

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET



Miloš D. Jovanović

Fotohemijski katalizovane ciklizacije i intramolekulske [2+2] cikloadicije alena

doktorska disertacija

Beograd, 2025.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF CHEMISTRY



Miloš D. Jovanović

**Photochemically catalyzed
cyclizations and intramolecular
[2+2] cycloadditions of allenes**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2025.

Mentori

dr Veselin Maslak, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu - Hemijski fakultet

dr Vladimir Savić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Članovi komisije

dr Zorana Ferjančić, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu - Hemijski fakultet

dr Bojan Vulović, docent
Univerzitet u Beogradu - Hemijski fakultet

dr Filip Vlahović, naučni saradnik
Univerzitet u Beogradu - Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju.

Datum odbrane:

IZVOD

FOTOHEMIJSKI KATALIZOVANE CIKLIZACIJE I INTRAMOLEKULSKE [2+2] CIKLOADICIJE ALENA

U okviru ove doktorske disertacije razvijene su nove sintetičke metodologije zasnovane na fotohemijski katalizovanim transformacijama alena. Istraživanje je podeljeno u dva dela.

U prvom delu razvijena je blaga metoda za aktivaciju C(sp²)-I i C(sp³)-I veza pri čemu nastali alkil/vinil/aril radikal ciklizuje na alenski fragment. U reakciji se koristi [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (1 mol%) kao fotokatalizator, DIPEA-u kao aditiv i plava svetlost (λ = 465 nm), pri čemu nastaju ciklizacioni proizvodi u prinosima od 23% do 78%. Mehanizam se odvija putem jednoelektronskog transfera (SET), gde se inicijalno redukuje C-I veza, nakon čega sledi intramolekulska adicija na alenski fragment. Reakcija je regioselektivna, i odvija se isključivo na proksimalnoj dvostrukoj vezi alena, i pokazuje visoku diastereoselektivnost (do 95:5 u korist trans-proizvoda) kod hiralnih supstrata. Kao proizvodi u reakciji nastaju, 3-vinil indoli i 3-vinil pirolidini. Metodologija je takođe uspešno primenjena i za formiranje šestočlanih prstenova.

U drugom delu doktorske disertacije razvijena je blaga metoda za intramolekulsku [2+2] cikloadiciju enalenilamida u prisustvu plave svetlosti (λ = 465 nm) uz upotrebu Ir(ppy)₃ kao fotokatalizatora. Reakcija otpočinje procesom transfera energije (EnT), kojim se selektivno aktivira dvostruka veza cimetamidnog fragmenta koja potom selektivno napada distalnu dvostruku vezu alena formirajući isključivo *trans*-biciklo[4.2.0]oktanske derivate. Reakcija se odvija pod blagim uslovima i predstavlja komplementaran pristup postojećim termičkim metodama, uz znatno bolje prinose. Ustanovljeno je da supstituenti na aromatičnom prstenu značajno utiču na prinos reakcije, pa tako supstrati sa elektron-donorskim grupama daju bolje prinose (60–88%) u poređenju sa supstratima sa elektron-privlačnim grupama (39–50%). Mehanizam reakcije dodatno je potkrepljen kompjuterskim modelovanjem i analizom ključnih intermedijernih stanja korišćenjem teorije funkcionala gustine (*DFT - Density functional theory*).

Ključne reči: fotohemija, aleni, radikalska ciklizacija, [2+2] cikloadicija, iridijum, diastereoselektivnost, jednoelektronski transfer, transfer energije.

Naučna oblast: Hemija

Uža naučna oblast: Organska hemija

ABSTRACT

PHOTOCHEMICALLY CATALYZED CYCLIZATIONS AND INTRAMOLECULAR [2+2] CYCLOADDITIONS OF ALLENES

Within this doctoral dissertation, novel synthetic methodologies based on photochemically catalyzed transformations of allenes have been developed. The research is divided into two parts.

In the first part, a mild method for the activation of C(sp²)-I and C(sp³)-I bonds was developed, leading to the formation of alkyl/vinyl/aryl radicals that cyclize onto the allene fragment. The reaction employs [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (1 mol%) as a photocatalyst, DIPEA as an additive, and blue light (λ = 465 nm), yielding cyclized products in 23% to 78% yields. The mechanism proceeds via a single electron transfer (SET) process, where the C-I bond is initially reduced, followed by intramolecular addition to the allene fragment. The reaction is regioselective, occurring exclusively at the proximal double bond of the allene, and exhibits high diastereoselectivity (up to 95:5 in favor of the *trans* product) for chiral substrates. The products formed include 3-vinyl indoles and 3-vinyl pyrrolidines. The methodology was also successfully applied to the formation of six-membered rings.

In the second part of the dissertation, a mild method for the intramolecular [2+2] cycloaddition of enallenylamides was developed under blue light irradiation (λ = 465 nm) using Ir(ppy)₃ as a photocatalyst. The reaction starts with an energy transfer (EnT) process where the double bond of the cinnamamide fragment is selectively activated. The formed intermediate then attacks the distal double bond of the allene, exclusively forming *trans*-bicyclo[4.2.0]octane derivatives. The reaction proceeds under mild conditions and represents a complementary approach to existing thermal methods, with significantly improved yields. It was found that substituents on the aromatic ring significantly influence the reaction yields, with substrates bearing electron-donating groups affording higher yields (60–88%) compared to those with electron-withdrawing groups (39–50%). The reaction mechanism was further supported by computational modeling and analysis of key intermediate states using density functional theory (DFT).

Keywords: photochemistry, allenes, radical cyclization, [2+2] cycloaddition, iridium, diastereoselectivity, single-electron transfer, energy transfer.

Scientific field: Chemistry

Scientific discipline: Organic Chemistry

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Opšti deo.....	2
2.1. Struktura alena i njihova reaktivnost u slobodno-radikalnim reakcijama	2
2.2. Aleni u ciklizacionim reakcijama.....	3
2.3. Fotohemijski pristup u slobodno-radikalnim reakcijama.....	7
2.4. Funkcionalizacija alena SET procesima	11
2.4.1. Ugljenični radikali	11
2.4.2. Hetero radikali	18
2.5. Fotohemijski katalizovane [2+2] cikloadicije	23
2.5.1. Fotohemijski katalizovane intramolekulske [2+2] cikloadicije alena	27
3. Naši Radovi.....	31
3.1 Uvod.....	31
3.2 Cilj naučnog istraživanja.....	31
3.3 Fotohemijski katalizovane ciklizacije alena	32
3.3.1 Optimizacija reakcije ciklizacije	33
3.3.2 Ispitivanje dometa i ograničenja reakcije ciklizacije na aril-jodoalenima.....	39
3.3.3 Ispitivanje dometa i ograničenja reakcije na alkil-jodoalenima	42
3.3.4 Stereohemija procesa ciklizacije	47
3.3.5. Ispitivanje reakcije ciklizacije na kraćim alenskim derivatima	48
3.3.6 Mehanizam fotohemijski katalizovane ciklizacije aril i alkil-jodoalena.....	49
3.3.7. Funkcionalizacija proizvoda ciklizacije	51
3.4. Fotohemijski katalizovane [2+2] cikloadicije alena.....	52
3.4.1 Sinteza model sistema enalenilamida	54
3.4.2 Optimizacija fotohemijski katalizovane [2+2] cikloadicije	55
3.4.3 Sinteza derivata enalenilamida i ispitivanje dometa i ograničenja reakcije	58
3.4.4 Mehanizam i stereohemija cikloadicije enalenilamida	70
4. Eksperimentalni deo.....	76
4.1. Sintetičke procedure	77

4.1.1. Sinteza model sistema arildiazonijum soli (2-(aliloksi)benzendiazonijum-tetrafluoroborata (66)).....	77
4.1.2. Sinteza jodoalenskih supstrata	78
4.1.3. Sinteza i spektralni podaci jodoalenskih supstrata	82
4.1.4 Transformacije jedinjenja 69	98
4.1.5 Sinteza enalenilamidskih prekursora	100
4.1.6 Sinteza enalenilamida i njihovi spektralni podaci	102
4.1.7. Fotohemijski katalizovana [2+2] cikloadicija alena i spektralni podaci proizvoda	113
4.2. Određivanje kristalne strukture jedinjenja 117d.....	121
4.3 Detalji kompjuterskih izračunavanja	122
4.3.1 Optimizovane geometrije svih hemijskih struktura.....	123
5. Zaključak.....	150
6. Literatura	151

Spisak Skraćenica

(S,S)-t-Bu-PyBox	2,6-Bis((S)-4-(<i>tert</i> -butil)-4,5-dihidrooksazol-2-il)pyridin
2-CzPN	4,5-Bis(karbazol-9-il)-1,2-dicijanobenzen
4-CzIPN	1,2,3,5-Tetrakis(karbazol-9-il)-4,6-dicijanobenzene, 2,4,5,6-Tetrakis(9H-karbazol-9-il) izoftalonitril
Ac ₂ O	Acetanhidrid
ACN	Acetonitril
AcOH	Sirćetna kiselina
Bn	Benzil
Boc	<i>tert</i> -Butoksikarbonil
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butil dikarbonat
COSY	Homonuklearna H; H-korelisana 2D NMR spektroskopija (eng. <i>Correlated spectroscopy</i>)
d	Dublet
d.e	Dijastereoizomerni višak
d.r.	Odnos dijastereoizomera
DCM	Dihlormetan
dd	Dublet dubleta
DEPT	Poboljšanje prenosa polarizacije bez distorzije
DFT	Teorija funkcionala gustine (eng. <i>Density Functional Theory</i>)
DIPA	N,N-Diizopropilamin
DIPEA	N,N-Diizopropiletilamin
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMF	N,N-Dimetil-formamid
DMSO	Dimetil-sulfoksid
dq	Dublet kvarteta
dt	Dublet tripleta
e.e.	Enantiomerni višak
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
ekv	Ekvivalent
EnT	Transfer energije
Et	Etil
Et ₃ N	Trietilamin
HOMO	Najviša popunjena molekulska orbitala (eng. <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
HRMS	Maseni spektar visokog razlaganja
HSQC	Heteronuklearna korelacija preko jednostrukih kvantnih prelaza (eng. <i>Heteronuclear single quantum coherence</i>)
Hz	Herc
iPr	Izopropil
i-PrOAc	Izopropil-acetat
IR	Infracrvena spektroskopija
Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆	[4,4'-Bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridin-N1,N1']bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil-N]fenil-C]Iridijum(III)

Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	heksafluorofosfat [4,4'-Bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridin-N1,N1']bis[2-(2-piridinil-N)fenil-C]iridijum(III) heksafluorofosfat
Ir(ppy) ₃	Tris(2-fenilpiridin)iridijum(III)
ISC	Međusistematsko ukrštanje (eng. Intersystem crossing)
J	Konstanta kuplovanja
LED	LED diode
LUMO	Najniža nepopunjena molekulska orbitala (eng. <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
m	Multiplet
mCPBA	meta-Hloroperoksibenzojeva kiselina
M	Metal
MeOD	Deuterometanol
MLCT	Transfer elektrona sa metala na ligand (eng. <i>metal-to-ligand charge transfer</i> (MLCT))
n-hex	n-Heksil
NMP	N-Metilpirolidon
NMR	Nuklearna magnetna rezonanca
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzilidenaceton)dipaladijum(0)
Ph	Fenil
PPh ₃	Trifenilfosfin
q	Kvartet
Rf	Faktor zadržavanja u hromatografiji (eng. <i>Retention factor</i>)
ROESY	Spektroskopija rotirajućeg Overhauserovog efekta (eng. <i>Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
Ru(bpy) ₃ (BF ₄) ₂	Tris(2,2'-bipiridil)rutenijum(II) tetrafluoroborat
Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	Tris(2,2'-bipiridil)rutenijum(II) heksafluorofosfat
Ru(bpy) ₃ Cl ₂	Tris(2,2'-bipiridil)rutenijum(II) hlorid
Ru(Phen) ₃]Cl ₂	Dihlorotris(1,10-fenantrolin)rutenijum(II) hlorid
s	Singlet
s.t.	Sobna temperatura
Sc(OTf) ₃	Skandijum(III) trifluorometansulfonat
SET	Jednoelektronski transfer (eng. <i>Single Electron Transfer</i>)
t	Triplet
T.t.	Tačka topljenja
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oksil
THF	Tetrahidrofuran
TLC	Tankoslojna hromatografija
TMS	Tetrametilsilan
Tos	Tozil
UV	Ultraljubičasto svetlo
W	Vat

1. Uvod

Početak 21. veka doneo je značajan napredak u oblasti fotokatalize. S povećanim akcentom na održive i ekološki prihvatljive metodologije, fotokataliza vidljivom svetlošću doživela je veliku ekspanziju istraživačkih poduhvata, što je primetno u broju objavljenih radova iz ove oblasti (Slika 1). Eksponencijalni porast interesovanja za oblast fotohemije počinje posle 2008-e godine a za to su najviše zaslužne istraživačke grupe Stephenson-a, MacMillan-a, Yoon-a i König-a.¹⁻⁷



Slika 1: Broj objavljenih radova po godini koji kao ključnu reč sadrže "Photocatalysis" - izvor SciFinder, mart 2024.

Fotokatalitički procesi zasnivaju se na upotrebi svetlosne energije i fotosenzitivnih katalizatora (najčešće kompleksi iridijuma i rutenijuma) čijim se pobuđivanjem iz odgovarajućeg supstrata može generisati reaktivni intermedijer u vidu radikala.⁸ Osim klasičnih slobodno-radikalskih adicija fotohemijski pristup može se iskoristiti i u reakcijama cikloadicije. U ovom slučaju kao glavni intermedijer nastaje diradikal.^{9,10}

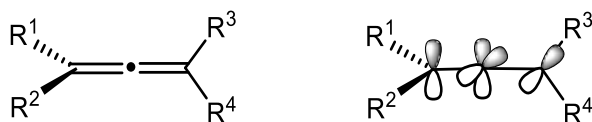
Slobodno-radikaliski procesi na alenima su ispitivani duže od 50 godina ali još uvek postoje nerešeni problemi po pitanju regioselektivnosti i stereoselektivnosti što otežava njihovu širu upotrebu u sintezi. Osim toga klasični slobodno-radikaliski pristupi često zahtevaju upotrebu stehiometrijskih količina toksičnih reagenasa i visoke temperature, pa je razvoj novih blagih i selektivnih metoda za radikalisku funkcionalizaciju alena od velikog značaja.¹¹ U poređenju sa klasičnim slobodno-radikaliskim metodama fotokatalitičke reakcije se često odvijaju pod blagim reakcionim uslovima, koriste manje toksične reagense i to u katalitičkoj količini.²

Zbog sve veće potrebe razvoja ekološki prihvatljivih sintetičkih metodologija, kao i činjenice da se fotokatalitičke reakcije često vrše pod blagim uslovima, interesovanje za primenu fotohemijskih metoda je u velikom porastu. U ovom kontekstu aleni su nedovoljno ispitivani, pa je odgovor na nedostatke tradicionalnih metoda moguće potražiti upravo u fotokatalizi.¹²

2. Opšti deo

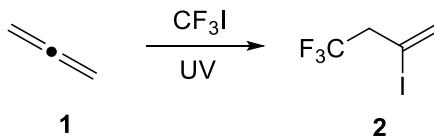
2.1. Struktura alena i njihova reaktivnost u slobodno-radikalnim reakcijama

Aleni se prvi put pojavljuju u organskoj hemiji 1887. godine kada su Burton i Pechmann sintetisali penta-2,3-dien-dikiselinu.¹³ Godinama su smatrani raritetom i ne preterano korisnim molekulima, ali se sredinom dvadesetog veka menja slika o njima zahvaljujući velikom broju radova koji su pokazali njihov raznoliki sintetički potencijal.¹⁴ Danas su aleni izuzetno važni supstrati u mnogim sintetskim procesima, a nalaze se i kao gradivne komponente u mnogim prirodnim proizvodima.^{15,16} Primenljivost alena proističe iz njihove jedinstvene strukture. Naime aleni su kumulovani dieni. Sastoje se od dve π -veze direktno povezane centralnim sp -hibridizovanim ugljenikovim atomom. U stereohemijskom smislu struktura alena podseća na četvorokraki propeler, gde su π -veze postavljene normalno jedna na drugu. Ovakav raspored π -veza čini alene aksijalno hiralnim jedinjenjima.



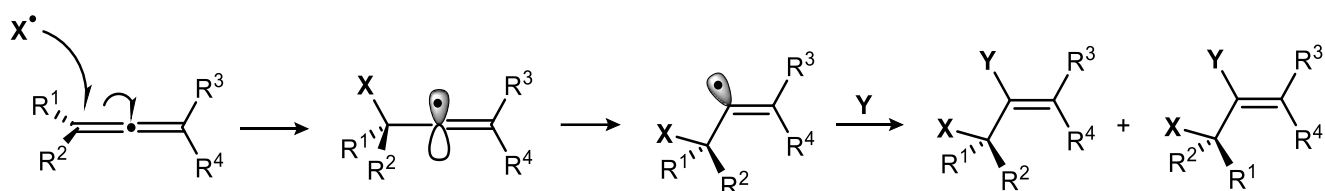
Slika 2. Struktura alena.

Navedene strukturne karakteristike su glavni razlog jedinstvenoj reaktivnosti alena u poređenju s alkenima i alkinima, što ih čini interesantnim u kontekstu primene njihovih hemijskih osobina u različitim sintetskim strategijama. Kroz dugu istoriju alena dokumentovan je obiman repertoar reakcija, uključujući transformacije posredovane organometalnim reagensima, reakcije cikloadicije i naročito veliki broj slobodno-radikalskih reakcija.^{15,17-24} Začetak istraživanja slobodno-radikalskih reakcija na alenima bio je Haszeldine-ov rad o adiciji trifluorometil-radikala na propadien iz 1954-te godine (Shema 1).²⁵ Kada se ova dva jedinjenja pomešaju uz ozračivanje UV svetlom nastaje trifluorometil-radikal koji se adira na terminalni ugljenikov atom propadiena. Kao finalni proizvod dobijen je 4,4,4-trifluoro-2-jodobut-1-en.



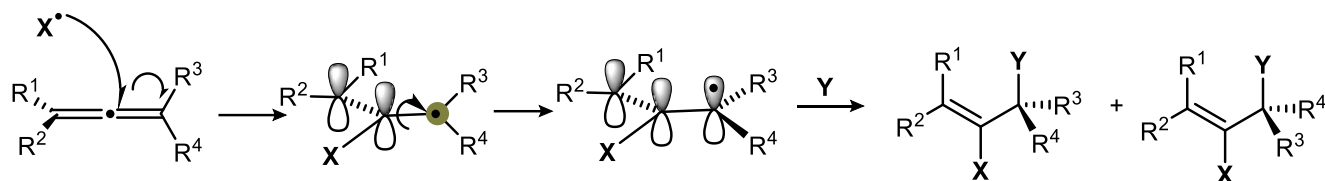
Shema 1. Haszeldine-ova radikalna funkcionalizacija alena

Usled njihove jedinstvene strukture postoje tri potencijalna mesta napada radikala na alene: terminalni ugljenici (C1 ili C3) i centralni ugljenikov atom (C2).²⁶ Glavni intermedijeri koji nastaju u ovom procesu su vinil odnosno alil-radikali. U slučaju napada na jedan od terminalnih ugljenikovih atoma inicijalno nastaje planarni vinil-radikal koji brzo izomerizuje u termodinamički stabilniji radikal piramidalne geometrije (Shema 2). Dobijeni radikali mogu zauzimati *E* ili *Z* konfiguraciju što prevashodno zavisi od veličine supstituenata.¹¹



Shema 2. Regiohemija radikalskog napada na alene - napad na C1/C3 (prilagođeno iz reference 11).

Napad radikala na centralni (C2) položaj alena dovodi do nastajanja alil-radikala π -konfiguracije (Shema 3). Ovaj radikal potom rotacijom oko σ -veze zauzima geometriju koja je pogodna za stabilizaciju rezonancijom. U ovom procesu mogu nastati alil-radikali različitih konfiguracija.²⁷

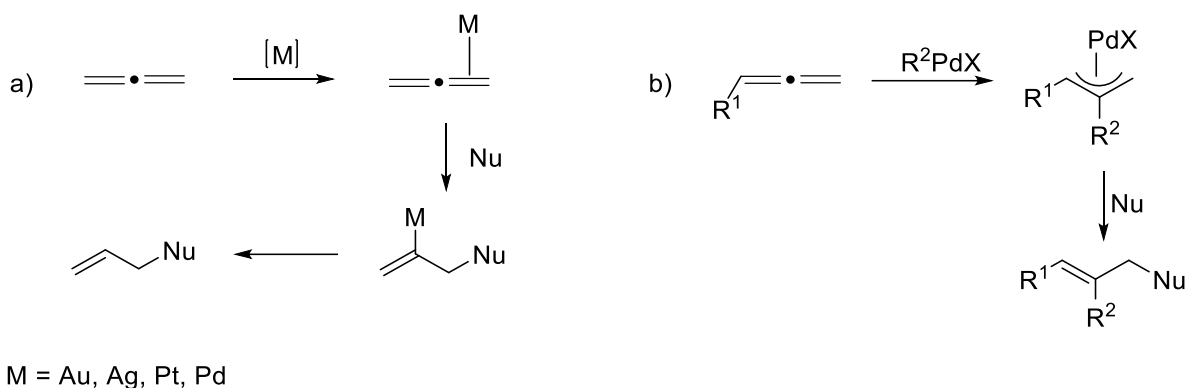


Shema 3. Regiohemija radikalskog napada na alene - napad na C2 (prilagođeno iz reference 11).

