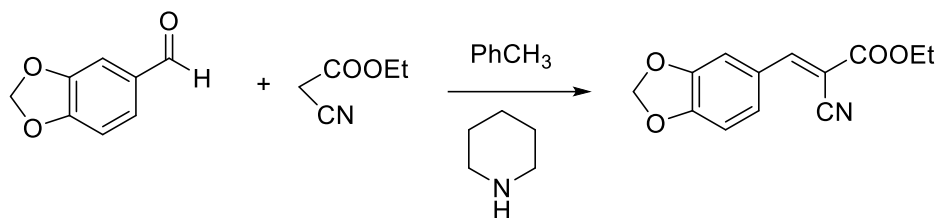
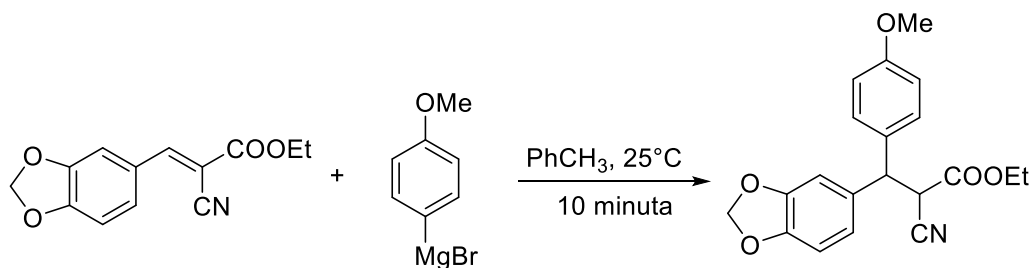


Etil(*E*)-3-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-2-cijanoakrilat**RM-AR-01**

1,50 g (10 mmol) piperonal
1,19 g (10,5 mmol) etil-cijanoacetat
50 mL (0,51 mmol) piperidin
50 mL toluene

Rastvoru piperonala u suvom toluene doda se etil-cijanoacetat i katalitička količina piperidina u atmosferi argona. Dobijena smesa zagreva se da refluktuje narednih 4,5 sata, a zatim se rastvarač upari pod sniženim pritiskom i ostatak prečisti kristalizacijom iz toplog etanola. Dobijeno je 3,7 g (84%) etil(*E*)-3-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-2-cijanoakrilata.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 6.08 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (s, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.10 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 163.0, 154.4, 152.4, 148.7, 129.8, 126.0, 116.0, 109.0, 108.9, 102.4, 99.9, 62.5, 14.3, 98. $\text{IR}_{\text{ATR}}(\text{cm}^{-1})$: 2988, 2906, 2218, 1724, 1619, 1583, 1503, 1499, 1451, 1282, 1239, 1035, 927

Etil(*E*)-3-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-2-cijano-3-(4-metoksifenil)propionate**RM-AR-2**

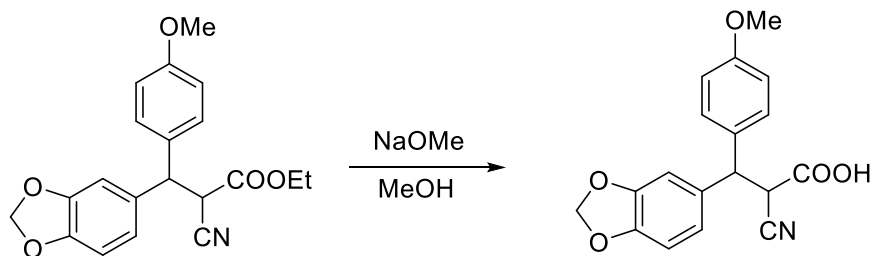
0.8 g (0.00326 M) etil(*E*)-3-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-2-cijanoakrilat
1.15 g (0.00545 M) 4-metoksifenilmagnezijum bromid
20 mL toluena

U rastvor etil(*E*)-3-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-2-cijanoakrilat i suvog toluene doda se na 25°C 4-metoksifenilmagnezijum bromid (3 M rastvor u etru). Reakciona smesa nastavi da se meša u toku 5 minuta, a zatim se doda 7,5 mL HCl (10% vodeni rastvor) i 30 mL etra. Eterski sloj se odvoji i ostatak ekstrahuje etrom, spojeni organski rastvor se suši MgSO₄ i rastvarač se upari. Dobijeni proizvod se prečišćava dry-flesh hromatografijom PE/EtOAc (8/2). Dobijeno je 1,04 g (91%) etil(*E*)-3-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-2-cijano-3-(4-metoksifenil)propionate.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 - 1.16 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.02 - 4.16 (m, 3H), 4.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.64-6.91 (m, 5H), 7.11-7.30 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 148.0, 147.1, 147.0, 140.3, 133.5, 132.9, 131.4, 130.8, 129.1, 128.7, 121.4, 120.8, 115.8, 114.2, 108.5, 101.2, 62.8, 55.2, 50.0, 49.9, 13.8. IR_{ATR}(cm⁻¹): 2988, 2931, 2218, 1720, 1619, 1579, 1535, 1416, 1342, 1231, 947

