,5, 71,1, 31,8.

(*E*)-*t*-Butil 3-(6-((*t*-butoksikarbonil)(prop-2-in-1-il)amino)piridin-3-il)akrilat (2.71)



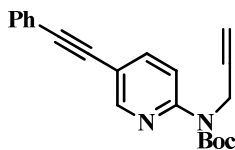
Dobijen opštim postupkom F za sintezu *N*-Boc-*N*-propargil-2-aminopiridina (str. 166.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 8:2 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.71** (38%) kao žuto ulje.

R_f=0,6 (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/Et₂O).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, *J*=16,0 Hz), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,35 (d, 1H, *J*=16,0 Hz), 4,80-4,77 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165,9, 154,3, 152,2, 148,9, 139,4, 135,9, 135,0, 129,1, 126,1, 123,1, 120,8, 83,4, 82,6, 81,1, 36,0, 28,2, 27,9.

***t*-Butil (5-feniletinil-piridin-2-il)(prop-2-in-1-il)karbamat (2.73)**



Dobijen opštim postupkom F za sintezu *N*-Boc-*N*-propargil-2-aminopiridina (str. 166.). Fleš hromatografijom (SiO₂, 7:3 v/v petroletar/Et₂O) dobijen je proizvod **2.73** (36%) kao žuto ulje.

R_f=0,5 (SiO₂, 8:2 v/v petroletar/Et₂O).

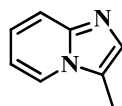
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 2H), 4,72-4,70 (m, 2H), 2,14 (s, 1H), 1,55-1,50 (m, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152,3, 152,0, 151,6, 149,1, 144,0, 138,5, 130,6, 127,4, 119,5, 116,8, 85,4, 81,4, 79,3, 71,3, 69,2, 28,7, 21,7.

Opšti postupak za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina:

U rastvor *N*-Boc-*N*-propargil-2-aminopiridina (0,3 mmol) u THF-u (3 ml) se doda *t*BuOK (0,36 mmol). Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi ili na 50° C dok ne nestane polaznog jedinjenja (praćeno TLC-om). Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, EtOAc/MeOH) pri čemu se dobija proizvod.

3-Metil-H-imidazo[1,2-*a*]piridin (2.57)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 20:1 v/v EtOAc/MeOH) dobijen je proizvod **2.57** (70%) kao siva, amorfna supstanca.

R_f=0,2 (SiO₂, 20:1 v/v EtOAc/MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,38 (s, 1H), 7,10 (t, 1H, $J=7,5$ Hz), 6,77 (t, 1H, $J=7,0$ Hz), 2,42 (s, 3H).

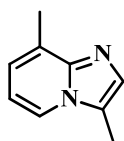
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 144,8, 130,9, 122,7, 122,5, 119,5, 117,3, 111,6, 8,6.

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$: 3035, 1505, 1308, 1127, 1063, 739 cm^{-1} .

m/z = 131 (M^+-1), 104, 78, 66, 51, 28.

$\text{HRMS (ESI) } m/z$ izračunato $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2+\text{H}]^+=133,0760$; izmereno $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2+\text{H}]^+= 133,0762$.

3,8-Dimetil-H-imidazo[1,2-*a*]piridin (2.60a)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO_2 , EtOAc) dobijen je proizvod **2.60a** (53%) kao braon, amorfna supstanca.

$\text{Rf}=0,1$ (SiO_2 , EtOAc)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 6,70 (t, 1H, $J=7,0$ Hz), 2,57 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

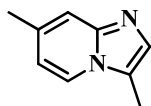
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 145,5, 130,5, 130,5, 121,9, 120,6, 120,1, 111,9, 16,8, 9,0.

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$: 3035, 2913, 1632, 1492, 1308, 1135, 752 cm^{-1} .

m/z = 145 (M^+-1), 131, 118, 93, 65.

$\text{HRMS (ESI) } m/z$ izračunato $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2+\text{H}]^+=147,0917$; izmereno $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2+\text{H}]^+= 147,0920$.

3,7-Dimetil-H-imidazo[1,2-*a*]piridin (2.60b)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO_2 , 14:1 v/v EtOAc/MeOH) dobijen je proizvod **2.60b** (52%) kao braon, amorfna supstanca.

Rf=0,2 (SiO₂, 14:1 v/v EtOAc/MeOH).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,63 (d, 1H, J=7,5 Hz), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

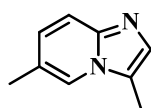
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 145,4, 133,8, 130,6, 121,9, 119,0, 115,8, 114,4, 20,9, 8,7.

IR ν_{max}: 2915, 1646, 1475, 1303, 1157, 773, 728 cm⁻¹.

m/z = 145 (M⁺-1), 131, 118, 93, 65.

HRMS (ESI) m/z izračunato [C₉H₁₀N₂+H]⁺=147,0917; izmereno [C₉H₁₀N₂+H]⁺= 147,0913.

3,6-Dimetil-H-imidazo[1,2-a]piridin (2.60c)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-a]piridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 20:1 v/v EtOAc/MeOH) dobijen je proizvod **2.60c** (73%) kao braon, amorfna supstanca.

Rf=0,2 (SiO₂, 20:1 v/v EtOAc/MeOH).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J=7,0 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J=7,5 Hz), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

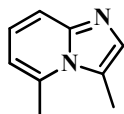
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 143,6, 129,7, 126,9, 122,0, 120,5, 119,4, 116,4, 18,2, 8,8.

IR ν_{max}: 2922, 1645, 1505, 1310, 1130, 796 cm⁻¹.

m/z = 145 (M⁺-1), 118, 93, 65.

HRMS (ESI) m/z izračunato [C₉H₁₀N₂+H]⁺=147,0917; izmereno [C₉H₁₀N₂+H]⁺= 147,0923.

3,5-Dimetil-H-imidazo[1,2-a]piridin (2.60d)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 20:1 v/v EtOAc/MeOH) dobijen je proizvod **2.60d** (58%) kao braon, amorfna supstanca.

Rf=0,2 (SiO₂, 14:1 v/v EtOAc/MeOH).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, 1H, *J*=7,5 Hz), 7,28 (s, 1H), 6,95 (t, 1H, *J*=6,5 Hz), 6,41 (t, 1H, *J*=6,5 Hz), 2,85 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

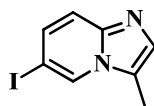
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 147,4, 136,0, 133,2, 123,7, 121,6, 116,1, 112,1, 20,3, 13,6.

IR ν_{\max} : 2923, 1694, 1452, 1289, 1042, 770.

m/z = 145 (M⁺-1), 131, 118, 93, 65, 28.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato [C₉H₁₀N₂+H]⁺=147,0917; izmereno [C₉H₁₀N₂+H]⁺= 147,0915.

6-Jod-3-metil-H-imidazo[1,2-a]piridin (2.63a)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 50:1 v/v EtOAc/MeOH) dobijen je proizvod **2.63a** (58%) kao braon, amorfna supstanca.

Rf=0,4 (SiO₂, 50:1 v/v EtOAc/MeOH).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,23-7,43 (m, 3H), 2,46 (s, 3H).

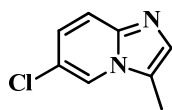
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 143,7, 131,9, 130,9, 128,7, 119,9, 118,7, 8,9.

IR ν_{\max} : 2918, 1303, 1142, 1131, 794 cm⁻¹.

m/z = 258 (M⁺), 205, 131, 103, 77, 63.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato [C₈H₇IN₂+H]⁺=258,9727; izmereno [C₈H₇IN₂+H]⁺= 258,9736.

6-Hlor-3-metil-H-imidazo[1,2-*a*]piridin (2.63c)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 50:1 v/v EtOAc/MeOH) dobijen je proizvod **2.63c** (53%) kao braon, amorfna supstanca.

Rf=0,3 (SiO₂, 50:1 v/v EtOAc/MeOH)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H); 7,63 (d, 1H, *J*=7,5 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, *J*=7,0 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

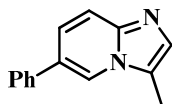
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 143,3, 131,7, 124,9, 120,8, 117,9, 8,9.

IR ν_{max}: 3053, 2917, 2850, 1704, 1455, 1109, 781 cm⁻¹.

m/z = 165 (M⁺-1), 139, 112, 76, 63, 28.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato [C₈H₇ClN₂+H]⁺=167,0370; izmereno [C₈H₇ClN₂+H]⁺=167,0372.

3-Metil-6-fenil-H-imidazo[1,2-*a*]piridin (2.67a)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 20:1 v/v EtOAc/MeOH) dobijen je proizvod **2.67a** (59%) kao braon, amorfna supstanca.

Rf=0,4 (SiO₂, 20:1 v/v EtOAc/MeOH)

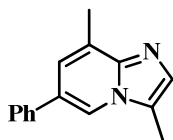
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, *J*=7,5 Hz), 7,40-7,62 (m, 7H), 2,52 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 144,3, 137,6, 131,3, 129,1, 127,9, 127,1, 126,9, 124,3, 120,1, 117,4, 9,1.

IR ν_{max}: 3057, 1704, 1488, 1261, 758 cm⁻¹.

m/z = 207 (M⁺-1), 154, 127, 104, 77.

HRMS (ESI) m/z izračunato $[C_{14}H_{12}N_2+H]^+=209,1073$; izmereno $[C_{14}H_{12}N_2+H]^+=209,1080$.

3,8-Dimetil-6-fenilH-imidazo[1,2-*a*]piridin (2.67b)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 30:1 v/v EtOAc/MeOH) dobijen je proizvod **2.67b** (63%) kao braon, amorfna supstanca.