Regioselektivnost slobodno-radikalskih adicija na alene pretežno je uslovljena strukturom samog alena. Kod nesupstituisanog alena (propadiena) napad se vrši na terminalnim položajima (C1 ili C3) dok se kod supstituisanih alena napad uglavnom odvija na čvornom ugljenikovom atomu (C2) pri čemu nastaje alil-radikal. Ova razlika u regioselektivnosti procesa radikalске adicije na alene može se objasniti analizom stabilnosti formiranih slobodno-radikalskih intermedijera i pre svega je kontrolisana termodinamičkim faktorima.¹¹

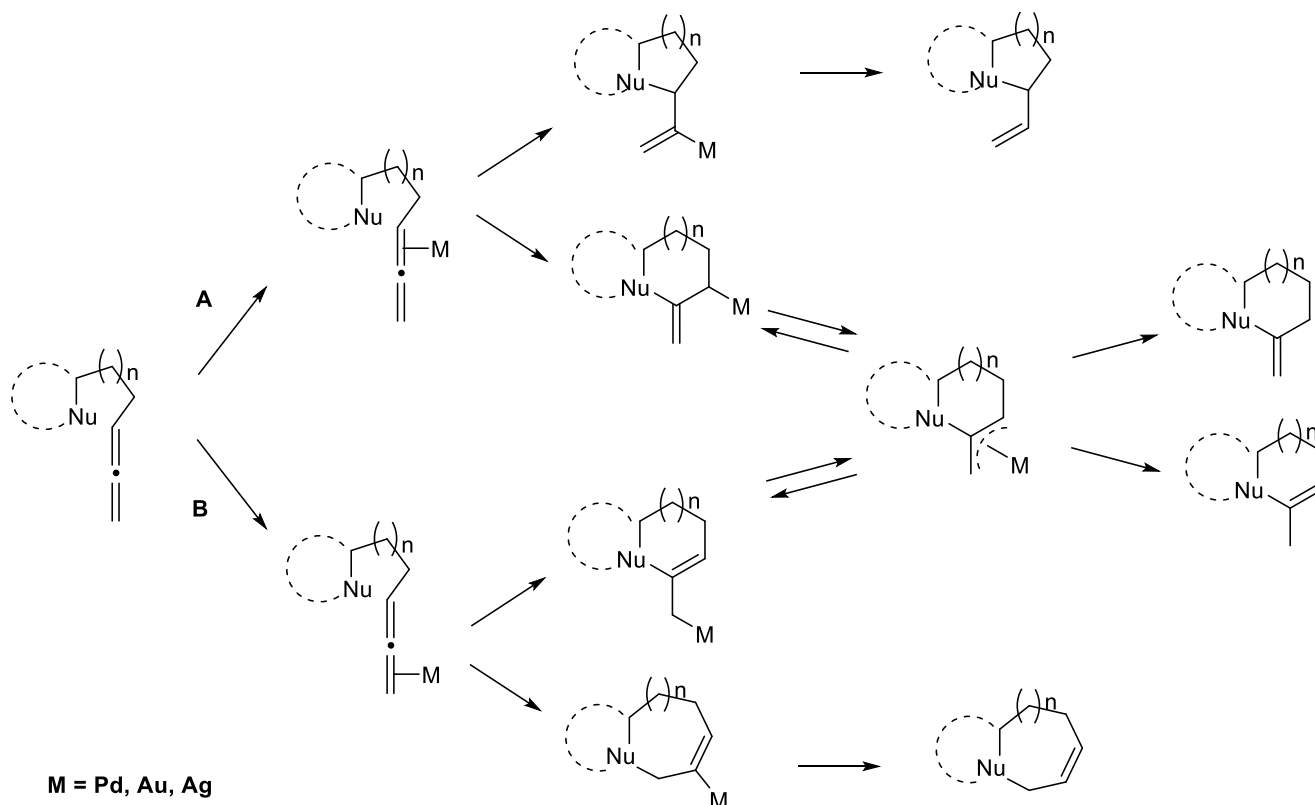
2.2. Aleni u ciklizacionim reakcijama

Aleni su od izuzetnog značaja za sintetičku organsku hemiju, naročito kada je reč o njihovoj ulozi u ciklizacionim procesima, gde zahvaljujući svojim jedinstvenim hemijskim svojstvima omogućavaju formiranje kompleksnih struktura u malom broju koraka. Ovi procesi mogu se odvijati na različite načine ali se gotovo svi odvijaju u prisustvu metalnih katalizatora.²¹⁻²³ Reakcije ovog tipa uobičajeno otpočinju aktivacijom jedne od dvostrukih veza alena metalnim katalizatorom, najčešće su to soli zlata (Au), srebra (Ag) i platine (Pt). U ovom procesu jedna od π -veza alena postaje elektrofilnija čime se olakšava adicija nukleofila na alenski fragment (Shema 4, primer a). Druga opcija jeste karbometalacija alena pri čemu nastaje reaktivni π -alil-paladijum intermedijer uz dodatno formiranje nove C-C veze.



Shema 4. Aktivacija alena prelaznim metalima.

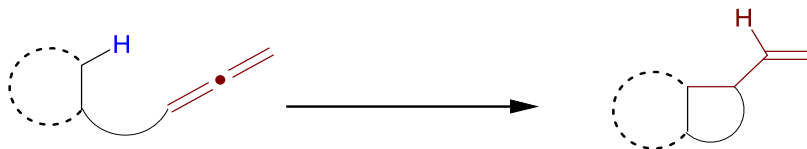
S obzirom da je reaktivnost alena raspoređena na tri C atoma u reakciji ciklizacije može nastati smesa proizvoda. Naime, u zavisnosti od metala koji se koristi može doći do aktivacije proksimalne odnosno distalne veze alena. Tako se paladijum preferencijalno koordiniše za elektron-bogatiju dvostruku vezu (Shema 5, reakcioni put A) dok srebro i zlato preferiraju sterno povoljniji položaj (Shema 5, reakcioni put B). Nakon koordinacije dvostruke veze, nukleofil ima dve opcije za napad pa tako može doći do *exo* ili *endo* ciklizacije što unosi još jedan stepen varijabilnosti u proces ciklizacije.



Shema 5. Regiohemija ciklizacije alena katalizovane prelaznim metalima.

Varijaciju ovih transformacija predstavljaju i reakcije hidroarilovanja ili hidroalkilovanja alena u kojima se C-H veza adira na alen uz nastajanje cikličnog proizvoda. Ove reakcije mogu se inicirati aktivacijom C-H veze prelaznim metalom i potom adicijom dobijenog intermedijera na alen

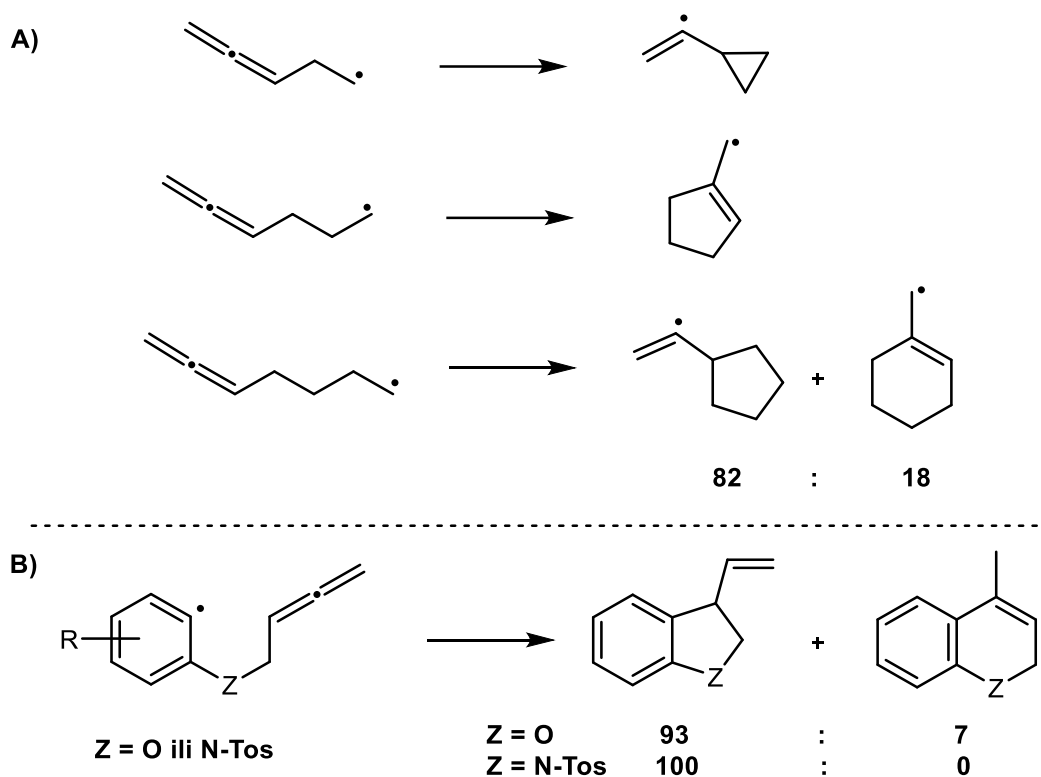
(Shema 6). Metali koji se obično koriste u ovakvim transformacijama uključuju zlato (Au), rodijum (Rh), platinu (Pt) i paladijum (Pd).²⁸⁻³⁶



Shema 6. Hidroarilovanje alena.

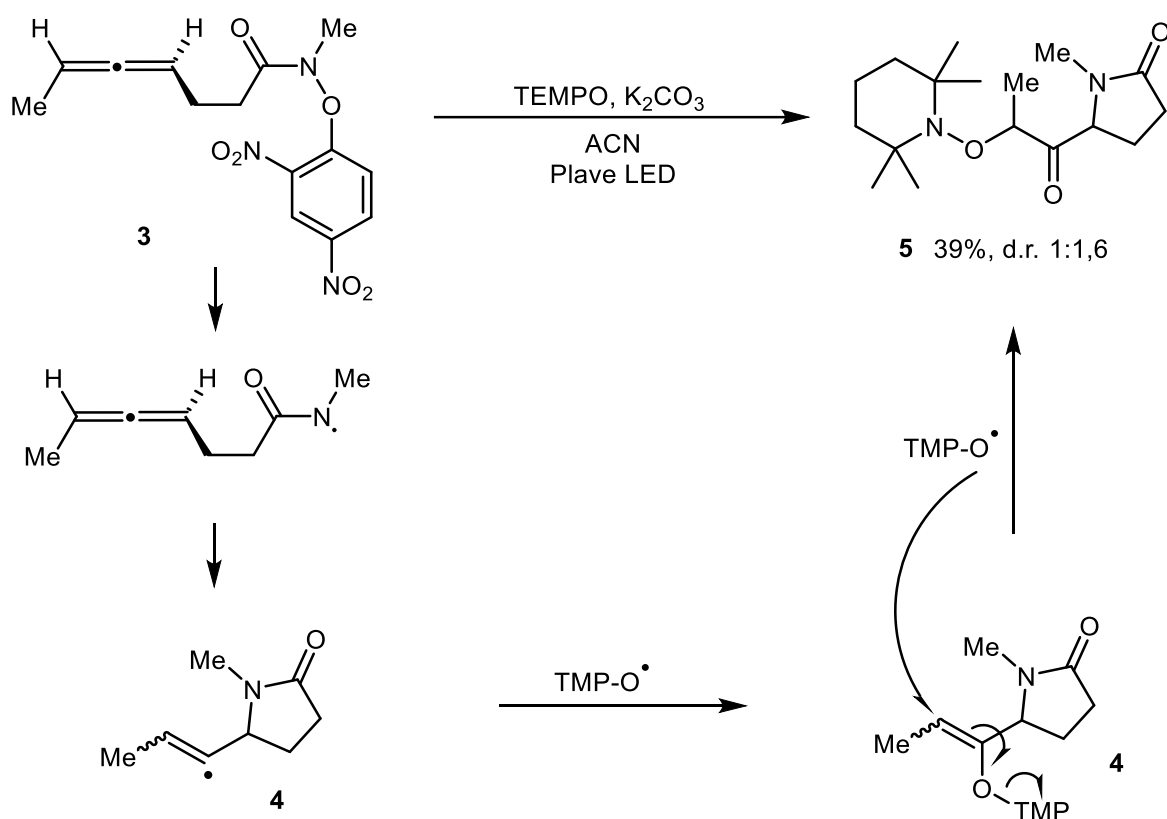
Umesto C-H veze moguće je u ciklizacionom procesu iskoristiti i vezu ugljenika sa halogenima ili drugim heteroatomima. Reakcije ovog tipa uglavnom se zasnivaju na slobodno-radikalnim procesima u kojima dolazi do homolitičkog raskidanja C-X veze.^{11,37,38}

Za razliku od alkena i alkina, čije su ciklizacije decenijama proučavane, a potom i elegantno uokvirene Baldwin-ovim pravilima, kod alena je teže pretpostaviti ishod ciklizacije.³⁹ Naime u slučaju alena postoje tri potencijalna mesta napada radikala i u zavisnosti od dužine ugljovodoničnog lanca potencijalno može nastati više proizvoda. Ove procese detaljno je ispitao Crandall na jednostavnim alenima, a deceniju kasnije Shi i saradnici su koristeći Marcus-ovu teoriju i kompjuterske proračune, dopunili ove rezultate. (Shema 7A).⁴⁰⁻⁴² U ciklizaciji alena mogu nastati vinil- ili alil-radikali. U slučaju 1,2-pentadienil radikala ciklizacija se odvija na proksimalnom C-atomu alena i nastaje isključivo vinil-radikal. Kod 1,2-heksadienil-radikala dolazi do ciklizacije sa središnjim C-atomom alena i nastaje alil-radikal. U slučaju 1,2-heptadienil-radikala ishod reakcije zavisi od pojedinačnih energija aktivacije, ali i termodinamičkih faktora. U proračunima koje su izveli Shi i saradnici pokazano je da je slobodna energija aktivacije za formiranje šestočlanog prstena neznatno veća od iste energije za formiranje petočlanog prstena (za 0,9 kcal/mol). Na osnovu ovih razlika u energijama bilo je moguće izračunati odnos ova dva proizvoda, i on iznosi 82:18 u korist petočlanog prstena. U procesu je teorijski moguće i nastajanje sedmočlanog prstena, međutim slobodna energija aktivacije za taj proces, značajno je veća (za 1,6 odnosno 2,6 kcal/mol) od istih vrednosti za formiranje petočlanog odnosno šestočlanog prstena tako da sedmočlani prsten ne nastaje. U slučaju analognih aromatičnih radikala dolazi pre svega do 5-*exo-trig* ciklizacije (Shema 7B).⁴³



Shema 7. Regiohemija radikalske ciklizacije na alenima.

Ove reakcije su u prošlosti zahtevale upotrebu stehiometrijskih količina toksičnih reagenasa poput trialkil-kalajhidrida ili samarijum-jodida. U periodu od 2008 do danas, razvijene su fotohemijske varijante ovih reakcija pa samim tim postoje i alternativne, blage opcije za aktivaciju C-X veze korišćenjem kompleksa iridijuma ili rutenijuma.² Osim toga jedna od glavnih prednosti ciklizacija alena je ta što se u reakcionom procesu zadržava funkcionalnost jedinjenja, što otvara mogućnost za značajno usložnjavanje strukture serijom kaskadnih procesa. Jedan skorašnji takav primer je trifunkcionalizacija alena **3** koju su izveli Schomaker i saradnici (Shema 8).⁴⁴ U reakciji se formira donor-akceptorski kompleks između aromatičnog fragmenta i neorganske soli. Plava svetlost potom promoviše raskidanje slabe N-O veze i formira se azotni radikal koji stupa u reakciju sa najbližom dvostrukom vezom alena dajući vinil-radikal (intermedijer **4**). Ovaj vinil-radikal potom može biti dodatno *in situ* funkcionalizovan reakcijom sa *TEMPO*-om dajući jedinjenje **5** u prinosu od 39%.



Shema 8. Schomaker-ova radikalna trifunkcionalizacija alena.

2.3. Fotohemijski pristup u slobodno-radikalnim reakcijama

Uprkos izuzetno velikom broju radova u oblasti slobodno-radikalnih reakcija na alenima, problemi regioselektivnosti i stereoselektivnosti još uvek predstavljaju značajan izazov. Sa napretkom u oblasti fotohemije otvorile su se nove mogućnosti za unapređenje slobodno-radikalnih procesa na alenima. U periodu od 2008 do danas, fotohemijske transformacije promovisane metalima su značajno uznapredovale. Ove reakcije najčešće su ispitivane na alkenim supstratima, a od nedavno se povećava i interesovanje za istraživanje fotohemijskih reakcija na alenima.^{1,12}

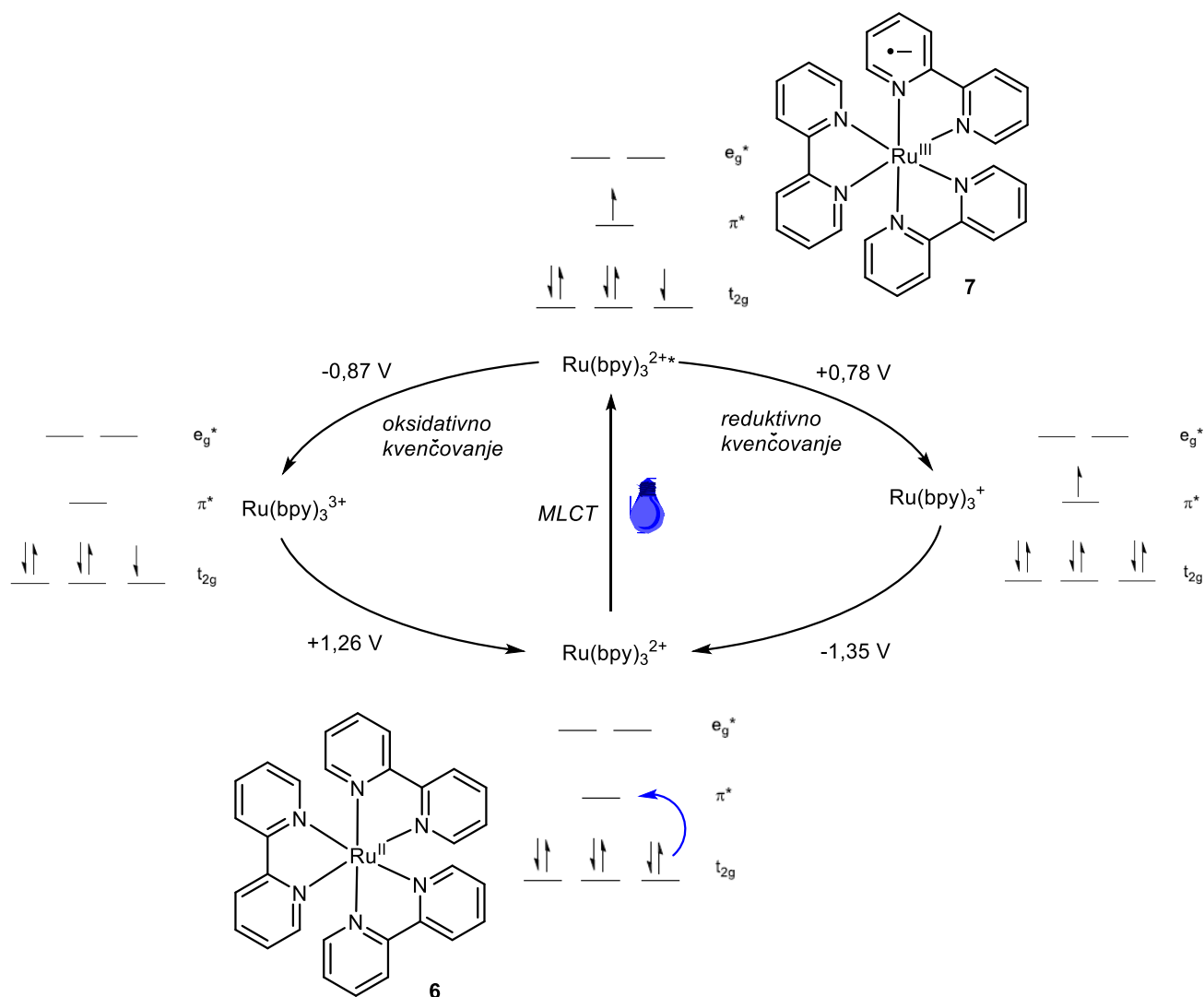
Fotohemijski procesi promovisani metalima podrazumevaju upotrebu svetlosne energije i fotosenzitivnih katalizatora, uglavnom kompleksa iridijuma i rutenijuma, za generisanje reaktivnih intermedijera iz odgovarajućih supstrata. Ovakve fotokatalitičke reakcije se najčešće rade pod blagim uslovima, pa su pogodne i za osetljive supstrate. U odnosu na tradicionalne metode, fotoredoks pristupom se izbegava upotreba toksičnih reagenasa i reakcije se izvode pod blagim uslovima što omogućava manipulaciju kompleksnim supstratima tj. funkcionalizaciju u finalnim fazama sinteze, što je od naročitog značaja u medicinskoj hemiji.^{45,46}

Kompleksi rutenijuma i iridijuma, kao i niz organskih boja (eozin Y, Rose Bengal, Metil Violet itd.) imaju sposobnost da svetlosnu energiju pretvaraju u hemijsku. Ovi metalni kompleksi su u osnovnom stanju slaba oksidujuća ili redukujuća sredstva koja nakon pobuđivanja vidljivom svetlošću dobijaju jake oksidacione odnosno redukcionne osobine.^{2,8,47}

Kada metalni kompleks **6** apsorbira foton, elektron iz *d* orbitale metala (*t*_{2g}) prelazi u *π** orbitalu liganda.⁴⁸ Ovaj prenos naelektrisanja sa metala na ligand (*MLCT*- *metal to ligand charge transfer*)

rezultuje nastajanjem kompleksa u čijem je centru Ru^{III} (jedinjenje **7**, Shema 9). Ovako pobuđeni kompleks može da posluži i kao jako redukciono i kao jako oksidaciono sredstvo u zavisnosti od supstrata sa kojim reaguje. Ukoliko se u reakcionoj smesi nalaze elektron-bogati aditivi (obično su to tercijarni amini) dolazi do tzv. reduktivnog gašenja (eng. *reductive quenching*) gde metal prima jedan elektron i redukuje se do Ru^{II} tj. $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$. U ovom stanju katalizator je veoma jako redukciono sredstvo i lako reaguje sa elektron-deficitarnim supstratom nakon čega se vraća u osnovno stanje.^{2,47}

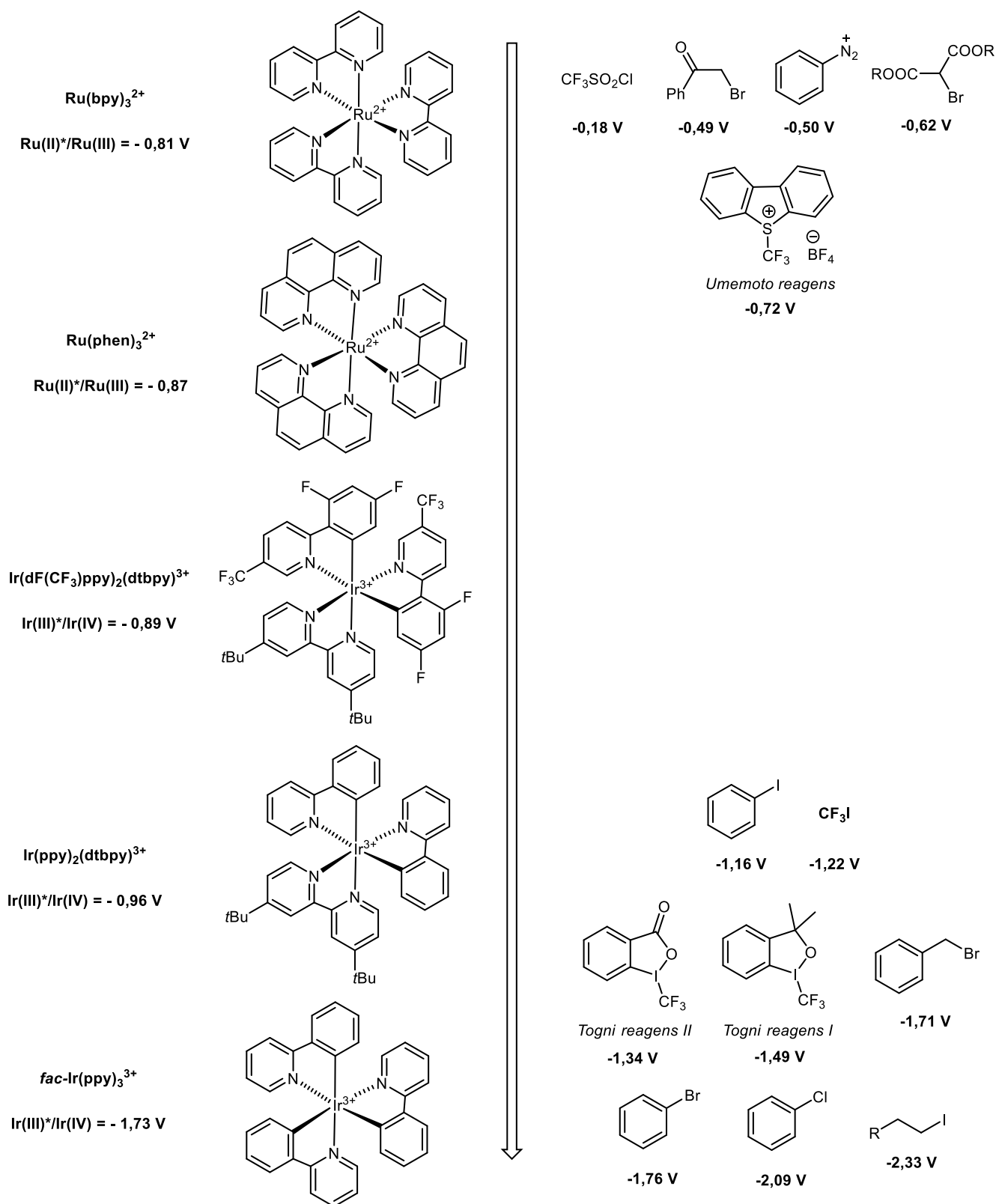
Ukoliko se u reakcionoj smesi nalazi elektron-deficitaran aditiv, dešava se oksidativno kvenčovanje u kome se uklanja elektron sa liganda. U ovom procesu nastaje $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ koji je izuzetno jako oksidaciono sredstvo. Prihvatanjem elektrona iz elektron-bogatog supstrata katalizator se vraća u osnovno stanje, a supstrat biva oksidovan.