3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-cijano-3-(4-metoksifenil)propionska kiselina

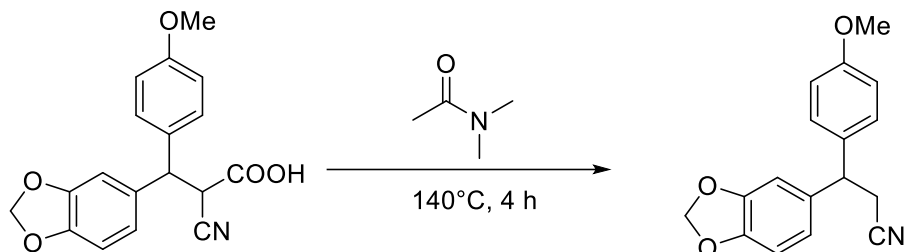
RM-AR-4



1,02 g (0,00288 M) 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-cyano-3-(4-metoksifenil)propionska kiselina
 50 mL CH₃OH
 10 mL vode
 1 mL 28% rastvor NaOMe u metanolu

Rastvoru etra u metanolu doda se voda, a odmah zatim i rastvor natrijum-metoksida. Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi u naredna 2 h, nakon čega se neutralize razblaženim rastvorom HCl. Rastvarač se upari i ostatak prečisti dry-flash hromatografijom PE/EtOAc (6/4). Dobijeno je 0,98 g (95%) 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-cijano-3-(4-metoksifenil)propionske kiseline.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 4.18 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.69-6.93 (m, 5H), 7.13-7.32 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 159.3, 146.9, 132.6, 131.9, 130.6, 129.9, 128.5, 128.0, 120.8, 120.1, 113.7, 107.8, 107.6, 100.6, 54.6, 49.0, 43.0. IR_{ATR}(cm⁻¹): 3340, 2960, 2218, 1680, 1619, 1589, 1515, 1436, 1282, 1239, 1035, 927

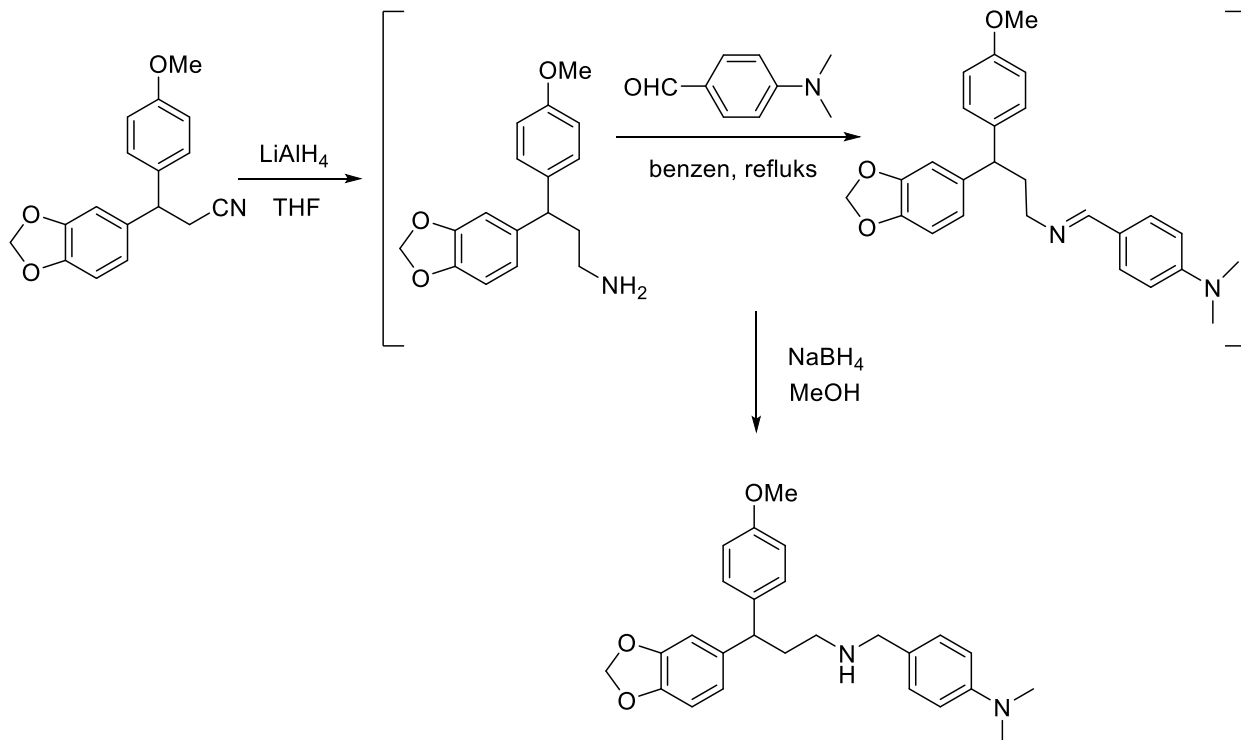
3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoksifenil)propannitril**RM-AR-3**