R_f=0,5 (SiO₂, 30:1 v/v EtOAc/MeOH).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,91(s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,38-7,60 (m, 5H), 2,69 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

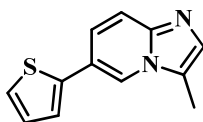
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 144,8, 137,9, 130,8, 129,0, 127,7, 127,2, 127,1, 126,8, 123,3, 120,7, 118,1, 17,1, 9,3.

IR ν_{\max} : 2916, 1488, 1078, 1027, 758, 696 cm⁻¹.

m/z = 222 (M⁺), 169, 152, 115, 77, 28.

HRMS (ESI) m/z izračunato $[C_{15}H_{14}N_2+H]^+=223,1230$; izmereno $[C_{15}H_{14}N_2+H]^+=223,1236$.

3-Metil-6-(tiofen-2-il)H-imidazo[1,2-*a*]piridin (2.67c)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, EtOAc) dobijen je proizvod **2.67c** (68%) kao braon, amorfna supstanca.

R_f=0,4 (SiO₂, EtOAc).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, *J*=9,5 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, *J*=6,5 Hz), 7,30 (d, 1H, *J*=6,5 Hz), 7,13-7,11 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).

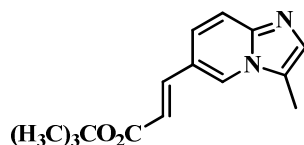
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144,4, 140,4, 131,9, 128,2, 125,1, 123,9, 123,3, 120,6, 120,4, 119,0, 117,7, 9,1.

IR ν_{\max} : 2923, 1715, 1500, 1259, 1016, 790 cm⁻¹.

m/z = 213 (M⁺-1), 160, 134, 107.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato [C₁₂H₁₀N₂S +H]⁺=215,0637; izmereno [C₁₂H₁₀N₂S+H]⁺=215,0641.

(2*E*)-*t*-Butil 3-(3-metil-H-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)akrilat (2.74)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 20:1 v/v EtOAc/MeOH) dobijen je proizvod **2.74** (51%) kao braon, amorfna supstanca.

R_f=0,3 (SiO₂, 20:1 v/v EtOAc/MeOH)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, *J*=9,5 Hz), 7,57 (d, 1H, 15,0 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, 9,5 Hz), 6,37 (d, 1H, 15,0 Hz), 2,50 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

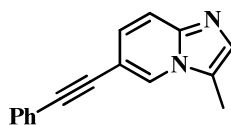
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165,9, 139,6, 132,2, 124,3, 120,7, 120,6, 118,0, 80,8, 29,7, 28,2, 9,0.

IR ν_{\max} : 2915, 2853, 1703, 1637, 1148, 730 cm⁻¹.

m/z = 258 (M⁺), 202, 185, 155, 41, 28.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato [C₁₅H₁₈N₂O₂+H]⁺=259,1441; izmereno [C₁₅H₁₈N₂O₂+H]⁺=259,1452.

3-Metil-6-(2-feniletinil)H-imidazo[1,2-a]piridin (2.75)



Dobijen opštim postupkom za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, EtOAc) dobijen je proizvod **2.75** (72%) kao braon, amorfna supstanca.

R_f=0,3 (SiO₂, EtOAc).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H); 7,54-7,59 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 132,3, 131,6, 128,6, 128,5, 126,0, 125,8, 122,7, 117,5, 108,9, 90,4, 85,8, 9,0.

IR ν_{\max} : 3056, 2917, 1630, 1412, 1254, 1023, 796 cm⁻¹.

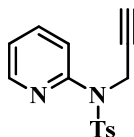
m/z = 232 (M⁺), 179, 151, 116, 89, 28.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato [C₁₆H₁₂N₂+H]⁺=233,1073; izmereno [C₁₆H₁₂N₂+H]⁺=233,1068.

Opšti postupak za sintezu zaštićenih N-propargil-2-aminopiridina

U rastvor zaštićenog 2-aminopiridina **2.77a-c** (5 mmol) u DMF-u (10 ml), doda se NaH (5,5 mmol). Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi u toku 0,5 h. Nakon toga se doda propargil-bromid (5,5 mmol) i smeša meša na temperaturi od 70° C pod atmosferom azota u toku 16h. Nakon toga smeša se razblaži vodom (20 mL) i ekstrahuje sa Et₂O (3×20 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu sa H₂O (2×30 mL), organska faza se suši iznad Na₂SO₄ i filtrira. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod.

4-Metil-N-(prop-2-in-1-il)-N-(piridin-2-il)benzenesulfonamid (2.78a)



Dobijen opštim postupak za sintezu zaštićenih N-propargil-2-aminopiridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/EtOAc) dobijen je proizvod **2.78a** (27%) kao žuta, amorfna supstanca.

R_f=0,4 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,66 (dd, *J*=10,5 Hz, *J*=3,0 Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 4H), 7,25 (d, *J*=11,0 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,14 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150,0, 146,7, 144,4, 137,5, 134,9, 129,7, 129,2, 127,7, 120,9, 78,4, 72,5, 37,7, 21,6.

N-(Prop-2-in-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamid (2.78b)



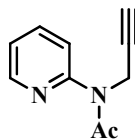
Dobijen opštim postupak za sintezu zaštićenih N-propargil-2-aminopiridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/EtOAc) dobijen je proizvod **2.78b** (33%) kao žuta, amorfna supstanca.

R_f=0,5 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/EtOAc).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 8,17 (m, 1H), 7,69-7,36 (m, 6H), 4,85 (s, 2H), 2,19 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 145,4, 141,4, 137,2, 134,8, 131,4, 131,1, 127,9, 127,3, 126,2, 122,4, 75,7, 69,6, 28,7.

***N*-(Prop-2-in-1-il)-*N*-(piridin-2-il)acetamid (2.78c)**



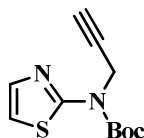
Dobijen opštim postupak za sintezu zaštićenih *N*-propargil-2-aminopiridina. Fleš hromatografijom (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/EtOAc) dobijen je proizvod **2.78c** (28%) kao žuta, amorfna supstanca.

Rf=0,5 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/EtOAc).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 7,75 (dd, *J*=10,5 Hz, *J*=3,0 Hz, 1H), 7,52-7,35 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169,9, 152,4, 147,7, 137,9, 130,1, 121,8, 78,9, 72,2, 36,9, 18,1.

***t*-Butil prop-2-in-1-il(tiazol-2-il)karbamat (2.83)**



U rastvor *N*-Boc-2-aminotiazola (0,3 mmol), propargil alkohola (0,36 mmol) i PPh₃ (0,42 mmol) u suvom THF-u (5 ml), ukapa se DEAD (0,39 mmol) na 0 °C. Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi preko noći. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod **2.83** (34%), kao bela, amorfna supstanca.

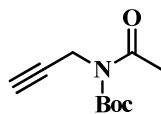
Rf=0,5 (SiO₂, 3:1 v/v petroletar/ Et₂O).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, 1H, *J*=3,6 Hz), 6,95 (d, 1H, *J*=3,6 Hz), 4,89 (s, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,61 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160,6, 160,3, 137,6, 114,4, 84,0, 70,7, 65,4, 36,6, 28,2.

m/z = 238 (M⁺), 182, 165, 138, 111, 57.

t-Butil acetil(prop-2-in-1-il)karbamat (2.85)



U rastvor *N*-acetilpropargilamina (0,3 mmol) u CH₃CN (3 ml) se doda DMAP (0,9 mmol) i u porcijama doda Boc₂O (0,6 mmol) na 0 °C. Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi preko noći. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod **2.85** (88%) kao žuta, uljana supstanca.

Rf=0,4 (SiO₂, 4:1 v/v petroletar/ Et₂O).

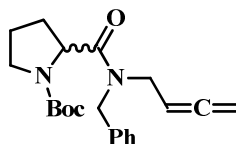
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,37(s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,48(s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171,0, 151,1, 82,7, 79,9, 69,9, 32,3, 26,8, 25,5.

3.2.3. *Primena reakcija alena sa nukleofilima u sintezi biološki aktivnih jedinjenja*

Jedinjenja **2.94**²³⁴, **2.98**²³⁵, **2.99**²³⁶, **2.100**²³⁷, **2.101**²³⁸, **2.111**²³⁹, **2.112**²⁴⁰, **2.113**²⁴¹, **2.114**²⁴², **2.115**²⁰⁶ su sintetisana prema eksperimentalnim procedurama iz literature.

t-Butil 2-(benzil(buta-2,3-dien-1-il)karbamoi)pirolidin-1-karboksilat (2.95)



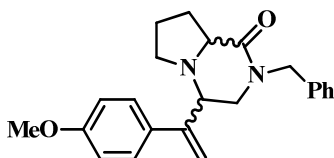
U rastvor *N*-Boc-prolina (1,25 mmol) u CH₂Cl₂ (5,0 mL) doda se u atmosferi azota DCC (1,25 mmol) i **2.94** (1 mmol) uz mešanje na sobnoj temperaturi pod atmosferom azota u

toku 16h. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod **2.95** (82%) kao žuta, uljana supstanca.

Rf=0,5 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ EtOAc).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,27 (m, 5H), 5,23 – 5,03 (m, 1H), 4,88 – 4,33 (m, 5H), 4,06-3,82 (m, 2H), 3,68 – 3,43 (m, 3H), 2,22 – 1,78 (m, 3H), 1,47 (m, 6H), 1,35 (s, 3H),
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 208,8, 173,2, 154,4, 153,7, 137,4, 136,9, 128,7, 128,5, 128,4, 127,8, 127,4, 127,0, 126,9, 87,3, 86,8, 85,9, 79,6, 79,4, 56,6, 56,1, 50,2, 50,0, 48,9, 46,9, 45,4, 45,3, 31,3, 30,2, 29,6, 28,4, 24,3, 23,4.