Shema 9. Aktivacija $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ vidljivom svetlošću.

Sposobnost fotoredoks katalizatora da igraju ulogu jednoelektronskog transfer agensa veoma je korisna za generisanje radikala pod blagim uslovima. Fotokatalizatori koji se koriste u ovim procesima su najčešće pomenuti kompleksi rutenijuma i iridijuma.⁴⁹ U zavisnosti od tipa liganda u kompleksu, moguće je fino podesiti karakteristike katalizatora. Idealni katalizator ima

maksimum apsorpcije na talasnoj dužini koja se značajno razlikuje od talasne dužine apsorpcije reaktanata. Svi katalizatori prikazani na slici 3 imaju maksimum apsorpcije u vidljivom delu spektra za razliku od većine tipičnih organskih jedinjenja. Dodatno neophodno je da katalizatori imaju odgovarajući redoks potencijal koji čini SET (*eng. Single Electron Transfer*) proces energetski povoljnim. Kao izvori radikala mogu poslužiti aril-halogenidi, pre svega aril-jodidi, diazonijum soli, ali i bromo-malonati, trifluorometil-halogenidi, dok su alkil-halogenidi izvan domašaja katalizatora u standardnim uslovima (Slika 3). U novije vreme naročito su aktuelni reagensi za trifluorometilovanje poput $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, NaSO_2CF_3 and CF_3I , kao i elektrofilni reagensi poput Umemoto-ovog i Togni-jevog reagensa.⁵⁰ Oba reagensa su kristalni, čvrsti, stabilni i jednostavni za upotrebu pa se danas često koriste za uvođenje CF_3 grupa.^{51,52}



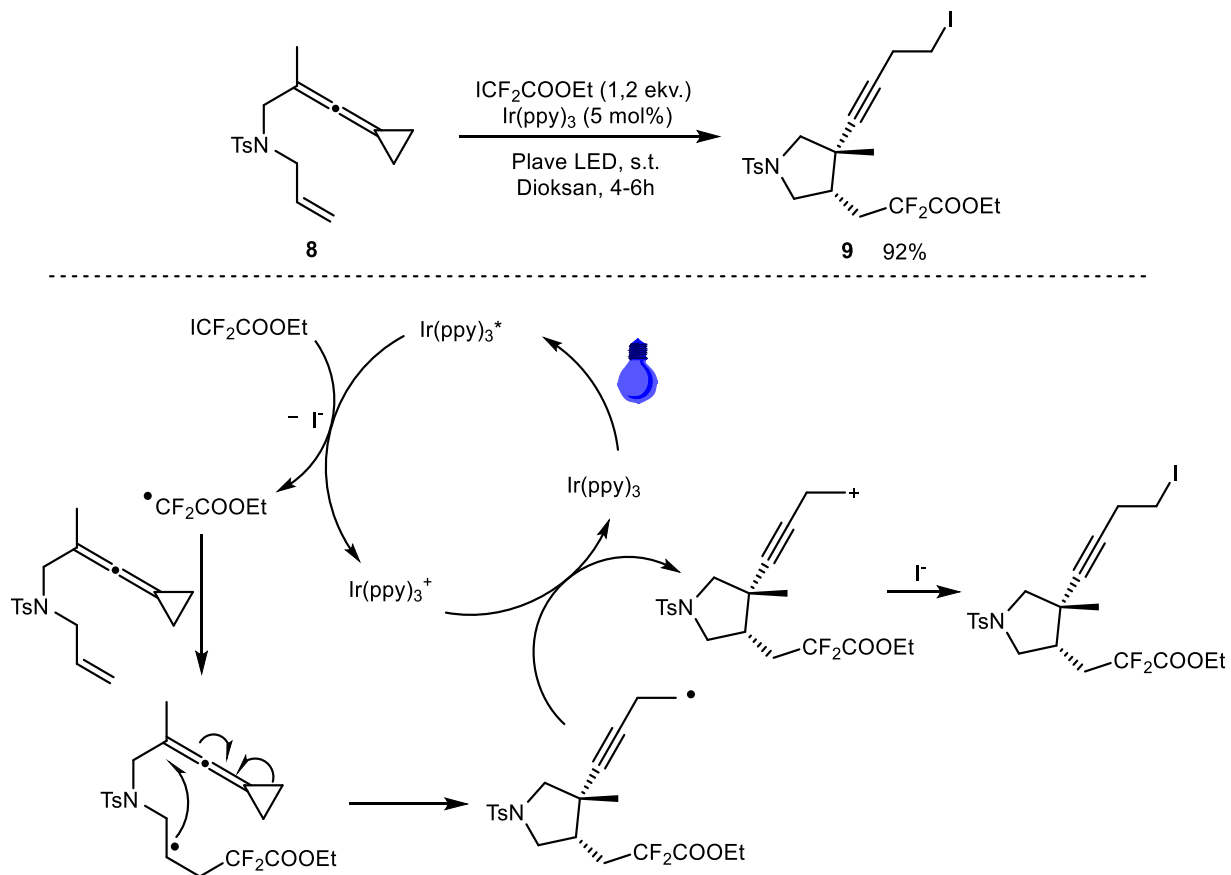
Slika 3. Redoks potencijali najčešće korišćenih fotokatalizatora i supstrata.

2.4. Funkcionalizacija alena SET procesima

2.4.1. Ugljenični radikali

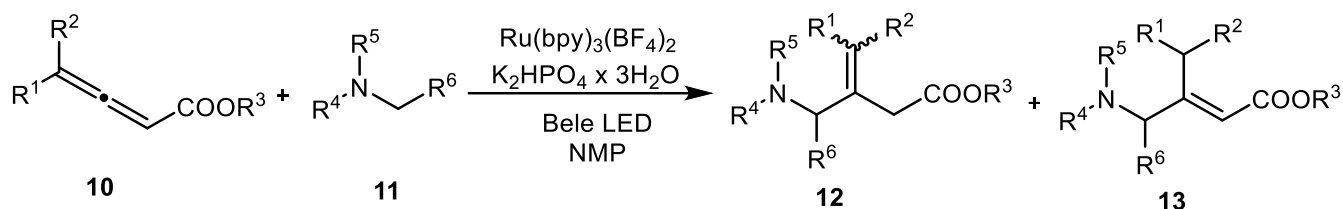
Ugljenični radikali zauzimaju centralno mesto u radikalskoj hemiji. Kao njihovi izvori najčešće se koriste alkil, vinil i aril-halogenidi, osim toga mogu se koristiti i amini, karbonilna jedinjenja itd. U novije vreme naročito je aktuelna primena fotohemijskih strategija fluoroalkilovanja molekula od interesa. Ovo je naročito korisno u završnim fazama dizajna aktivnih supstanci kada se vrše optimizacije fizičko-hemijskih osobina *lead*-molekula. Fluorovana jedinjenja zauzimaju istaknuto mesto u oblasti medicinske hemije jer često imaju poboljšanu metaboličku stabilnost i pogodnije fizičko-hemijske karakteristike u odnosu na osnovne molekule. Stoga je razvoj efikasnih i selektivnih metoda za njihovu sintezu od izuzetne važnosti.^{53,54}

Meng i saradnici su 2021. razvili inovativni pristup u fotohemijskoj ciklizaciji alena.⁵⁵ Proces se zasniva na generisanju fluoroalkil-radikala jednelektronskim prenosom elektrona u prisustvu fac-Ir(ppy)_3 kao katalizatora i pod plavim LED (*eng. light-emitting diode*) svetlom (Shema 10). Kao supstrat u ovom procesu iskorišćen je en-viniliden-ciklopropanski derivat **8** koji u prisustvu etil-jod difluoroacetata daje fluorovane heterocikle **9**. Proces započinje generisanjem fluoroalkil-radikala jednelektronskim transferom sa aktiviranog iridijumovog katalizatora. Nastali difluoroalkil-radikal se adira na alkeni deo supstrata. Ovo je praćeno 5-*exo*-trig ciklizacijom i naknadnim otvaranjem ciklopropanskog prstena. Oksidacijom radikala dobija se katjonski intermedijer na koji se adira jod. Ovom metodom uspešno su dobijeni i šestočlani prstenovi.



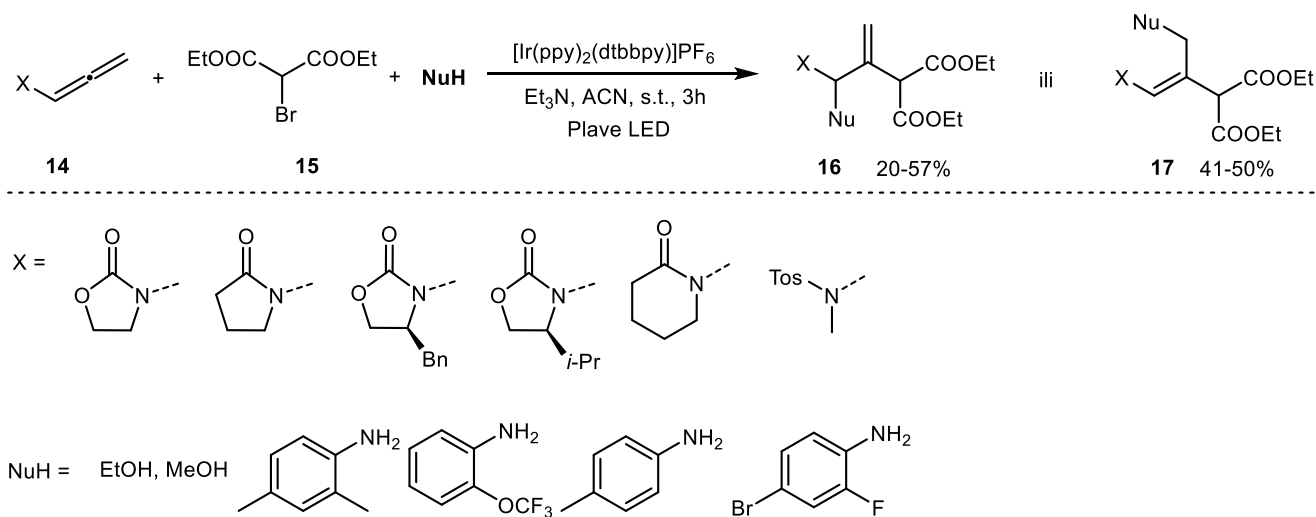
Shema 10. Fluoroalkilovanje i ciklizacija alena.

Ugljenični radikali se mogu generisati i iz amina. Tako su Dai i saradnici na 2,3-alenoatima (jedinjenje **10**) adirali aminoalkil-radikale (Shema 11). Tercijarni amini vrlo lako podležu jednoelektronskoj oksidaciji pa su korisni supstrati u SET procesima. U konkretnom primeru korišćenjem 1 mol% $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{BF}_4)_2$ kao katalizatora dolazi do nastajanja α -aminoalkil-radikala koji se adira na čvorni ugljenikov atom elektron deficitarnih alena. Na ovaj način formirana je serija nezasićenih γ -aminokiselinjskih estara.⁵⁶



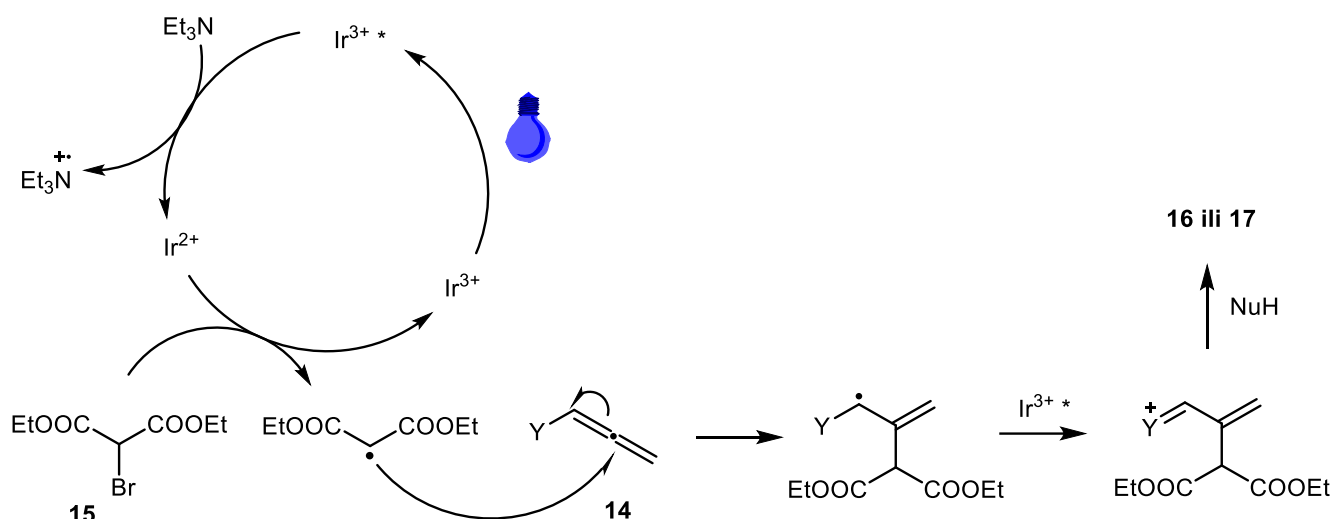
Shema 11. Intermolekulska adicija aminoalkil radikala na alene.

Elektrofilni radikali su odlični reakcioni partneri elektron bogatim alenima. Ovo je iskorišćeno u sintezi N-acil-N'-aril-N,N'-alilaminala gde je kao izvor ugljeničnog radikala poslužio dietil bromomalonat **15** (Shema 12). Reakcija je uspešno izvedena na seriji elektron bogatih alena **14** korišćenjem $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ kao katalizatora u prisustvu plave svetlosti.⁵⁷



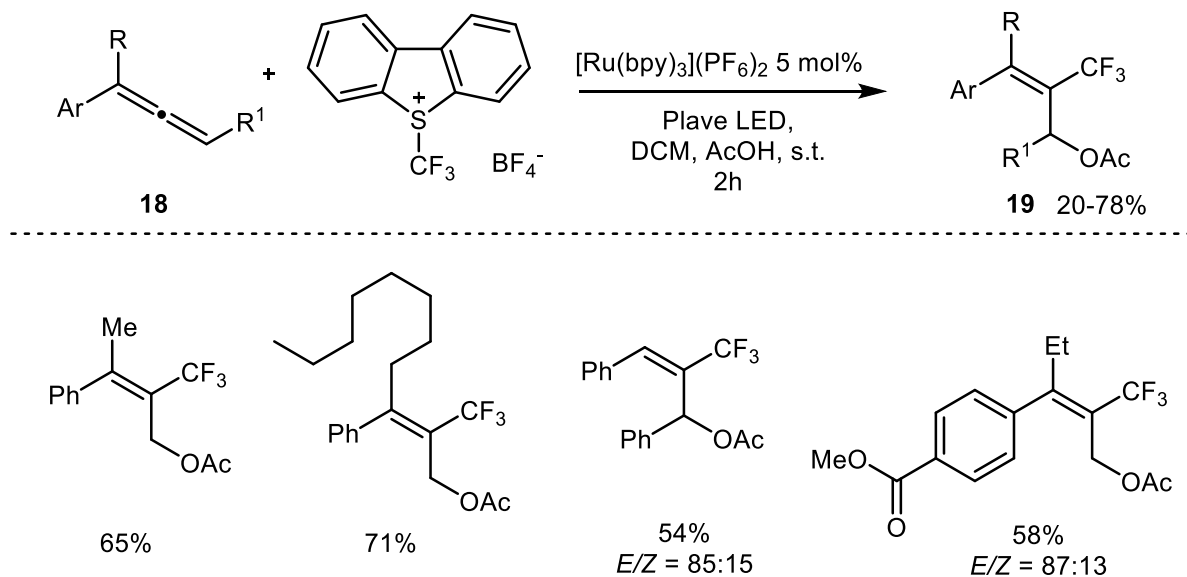
Shema 12. Intermolekulska adicija malonil radikala na elektron-bogate alene.

Reakcija se izvodi uz dodatak trietilamina koji reduktivnim kvenčovanjem u prvom koraku omogućava generisanje jakog redukcionog agensa Ir^{2+} (Shema 13). Jednoelektronski transfer na alkil-bromid **15** omogućava nastajanje elektrofilnog ugljeničnog radikala koji se potom adira na centralni ugljenikov atom alena. Dobijeni slobodno-radikaliski intermedijer biva oksidovan aktiviranim oblikom Ir^{3+} pri čemu nastaje konjugovani N-aciliminijum jon. Ovaj aciliminijum jon lako reaguje sa nukleofilima dajući dva moguća finalna proizvoda (**16** ili **17**) u zavisnosti od regiohemije nukleofilnog napada. Reakcija je uspešno izvedena sa serijom različitih nukleofila, uključujući arilamine i alkohole čime je značajno povećana raznovrsnost potencijalnih proizvoda.



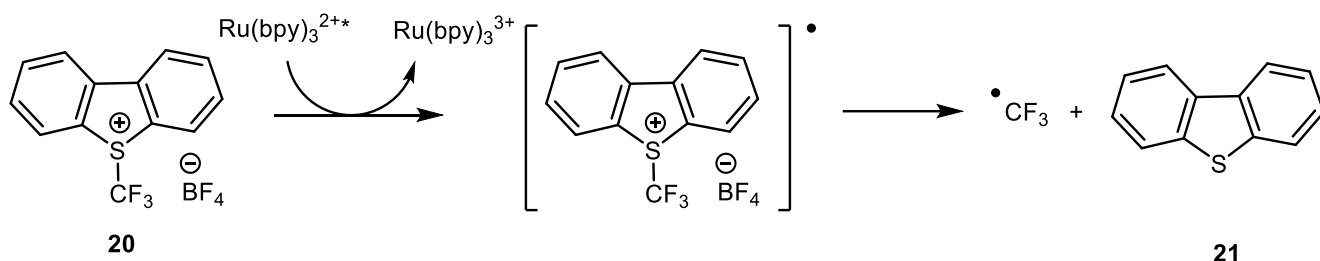
Shema 13. Mehanizam fotokatalizovane radikalske adicije dietil-bromomalonata na alene.

U još jednoj varijaciji trifluorometilovanja Tomita i saradnici su 2017. godine na aril-alenima **18** uspešno izveli seriju okso trifluorometilacija (Shema 14). Prikazanom metodom omogućeno je direktno i stereoselektivno formiranje 2-trifluorometil-alil-acetata **19**, uključujući i kompleksne tetrasupstituisane alilne acetate. U ovom procesu trifluorometil grupa se vezuje isključivo za čvorni C atom alena pri čemu nastaje alilni radikal kao ključni intermedijer. Alilni radikal podleže oksidaciji i na nastali katjon vezuje se nukleofil, u ovom slučaju acetat.⁵⁸



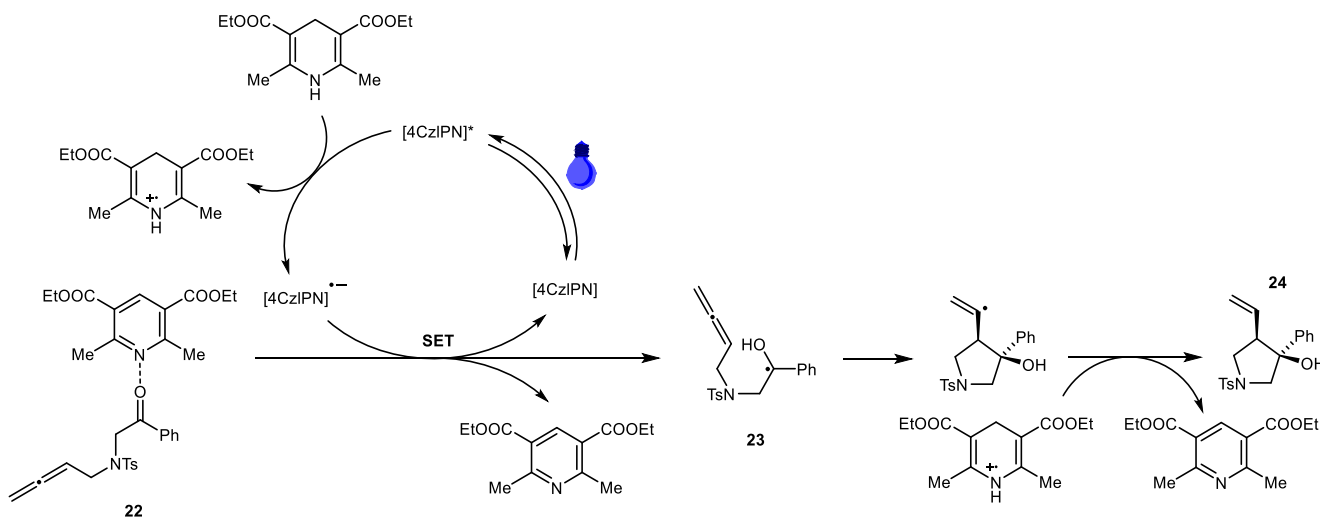
Shema 14. Intermolekulska okso trifluorometilovanje alena.