0,82 g (0,00251 M) 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-cijano-3-(4-metoksifenil)propionske kiseline.
9 mL dimetilacetoamina

Rastvor kiseline u dimetilacetoaminu meša se i zagreva na 140°C u naredna 4h, reakcija se prati TLC-om PE/EtOAc (6/4). Reakciona smesa se izlije u 15 mL vode i ekstrahuje sa 2 x 20 mL etra, spojeni organski slojevi se suše sa MgSO₄ i rastvarač se upari. Dobijeni proizvod se prečisti dry-flesh hromatografijom PE/EtOAc (7/3). Dobijeno je 0,56 g (79%) 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-metoksifenil)propannitrila.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.63-6.79 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 148.2, 146.9, 135.7, 133.5, 128.5, 120.7, 118.6, 114.4, 108.5, 108.1, 101.3, 55.4, 46.2, 24.7. IR_{ATR}(cm⁻¹): 2917, 2838, 2247, 1610, 1513, 1489, 1442, 1251, 1181, 1038, 934, 835, 810.

4-(((3-benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoksifenil)propil)amino)metil)-*N,N*-dimetilanilin**RM-AR-524 I RM-AR-6A**



250 mg (0,00018 M) 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoksifenil)propanitrila
 13,6 mg (0,00036 M) litijumaluminijum-hidrid
 3 mL THF-a
 161 mg (0,00107 M) 4-(dimetilamino)benzaldehyd
 1 mL MeOH
 29 mg NaBH₄

U suspenziju LiAlH₄ na 25°C doda se 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-metoksifenil) propan-nitrila i reakciona smesa miša se 1h i prati TLC-om (PE/EtOAc 7/3). U reakcionu smesu doda se četiri kapi zasićenog vodenog rastvora Na₂SO₄ i proizvod ekstrahuje metilen-hloridom organski rastvorse isira vodom suši i upari. Dobijeni viskozni ostatak (205 mg, 81%) rastvori se u 30 mL benzena i prenese u balon se Dean-Stark-ovim nastavkom i doda 161 mg (0,00107 M) 4-(dimetilamino)benzaldehyd. Reakciona smesa se zagreva uz mešanje narednih 3,5h na temperaturi ključanja, po završenoj reakciji rastvarač se ukloni uparavanjem i dobija se imin u obliku viskoznog ulja (158 mg, 53%). Dobijeni neprečišćeni imin se rastvori u MeOH i doda se 29 mg (0,00076 M) NaBH₄ i reakciona smesa nastavi da se mesa na 25°C narednih 1h, a zatim se izlije u 45 mL 20% vodenog rastvora NaOH i ekstrahuje etrom suši i upari. Dobijeni proizvod se prečisti dry-flesh-om PhH/MeOH (9/1), dobijeno je 114 mg (53%) 4-(((3-benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoksifenil)propil)amino)metil-*N,N*-dimetilanilina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.16 (dt, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.92 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.64 - 6.72 (m, 5H), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 150.0, 147.8, 145.9, 139.3, 137.1, 129.4, 128.7, 120.7, 114.0, 112.8, 108.3, 108.2, 100.9, 55.3, 53.2, 47.9, 47.3,

40.8, 35.7. IR_{ATR}(cm⁻¹): 2992, 2834, 2804, 1613, 1511, 1486, 1440, 1247, 1179, 1038, 936, 807, 807. HRMS(ESI) m/z calcd for C₂₆H₃₀N₂O₃ 419.2329 [M-H]⁺, found 419.2319.