2-Benzil-4-(1-(4-metoksifenil)vinil)heksahidropirololo[1,2-*a*]pirazin-1(2H)-on (2.97)



U rastvor **2.95** (0,5 mmol) u CH₂Cl₂ (2 ml) se dodaje 0,5 mL CF₃COOH. Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi u toku 30 min. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom pri čemu se dobija sirov proizvod **2.96** kao braon, amorfna supstanca u kvantitativnom prinosu.

U rastvor **2.96** (0,5 mmol) u CH₃CN (5 ml), dodaje se K₂CO₃ (1 mmol), *p*-metoksijodbenzen (0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (0,05 mmol) i XantPhos (0,05 mmol). Smeša se meša na refluku CH₃CN, pod atmosferom azota u toku 16h. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod **2.97** (57%, smeša diastereoizomera u odnosu 1:1, koji su razdvojeni na koloni silika gela), kao žuta, uljana supstanca.

Rf=0,6 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ EtOAc).

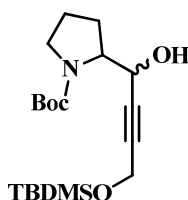
Diastereoizomer I: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,44 (m, 2H), 7,33-7,20 (m, 5H), 6,84-6,82 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,83 (d, 1H, *J*=15,0 Hz), 4,27 (d, 1H, *J*=15,0 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,43 (t, 1H, *J*=11,5 Hz), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170,4, 159,4, 145,5, 136,9, 133,2, 131,9, 130,0, 128,6, 128,3, 128,0, 127,9, 127,3, 115,5, 113,7, 65,4, 63,3, 55,2, 50,3, 49,8, 49,3, 26,8, 21,6.

Diastereoizomer II: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,16 (m, 7H), 6,78-6,76 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,73 (d, 1H, $J=15,0$ Hz), 4,37 (d, 1H, $J=15,0$ Hz), 3,91 (t, 1H, $J=11,5$ Hz), 3,79 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,25-3,06 (m, 3H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171,7, 145,9, 137,0, 132,4, 128,6, 128,2, 127,6, 127,5, 114,5, 113,7, 62,5, 61,2, 55,2, 53,5, 49,9, 49,7, 30,3, 28,4, 23,9.

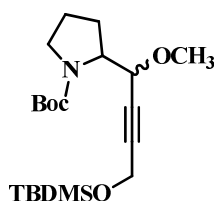
***t*-Butil 2-(4-((*t*-butildimetilsilil)oksi)-1-hidroksibut-2-in-1-il)pirolidin-1-karboksilat
(2.102)**



U rastvor alkina **2.101** (1,1 mmol) u THF (5 mL) koji je ohlađen na -78 °C doda se BuLi (1,3 mmol). Nakon mešanja u atmosferi azota na -78 °C u toku 1h doda se rastvor aldehida **2.100** (1 mmol) u 1 mL THF i smeša meša preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon toga smeša se razblaži vodom (20 mL) i ekstrahuje sa Et_2O (3×20 mL). Kombinovani organski ekstrakti se suše iznad Na_2SO_4 i filtriraju. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom pri čemu se dobija proizvod **2.102** (46%), kao žuta, uljana supstanca, koja je sirova korišćena u daljim reakcijama.

Rf=0,6 (SiO_2 , 2:1 v/v petroleter/ EtOAc).

***t*-Butil 2-(4-((*t*-butildimetilsilil)oksi)-1-metoksibut-2-in-1-il)pirolidin-1-karboksilat (2.103)**



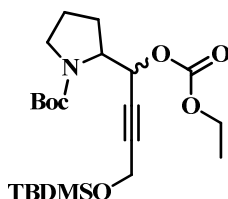
U rastvor alkohola **2.102** (0,5 mmol) u THF-u (5 ml), doda se NaH (1,25 mmol). Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi u toku 0,5 h. Nakon toga se doda MeI (1,5 mmol) i smeša se meša na sobnoj temperaturi pod atmosferom azota u toku 16h. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod **2.103** (83%), kao žuta, uljana supstanca.

Rf=0,7 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,22-3,98 (m, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,51-3,36 (m, 5H), 1,94-1,81 (m, 4H), 1,59-1,45 (m, 9H), 1,33-1,19 (m, 9H), 0,07 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 102,6, 91,5, 69.3, 64.0, 62.8, 55.5, 49.9, 28.5, 15.4, 15.3, 14.6, 14.3, 5.8.

***t*-Butil 2-(2,2,3,3-tetrametil-10-okso-4,9,11-trioksa-3-silatridec-6-in-8-il)pirolidin-1-karboksilat (2.106)**



U rastvor alkohola **2.102** (0,5 mmol) u CH₂Cl₂ (5 ml), doda se Et₃N (1 mmol) i DMAP (0,05 mmol). Nakon toga se doda etil-hlorformijat (0,6 mmol) i smeša se meša na sobnoj temperaturi pod atmosferom azota u toku 16h. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim

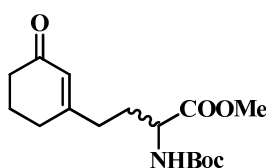
pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod **2.106** (90%), kao žuta, uljana supstanca.

Rf=0,6 (SiO₂, 2:1 v/v petroletar/ Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,39-5,33 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 1,70-1,39 (m, 16H), 1,26 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144,8, 139,4, 101,1, 91,1, 77,3, 71,2, 65,8, 61,8, 33,4, 32,0, 31,9, 31,4, 29,7, 29,3, 23,4, 22,6, 22,1, 19,7, 16,7, 15,2, 8,85, 1,0.

Metil 2-((*t*-butoksikarbonil)amino)-4-(3-oksocikloheks-1-en-1-il)butanoat (2.116)



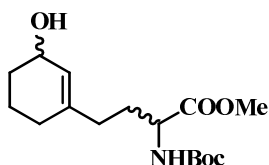
U rastvor **2.113** (5 mmol) u smeši toluen:CH₂Cl₂ (4:1, 10 ml), doda se TBACl (0,5 mmol) i smeša ohladi na -40 °C. Nakon toga se doda rastvor **2.114** (2,5 mmol) u 1 mL CH₂Cl₂, zatim 10 mL 50% KOH i smeša meša na -40 °C u toku 2h. Nakon toga smeša se razblaži vodom (20 mL) i ekstrahuje sa toluenom (3×20 mL). Kombinovani organski ekstrakti se suše iznad Na₂SO₄ i filtriraju. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom, a ostatak se rastvori u 1 mL THF-a, kome se doda 3 mL 1M HCl. Nakon mešanja u toku 2h na sobnoj temperaturi, smeša se razblaži sa 5 mL H₂O i ekstrahuje sa EtOAc (3×20 mL). Vodenom sloju se doda 5 mL THF, zatim NaHCO₃ (10 mmol) i Boc₂O (2,75 mmol) i smeša meša preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon dodatka 20 mL EtOAc, organski sloj se odvoji, suši iznad Na₂SO₄ i filtrira. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/EtOAc) pri čemu se dobija proizvod **2.116** (33% za tri faze), kao žuta, uljana supstanca.

Rf=0,4 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ EtOAc).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5,88 (s, 1H), 5,14-5,01 (m, 1H), 4,33 (bs, 1H), 3,76-3,62 (m, 2H), 2,40-1,76 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,22 (m, 4H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 199,9, 172,7, 164,7, 125,8, 104,1, 63,7, 52,4, 37,1, 33,5, 29,9, 29,6, 28,2, 22,5, 17,8, 15,2.

Metil 2-((*t*-butoksikarbonil)amino)-4-(3-hidroksicikloheks-1-en-1-il)butanoat (2.117)

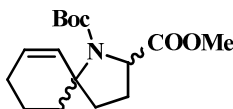


U rastvor **2.116** (0,5 mmol) u MeOH (4 ml) i H₂O doda se CeCl₃ (0,6 mmol) i smeša ohladi na 0 °C. Nakon toga se doda NaBH₄ (0,75 mmol) i smeša meša na sobnoj temperaturi u toku 30 min. Nakon toga smeša se razblaži vodom (5 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×15 mL). Kombinovani organski ekstrakti se suše iznad Na₂SO₄, filtriraju i rastvarač se ispari pod sniženim pritiskom, pri čemu se dobija proizvod **2.117** (83%), kao žuta, uljana supstanca, koja je sirova korišćena u sledećoj fazi.

Rf=0,4 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ EtOAc).

m/z = 295 (M⁺), 239, 194, 141, 82.

1-*t*-Butil 2-metil 1-azaspiro[4.5]dec-6-ene-1,2-dikarboksilat (2.118)



U rastvor **2.117** (0,3 mmol) u CH₂Cl₂ (3 ml) se doda PdCl₂(CH₃CN)₂ (0,06 mmol). Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi dok ne nestane polaznog jedinjenja (praćeno TLC-om). Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, PE/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod **2.118** (65%) kao žuta, amorfna supstanca.