Kao reagens za uvođenje CF_3 grupe iskorišćen je Umemotov reagens **20** (trifluorometildibenzotiofenijum tetrafluoroborat). Za razliku od većine drugih reagenasa za trifluorometilovanje on je kristalan i jednostavan za rukovanje. Po aktivaciji u prisustvu vidljive svetlosti rutenijumov katalizator postaje snažan jednoelektronski reducens i prenosi jedan elektron na Umemoto-ov reagens pri čemu nastaje CF_3 radikal i dibenzotiofen **21** (Shema 15).



Shema 15. Generisanje CF_3 radikala iz Umemoto-ovog reagensa.

Tang i saradnici su koristeći "umpolung" strategiju transformisali alene u alilne i homoalilne alkohole. U osnovi ovog pristupa leži primena ketil radikala za intramolekulsku adiciju na alene. U reakciji je korišćen nemetalni katalizator cijanoarenskog tipa (4-CzIPN). Ovaj katalizator se u prisustvu plave svetlosti aktivira i potom reduktivno kvenčuje Hantzsch-ovim estrom do radikal anjona. Nastali radikal-anjon potom redukuje ketonski supstrat **22** pri čemu nastaje ketil-radikal **23** koji učestvuje u ciklizaciji sa alenom (Shema 16). U ovom procesu stereoselektivno nastaju tercijarni alkoholi **24** u odličnim prinosima i na širokom spektru supstrata.⁵⁹

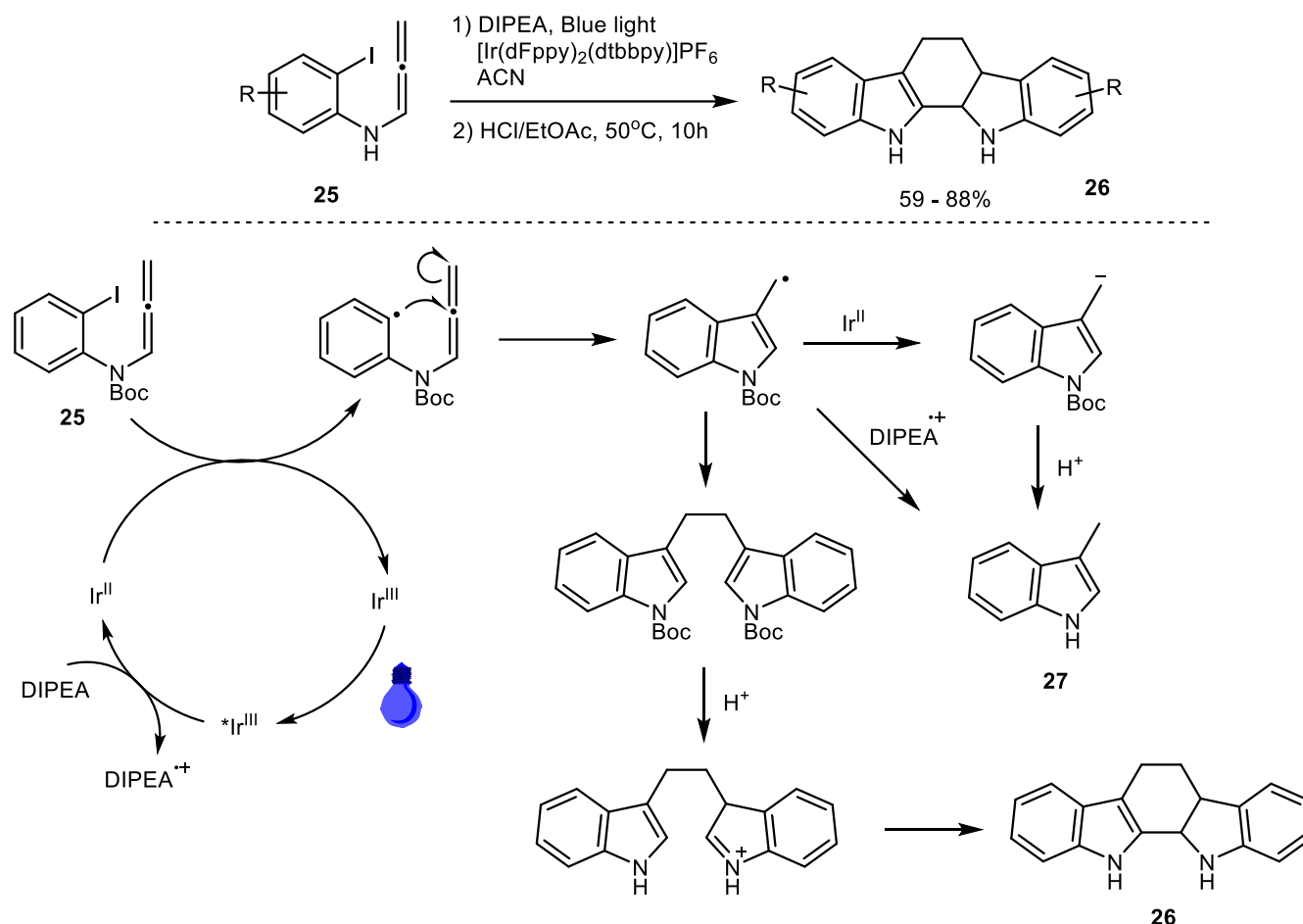


Shema 16. Intramolekulska adicija ketil-radikala na alene.

Radikalna ciklizacija alena se može vršiti i preko središnjeg C atoma ukoliko je dužina alenil fragmenta odgovarajuća. Derivati N-alenil-2-jodoanilina **25** su tako iskorišćeni za sintezu serije indolokarbazola **26** (Shema 17). U ovoj kaskadi reakcija prvo dolazi do generisanja radikala iz aril-jodida **25** koji 5-*exo-trig* ciklizacijom daje 3-metilindolski radikal. Ovaj intermedijer može se redukovati do anjona i potom protonovati, ili može apstrahovati vodonik iz DIPEA-e dajući 3-metilindol **27**. Ovo je međutim sporedni proizvod u reakciji, glavni proizvod nastaje dimerizacijom 3-metilindolskog radikala koja je praćena deprotekcijom i Manich-ovom reakcijom u kojoj konačno nastaju indolokarbazoli **26** u prinosima od 59 do 88%.⁶⁰

Reakcija pokazuje dobru kompatibilnost sa širokim spektrom funkcionalnih grupa, ipak supstrati koji sadrže elektronprivlačne grupe na benzenovom prstenu dali su veće prinose proizvoda u poređenju sa onima derivatima sa elektron-donorskim grupama. Osim toga, otkriveno je da je bitan faktor koji utiče na prinos reakcije rastvorljivost supstrata pa su supstrati sa lošom

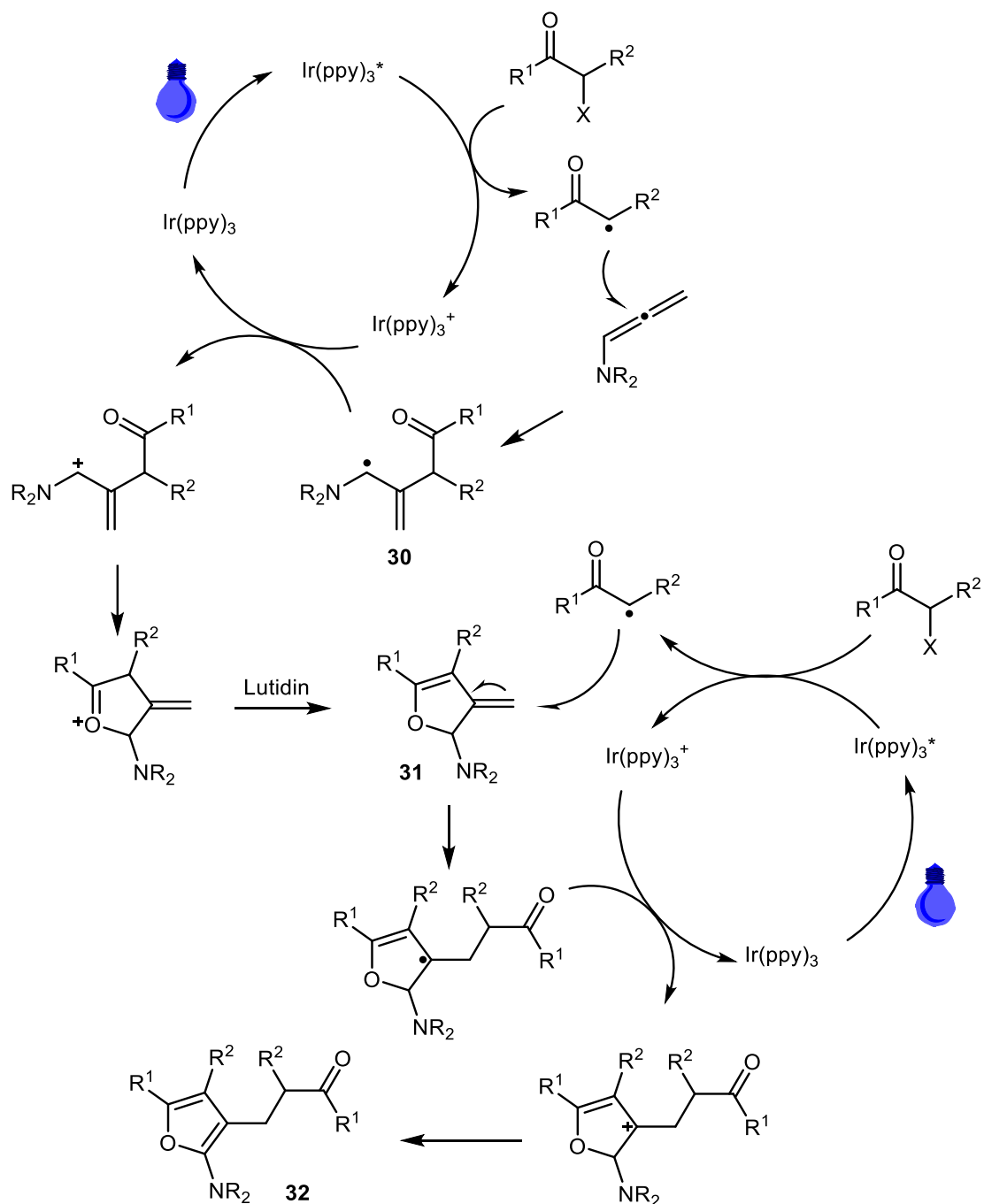
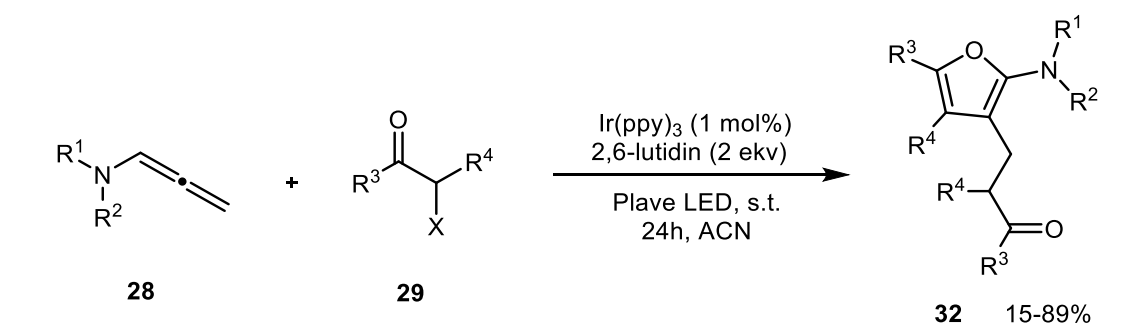
rastvorljivost u acetonitrilu, posebno oni koji sadrže CO₂Me i CN grupe, dali niže prinose (59% odnosno 65%).⁶⁰



Shema 17. Ciklizacija aril-jodoalena preko čvornog C-atoma u sintezi indolokarbazola.

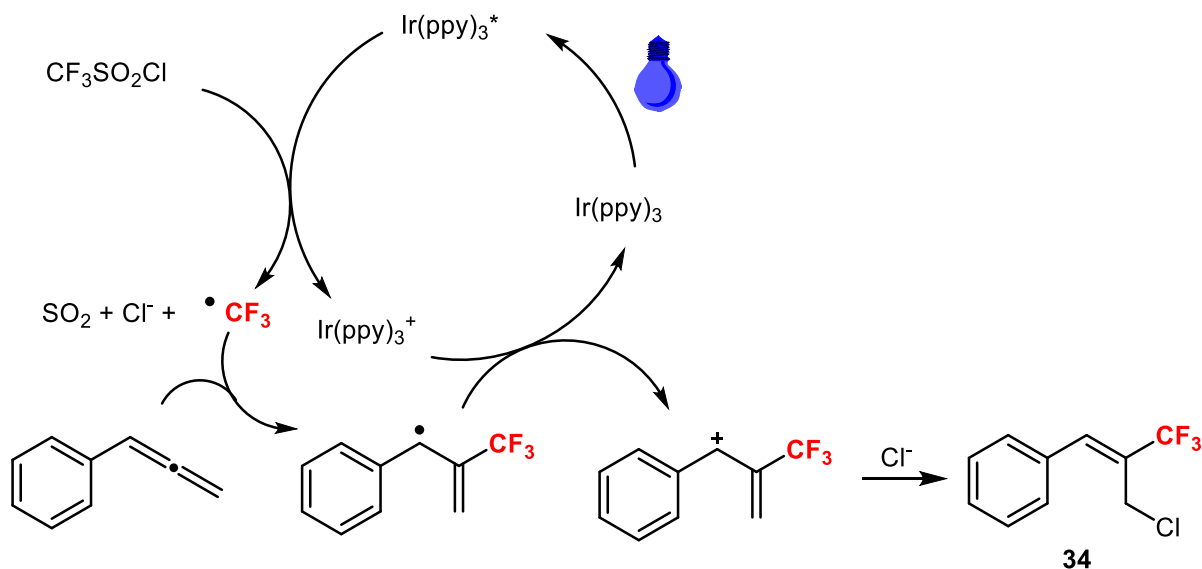
U inovativnom pristupu iz jednostavnih supstrata, N-alenamida **28** i α-halo karbonilnih jedinjenja **29** Quintavalla i saradnici su sintetisali derivate 2-aminofurana (Shema 18). Mehanistički se u ovom procesu odvijaju dva fotokatalitička ciklusa, koja omogućavaju formiranje tri nove veze, a sveukupan proces je redoks-neutralan.⁶¹

Reakcija otpočinje formiranjem radikala α-halo karbonilnog jedinjenja i njegovom adicijom na alenamid. Nastali α-amino radikal **30** se oksiduje i čime se završava prvi fotokatalitički ciklus. U sledećem koraku dolazi do ciklizacije u kojoj nastaje konjugovani sistem **31** na koji se lako adira novi ekvivalent α-ketoradikala (Shema 18). Nakon oksidacije i rearomatizacije nastaje finalni proizvod **32**, značajno složenije strukture u odnosu na polazne supstrate.

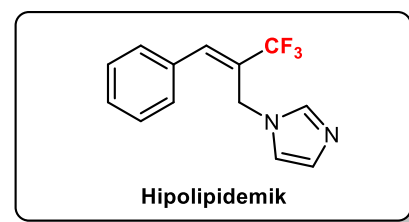
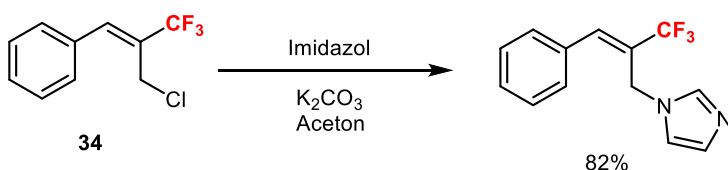
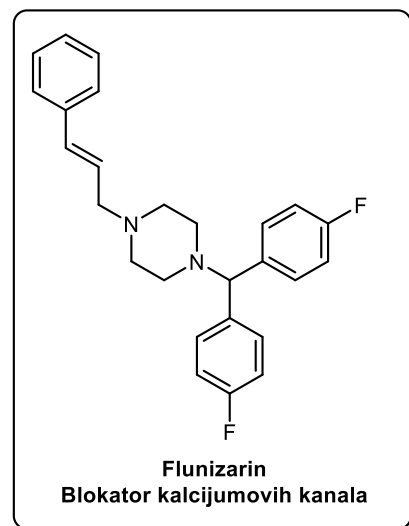
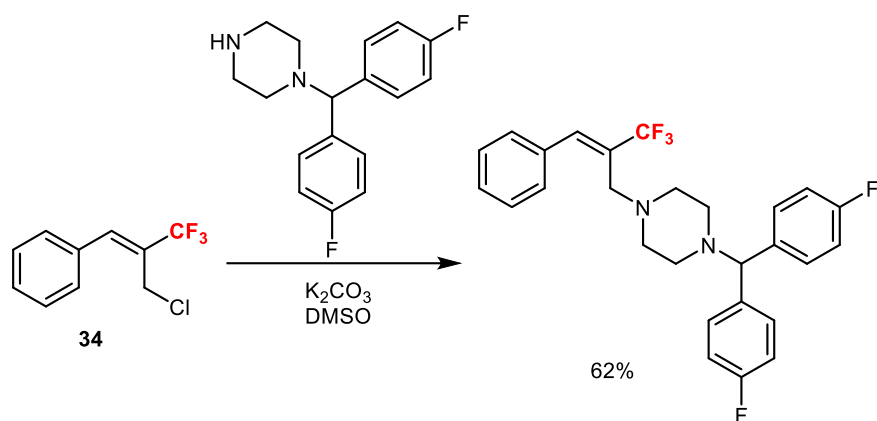


Shema 18. Primena N-alenamida u sintezi derivata 2-aminofurana.

Voskressensky i saradnici su korišćenjem trifluorometilsulfonil-hlorida kao pristupačnog izvora CF₃ grupe uspešno funkcionalizovali aril-alene **33** (Shema 19). U fotokatalitičkom ciklusu pobuđeni katalizator omogućava razgradnju CF₃SO₂Cl na trifluorometil-radikal. Adicija radikala se vrši na *sp*-hibridizovanom ugljeniku pri čemu nastaje alilni radikal. Oksidacijom alilnog radikala i potom reakcijom nastalog karbokacija sa hloridnim anjonom dobija se difunkcionalizovani alken **34**. Reakcija je regio- i stereoselektivna bez sporednih proizvoda što je potvrđeno i izvođenjem reakcije u deuterisanom acetonu.⁶²



Alil-hloridi, koji nastaju u procesu trifluorometilovanja alena mogu se iskoristiti kao gradivni blokovi u sintezi analoga farmakološki aktivnih jedinjenja (Shema 20). Flunarizin je lek koji se koristi u tretmanu vertiga i u profilaksi migrene. Trenutno su u pivoju studije za pronalaženje novih analoga sa boljim terapijskim indeksom. Alkilovanjem odgovarajućeg derivata piperazina u DMSO-u dobijen je analog flunarizina u prinosu od 62%. Na sličan način dobijen je i derivat imidazola u prinosu od 82%. Cinamil-imidazoli su poznati po svojim hipolipidemičnim svojstvima (Shema 20).



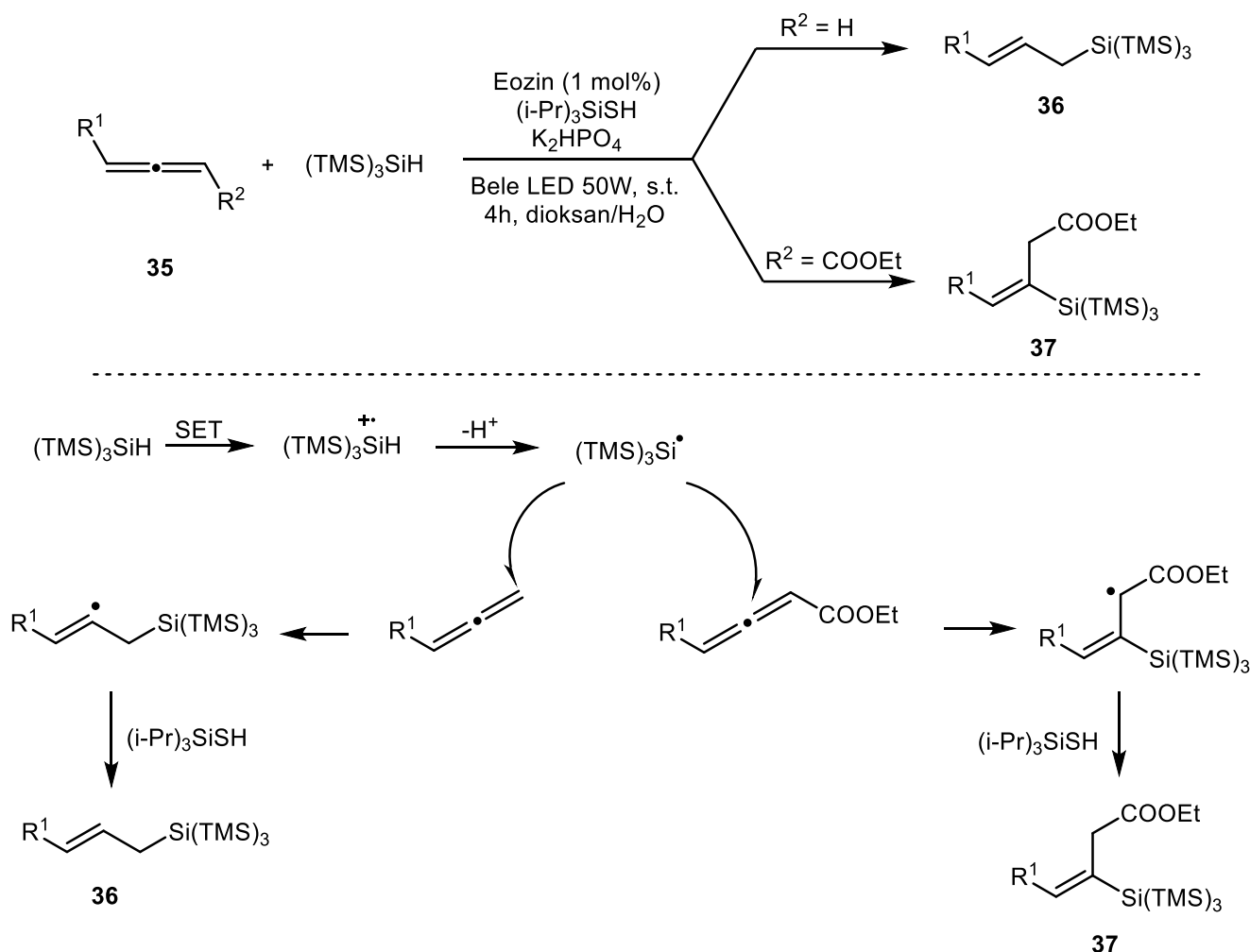
Shema 20. Korišćenje proizvoda trifluorometilovanja alena u sintezi farmakološki aktivnih jedinjenja.