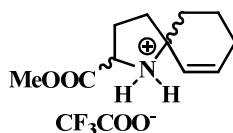
Rf=0,4 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,04-6,00 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 4,43-4,42 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,44-1,46 (m, 8H), 1,43-1,38 (m, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 173,7, 166,4, 134,3, 134,2, 133,6, 133,4, 133,1, 130,0, 127,1, 126,8, 126,1, 119,9, 79,8, 78,9, 72,4, 63,5, 63,34, 61,9, 61,1, 60,9, 60,7, 56,9, 51,88,

48,3, 38,2, 37,5, 36,7, 36,1, 31,8, 31,1, 30,7, 30,1, 29,7, 28,8, 27,8, 26,9, 25,2, 24,2, 22,9, 21,5, 21,2.

2-(Metoksikarbonil)-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-1-ium 2,2,2-trifluoroacetat (2.119)

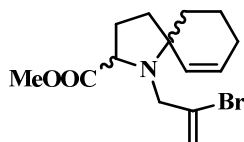


U rastvor **2.118** (0,2 mmol) u CH₂Cl₂ (2 ml) se doda 0,5 mL CF₃COOH. Smeša se zatim meša na sobnoj temperaturi u toku 30 min. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom pri čemu se dobija sirov proizvod **2.119** (95%) kao žuta, amorfna supstanca.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,80-5,42 (m, 2H), 4,66-4,61 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,44-1,55 (m, 8H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 169,2, 133,3, 126,1, 65,9, 57,4, 53,0, 35,5, 31,4, 30,4, 25,6, 23,9, 18,6.

Metil 1-(2-bromoalil)-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-2-karboksilat (2.120)



U rastvor **2.119** (1 mmol) u DMF-u (5 ml), doda se Et₃N (3 mmol). Nakon toga se doda 2,3-dibromopropan (2 mmol) i smeša meša na sobnoj temperaturi pod atmosferom azota u toku 16h. Nakon toga smeša se razblaži vodom (15 mL) i ekstrahuje sa Et₂O (3×15 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu sa H₂O (2×30 mL), organska faza se suši iznad Na₂SO₄ i filtrira. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod **2.120** (86%) kao žuta, uljana supstanca.

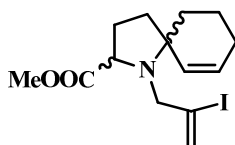
Rf=0,4 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5,96-5,44 (m, 4H) 4.04-3,95 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,57-3,29 (m, 3H), 2,20-1,55 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 175,3, 134,6, 132,3, 130,2, 129,6, 125,5, 113,8, 65,2, 63,9, 63,1, 58,8, 51,5, 38,4, 36,8, 34,3, 31,9, 29,7, 27,8, 25,1, 24,8, 21,5.

m/z = 315 (M^+), 254, 234, 206, 119.

Metil 1-(2-jodoalil)-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-2-karboksilat (2.121)



U rastvor **2.119** (1 mmol) u DMF-u (5 ml), doda se K_2CO_3 (3 mmol). Nakon toga se doda 2-brom-3-jodpropan (1,3 mmol) i smeša meša na sobnoj temperaturi pod atmosferom azota u toku 16h. Nakon toga smeša se razblaži vodom (15 mL) i ekstrahuje sa Et_2O (3×15 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu sa H_2O (2×30 mL), organska faza se suši iznad Na_2SO_4 i filtrira. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO_2 , petroletar/ Et_2O) pri čemu se dobija proizvod **2.121** (46%) kao žuta, uljana supstanca.

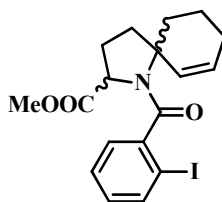
Rf =0,6 (SiO_2 , 1:1 v/v petroletar/ Et_2O).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6,33-5,73 (m, 4H) 4.04-3,95 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,42-3,29 (m, 1H), 2,20-1,56 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 175,3, 134,6, 134,1, 131,9, 130,2, 129,7, 126,7 116,4, 65,3, 64,6, 63,2, 56,7, 55,2, 51,5, 49,2, 40,1, 38,5, 36,7, 35,7, 34,5, 32,1, 29,7, 27,7, 25,1, 24,8, 21,5.

m/z = 361 (M^+), 302, 234, 206, 119, 91.

Metil 1-(2-iodobenzoil)-1-azaspiro[4.5]dec-6-ene-2-karboksilat (2.122)



U rastvor **2.119** (1 mmol) u DMF-u (5 ml), doda se Et₃N (3 mmol). Nakon toga se doda *o*-jodbenzoilhlorid (1,3 mmol) i smeša meša na sobnoj temperaturi pod atmosferom azota u toku 16h. Nakon toga smeša se razblaži vodom (15 mL) i ekstrahuje sa Et₂O (3×15 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu sa H₂O (2×30 mL), organska faza se suši iznad Na₂SO₄ i filtrira. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod **2.122** (90%) kao žuta, uljana supstanca.

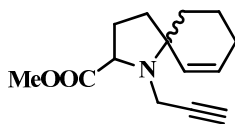
Rf=0,5 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79-7,75 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 5,97-5,81 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 3H), 2,30-1,62 (m, 8H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172,8, 168,1, 143,2, 138,9, 132,4, 131,7, 129,8, 128,6, 128,0, 127,6, 127,3, 92,1, 65,8, 62,9, 52,1, 36,7, 32,2, 29,2, 25,6, 21,3.

m/z = 425 (M⁺), 366, 319, 281, 231, 207.

Metil 1-(prop-2-in-1-il)-1-azaspiro[4.5]dec-6-ene-2-karboksilat (2.124)



U rastvor **2.119** (1 mmol) u DMF-u (5 ml), doda se Et₃N (3 mmol). Nakon toga se doda propargil-bromid (1,3 mmol) i smeša meša na sobnoj temperaturi pod atmosferom azota u toku 16h. Nakon toga smeša se razblaži vodom (15 mL) i ekstrahuje sa Et₂O (3×15 mL). Kombinovani etarski ekstrakti se isperu sa H₂O (2×30 mL), organska faza se suši iznad

Na₂SO₄ i filtrira. Rastvarač se zatim ispari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti fleš hromatografijom (SiO₂, petroletar/Et₂O) pri čemu se dobija proizvod **2.124** (66%) kao žuta, uljana supstanca.

Rf=0,5 (SiO₂, 1:1 v/v petroletar/ Et₂O).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,71 (d, 1H, *J*=11,0 Hz), 5,49 (d, 1H, *J*=11,0 Hz), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,99-1,49 (m, 8H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175,1, 134,5, 131,4, 130,6, 129,7, 81,8, 72,5, 65,4, 62,8, 60,7, 51,8, 38,9, 36,7, 35,3, 28,4, 27,5, 27,0, 25,1, 24,9, 21,1.

4. ZAKLJUČAK

Osnovni cilj ove doktorske teze bio je ispitivanje reaktivnosti π -alilpaladijumovih intermedijera koji nastaju iz alena u reakcijama s heteroatomskim nukleofilima, kao što su karboksilatni, nitratni, cijanatni, fluoridni anjon ili urea. Ovaj pristup temelji se na poznatim reakcijama nukleofilne supstitucije koje uključuju π -alilpaladijumove vrste dobijene iz alena i aril- ili vinil-halogenida, pri čemu su pomenuti nukleofili manje istraživani u ovom tipu reakcije.

Pod optimizovanim uslovima koji uključuju Pd(OAc)₂/PPh₃ kao katalitički sistem i DMSO kao rastvarač, aleni reaguju sa aril-jodidom u prisustvu AcONa pri čemu se dobijaju odgovarajući alilni acetati u dobrim prinosima. Reverzibilnost reakcije zahteva korišćenje dužeg reakcionog vremena (12 h) i povišenu temperaturu (85-90 °C), u cilju dobijanja termodinamički favorizovanog proizvoda.

U reakciji [(buta-2,3-dien-1-iloksi)metil]benzena **2.11** sa različitim jodidima **2.15a-g**, nastaje π -alil-Pd intermedijer koji sa natrijum-acetatom kao nukleofilom, daje smešu regioizomernih alilnih acetata **2.16** i **2.17** u dobrim prinosima. Glavni proizvod u svim slučajevima bilo je jedinjenje **2.16**, dobijeno vezivanjem nukleofila za sterno manje zaštićenu stranu intermedijera. Rezultati sugerišu da je odnos proizvoda kontrolisan i stereohemijskim svojstvima aril-jodida. Voluminozniji jodidi, kao što je naftil-jodid **2.15e** ili jodidi koji poseduju *orto*-supstituent, kao što je 1-jod-2-nitrobenzen **2.15f**, pokazali su veću regioselektivnosti od ostalih. Osim toga, na ishod reakcije utiču i elektronska svojstva supstituenata, a rezultati ukazuju da se bolji prinosi dobijaju sa jodidima koji sadrže elektron-donorske supstituente. Glavni proizvod **2.16** je u svim slučajevima dobijen kao smeša *Z*- i *E*-izomera koji se ne mogu razdvojiti. Iako je *E*-alken glavna komponenta u većini reakcija, značajan stepen selektivnosti nije uočen.

S obzirom da su navedeni rezultati jasno pokazivali uticaj sternih faktora na ishod reakcije, bilo je zanimljivo proučiti reaktivnost aminoalena kao što je **2.12**, gde je očekivan

veći sterni uticaj supstituenata vezanih za azot. Reakcijom alena **2.12** sa nekoliko aril-jodida dobijen je isključivo proizvod **2.20**, nukleofilnim napad na manje supstituisani kraj alena.

Nakon toga, istraživana je efekat heteroatoma direktno vezanog za alenski sistem, što dodaje i elektronski uticaj na odnos proizvoda. Alen **2.28** pod opisanim uslovima daje smešu regioizomernih acetata **2.30** i **2.31** u odnosu 1:2. Glavna komponenta, acetat **2.31**, dobijen je vezivanjem nukleofila za elektron deficitarniji ugljenikov atom, koji je vezan za heteroatom. Zanimljivo je uporediti rezultate dobijene sa alenima **2.12** i **2.29**, pri čemu se iz prvog alena dobija samo jedinjenje **2.20**, dok drugi daje smešu regioizomera **2.32** i **2.33**. Ovi rezultati su pokazali da su ovi procesi pod uticajem balansa između sternih i elektronskih osobina alena.

Istraživanje je dalje prošireno upotrebom vinil-jodida **2.36** umesto aril-jodida, čime je dobije dien **2.37** (2,5:1 smeša *E* i *Z* izomera), koji je pogodan supstrat za dalju transformaciju Diels-Alder-ovom reakcijom, što dovodi do dobijanja visoko supstituisanog cikličnog alilnog acetata **2.38**.

Mogućnost korištenja funkcionalizovanih karboksilnih nukleofila je posebno zanimljiva sa sintetskog aspekta, pa je ova ideja ukratko istražena upotrebom natrijumove soli 4-pentenske kiseline. Pod standardnim uslovima upotrebom alena **2.12**, ovaj nukleofil je manje efikasan od acetata dajući **2.39** kao jedini proizvod u prinosu od 33%, kao 1,7: 1 smešu *E*- i *Z*-izomera

Reakcijama ciklizacije dobijeni su ciklični acetati alilnog ili benzilnog tipa, pri čemu su oba prstena, pet- i šestočlani, dobijeni sa istom efikasnošću. Zanimljivi rezultati dobijeni su u reakciji **2.47** na sobnoj temperaturi. Očekivani proizvod izolovan je kao 1: 1 smeša regioizomernih proizvoda **2.48** i **2.49**, koji se mogu odvojiti. Može se zaključiti da se kinetički proizvod, sastavljen od oba regioizomera, na višoj temperaturi uravnotežava do stabilnijeg, termodinamičkog proizvoda.

Hidrolizom acetata kao što su **2.13** i **2.17b**, dobijeni su očekivani alilni alkoholi u dobrim prinosima. Odnos *Z/E* početnog supstrata **2.13** nije se menjao u toku hidrolize.

Ostali nukleofili kao što su nitratni, cijanatni, fluoridni anjon ili urea nisu bili reaktivni pod uslovima upotrebljavanjem za alilne acetate.

Prilikom pokušaja sinteze visokofunkcionalizovanih alena dobijeni su interesantna heterociklična jedinjenja. Bazna izomerizacija alkinske-grupe *N*-propargilovanog aminopiridina **2.56** rezultovala je formiranjem imidazo[1,2-*a*]piridina **2.57**. Reakcija je izvedena u THF-u korišćenjem malog viška baze, *t*BuOK, na sobnoj temperaturi, pri čemu je dobijen proizvod u prinosu od 70%, nakon nekoliko minuta. Analiza ¹H/¹³C NMR, kao i masenih spektara nedvosmisleno podržava pretpostavljenu strukturu jedinjenja **2.57**.

U cilju optimizacije uslova reakcije, urađena je kratka studija koja je uključivala promenu baze, rastvarača i temperature. Ovom studijom pokazano je da su početni uslovi optimalni, pa su oni bili upotrebljavani za dalja istraživanja procesa ciklizacije.

Supstrati za ciklizaciju dobijeni iz metil-derivata piridina na C(4) i C(5) daju imidazo[1,2-*a*]piridine u dobrim prinosima, dok supstrati koji poseduju metil-supstituent u neposrednoj blizini reaktivnog centra na C(3) i C(6) zahtevaju više temperature i duža vremena reakcije zbog sternih faktora. Varijacija supstituenata na C(5) nije značajno uticala na reakciju, osim u slučajevima gde su oni posedovali elektron akceptorska svojstva, kada su bile potrebne više temperature i duža vremena reakcije. Brom supstituisani piridin na C(3) ne daje očekivani proizvod, ni pri višim temperaturama i dužim reakcionim vremenima.

Nekoliko eksperimenata sprovedeno je kako bi se stekao bolji uvid u proces ciklizacije i rezultati su ukazivali na formiranje alenskog intermedijera preko alkin-alen izomerizacije katalizovane *t*BuOK. Nakon izomerizacije verovatno sledi ciklizacija koja uključuje nukleofilni napad piridina na alenski sistem i naknadno uklanjanje Boc-grupe.

Predložena kaskada podrazumeva da *N*-Boc funkcionalnost nije odlučujuća u ovom procesu, pa su ispitivane neke srodne *N*-zaštitne grupe. Kada je Boc-grupa zamenjena tozil-grupom, kao kod supstituenta **2.78a**, izolovan je samo polazni materijal, dok *N*-benzoiil derivat **2.78b** daje proizvod samo u tragovima. Za razliku od njih, *N*-acetil supstrat **2.78c** je efikasan kao i Boc derivat i daje proizvod nakon samo nekoliko minuta u prinosu od 68%.

Jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je i primena hemije π -alil-paladijumovih jedinjenja u cilju dobijanje nekih prirodnih proizvoda. Retrosintetska analiza dovela je do zaključka da se polihidroksilni pirolizidinski alkaloidi mogu dobiti iz derivata prolina sa alenskim ostatkom **2.89** preko paladijumom katalizovane intramolekulske ciklizacije.

Sintezom jedinjenja **2.97** u prinosu od 57%, pokazano je da se ova metodologija strateški može koristiti za sintezu ove klase alkaloida.

Dalje je proučavan sintetski potencijal upotrebe π -alil-paladijumovih intermedijera u intramolekulskim reakcijama sa azotovim nukleofilima, kao mogući pristup sintezi cilindricina C. Retrosintetska analiza pokazala je da bi se cilindricin C, triciklično jedinjenje sa antikancerogenim osobinama, moglo dobiti preko azaspiro intermedijera, ciklizacijom koja se bazira na Heck-ovoj ili radikalskim reakcijama. Azaspiro jedinjenje **2.118**, koje bi moglo da se koristi kao važan intermedijer u ovoj sintezi, dobijeno je iz cikličnog alilnog alkohola **2.117** u prinosu od 65%, ciklizacijom katalizovanom pomoću $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$.

5. CONCLUSION

The aim of this thesis was to explore the reactivity of π -allylpalladium intermediates generated from allenes in reactions with heteroatom nucleophiles, like carboxylate, nitrate, cyanate, fluoride anion or urea. This approach is based on well-established nucleophilic substitution reactions involving π -allyl palladium species obtained from allene and aryl or vinyl halide. The above mentioned nucleophiles were less explored in this type of reactions.

Under the optimised conditions employing Pd(OAc)₂/PPh₃ as the catalytic system and DMSO as the solvent, allenes react with aryl iodides in the presence of AcONa to afford the corresponding allyl acetates in moderate to good yields. The reaction reversibility prompted the use of a longer reaction time (12 h) and an elevated temperature (85–90 °C) in order to obtain the thermodynamically favoured product.

In reaction with various iodides **2.15a-g**, [(buta-2,3-dien-1-yloxy)methyl]benzene **2.11** formed π -allyl-palladium intermediates that reacted with acetate nucleophiles to afford the regioisomeric products **2.16** and **2.17** in moderate to good yields. The major product in all cases was compound **2.16**, obtained via nucleophilic substitution on the less sterically hindered side. The results suggested that the product composition was also controlled by the stereochemical properties of the aryl iodide. Thus, larger iodides, such as naphthyl iodide **2.15e**, or iodides possessing an *ortho* substituent, such as 1-iodo-2-nitrobenzene **2.15f**, showed a higher level of regioselectivity than other substrates. In addition, the electronic properties of these reactants were also influential and the results suggested better efficiency of the electron-rich than electron-poor aryl halides, which afforded the products in slightly lower yields. The major product, compound **2.16**, was in all cases obtained as inseparable mixture of *Z*- and *E*-isomers. Although the *E*-alkene was the main component in many reactions, a significant level of selectivity was not observed

Since the above results clearly showed the influence of the sterics on the reaction pathway, it was interesting to screen the related aminoallene **2.12**, which was expected to potentiate the steric effects due to the different substitution pattern of nitrogen compared to

oxygen. Indeed, allene **2.12** in reactions with several aryl iodides afforded exclusively product **2.20**, obtained via nucleophilic attack at the less-substituted terminus.

We next explored the effect of a heteroatom directly bound to the allenic moiety at the reactive site. This structural feature added electronic factors, in addition to steric ones, as important controlling components of the reaction pathway. Allene **2.28** under the described conditions afforded both regioisomeric acetates, **2.30** and **2.31** in 1:2 ratio. As the major component, compound **2.31** was obtained via nucleophilic attack on the heteroatom-substituted, more electron-deficient carbon atom. It is interesting to compare the results obtained with allene **2.12** and related allene **2.29**. While the former allene yielded product **2.20**, the latter afforded a mixture of both regioisomers **2.32** and **2.33**. These results showed that these processes were influenced by a fine balance between steric and electronic properties of the allene moiety.

The research was further expanded in an additional example using vinyl iodide **2.36** in place of the aryl iodide, yielding the diene product **2.37** as 2.5:1 mixture of *E* and *Z* isomers. The product was a suitable substrate for further elaboration via the Diels–Alder reaction affording highly substituted cyclic allyl acetate **2.38**.

The possibility to use functionalised carboxylic nucleophiles would be particularly interesting from a synthetic point of view. Therefore we briefly explored this idea using the sodium salt of pentenoic acid. Under standard conditions, employing allene **2.12**, this salt was less efficient than the acetate affording **2.39** as the sole product in 33% yield as 1.7:1 mixture of *E* and *Z* isomers.