2.4.2. Hetero radikali

Osim ugljeničnih radikala, za funkcionalizaciju alena do sada su uspešno iskorišćeni i azotni, kiseonični, sumporni i silicijumski radikali. Ovi procesi su izuzetno korisni u sintezi heterocikličnih jedinjenja, a mogu poslužiti i za dobijanje korisnih sintetskih prekursora.

Yao i saradnici su razvili radikalsko hidrosililovanje alena pod uticajem vidljive svetlosti, koristeći eozin Y kao fotokatalizator. Proces se odvija sa izuzetnom *E*-selektivnošću i visokom tolerancijom prema funkcionalnim grupama kao što su estri, karboksilne kiseline, alkoholi itd.⁶³

U predloženom mehanizmu, eozin Y, izložen beloj svetlosti biva aktiviran i učestvuje u procesu jednoelektronskog transfera (SET) sa tris(trimetilsilil)silanom, proizvodeći silil-slobodno-radikalni katjon (Shema 21). Ovaj intermedijer uz pomoć baze ili vode biva deprotonovan i nastaje silil-radikal. Silil-radikal se potom adira na alen **35** i to kod monosupstituisanih supstrata preferencijalno na terminalni ugljenik, a kod 1,3-disupstituisanih supstrata adicija se vrši na centralnom ugljeniku. Na ovaj način nastaju *E*-alkenilsilani **36** i *E*-alilsilani **37** koji su izuzetno korisni supstrati organometalnim i slobodno-radikalnim procesima.

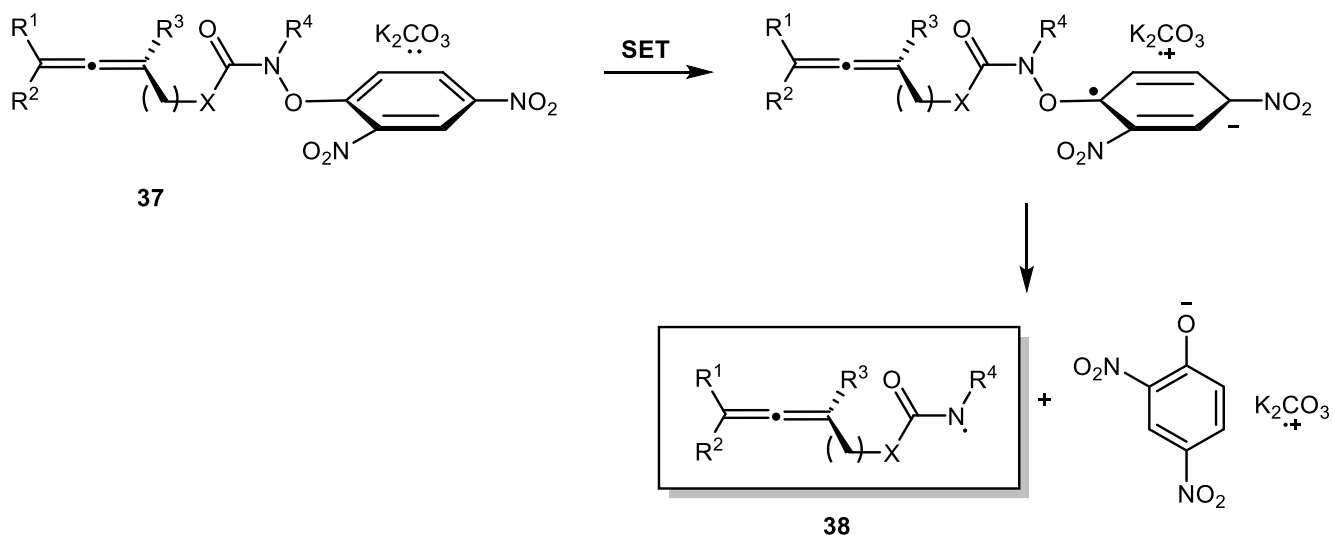


Shema 21. Adicija silil-radikala na alene.

Adicija hetero radikala na nezasićene sisteme može poslužiti kao važna strategija u sintezi heterocikličnih jedinjenja. Ovde su od naročitog značaja radikali koji se generišu na azotu (aminil- i amidil-radikali). Adicije azotnih radikala su dosta ispitivane na alkenima uz svega nekoliko primera na alenima.

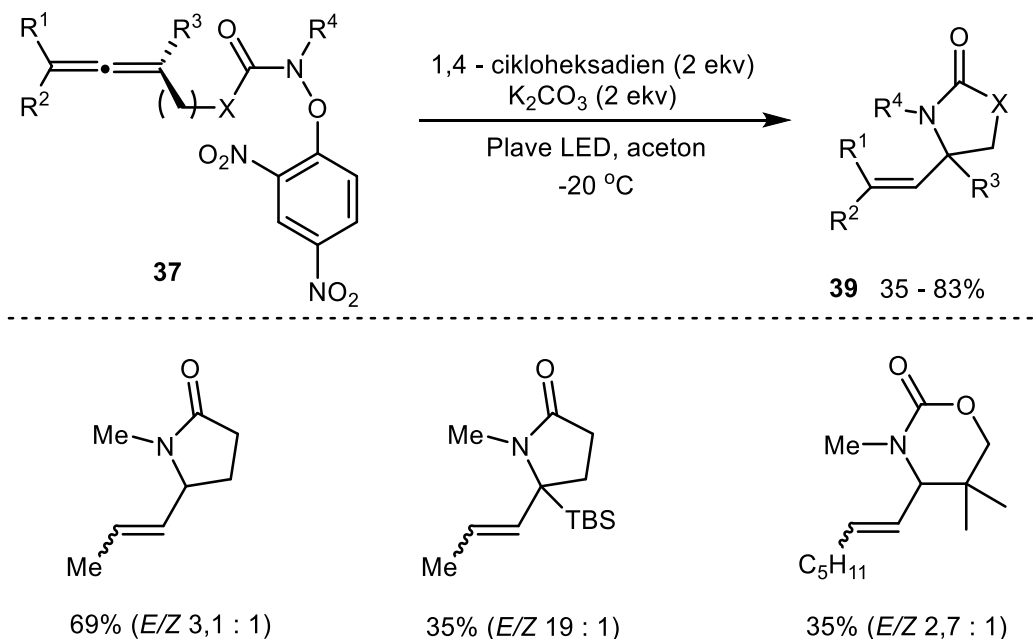
Schomaker i saradnici su za generisanje radikala na azotu iskoristili interesantnu strategiju za koju nije bilo potrebno prisustvo fotokatalizatora. Naime, u ovu svrhu iskorišćen je elektron-donor-akceptorski kompleks kalijum-karbonata i 2,4-dinitro-ariloksi alena. Ovaj princip se zasniva na kombinovanju dva jedinjenja, elektron-donora i elektron-akceptora koja sama po sebi ne apsorbuju svetlost, ali u kombinaciji to mogu da čine. Kada ovakav kompleks apsorbuje vidljivu svetlost dolazi do SET procesa pri čemu iz kompleksa nastaje slobodno-radikalni intermedijer. Glavna prednost ovog pristupa je što ne zahteva upotrebu klasičnih fotokatalizatora.⁶⁴

U konkretnom primeru kao akceptori iskorišćeni su 2,4-dinitro-ariloksi supstituisani aleni **37**, a K₂CO₃ kao elektron-donor. Po osvetljavanju reakcione smese plavim svetlom dolazi do SET procesa, raskidanja labilne N-O veze i formiranja elektrofilnog amidil-radikala **38**. Nastali radikali lako reaguju intramolekulski sa elektron-bogatim alenom dajući ciklizacioni proizvod **39** (Shema 22).



Shema 22. Primena strategije elektron donor-akceptorskog kompleksa u radikalskoj ciklizaciji alena.

Reakcija se uspešno odvija na različitim supstratima. Neke od funkcionalnih grupa koje nisu ometale proces su estarska, karboksilna, alkoholna, acetalna, aminska, amidska i druge (Shema 23).

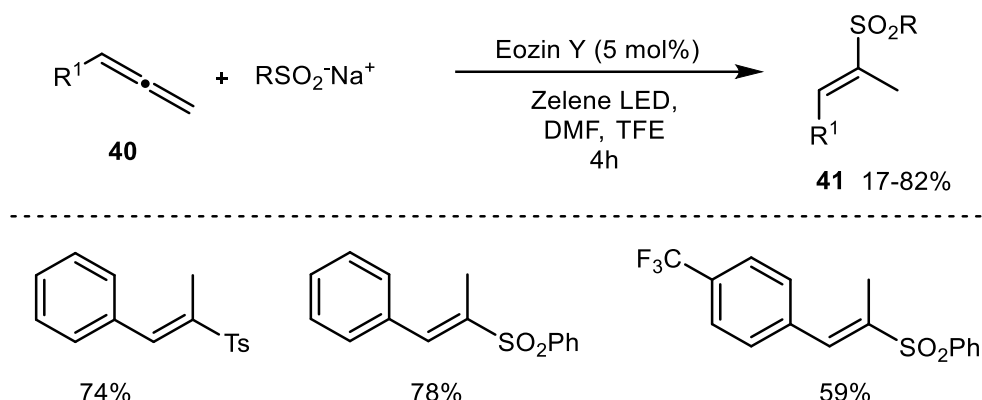


Shema 23. Opseg supstrata u radikalskoj ciklizaciji alena primenom elektron donor-akceptorskog kompleksa.

Aril-aleni mogu podleći hidrosulfonilaciji, dajući vinil-sulfone sa visokom regio- i diastereo-selektivnošću. Ova transformacija se odvija korišćenjem natrijum-sulfinata kao sredstva za sulfonilaciju u prisustvu eozina. Kao supstrati uspešno su iskorišćeni različiti aril-aleni **40**, uključujući i derivate indola, pirola, i naftalena, dok alifatični aleni ne daju proizvode pod ovim

uslovima. Vinil-sulfoni **41**, proizvodi reakcije, su važni molekuli u medicinskoj hemiji zbog njihove široke biološke aktivnosti, osim toga predstavljaju korisne supstrate za obeležavanje biomolekula.⁶⁵

U hidrosulfonilaciji alena, fotoeksitovani eozin Y se reduktivno gasi od strane natrijum sulfonata pri čemu nastaje sulfonil-radikal. Ovaj radikal se adira na alen pri čemu se formira alilni radikal, koji se prevodi u anjon pomoću radikala eozina. Konačno, reakcija se završava protonovanjem u prisustvu alkohola ili vode (Shema 24).

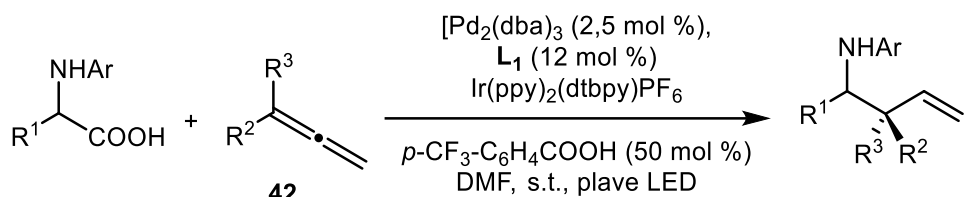


Shema 24. Radikalna hidrosulfonilacija alena.

Fotohemijski procesi se u novije vreme uspešno kombinuju sa tradicionalnom katalizom prelaznim metalima. Ove takozvane metalafotoredoks metode omogućavaju modifikaciju oksidacionog stanja organometalnog katalizatora u toku katalitičkog ciklusa. Na ovaj način mogu se dobiti viša valentna stanja prelaznog metala, ili njihova pobuđena stanja, bez upotrebe jakih oksidacionih sredstava.⁶⁶

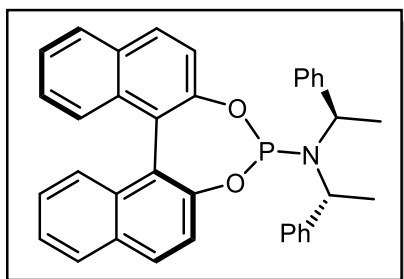
U prikazanom primeru Zheng i saradnici su kombinacijom hemije paladijuma i fotoredoks katalize uspešno izveli dekarboksilativnu hidroaminoalkilaciju alena **42** (Shema 25). Aleni se u organometalnoj hemiji često koriste kao prekursori π -alil paladijuma u sintezi alilnih alkohola. Ovde su iskorišćeni u kombinaciji sa amino kiselinama za koje je poznato da se lako mogu dekarboksilovati fotoredoks procesom do α -aminoalkil-radikala.⁶⁷

Kao katalizatori u reakciji korišćeni su $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ i $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$. Ukoliko se kao supstrati u reakciji koriste alkoksil-aleni, nastaju vinil-1,2-aminoetri **43** sa visokom stereoselektivnošću, dok sa alkil ili aril supstituisanim alenima nastaju homoalilni amini **44** u prinosima do 90%.

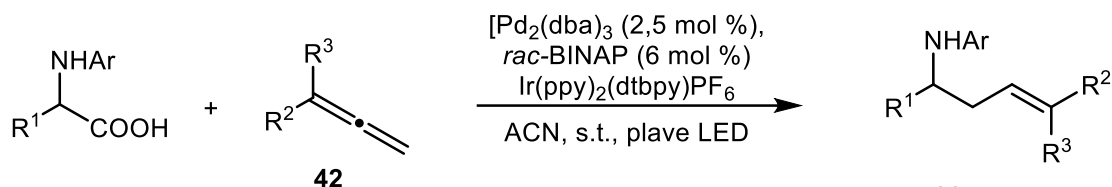


R² = alkoksil

R³ = alkil, H



L₁



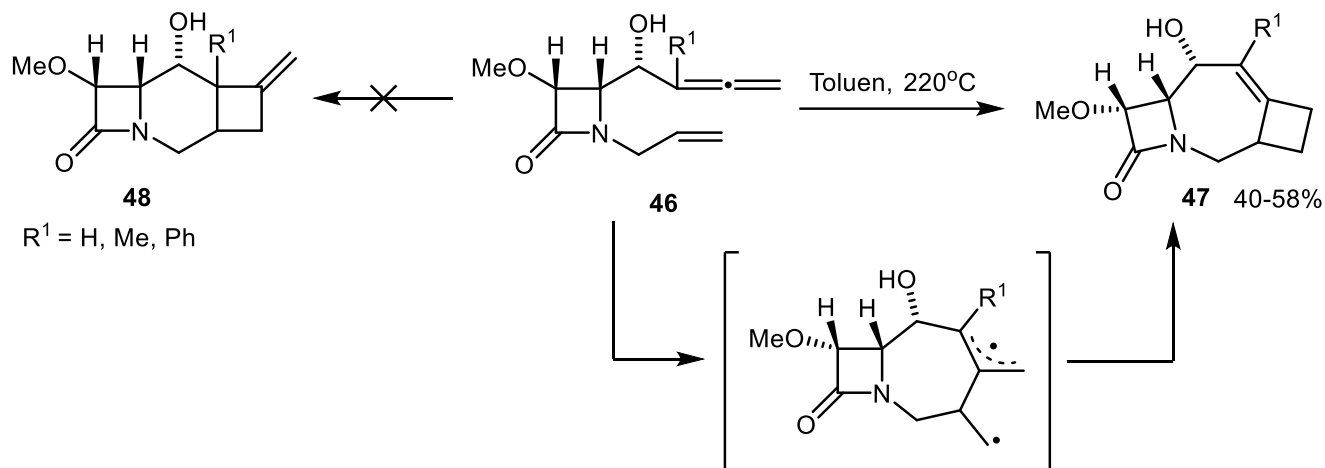
R² = alkil, aril

R³ = alkil, H

Shema 25. Hidroaminoalkilacija alena primenom metalafotoredoks katalize.

Proces otpočinje insercijom paladijuma u O-H vezu karboksilne kiseline, nakon čega dolazi do formiranja π-alil paladijuma sa alenom (Shema 26). Dobijeni intermedijer može podleći reduktivnoj eliminaciji do sporednog proizvoda (alil-estra **45**) ili dekarboksilaciji potpomognutoj aktiviranim iridijumovim katalizatorom. Nakon ovoga dolazi do reduktivne eliminacije i nastanka proizvoda. Fotokatalitički ciklus omogućava regeneraciju Pd(0) iz Pd(I), a osim toga u fotokatalitičkom ciklusu nastaje intermedijer Y iz koga takođe može nastati finalni proizvod nakon dekarboksilacije i reduktivne eliminacije.

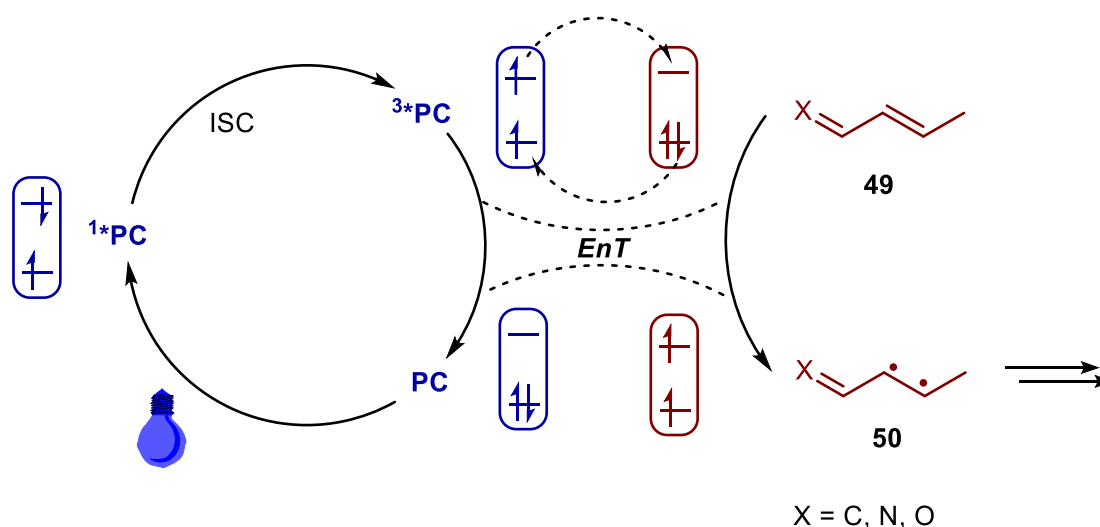
cikloadicija sa alkena i proksimalne ili distalne veze alena. Mada intramolekulske [2+2] cikloadicije favorizuju nastajanje petočlanih i šestočlanih prstenova, u ovom konkretnom primeru dobijen je isključivo sedmočlani prsten **47** reakcijom sa distalnom dvostrukom vezom alena. Očekivani egzometilenski derivat **48** nije detektovan ni u tragovima. Ključni di-slobodno-radikalski intermedijer u reakciji dobija se nakon formiranja veze između alkena i centralnog ugljenikovog atoma alena. Opisani primer pokazuje da i u intramolekulskim slučajevima proizvod cikloadicije nije lako predvideti što se može pripisati energičnim reakcionim uslovima.



Shema 27. Primena termalne cikloadicije alena u cilju dobijanja tricikličnih analoga β -laktamskih antibiotika.

Napredak fotokatalize omogućio je izvođenje cikloadicionih reakcija u mnogo blažim uslovima i proširio spektar potencijalnih supstrata. Ovi procesi mogu se odvijati fotoredoks mehanizmom gde dolazi do nastanka radikal-katjona ili radikal-anjona ili, češće, mehanizmom transfera energije u kome nastaju di-slobodno-radikalski intermedijeri.

Proces transfera energije otpočinje apsorpcijom fotona od strane fotokatalizatora pri čemu on prelazi u pobuđeno singletno stanje (Shema 28). Iz ovog energetskog stanja katalizator se može vratiti nazad u osnovno stanje ili preći u tripletno stanje. Tripletne stanja fotokatalizatora su relativno dugoživeća što omogućava bimolekulsko kvenčovanje, odnosno prenos energije na supstrat od interesa. U ovom procesu prenosa energije na supstrat zapravo dolazi do simultanog prenosa elektrona pobuđenog tripletnog stanja katalizatora na LUMO supstrata i elektrona supstrata na HOMO fotokatalizatora. Kao rezultat ovog procesa fotokatalizator prelazi u osnovno singletno stanje, a alken **49** prelazi u pobuđeno tripletno stanje što konačno dovodi do raskidanja π -veze i formiranja reaktivnog diradikalskog intermedijera **50** (Shema 28).^{9,10}



Shema 28. Mehanizam transfera energije (prilagođeno iz reference 9).

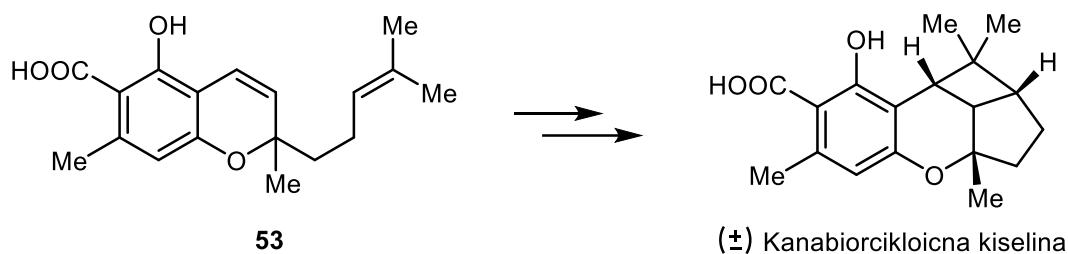
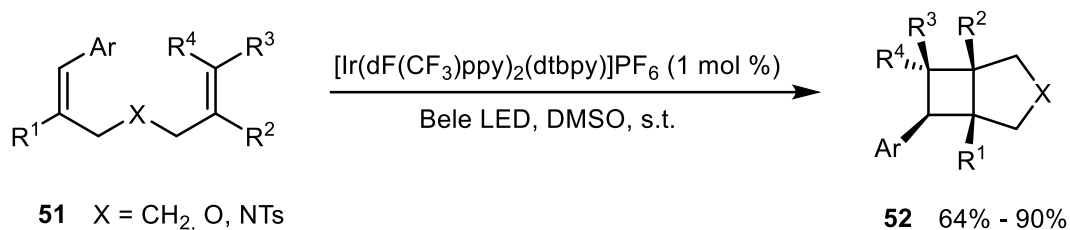
Slično SET procesima i kod reakcija koje se odigravaju mehanizmom transfera energije najčešće korišćeni katalizatori su kompleksi iridijuma i rutenijuma, kao i poneke organske boje.² Ovi kompleksi apsorbuju vidljivu svetlost i imaju dugoživuće tripletno stanje pa su idealni za aktivaciju supstrata. Konkretna odabir katalizatora zavisi pre svega od strukture supstrata, jer da bi aktivacija supstrata bila uspešna neophodno je da energija tripletnog stanja katalizatora bude viša od energije tripletnog stanja supstrata.¹⁰ Prosti alkeni imaju previsoku energiju tripletnog stanja pa ih je nemoguće aktivirati uobičajeno korišćenim katalizatorima. Konjugacija snižava energiju tripletnog stanja alkena pa on postaje podložan aktivaciji, tako da su idealni supstrati za fotohemijski katalizovane cikloadicije konjugovani alkeni, najčešće enoni.^{9,78}

Kako se u toku procesa transfera energije smanjuje red veze supstrata (di-slobodno-radikalski intermedijer **50**, Shema 28) postaje moguća rotacija oko σ -veze. Posledica ovoga je da je su fotokatalizovane reakcije cikloadicije često praćene sporednim procesom izomerizacije alkena.^{79,80} U zavisnosti od strukture supstrata, ovaj sporedni proces može biti problematičan jer izomerni alkeni mogu imati znatno višu energiju tripletnog stanja te ih je nemoguće reaktivirati i ostaju zarobljeni u toj formi. Drugim rečima može doći do ireverzibilne izomerizacije u nereaktivan izomer.

Prve značajne korake u fotokatalizi [2+2] cikloadicija napravio je Yoon 2012-te godine koji je radio na fotokatalizovanim cikloadicijama stirena. U jednom od prvih radova Yoon-ove istraživačke grupe u ovoj oblasti urađena je intramolekulska 2+2 cikloadicija serije stirenskih derivata **51** (Shema 29). Kao inicijator ovog procesa iskorišćen je iridijumov katalizator $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$, čija je energija tripletnog stanja ($E_T = 61.8 \text{ kcal/mol}$) dovoljna za dostizanje tripletnog stanja supstrata ($E_T(\text{stiren}) = 55 - 60 \text{ kcal/mol}$). Jednom kada se formira di-slobodno-radikalski intermedijer on intramolekulski reaguje sa alkenom dajući ciklobutan **52** u prinosima od 64 do 90%. Osim stirenskih derivata ispitani su i alifatični alkeni i oni su očekivano bili nepromenjeni nakon ozračivanja s obzirom na značajno višu energiju tripletnog stanja.⁸¹

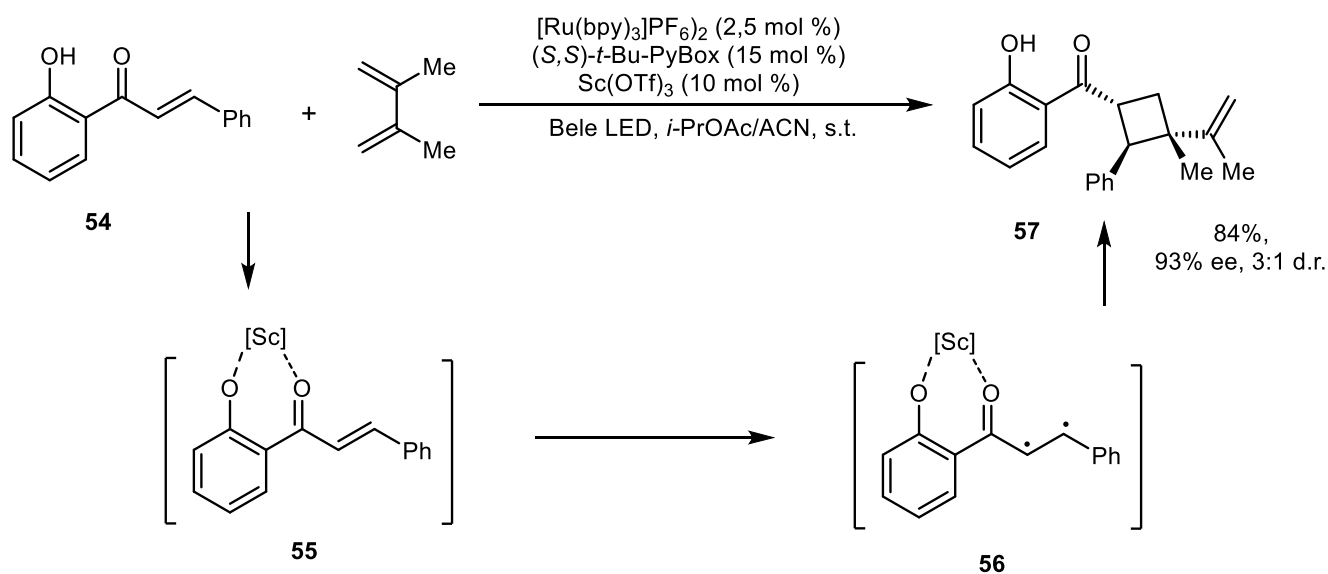
Razvijena metoda je potom iskorišćena za sintezu kanabinoida koji u svojoj strukturi ima ciklobutanski fragment – kanabiorcikloične kiseline (Shema 26). Ovo jedinjenje dobijeno je iz prekursora **53** u dva koraka u ukupnom prinosu od 83% (prinos u reakciji cikloadicije iznosio je

86%). Za razliku od fotokatalize, tradicionalni pristup ozračivanja alkena **53** UV svetlošću dao je svega 19% prinosa u koraku cikloadicije.



Shema 29. Fotokatalizovana [2+2] cikloadicija stirenskih derivata.

U slučajevima kada je energija tripletnog stanja fotokatalizatora nedovoljna za aktivaciju supstrata moguće je primeniti različite strategije za snižavanje tripletne energije supstrata. Takav pristup primenili su Yoon i saradnici u intermolekularnoj [2+2] cikloadiciji 2-hidroksihalkona **54**.⁸² Energija tripletnog stanja ovih jedinjenja iznosi $E_T = 54 \text{ kcal/mol}$, što je nedostižno za korišćeni rutenijumov katalizator ($E_T = 49 \text{ kcal/mol}$). Kada se halkan koordinira hiralnom Lewis-ovom kiselinom **55** ((S,S)-*t*-Bu-PyBox) energija tripletnog stanja značajno opada ($E_{T55} = 33 \text{ kcal/mol}$) i moguće je generisati di-slobodno-radikalski intermedijer **56** (Shema 30). Dobijeni intermedijer potom reaguje sa dienom i stereoselektivno nastaje ciklobutanski proizvod **57** u prinosu od 84%.⁸²

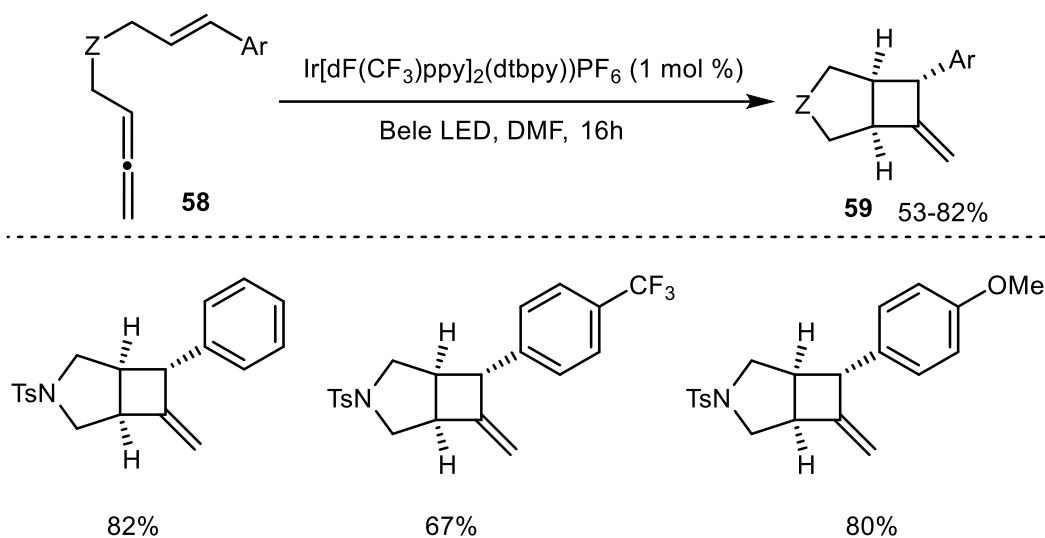


Shema 30. Primena Lewis-ove kiseline za snižavanje E_T supstrata.

2.5.1. Fotohemijski katalizovane intramolekulske [2+2] cikloadicije alena

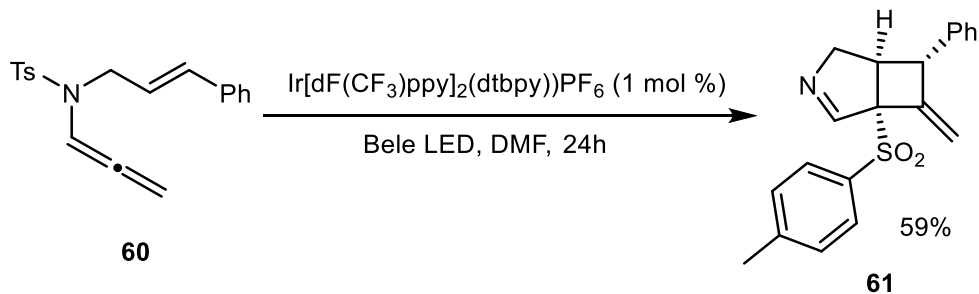
Za razliku od alkena, oblast fotokatalizovanih [2 + 2] cikloadicija alena nije široko istražena. Jedna od glavnih prepreka koje se mogu pojaviti u ovom procesu jeste problem regioselektivnosti reakcije, s obzirom da aleni imaju dve reaktivne dvostruke veze.^{7,53,59}

Nastavljajući se na pionirski rad Yoon-a o aktivaciji stirenskih derivata Maestri i saradnici napravili su značajan doprinos na polju intramolekulskih [2 + 2] cikloadicija alena. Koristeći 1,6 i 1,7-enalene **58** oni su sintetisali seriju vinilidenciklobutana **59** u umerenim i dobrim prinosima koristeći Ir(III) fotokatalizator u DMF-u (Shema 31). Dodavanje elektron-donorskih ili elektron-akceptorskih grupa aril-fragmentu rezultovalo je sličnim prinosima. Osim toga reakcija je dala dobre prinose i sa heterocikličnim derivatima.⁸³



Shema 31. Fotokatalizovana [2+2] cikloadicija alena.

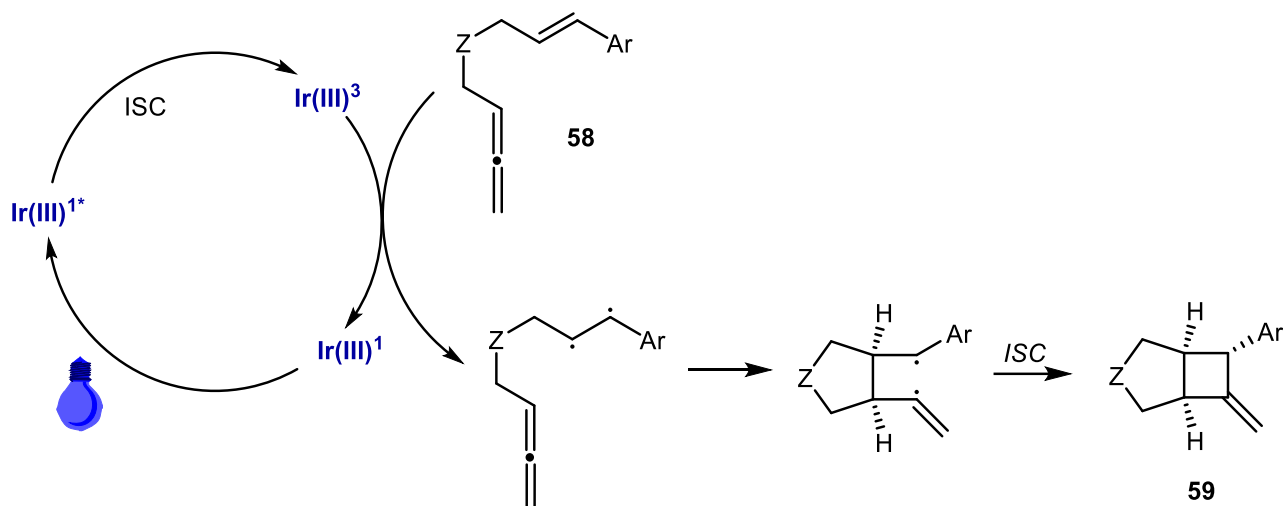
U zavisnosti od dužine alenskog fragmenta mogu nastati dva različita skeleta, pa tako u slučaju 1,7-enalena reaguje proksimalna π -veza (jedinjenje **58**, Shema 31) dok kod 1,6-enalena preferencijalno dolazi reakcije sa distalnom π -vezom. Interesantno je da u slučaju 1,6 enalena **60** kao proizvod nastaje biciklični imin **61** uz migraciju tozil grupe sa azota na položaj 3 (Shema 32).



Shema 32. Fotokatalizovana [2+2] cikloadicija 1,6-enalena.

U oba slučaja reakcija se odvija mehanizmom transfera energije. Kako redoks potencijali alena nisu dostižni za iridijumove katalizatore dolazi do aktivacije dvostruke veze stirena. Nastali

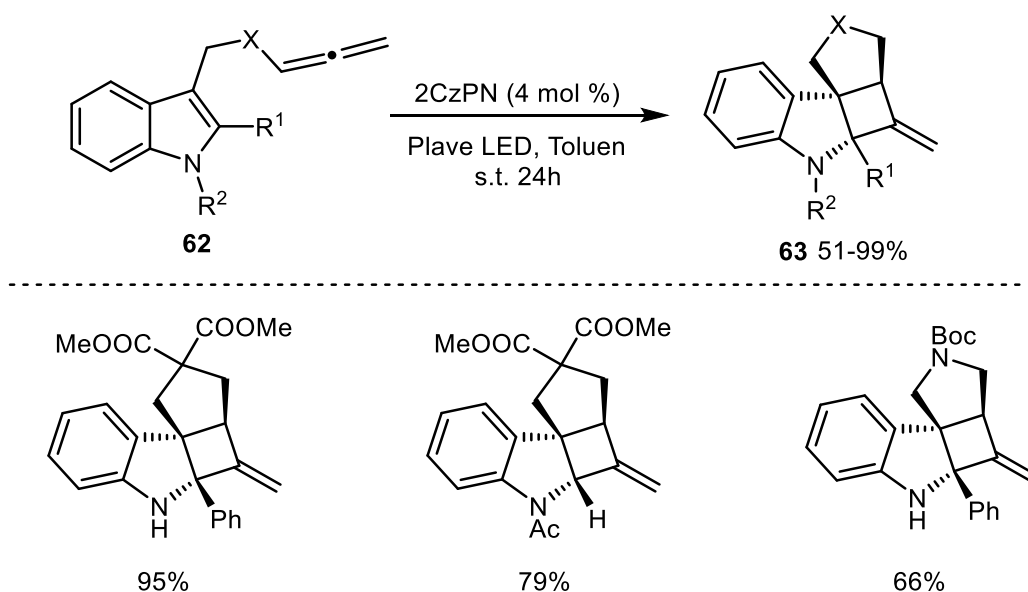
diradikal preferencijalno reaguje tako da nastaje petočlani prsten, i u slučaju 1,6- i u slučaju 1,7-enalena (Shema 33).⁸³



Shema 33. Mehanizam fotokatalizovane [2+2] cikloadicije 1,6 i 1,7-enalena.

Osim klasičnih cikloadicija, fotokataliza je otvorila mogućnost za primenu alena i u dearomativnim cikloadicijama. Naime fotohemijski pristup omogućava prevazilaženje visokih energetske barijere u dearomativnim procesima zahvaljujući stvaranju izuzetno reaktivnih dislobodno-radikalnih vrsta.⁸⁴ Na ovaj način moguće je dobiti kompleksne policiklične strukture polazeći od sintetski pristupačnih prekursora.

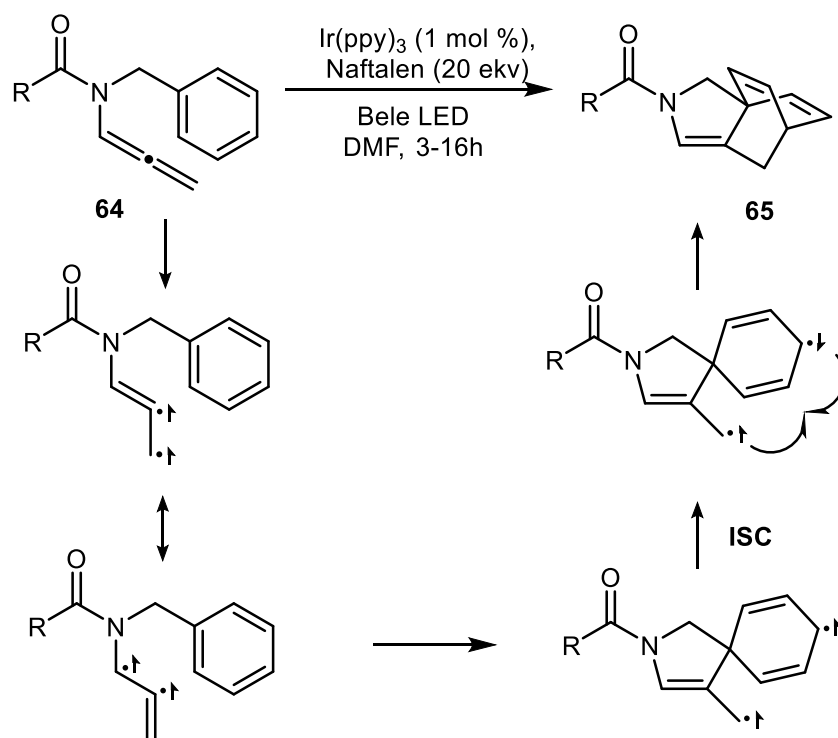
Koenig i Rolka su razvili sintezu derivata metilenciklobutana iz alen supstituisanih indola **62**, koristeći 2CzPN kao organski fotokatalizator pod uticajem vidljive svetlosti umesto tradicionalno korišćenih iridijumovih katalizatora (Shema 34).⁸⁵ Mehanizam uključuje prenos energije fotoekscitovanog 2CzPN* na supstrat, najverovatnije stvarajući diradikal na indolskom fragmentu što je potom praćeno [2 + 2] cikloadicijom.



Shema 34. Fotokatalizovana dearomativna cikloadicija alena.

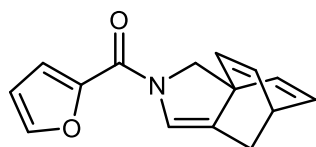
Maestri i saradnici su koristeći Ir(ppy)_3 nedavno uspešno izvršili senzitivaciju alenskog fragmenta alenamida **64** i uz dearomatizaciju sintetisali derivate [2.2.2]-biciklooktadiena **65**. Reakcija se izvodi pod blagim uslovima, na sobnoj temperaturi i u prisustvu bele svetlosti (Shema 35).⁸⁶

U ovom primeru u prisustvu svetlosti dolazi do pobuđivanja alenskog fragmenta supstrata u tripletno stanje. U sledećem koraku dolazi do *5-exo-trig* ciklizacije uz nastajanje dearomatizovanog diradikalnog intermedijera. Ustanovljeno je da dodatak 20 ekvivalenata naftalena olakšava proces dearomatizacije, što se pripisuje njegovoj sposobnosti da stabilizuje π -oblast intermedijernih diradikala. Proces se završava međusistematskim ukrštanjem (*eng. Intersystem Crossing – ISC*) i rekombinacijom radikala uz nastajanje proizvoda **65**.

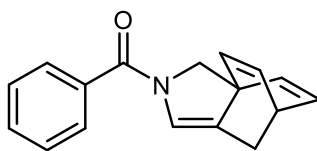


Shema 35. Dearomativna cikloadicija alena u sintezi [2.2.2]-biciklooktadiena.

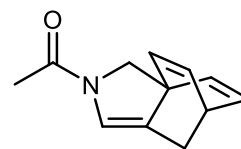
Metoda je veoma blaga, izvodi se na sobnoj temperaturi, kompatibilna je sa različitim funkcionalnim grupama i daje proizvode u dobrim prinosima od 51 do 75% (Shema 36).



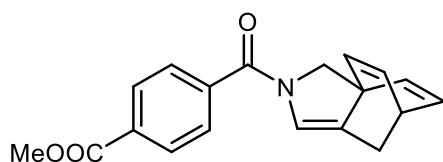
65%



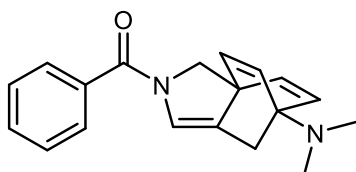
75%



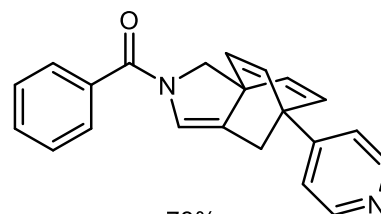
56%



51%



54%



73%

Shema 36. Derivati [2.2.2]-biciklooktadiena dobijeni dearomativnom cikloadicijom alena.