Cyclisation processes were also incorporated into the reaction sequence affording the cyclic allyl- or benzyl-type products in moderate yields. Both rings, five and six-membered, were generated with equal efficiency. Interesting results were obtained in the reaction performed with **2.47** at room temperature. The expected product was isolated as a separable 1:1 mixture of two regioisomeric products **2.48** and **2.49**. This suggested, as expected, that the kinetic product, comprised of both regioisomers, at higher temperature equilibrated to the more stable product.

Hydrolysis of acetates, such as **2.13** and **2.17b**, afforded the expected alcohols in good yields. The *Z/E* ratio of the starting material **2.13** did not change during the hydrolyses.

Other nucleophilic species like nitrate, cyanate, fluoride anion or urea weren't reactive under employed conditions for allyl acetates.

Attempts to synthesize allene by the base promoted alkyne isomerization of *N*-propargylated aminopyridine **2.56** resulted in the formation of a imidazo[1,2-*a*]pyridine derivative **2.57**. The reaction was carried out in THF using a slight excess of *t*BuOK as a base, at room temperature to afford the product in 70% yield after just a few minutes. Analysis of ¹H/¹³C NMR and mass spectral data fully supported the structure of compound **2.57**.

Brief study of various reaction parameters in order to optimize the reaction conditions showed the superiority of the initially used reaction conditions, and they were employed for further investigation of the cyclization process.

Cyclization of methyl derived pyridines at C(4) or C(5) afforded imidazo[1,2-*a*]pyridines in good yields, but derivatives possessing a methyl substituent close to the reacting moieties, at C(3) or C(6) required higher temperatures and longer reaction times due to steric effects. Variation of substituents at C(5) did not influence the reaction significantly, unless they possessed electron withdrawing properties, in which cases higher reaction temperatures and longer reaction times were required. Bromine derived pyridine at C(3) did not afford the expected product even at a higher temperature and longer reaction time.

We also carried out several experiments in order to gain further insight into the cyclization process and results suggested intermediate formation of allene via the alkyne-allene isomerization promoted by *t*BuOK as the first step. The isomerization may be followed by the cyclization involving the allene/pyridine nitrogen moieties and subsequent removal of the Boc group.

The proposed cascade implies that the *N*-Boc functionality is not essential, and therefore some related *N*-protecting groups were explored. When the Boc group was replaced

by the tosyl substituent in **2.78a** the reaction resulted in the recovery of the starting material, while the *N*-benzoyl derivative **2.78b** produced only a trace amount of the product. Contrary to these, the *N*-acetyl substituent **2.78c** was as efficient as Boc in affording the product after just a few minutes in 68% yield.

One of the goals of this research was to apply a synthetic processes based on reactivity of π -allylpalladium intermediates in the synthesis of some natural products. Retrosynthetic analysis lead to the conclusion that polyhydroxylated pyrrolizidine alkaloids could be obtained from proline derivate with allenic moiety **2.89** via palladium catalysed intramolecular cyclisation. Intramolecular cyclisation of **2.96**, that afforded compound **2.97** in 57% yield, showed that this methodology can be used strategically for the synthesis of this class of alkaloids.

Further exploration of the applicative potential of π -allyl palladium intermediates in intramolecular reactions with nitrogen nucleophiles, led to retrosynthetic analyses of cylindricine C. The analysis showed that this tricyclic compound, with anticancer activity, could be synthesized via azaspiro intermediate by cyclisation based on Heck or radical reaction. The key intermediate, compound **2.118**, was obtained from the cyclic allylic alcohol **2.117** in 65% yield, by PdCl₂(CH₃CN)₂ catalyzed cyclization.

6. LITERATURA

- (1) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; 1982; pp. 799–938.
- (2) Poli, G.; Giambastiani, G.; Heumann, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959–5989.
- (3) Tsuji, J.; Mandai, T. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *451*, 15–21.
- (4) Kuhn, O.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 343–346.
- (5) Takeuchi, R.; Kashio, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 263–265.
- (6) Trost, B. M.; Fraisse, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059–1061.
- (7) Evans, P. A.; Nelson, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581–5582.
- (8) Trost, B. M.; Hachiya, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104–1105.
- (9) Trost, B. M.; Hung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7757–7759.
- (10) Pretot, R.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *34*, 323–325.
- (11) Mejjere, A. De; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, **2004**, Wiley.
- (12) Ansell, J.; Wills, M. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 259–268.
- (13) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 195–202.
- (14) Carfagna, S.; Mariani, L.; Musco, A.; Sallese, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3924–3927.
- (15) Aranyos, A.; Castan, A. M. *Organomet.* **1997**, *16*, 1058–1064.
- (16) Star, I.; Zajillek, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7229–7250.
- (17) Munoz, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3584–3594.
- (18) Trost, B. M.; Zhang, T.; Sieber, J. D. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427–440.
- (19) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *41*, 3215–3216.
- (20) Matsushita, A.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 158–160.

- (21) Trost, B. M.; Asakawa, N. *Synthesis (Stuttg)*. **1999**, 1491-1496.
- (22) Trost, B. M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054–6055.
- (23) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- (24) Helmchen, J.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203–214.
- (25) Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265–284.
- (26) Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493–4506.
- (27) G, H.; G, K.; P, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1845-1846.
- (28) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4089–4090.
- (29) You, S. L.; Zhu, X. Z.; Luo, Y. M.; Hou, X. L.; Dai, L. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7471–7472.
- (30) Trost, B. M.; Fandrick, D. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 59-72.
- (31) Philipova, I.; Stavrakov, G.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1253–1256.
- (32) Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5955–6008.
- (33) Frappa, I.; Kryczka, B.; Lhoste, P.; Porwanski, S.; Sinou, D. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 891.
- (34) Kim, H.; Lee, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4369-4371.
- (35) Audouze, K.; Nielsen, E. Ø.; Peters, D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3089–3104.
- (36) Uozumi, Y.; Tanahashi, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6826–6832.
- (37) Heiner, T.; Michalski, S.; Gerke, K. ; Kuchta, G.; Buback, M. *Synlett* **1995**, *4*, 55.
- (38) Stanton, S. A.; Felman, S. W.; Parkhurst, C. S.; Godleski, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1964–1969.
- (39) Trost, B. M.; Tenaglia, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2927–2930.
- (40) Fournier-Ngufack, C.; Lhoste, P.; Sinou, D. *J. Chem. Research* **1998**, 105-168.
- (41) Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1778–1781.
- (42) Hansen, E. C.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7151–7155.

- (43) Seth, K. K.; Lamed, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3474–3480.
- (44) Burke, S. D.; Jiang, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1953–1955.
- (45) Jiang, L.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3411–3414.
- (46) Lucas, B. S.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3915–3918.
- (47) Trost, B. M.; Tang, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3409–3411.
- (48) Trost, B. M.; Brown, B. S.; McEachern, E. J.; Kuhn, O. *Chemistry* **2003**, *9*, 4442–4451.
- (49) Kato, N.; Tomita, D.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6128–6130.
- (50) Larock, R.; Berrios-Pena, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *60*, 2615–2617.
- (51) Larock, R. C.; He, Y.; Leong, W. W.; Han, X.; Refvik, M. D.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2154–2160.
- (52) Inamoto, K.; Yamamoto, A.; Ohsawa, K.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2005**, *53*, 1502–1507.
- (53) Larock, R. C.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 482–483.
- (54) Walkup, R. D.; Guan, L.; Kim, Y. S.; Kim, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3805–3808.
- (55) Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Kulak, A. N. *Synlett* **1999**, 324–326.
- (56) Kang, S.; Yamaguchi, T.; Pyun, S.; Lee, Y.; Baik, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2127–2130.
- (57) Kang, S.; Ha, Y.; Yang, H. *J. Chem. Research* **2002**, 282–283.
- (58) Ma, S.; Zhao, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7943–7944.
- (59) Alcaide, B.; Almendros, P.; del Campo, T. M.; Rodríguez-Acebes, R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 749–758.
- (60) Jonasson, C.; Horva, A.; Ba, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9600–9609.
- (61) Xie, X.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5693–5695.
- (62) Okano, A.; Mizutani, T.; Oishi, S.; Tanaka, T.; Ohno, H.; Fujii, N. *Chem. Commun.* **2008**, 3534–3536.

- (63) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Ohata, M.; Tanaka, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1749–1753.
- (64) Tsuji, J.; Mandai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2589–2612.
- (65) Zhang, W.; Haight, A. R.; Hsu, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6575–6578.
- (66) Larock, R.; Berrios-Pena, N.; Narayanan, C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3447–3450.
- (67) Rozhkov, R. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6314–6320.
- (68) Deagostino, A.; Prandi, C.; Venturello, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3815–3817.
- (69) Backvall, J.; Vagberg, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5695–5699.
- (70) Satoh, T.; Ikeda, M.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4877–4879.
- (71) Goux, C.; Massacret, M.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Organometall.* **1995**, *14*, 4585–4593.
- (72) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4545–4554.
- (73) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2237–2252.
- (74) Chakravarty, M.; Swamy, K. C. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9128–9138.
- (75) Bi, H.P.; Liu, X.Y.; Gou, F.R.; Guo, L.N.; Duan, X.H.; Shu, X.Z.; Liang, Y. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 7068–7071.
- (76) Boi, T.; Deagostino, A.; Prandi, C.; Tabasso, S.; Toppino, A.; Venturello, P. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2020–2027.
- (77) Wang, Y.; Ready, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2308–2311.
- (78) Dondas, H. A.; Clique, B.; Cetinkaya, B.; Grigg, R.; Kilner, C.; Morris, J.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10652–10666.
- (79) Grigg, R.; Liu, A.; Shaw, D.; Suganthan, S.; Woodall, D. E.; Yoganathan, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7125–7128.
- (80) Takacs, J. M.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5193–5195.
- (81) Al-Masum, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3809–3810.
- (82) Ma, S.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6387–6389.
- (83) Ma, S.; Duan, D.; Shi, Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1419–1422.