3. Naši Radovi

3.1 Uvod

Poslednjih decenija razvijeno je mnoštvo pouzdanih sintetskih metodologija u kojima glavnu ulogu igraju aleni. Ove reakcije najčešće se zasnivaju na koordinaciji alena sa prelaznim metalima, što ih čini reaktivnijim prema nukleofilima.^{17,19} Osim toga aleni se često koriste u kaskadnim slobodno-radikalnim procesima i u cikloadicionim reakcijama.^{20-23,87} U poređenju sa alkenima, aleni zbog svojih strukturnih karakteristika omogućavaju veće usložnjavanje strukture u malom broju koraka, ali istovremeno zahtevaju i reakcione uslove koji omogućavaju strogu kontrolu regiohemije i stereochemije reakcija. Iz tog razloga je od izuzetne važnosti pronalazak blagih metoda za funkcionalizaciju alena.

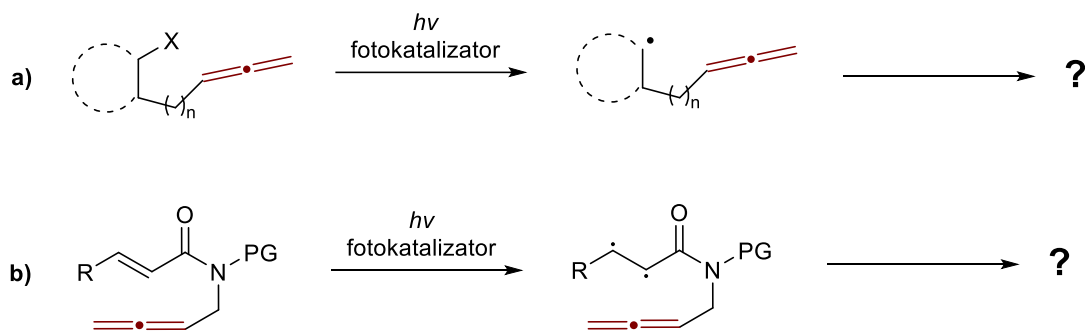
Sa ubrzanim razvojem fotohemijskih metoda u novije vreme, otvorile su se nove mogućnosti za funkcionalizaciju alena i njihovu primenu u organskoj sintezi. S obzirom na značajne nedostatke tradicionalnih pristupa, od velikog je značaja istraživanje reaktivnosti alena u kontekstu fotohemijski katalizovanih slobodno-radikalskih adicija i cikloadicija.

3.2 Cilj naučnog istraživanja

Predmet naučnog istraživanja ove doktorske disertacije bio je ispitivanje mogućnosti primene fotohemijskih metoda u ciklizacijama i [2+2] cikloadicijama alena. Istraživanje je podeljeno u dva segmenta.

1) Razvoj postupka za fotohemijski katalizovane ciklizacije aril-, vinil-, alkil-jodoalena i ispitivanje uticaja strukture supstrata na regioselektivnost i stereoselektivnost procesa (Shema 37a)

2) Razvoj postupka za fotohemijski katalizovane [2+2] cikloadicije enalenilamida i ispitivanje uticaja strukture supstrata na regioselektivnost i stereoselektivnost procesa (Shema 37b).



Shema 37. Cilj naučnog istraživanja.

U prvom delu istraživanja biće izvršen dizajn i sinteza jodoalenskih derivata potencijalno pogodnih za reakciju radikalne ciklizacije u fotohemijskim uslovima. Varijacija strukture alena (aril-, vinil- i alkil-jodoaleni) omogućio bi detaljno ispitivanje sintetičkog potencijala reakcije. Osim toga na ovaj način moguće je i detaljno ispitivanje regio- i stereochemije procesa ciklizacije.

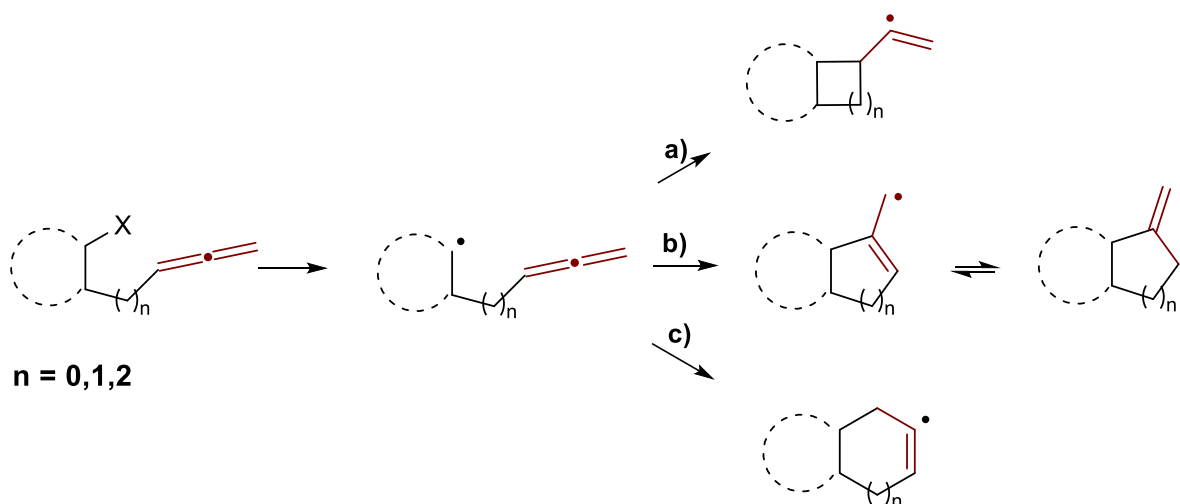
U drugom delu istraživanja biće izvršen dizajn i sinteza alena potencijalno pogodnih za reakcije [2+2] cikloadicije u fotohemijskim uslovima. Pretpostavka je da ukoliko se alenu kao partner u

reakciji ponudi alken, koji je moguće aktivirati fotohemijski, cikloadicija bi bila jedan od mogućih reakcionih puteva. Nakon optimizacije reakcionih uslova biće ispitano na koji način varijacija strukture, kako na alenskom, tako i na fragmentu cimetne kiseline, utiče na reaktivnost molekula.

Kompjuterskim modelovanjem i analizom ključnih intermedijernih stanja korišćenjem teorije funkcionala gustine (*DFT - Density functional theory*), biće moguće detaljnije razmatranje mehanizma procesa. Osim toga biće moguće i sistematično ispitivanje uticaja supstituenata na uspešnost reakcije cikloadicije.

3.3 Fotohemijski katalizovane ciklizacije alena

Integracija alena u proces radikalske ciklizacije predstavlja jedinstven izazov jer u zavisnosti od strukture supstrata i reakcionih uslova može doći do reakcije na bilo kojoj dvostrukoj vezi alena i do formiranja različitih ciklizacionih proizvoda.⁴² Tako se radikal koji se dobija raskidanjem C-X može adirati na bilo koji od tri ugljenika alena pa se mogu dobiti prstenovi različitih veličina. Crandall i saradnici su u svojim eksperimentima utvrdili da se napad najčešće vrši na proksimalnoj vezi alena, a da li će taj napad biti na proksimalnom ugljenikovom atomu (Shema 38, reakcioni put a) ili čvornom (Shema 38, reakcioni put b) zavisi od veličine prstena koji nastaje. Ukoliko je $n=0$ isključivo dolazi do napada na proksimalnom ugljenikovom atomu, kada je $n=1$ dolazi do isključivo napada na čvornom ugljenikovom atomu, a kada je $n=2$ dobija moguće su obe varijante. Napad na terminalni ugljenikov atom (Shema 38, reakcioni put c) nije energetski povoljan. Ova varijabilnost u reakciji ciklizacije alena može komplikovati predvidljivost sintetskih procesa. Osim toga, i sami aleni su skloni SET procesima, što uvodi još jednu varijablu u čitav proces.⁸⁸

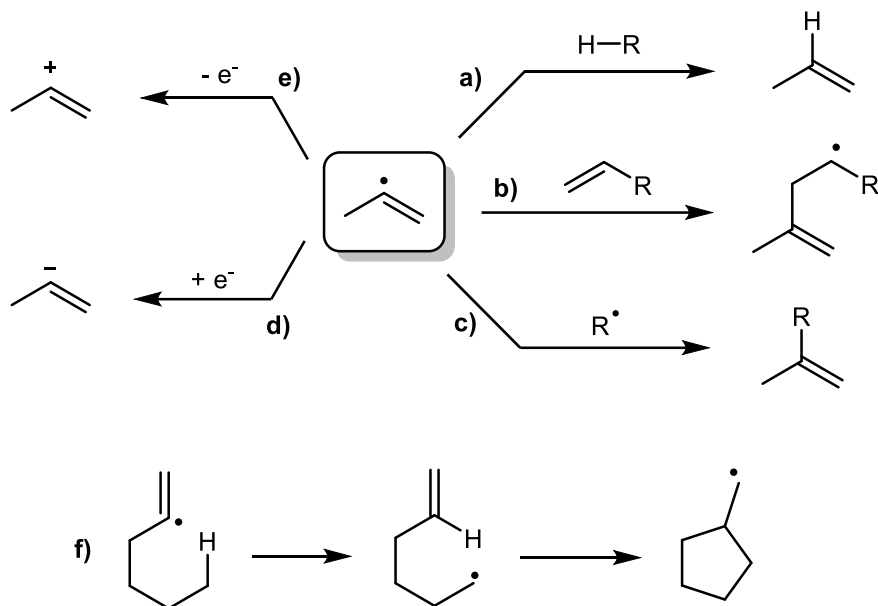


Shema 38. Mogući ishodi radikalske ciklizacije alena.

U slobodno-radikaliskim ciklizacijama na alene kao glavni intermedijeri nastaju vinil- ili alil-radikali i njihova krajnja sudbina zavisi od samih reaktanata i reakcionih uslova. Ovi intermedijeri se razlikuju po svojoj reaktivnosti, primarno usled različite stabilizacije. Nespareni elektron vinil-radikala se nalazi u sp^2 -hibridizovanoj orbitali i za razliku od alil-radikala nema nikakvu rezonantnu stabilizaciju što ga čini izuzetno reaktivnim.⁸⁹

Upravo usled visoke reaktivnosti, najčešća sudbina dobijenog radikala jeste reakcija apstrakcije vodonika (Shema 39, primer a). Vodonik koji se vezuje za slobodno-radikaliski fragment može

poticati iz rastvarača, R_3SnH ili iz aditiva poput Hantzsch-ovog estera ili DIPEA-e. Osim toga, moguća je i adicija radikala na nezasićene sisteme ili kuplovanje sa drugim radikalom (Shema 39, primeri b i c). Alternativna mogućnost je redukcija odnosno oksidacija vinil-radikala, što otvara dodatne puteve funkcionalizovanja ovog fragmenta jonskim reakcijama (Shema 39, primeri d i e). Napokon, u slučaju da struktura molekula to dozvoljava, moguća je intramolekulska apstrakcija vodonika, tzv. translokacija radikala praćena ciklizacijom (Shema 39, primer f). Šta će se desiti u konkretnom slučaju zavisi od reakcionih uslova, pre svega od prisustva drugih reaktivnih vrsta, ali i od strukture samog supstrata.⁸⁹



Shema 39. Sudbina vinil-radikala u fotohemijski katalizovanim procesima.

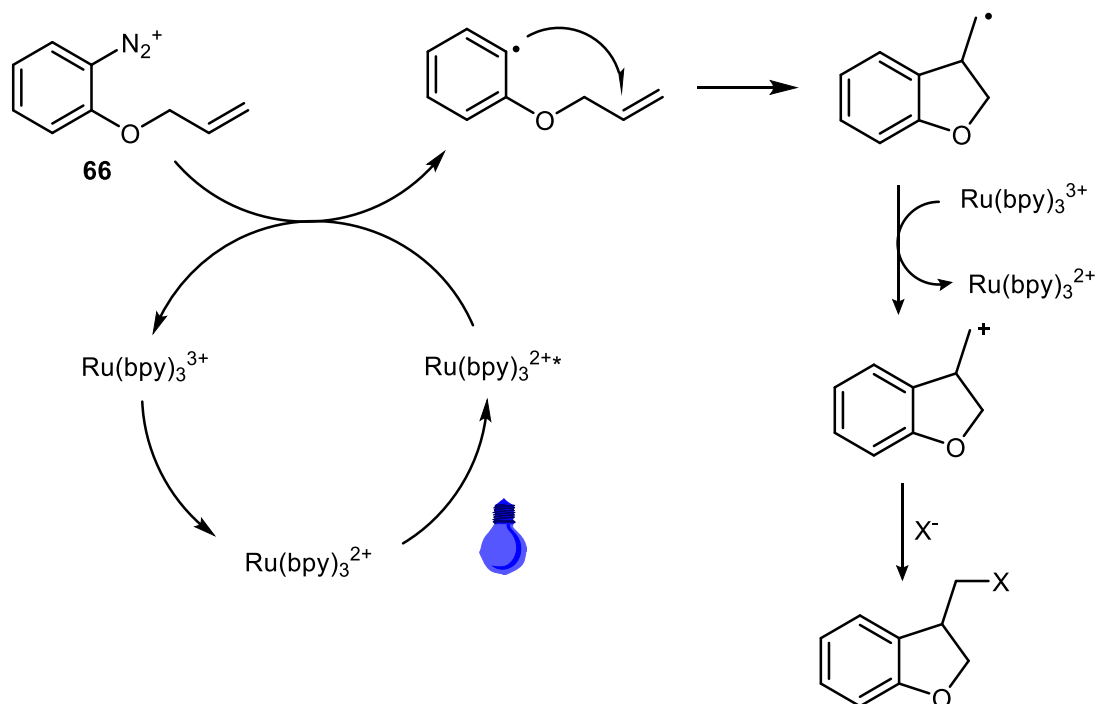
Da bi se rešili problemi regioselektivnosti i kontrolisala reaktivnost intermedijernih vinil-radikala, neophodna je pažljiva optimizacija fotohemijskog procesa tj. adekvatan izbor katalizatora i reakcionih uslova. Dodatno, proučavanje mehanističkih osnova ciklizacionog procesa omogućilo bi dizajniranje efikasnijih i selektivnijih reakcija.

3.3.1 Optimizacija reakcije ciklizacije

Da bi se ispitao proces radikalske ciklizacije alena bilo je potrebno pre svega osmisliti odgovarajući supstrat koji u fotohemijskim uslovima može poslužiti kao izvor radikala. Inicijalni izbor za model sistem bile su aril-diazonijum soli. Redoks potencijal ovih jedinjenja iznosi oko 0 V (vrednost je data za 4-metoksibenzendiazonijum-hlorid)⁹⁰ tako da se mogu redukovati u prisustvu većine rutenijumovih i iridijumovih katalizatora.⁹¹ Tradicionalni pristup redukciji diazonijum soli podrazumeva korišćenje stehiometrijskih količina bakarnih soli. U novije vreme razvijene su i fotohemijske metode aktivacije diazonijum soli u kojima su soli bakra zamenjene fotokatalizatorima.^{6,91,92} Ove reakcije uspešno su iskorišćene za intermolekulske adicije aril-radikala na alkene.⁹²

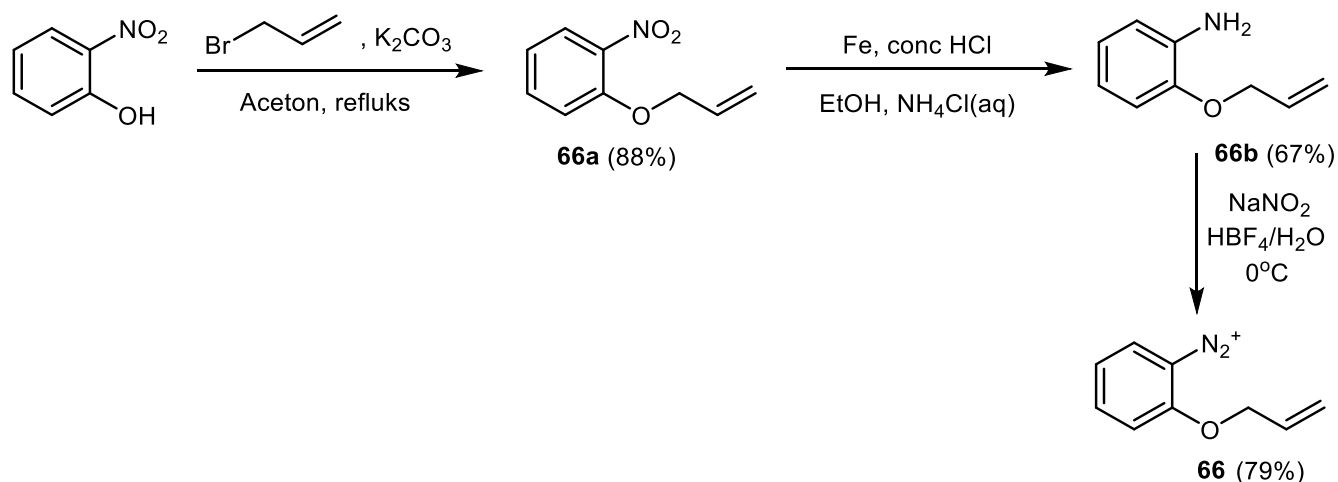
U cilju ispitivanja procesa radikalske ciklizacije diazonijum soli, osmišljen je jednostavan model sistem aril-diazonijum soli sa *O*-alil fragmentom (jedinjenje **66**, Shema 40) koji u teoriji omogućava nastajanje petočlanog prstena. Mehanistički ovaj proces otpočinje aktivacijom fotokatalizatora, koji potom vrši jedoelektronsku redukciju diazonijum soli. U tom koraku

nastaje aril-radikal i oslobađa se N₂. U konkretnom slučaju jedinjenja **66** preferencijalno dolazi do 5-*exo*-trig ciklizacije, nakon čega se dobijeni radikal oksiduje do katjona. Reakcija se najčešće vrši u prisustvu neorganskih soli tako da u finalnom koraku dolazi do funkcionalizacije karbokatjona prisutnim anjonom.



Shema 40. Mehanizam radikalske ciklizacije aril-diazonijum soli.

Supstrat za optimizaciju dobijen je serijom reakcija polazeći od *o*-nitrofenola i to alkilovanjem alil-bromidom, potom redukcijom nitro grupe u prisustvu gvožđa i naposljetku reakcijom diazotovanje u ukupnom prinosu od 47%.^{93,94}

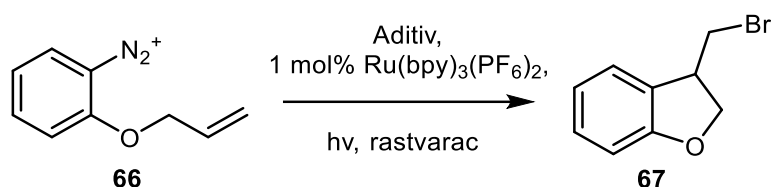


Shema 41. Sintaza modela radikalskog prekursora **66**.

Za reakciju ciklizacije u fotohemijskim uslovima odabran je rutenijumov katalizator, Ru(bpy)₃(PF₆)₂, s obzirom da ima dovoljno negativan redoks potencijal (Ru^{II}/Ru^I -0,81V)⁴⁹ za

aktivaciju diazonijum soli ($E^{\circ}_{1/2} = 0\text{V}$).⁹⁰ Tokom procesa optimizacije eksperimentalnih uslova proučavan je efekat varijacije izvora svetlosti, rastvarača i aditiva (Tabela 1).

Tabela 1. Optimizacija ciklizacije jedinjenja **66** u fotohemijskim uslovima.

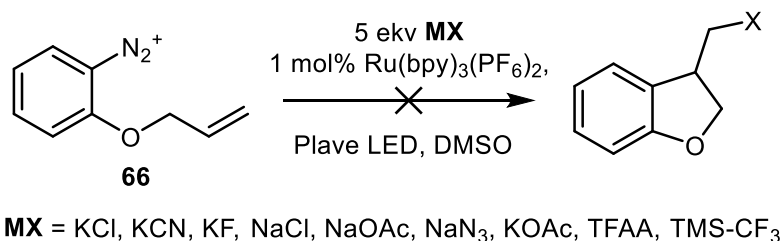


Primer	Izvor svetlosti	Aditiv	Rastvarač	prinos (%)
1	Bela LED lampa – Phillips 23W	5 ekv KBr	DMSO	32
2	Bela LED lampa – Phillips 23W	5 ekv KBr	Voda	/
3	Bela LED lampa – Phillips 23W	5 ekv KBr	DMSO/DCM	/
4	Bela LED lampa – Phillips 23W	5 ekv KBr	DMSO/Voda	/
5*	Bela LED lampa – Phillips 23W	5 ekv KBr	DMSO	41
6	Plava LED traka – 4,8W dužine 5m	5 ekv KBr	DMSO	77
7	Plava LED traka – 4,8W dužine 5m	3 ekv KBr	DMSO	73
8	Plava LED traka – 4,8W dužine 5m	1,5 ekv KBr	DMSO	55
9	Plava LED traka – 4,8W dužine 5m	10 ekv KBr	DMSO	76
10	/	5 ekv KBr	DMSO	/
11**	Plava LED traka – 4,8W dužine 5m	5 ekv KBr	DMSO	/

*Reakciono vreme je produženo na 68h. **Reakcija je urađena bez prisustva katalizatora

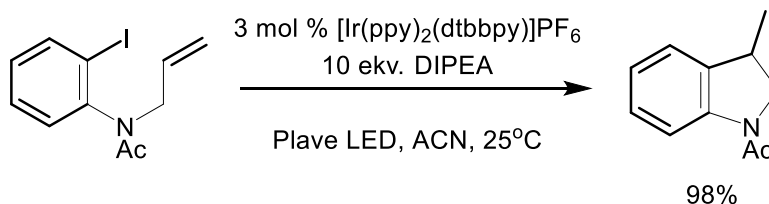
Inicijalne reakcije optimizacije rađene su osvetljavanjem reakcije belom svetlošću, u atmosferi azota korišćenjem 5 ekv. KBr-a kao izvora anjona uz promenu rastvarača. Kao najefikasniji rastvarač pokazao se DMSO gde je nakon 16 h dobijeno 32% proizvoda (Tabela 1, primer 1). U reakcijama u kojima su korišćene smese DMSO-a sa DCM-om ili vodom (Tabela 1, primeri 2, 3 i 4) nije došlo do nastajanja proizvoda. Produžavanje reakcionog vremena na 68 h nije značajno poboljšalo prinos (Tabela 1, primer 5). Za razliku od ovih varijacija, promena izvora svetlosti značajno je poboljšala efikasnost reakcije. Prinosi sa plavom LED svetlošću (Tabela 1, primeri 6, 7, 8, 9) su značajno viši u poređenju sa belom LED svetlošću (Tabela 1, primeri 1, 5). Smanjenje količine KBr (Tabela 1, primeri 7, 8) smanjuje prinos, ali ne drastično. Sličan ishod je zapažen i sa povećanjem količine KBr, pa tako 10 ekv. KBr daje gotovo isti prinos kao i primer u kome je korišćeno 5 ekv. KBr-a (Tabela 1, primeri 6, 9). Kontrolni eksperimenti bez prisustva svetlosti (Tabela 1, primer 10), odnosno bez katalizatora (Tabela 1, primer 11), pokazali su značaj ovih faktora. Ovi rezultati sugerišu da je za optimalne uslove reakcije radikalske ciklizacije potrebna plava LED svetlost, korišćenje DMSO kao rastvarača, i 5 ekv. KBr-a.