- (84) Ma, S.; Duan, D.; Wang, Y. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 239–247.
- (85) Ma, S.; Shi, Z.; Wu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 193–195.
- (86) Ma, S.; Shi, Z. *Chem. Commun.* **2002**, 540–541.
- (87) Shin, C.; Oh, Y.; Cha, J. H.; Pae, A. N.; Choo, H.; Cho, Y. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2182–2190.
- (88) Trost, B. M.; Luengo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8239–8241.
- (89) Grigg, R.; Sridharan, V.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1139–1142.
- (90) Husinec, S.; Petkovic, M.; Savic, V.; Simic, M. *Synthesis (Stuttg.)* **2011**, *44*, 399–408.
- (91) Backvall, J.; Nordberg, R.; Nystrom, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1617–1620.
- (92) Backvall, J.; Nordberg, R.; Nystrom, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619–4631.
- (93) Backvall, E. *Acta. Chem. Scand* **1990**, *44*, 492–499.
- (94) Aranyos, A.; Backvall, J.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2523–2529.
- (95) Gogoll, Adolf, Backvall, J. *Chem. Commun.* **1987**, 1236–1238.
- (96) Backvall, J.; Hopkins, R. B.; Grennberg, H.; Mader, M. M.; Awasthi, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5160–5166.
- (97) Verboom, R. C.; Slagt, V. F.; Backvall, J.-E. *Chem. Commun.* **2005**, 1282–1284.
- (98) Purse, B. W.; Tran, L.H.; Piera, J.; Akermark, B.; Bäckvall, J.-E. *Chemistry* **2008**, *14*, 7500–7503.
- (99) Backvall, J.; Grennberg, H.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5808–5811.
- (100) Backvall, J.; Granberg, K. L.; Andersson, P. G.; Gatti, R.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5445–5451.
- (101) Backvall, J.; Andersson, P. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *48*, 6374–6381.
- (102) Backvall, J.; Andersson, P. G.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2274–2276.
- (103) Trost, B. M.; Tang, W.; Schulte, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4013–4015.
- (104) Trost, B. M.; Toste, F. D.; V, S. U.; June, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11262–11263.

- (105) Trost, B. M.; Tang, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2795–2797.
- (106) Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11616–11617.
- (107) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543–3544.
- (108) Trost, B. M.; Hembre, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 219–222.
- (109) Trost, B. M.; Patterson, D. E.; Hembre, E. J.; August, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10834–10835.
- (110) Trost, B.; Hondo, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1613–1616.
- (111) Trost, B.; Organ, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *16*, 10320–10321.
- (112) Pearson, A. J.; Lai, J. Y.; Pinkertonlb, A. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3882–3893.
- (113) Johnson, C. R.; Bis, S. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 615–623.
- (114) Yoshizaki, H.; Ba, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9339–9341.
- (115) Arthurs, C. L.; Morris, G. a.; Piacenti, M.; Pritchard, R. G.; Stratford, I. J.; Tatic, T.; Whitehead, R. C.; Williams, K. F.; Wind, N. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9049–9060.
- (116) Andersson, P. G.; Baekvall, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5349–5353.
- (117) Nilsson, Y. I. M.; Aranyos, A.; Andersson, P. G.; Bäckvall, J.E.; Parrain, J.L.; Ploteau, C.; Quintard, J.P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1825–1829.
- (118) Jonasson, C.; Rönn, M.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2122–2126.
- (119) Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067–3126.
- (120) Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 258–297.
- (121) Jeganmohan, M.; Cheng, C.H. *Chem. Commun.* **2008**, 3101–3117.
- (122) Lüssem, B. J.; Gais, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6066–6067.
- (123) Wang, L.; Liu, R.; Lv, C.; Ou, J.; Liu, F.; Liu, S.; Wang, M.; Zhong, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 173–177.
- (124) Kuilya, T. K.; Chatterjee, S.; Goswami, R. K. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2905–2918.
- (125) Ireland, R. E.; Willard, A. K.; Fomation, B. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *46*, 3975–3978.

- (126) Hasnaoui, G.; Lutje Spelberg, J. H.; de Vries, E.; Tang, L.; Hauer, B.; Janssen, D. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1685–1692.
- (127) Akhtar, M.; Barton, D. H. R.; Sammes, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 4601–4607.
- (128) Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3563–3572.
- (129) Vinogradova, E. V.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11132–11135.
- (130) Davis, M. C. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1100–1108.
- (131) Huestis, M. P.; Chan, L.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 1338–1341.
- (132) O'Hagan, D.; Rzepa, H. S. *Chem. Commun.* **1997**, 645–652.
- (133) Böhm, H.J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *Chembiochem* **2004**, *5*, 637–643.
- (134) Strambeanu, I. I.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12032–12037.
- (135) Chwalek, M.; Auzély, R.; Fort, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1680–1688.
- (136) Kuang, J.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763–1765.
- (137) Ross, K. *J. Assoc. Lab. Autom.* **2004**, *9*, 103–108.
- (138) Husinec, S.; Jadranin, M.; Markovic, R.; Petkovic, M.; Savic, V.; Todorovic, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*(31), 4066–4068.
- (139) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1976**, *77*, 313–348.
- (140) Jones, W. D.; Kuykendall, V. L. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2615–2622.
- (141) Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841–861.
- (142) Lee, Y.-J.; Woo, H. Y.; Kim, Y.; Hwang, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 3838–3840.
- (143) Barrios-Landeros, F.; Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8141–8154.
- (144) Tao, W.; Nesbitt, S.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 63–69.
- (145) Qiao, C.; Jeon, H.-B.; Sayre, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8038–8045.

- (146) Zhang, Z.; Shi, M. *European J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 2610–2614.
- (147) Ohno, H.; Toda, A.; Miwa, Y.; Taga, T.; Osawa, E.; Yamaoka, Y.; Fujii, N.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2992–2993.
- (148) Grigg, R.; Sridharan, V.; Xu, G.-L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 18, 1903–1904.
- (149) Sato, Y.; Takanashi, T.; Hoshiya, M.; Mori, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 688, 36–48.
- (150) Sharma, A. K.; Mazumdar, S. N.; Mahajan, M. P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5506–5509.
- (151) Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2214–2218.
- (152) Mora, G.; Piechaczyk, O.; Goff, X. F. Le; Floch, P. Le. *Organomet.* **2008**, 27, 2565–2569.
- (153) Garro-Helion, F.; Merzouk, A.; Guibb, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6109–6113.
- (154) Miquet, S.; Vanthuyne, N.; Brémond, P.; Audran, G. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 10632–10642.
- (155) Pasqua, A. E.; Ferrari, F. D.; Hamman, C.; Liu, Y.; Crawford, J. J.; Marquez, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6989–6997.
- (156) Nicoletti, D.; Gregorio, C.; Mouriño, A.; Maestro, M. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2010**, 121, 43–45.
- (157) Braddock, D. C.; Wildsmith, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3239–3242.
- (158) Overman, L. E.; Knoll, F. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4, 321–324.
- (159) Grieco, P. A.; Takigawa, T.; Bongers, S. L.; Tanaka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7588–7590.
- (160) Yu, J.; Gaunt, M. J.; Spencer, J. B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4627–4629.
- (161) Zawisza, A. M.; Bouquillon, S.; Muzart, J. *European J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 3901–3904.
- (162) Rossiter, B. E.; Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 464–465.
- (163) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5976–5978.
- (164) García-Alvarez, J.; García-Garrido, S. E.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Curr. Top. Catal.* **2012**, 10, 35–56.

- (165) Katcher, M. H.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17402–17404.
- (166) Tamaru, Y.; Hojo, M.; Higashimura, H.; Yoshida, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3994–4002.
- (167) Congreve, M.; Aharony, D.; Albert, J.; Callaghan, O.; Campbell, J.; Carr, R. A. E.; Chessari, G.; Cowan, S.; Edwards, P. D.; Frederickson, M.; McMenamin, R.; Murray, C. W.; Patel, S.; Wallis, N. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1124–1132.
- (168) Pavlovic, V.; Petkovic, M.; Popovic, S.; Savic, V. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 4249–4263.
- (169) Sucunza, D.; Samadi, A.; Chioua, M.; Silva, D. B.; Infantes, L.; Carreiras, M. C.; Soriano, E. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5043–5045.
- (170) Beaulieu, F.; Ouellet, C.; Ruediger, E. H.; Belema, M.; Qiu, Y.; Yang, X.; Banville, J.; Burke, J. R.; Gregor, K. R.; MacMaster, J. F.; Martel, A.; McIntyre, K. W.; Pattoli, M. A.; Zusi, F. C.; Vyas, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1233–1237.
- (171) Roma, G.; Di Braccio, M.; Grossi, G.; Piras, D.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Bertoni, S.; Barocelli, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 352–366.
- (172) Husinec, S.; Markovic, R.; Petkovic, M.; Nasufovic, V.; Savic, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2286–2289.
- (173) Venuti, M. C.; Stephenson, R. A.; Alvarez, R.; Bruno, J. J.; Strosberg, A. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2136–2145.
- (174) Adrio, J.; Carretero, J. C.; March, R. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023–5026.
- (175) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; pp. 103–106.
- (176) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163–3186.
- (177) Yu, J. Y.; Kuwano, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 973–976.
- (178) Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331–15342.
- (179) Luo, Y. R. *Handbook of bond dissociation energies in organic compounds*, **2003**, CRC Press.
- (180) Chaulet, C. *Synlett* **2010**, *10*, 1481–1484.
- (181) Goodacre, S. C.; Street, L. J.; Hallett, D. J.; Crawforth, J. M.; Kelly, S.; Owens, A. P.; Blackaby, W. P.; Lewis, R. T.; Stanley, J.; Smith, A. J.; Ferris, P.; Sohal, B.; Cook, S.

- M.; Pike, A.; Brown, N.; Wafford, K. A.; Marshall, G.; Castro, J. L.; Atack, J. R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 35–38.
- (182) Elkakmaoui, A.; Gueiffw, A.; Miiavet, J.; Blache, Y.; Chapat, J.; Ckavipnon, O.; Teulade, J.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Clercq, E. De. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1937–1940.
- (183) Lhassani, M.; Chavignon, O.; Chezal, J.; Teulade, J.; Chapat, J.; Snoeck, R.; Andrei, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 271–274.
- (184) Manna, K.; Agrawal, Y. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2688–2692.
- (185) Siriwardena, A. N. *British Medical Journal* **2012**, *345*, 1–13.
- (186) Vlainić, J.; Perićić, D. *Brain Res.* **2010**, *1310*, 181–188.
- (187) Byrnes, J. J.; Greenblatt, D. J.; Miller, L. G. *Brain Res. Bull.* **1992**, *29*, 905–908.
- (188) Starr, J. T.; Sciotti, R. J.; Hanna, D. L.; Huband, M. D.; Mullins, L. M.; Cai, H.; Gage, J. W.; Lockard, M.; Rauckhorst, M. R.; Owen, R. M.; Lall, M. S.; Tomilo, M.; Chen, H.; McCurdy, S. P.; Barbachyn, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5302–5306.
- (189) Abe, Y.; Kayakiri, H.; Satoh, S.; Inoue, T.; Sawada, Y.; Imai, K.; Inamura, N.; Asano, M.; Hatori, C.; Katayama, A.; Oku, T.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 564–578.
- (190) Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1–8.
- (191) Pan, Y. T.; Hori, H.; Saul, R.; Sanford, B. a; Molyneux, R. J.; Elbein, D. *Biochemistry J.* **1983**, *22*, 3975–3984.
- (192) Hayashi, K.; Kujime, E.; Katayama, H.; Sano, S.; Shiro, M.; Nagao, Y. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2009**, *57*, 1142–1146.
- (193) Joullié, M. M.; Lassen, K. M. *ARKIVOC*, **2010**, 189–250.
- (194) Schmitz, W. D.; Messerschmidt, N. B.; Romo, D. *J. Org. Chem* **1998**, *63*, 2058–2059.
- (195) Maleckis, A.; Jaunzeme, I.; Jirgensons, A. *European J. Org. Chem.* **2009**, 6407–6412.
- (196) Yu, C.M.; Kim, C.; Kweon, J.-H. *Chem. Commun.* **2004**, 2494–2495.
- (197) Mizuta, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2195–2199.
- (198) Rahaim, R. J.; Maleczka, R. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5087–5090.
- (199) Rahaim, R. J.; Maleczka, R. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 584–587.

- (200) Deutsch, C.; Lipshutz, B. H.; Krause, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5010–5012.
- (201) Swidorski, J. J.; Wang, J.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 777–780.
- (202) Lapointe, G.; Schenk, K.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4774–4777.
- (203) Yokoyama, H.; Otaya, K.; Yamaguchi, S.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5971–5974.
- (204) Hande, S. M.; Kawai, N.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 244–253.
- (205) Tietze, L. F.; Schirok, H.; Wöhrmann, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 510–508.
- (206) Bernardi, L.; López-Cantarero, J.; Niess, B.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5772–5778.
- (207) Stork, G.; Franklin, P. J. *Tetrahedron* **1992**, 275–284.
- (208) Martin, C. G.; Murphy, J. A.; Smith, C. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1833–1836.
- (209) Diaba, F.; Ricou, E.; Solé, D.; Teixidó, E.; Valls, N.; Bonjoch, J. *ARKIVOC* **2007**, 320–330.
- (210) Hayes, C. J.; Herbert, N. M. A.; Harrington-Frost, N. M.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 316–327.
- (211) Weinreb, S. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2531–2549.
- (212) Al-Hassan, M. I. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3027–3030.
- (213) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. *European J. Org. Chem.* **2004**, 3447–3458.
- (214) Farran, D.; Slawin, A. M. Z.; Kirsch, P.; O’Hagan, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7168–7171.
- (215) Li, H.-J.; Guillot, R.; Gandon, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8435–8449.
- (216) Nakamura, H.; Sugiishi, T.; Tanaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7230–7233.
- (217) Inamoto, K.; Yamamoto, A.; Ohsawa, K.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2005**, *53*, 1502–1507.
- (218) Luo, Y. M.; Wang, R. *Heterocycles* **1991**, *32*, 2365–2372.
- (219) Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2214–2218.

- (220) Fretwell, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7525–7539.
- (221) Grigg, R.; Sansano, M. J.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13441–13454.
- (222) Lin, M.-H.; Tsai, W.-S.; Lin, L.-Z.; Hung, S.-F.; Chuang, T.-H.; Su, Y.-J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8518–8523.
- (223) Grigg, R.; Sansano, M. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11803–11826.
- (224) Sucunza, D.; Samadi, A.; Chioua, M.; Silva, D. B.; Yunta, C.; Infantes, L.; Carmo Carreiras, M.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5043–5045.
- (225) Chioua, M.; Soriano, E.; Infantes, L.; Jimeno, M. L.; Marco-Contelles, J.; Samadi, A. *European J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 35–39.
- (226) Colombo, A.; Figuera, N. De; Ferna, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4319–4322.
- (227) Stavenuiter, J.; Hamzink, M.; van der Hulst, R.; Zomer, G.; Westra, G.; Kriek, E. *Heterocycles* **1987**, *26*, 2711–2716.
- (228) Church, R.; Trust, R.; Albright, J. D.; Powell, D. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3750–3758.
- (229) Billingsley, K.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358–3366.
- (230) Miller, W. H.; Seefeld, M. a; Newlander, K. a; Uzinskas, I. N.; Burgess, W. J.; Heerding, D. a; Yuan, C. C. K.; Head, M. S.; Payne, D. J.; Rittenhouse, S. F.; Moore, T. D.; Pearson, S. C.; Berry, V.; DeWolf, W. E.; Keller, P. M.; Polizzi, B. J.; Qiu, X.; Janson, C. a; Huffman, W. F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3246–3256.
- (231) Sutapa, R.; H. Plenio. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *6*, 1014–1022.
- (232) Fantasia, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 627–631.
- (233) Xu, X.; Weitzberg, M.; Keyes, R. F.; Li, Q.; Wang, R.; Wang, X.; Zhang, X.; Frevert, E. U.; Camp, H. S.; Beutel, B.; Sham, H. L.; Gu, Y. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1803–1807.
- (234) Boutier, A.; Kammerer-Pentier, C.; Krause, N.; Prestat, G.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3840–3844.
- (235) Widiанти, T.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Abe, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1861–1868.
- (236) Yang, R.; Qi, L.; Liu, Y.; Ding, Y.; Kwek, M. S. Y.; Liu, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3777–3780.

- (237) Bhat, C.; Tilve, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6566–6568.
- (238) Higashino, M.; Ikeda, N.; Shinada, T.; Sakaguchi, K.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 422–425.
- (239) Jiang, C.; Zhang, Z.; Xu, H.; Sun, L.; Liu, L.; Wang, C. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, *24*, 208–214.
- (240) Mosley, C. a; Myers, S. J.; Murray, E. E.; Santangelo, R.; Tahirovic, Y.; Kurtkaya, N.; Mullasseril, P.; Yuan, H.; Lyuboslavsky, P.; Le, P.; Wilson, L. J.; Yepes, M.; Dingleline, R.; Traynelis, S. F.; Liotta, D. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6463–6480.
- (241) Kiriazis, A.; Rüffer, T.; Jäntti, S.; Lang, H.; Yli-Kauhaluoma, J. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 263–266.
- (242) Nun, P.; Pérez, V.; Calmès, M.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3773–3779.

7. BIOGRAFIJA

Miloš Petković je rođen u Beogradu, 4.12.1980. godine, gde je završio osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirao je 2005. godine na Hemijskom fakultetu u Beogradu (smer Organska hemija) sa prosečnom ocenom 8,50 na osnovnim i master studijama i ocenom 10 na diplomskom i master radu.

Od 2007. godine zaposlen je na Farmaceutskom fakultetu na Katedri za organsku hemiju.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Милош Р. Петковић

број индекса 25/2008

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Реакције алена и нуклеофила 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, 13.10.2014

М. Петковић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Милош Р. Петковић

Број индекса 25/2008

Студијски програм : докторске студије

Наслов рада **„Реакције алена и нуклеофила катализоване паладијумовим комплексима“**

Ментори: др Владимир Савић, редовни професор и др Марија Баранац-Стојановић, ванредни професор

Потписани/а Милош Петковић

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, 13.10.2014

Милош Петковић

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Реакције алена и нуклеофила 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, 13.10.2014.

М. Петковић

1. **Ауторство** - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство - некомерцијално – без прераде.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прераде.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство - делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.