U nastavku je ispitivana potencijalna varijacija aditiva u reakciji. Ovo bi omogućilo značajnu diverzifikaciju proizvoda reakcije, a uslučaju alenskih supstrata eventualnu sintezu različitih vinil-halogenida, vinil-acetata itd. Izveden je set reakcija pod optimizovanim uslovima gde su umesto KBr-a korišćeni KCl, KCN, KF, NaCl, NaOAc, NaN₃, KOAc, TFAA odnosno TMS-CF₃ (Schema 42). Nijedan od ispitivanih aditiva nije dao proizvod reakcije.



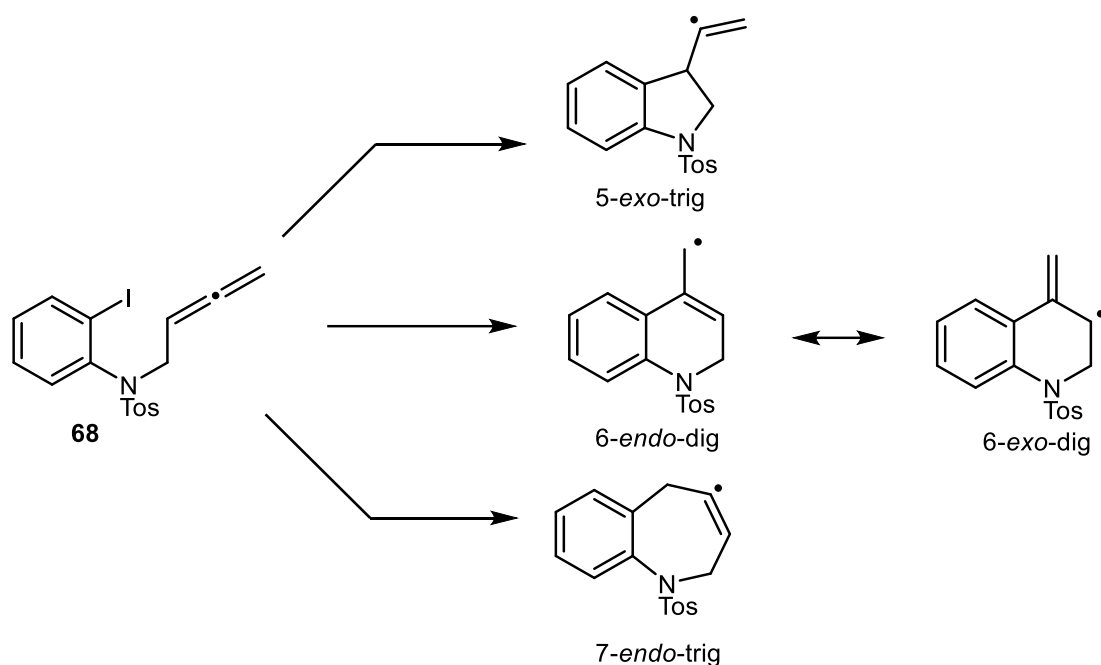
Shema 42. Pokšaji funkcionalizacije intermedijernog radikala.

Zbog ograničene mogućnosti za varijaciju proizvoda, složenosti sinteze alenskih derivata diazonijum soli, kao i njihove nestabilnosti, razmatrane su druge klase jedinjenja koje bi poslužile kao izvor radikala. Prvi naredni izbor bili su aril-halogenidi. Aril-halogenidi se često koriste u fotohemijskim reakcijama kao izvor radikala, pri čemu aril-jodidi predstavljaju posebno pogodan izbor. Razlog za to leži u činjenici da aril-jodidi imaju najviši redoks potencijal među aril-halogenidima ($E^{\circ}_{1/2} = -1,16\text{V}$, slika 3), pa se iz njih efikasno može generisati radikal pod blagim uslovima.⁹⁵ Aril-jodide su među prvim u oblasti fotohemije iskoristili Lee i saradnici koji su reduktivnom metodom uspešno zatvorili petočlani prsten iz odgovarajućih derivata aril-jodida i to pod veoma blagim uslovima (Shema 43).⁹⁶



Shema 43. Primena aril-jodida u fotohemijskoj ciklizaciji (prilagođeno iz reference 95).

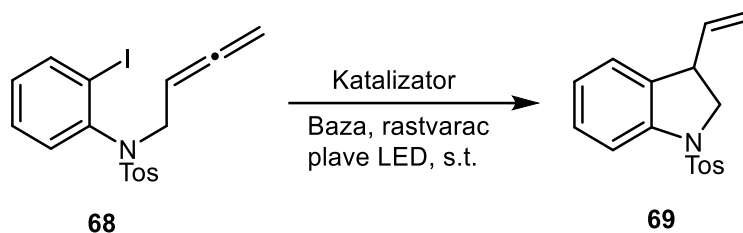
Navedena svojstva aril-jodida, u kombinaciji sa njihovom sintetičkom dostupnošću učinili su aril-jodide idealnim kandidatima za početne studije optimizacije. Njihova upotreba nudi veću fleksibilnost u modifikaciji supstrata, čime se prevazilazi glavno ograničenje diazonijum soli. Inicijalna optimizaciona studija na urađena je na model sistemu **68**. U konkretnom slučaju, teorijski su moguća 3 načina za ciklizaciju (Shema 44).⁴² Osim energije aktivacije, na proces ciklizacije utiču i termodinamički faktori (stabilnost alil-radikala u odnosu na vinil-radikal). Kompjuterski proračuni Shi-ja i saradnika na srodnim sistemima sugerišu da je u procesu ciklizacije očekivana smesa 5-*exo* i 6-*endo* proizvoda u odnosu 82 : 18, bez nastajanja sedmočlanog prstena.^{42,43} Kod rigidnijih sistema, u slučaju aromatičnog radikala, dolazi do formiranja, pre svega, petočlanog prstena.⁴³



Shema 44. Potencijalni regiohemijski ishodi ciklizacije aril-jodoalena **68**.

U optimizaciji reakcije ciklizacije iskorišćena je serija iridijumovih i rutenijumovih katalizatora, uz varijaciju rastvarača i aditiva. Prvi katalizator koji je iskorišćen bio je $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, čiji je redoks potencijal ($\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{I}}$ -1,33V) dovoljan za redukciju C-I veze aril-jodida ($E^{\theta}_{\text{s/s-}}$ -1,16V). Reakcija je izvedena na sobnoj temperaturi u acetonitrilu uz korišćenje 10 ekv. DIPEA-e kao aditiva. Nakon 12 h ozračivanja plavim LED svetlom, dobijen je isključivo proizvod **69** u prinosu od 28% (Tabela 2, primer 1). Promena rastvarača (DMSO ili DMF) rezultovala je istim proizvodom ali još nižim prinosom od svega 19, odnosno 8% (Tabela 2, primeri 2 i 3). Drugi rutenijumov kompleks $[\text{Ru}(\text{Phen})_3]\text{Cl}_2$ u acetonitrilu dao je još niže prinose u odnosu na $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$. Iridijumovi katalizatori $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$ i $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (Tabela 2, primeri 5 i 6) dali su značajno bolje prinose jedinjenja **69** u odnosu na rutenijumove katalizatore. Katalizator $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ koji ima nešto negativniji redoks potencijal u ciklusu reduktivnog kvenčovanja ($\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}}$ -1,51V) u odnosu na rutenijumove katalizatore dao je najbolji rezultat. Reakcija u acetonitrilu uz dodatak 10 ekvivalenata DIPEA-e dala je prinos jedinjenja **69** od 65% nakon izolovanja (Tabela 2, primer 6). Nakon pronalaženja optimalnog katalizatora urađene su varijacije ostalih komponenti reakcije. Promena rastvarača (Tabela 2, primeri 7 i 8) ili promena količine aditiva (Tabela 2, primeri 9 i 10) nije povisila prinos reakcije. Trietilamin umesto DIPEA-e kao aditiva dao je neznatno lošije prinose od 55% (Tabela 2, primer 11). Povećanje količine katalizatora na 5 mol% nije dalo bolje prinose u odnosu na primer 6 (Tabela 2, primer 12). Kontrolne reakcije, bez dodatka baze (Tabela 2, primer 13) kao i reakcija u mraku (Tabela 2, primer 14) nisu dale proizvod ni u tragovima, što potvrđuje značaj uloge katalizatora i svetlosti u reakciji ciklizacije.

Tabela 2. Optimizacija reakcionih uslova ciklizacije jodoalena u fotohemijskim uslovima.



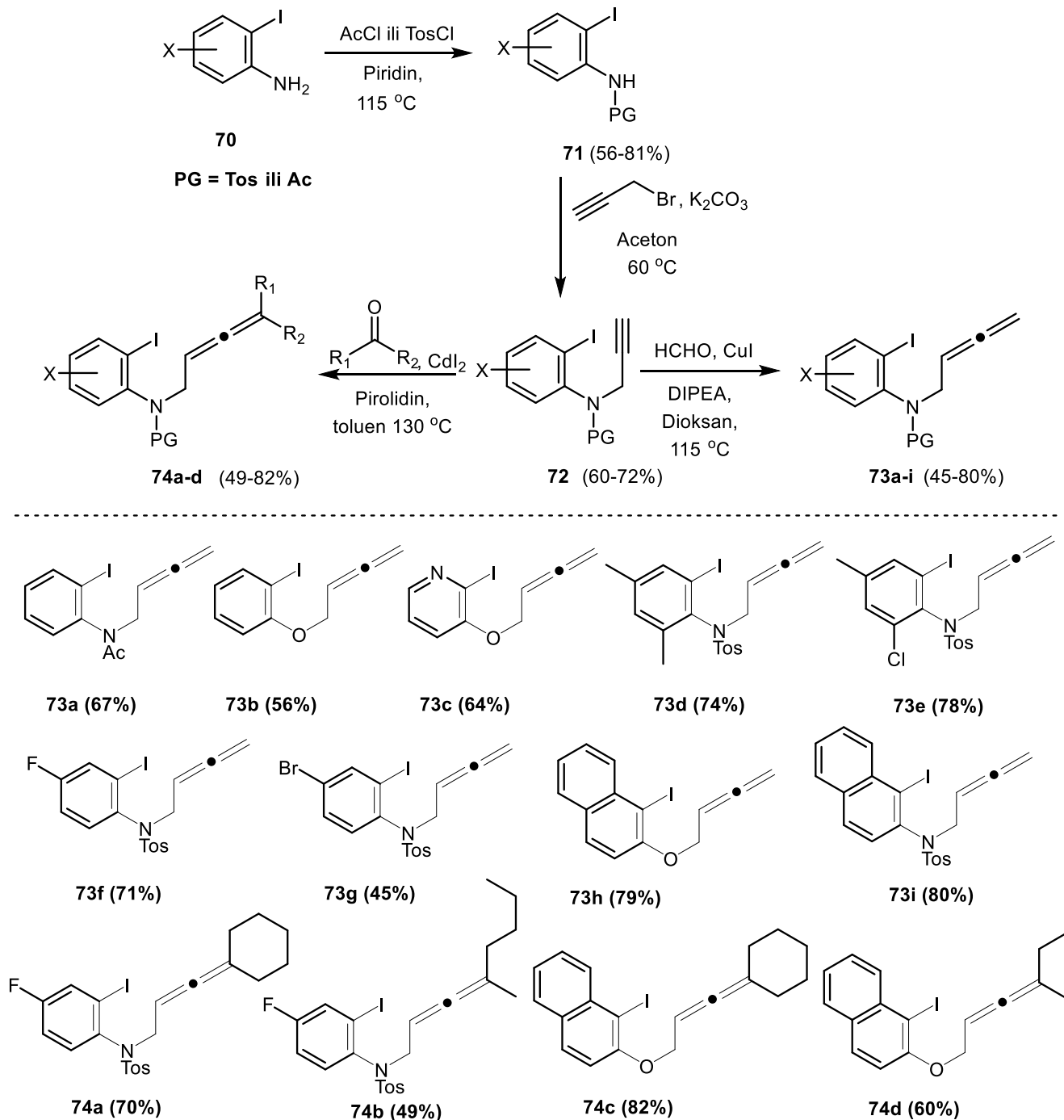
primer	katalizator	baza	rastvarač	prinos (%)
1	1 mol% Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	DIPEA (10 ekv)	MeCN	28
2	1 mol% Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	DIPEA (10 ekv)	DMSO	19
3	1 mol% Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	DIPEA (10 ekv)	DMF	8
4	1 mol% [Ru(Phen) ₃]Cl ₂	DIPEA (10 ekv)	MeCN	9
5	1 mol% [Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbpy)]PF ₆	DIPEA (10 ekv)	MeCN	53
6	1 mol% [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	DIPEA (10 ekv)	MeCN	65
7	1 mol% [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	DIPEA (10 ekv)	DMSO	42
8	1 mol% [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	DIPEA (10 ekv)	DMF	51
9	1 mol% [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	DIPEA (5 ekv)	MeCN	51
10	1 mol% [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	DIPEA (1 ekv)	MeCN	35
11	1 mol% [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	Et ₃ N (10 ekv)	MeCN	55
12	5 mol% [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	DIPEA (10 ekv)	MeCN	47
13	1 mol% [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	/	MeCN	/
14	1 mol% [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆ *	DIPEA (5 ekv)	MeCN	/

*Reakcija je rađena u mraku.

U svim ispitivanim reakcijama ciklizacije jedinjenja **68**, formira se isključivo petočlani prsten, dok se šestočlani prsten ne formira, što je u skladu sa opisanim primerima Balasubramanian-a i saradnika.⁴³ Pokazana selektivnost je najverovatnije posledica rigidnije strukture supstrata **68** kao i prisustva volumoniznog supstituenta u vidu tozil grupe. Ovi faktori ograničavaju fleksibilnost potrebnu za formiranje šestočlanog prstena, za razliku od 7-hepta-1,2-dienil radikala koji je dovoljno fleksibilan da omogući formiranje oba prstena.⁴²

3.3.2 Ispitivanje dometa i ograničenja reakcije ciklizacije na aril-jodoalenima

Na osnovu rezultata preliminarnih eksperimenata, sintetisani su različiti prekursori, kako bi se detaljnije ispitao opseg mogućih supstrata kao i potencijalna ograničenja u reakciji ciklizacije. Inicijalni set ciklizacionih supstrata obuhvatao je seriju aril-jodoalena.



Shema 45. Sinteza aril-jodoalena.

Sinteza prekursora otpočeta je korišćenjem različitih derivata 2-jodoanilina **70**. Prvi korak je bio toziloavanje ili acetilovanje amino grupe, potom alkilovanje azota propargil bromidom u acetonu. Alenski prekursori **73** dobijeni su iz propargil derivata Crabbe-ovom reakcijom u prinosima od

45% do 80%. Trisupstituisani aleni **74** dobijeni su varijacijom Crabbe-ove reakcije sa kadmijum-jodidom, gde su supstituenti na alenu varirani korišćenjem različitih ketona.

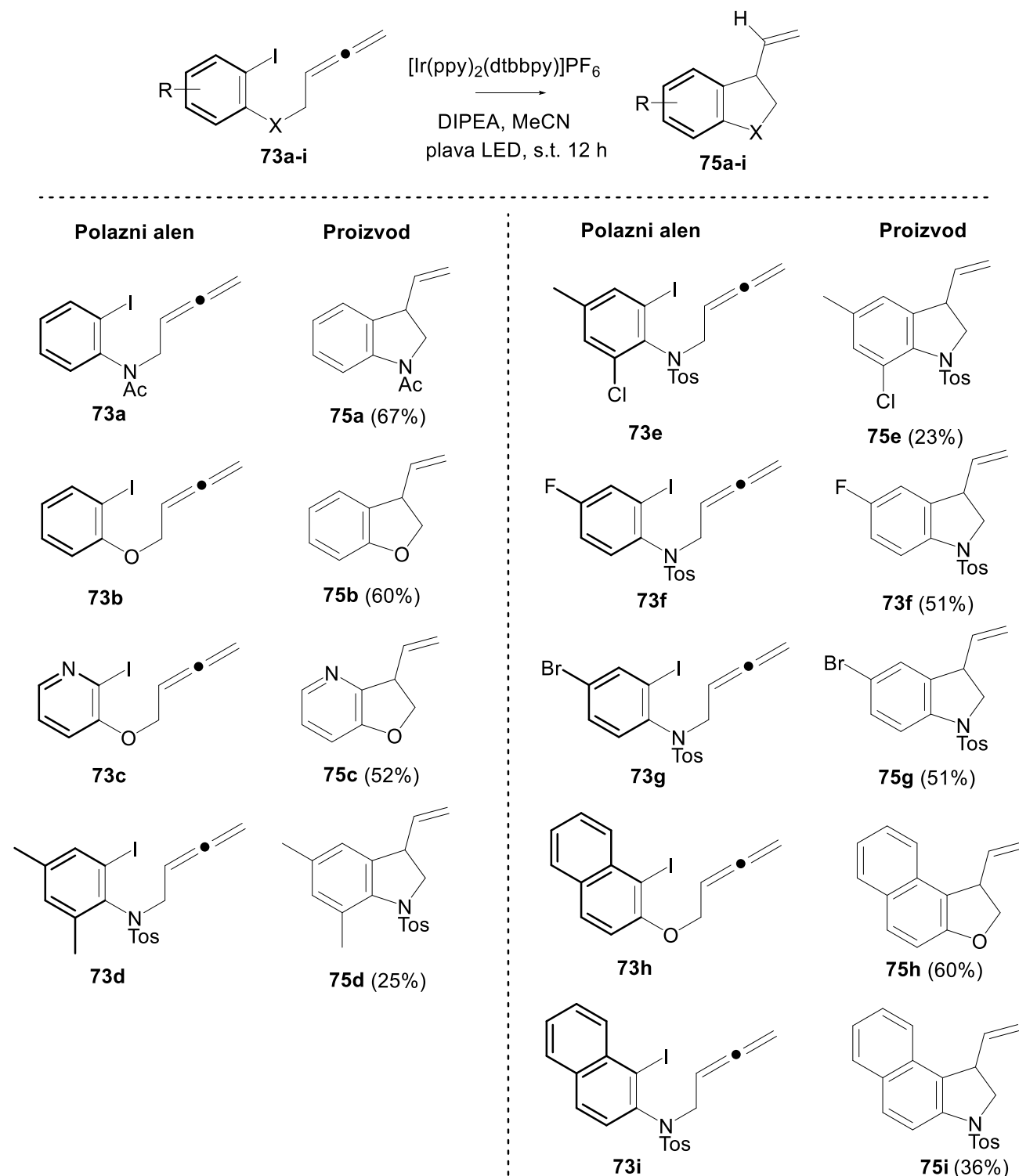
Sintetisani aril-jodoaleni kao i proizvodi njihove ciklizacije prikazani su u tabeli 3. Zamena inicijalno korišćene N-Tozil grupe N-acetil grupom (Tabela 3, primer **73a**) ili etarskim mostom (Tabela 3, primeri **73b, c i h**) nije značajno uticala na prinos reakcije i očekivani proizvodi **75a-c, h** dobijeni su u dobrim prinosima od 52% do 67%. Interesantno je da čak i kod jedinjenja **73b** kod koga je voluminozni N-Tos fragment zamenjen kiseonikom, ne dolazi do formiranja proizvoda *endo* ciklizacije ni u tragovima.

Kada se benzenov prsten zameni piridinom (Tabela 3, primer **73c**) proizvod je dobijen u neznatno manjem prinosu u odnosu na jedinjenje **73b**. Primeri koji su na aromatičnom prstenu imali metil-grupe dali su značajno manje prinose u odnosu na sve ostale derivate (Tabela 3, primeri **73d i 73e**). U spektrima reakcionih smesa ovih derivata uočene su promene na benzilnim C-H vezama, na žalost usled kompleksnosti reakcionih smesa nije bilo moguće izolovati i u potpunosti okarakterisati ove sporedne proizvode.

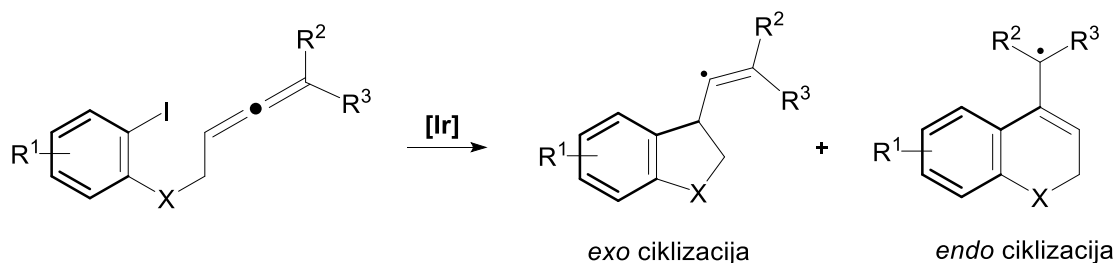
Prisustvo halogena (fluora ili broma) na aromatičnom prstenu nije predstavljalo problem u reakciji s obzirom da je redoks potencijal ovih veza ($E_{\text{red}} \text{Ar-F} = -3,0\text{V}$; $E_{\text{red}} \text{Ar-Cl} = -2,8\text{V}$) izvan domašaja redoks potencijala korišćenog katalizatora ($\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}} -1,51\text{V}$).^{97,98} Tako je kod fluorovanog i bromovanog derivata prinos bio 51%, u oba slučaja (Tabela 3, primeri **73f i 73g**), dok je dihalogenovani derivat **73e** dao manji prinos od 23%.

Naftil derivati dali su prinose slične fenil derivatima, i to naftil derivat sa etarskim mostom 60% (Tabela 3, primer **73h**), dok je naftil derivat sa N-Tozil fragmentom dao nešto slabiji prinos od 36% (Tabela 3, primer **73i**).

Tabela 3. Ciklizacija derivata aril-jodoalena.



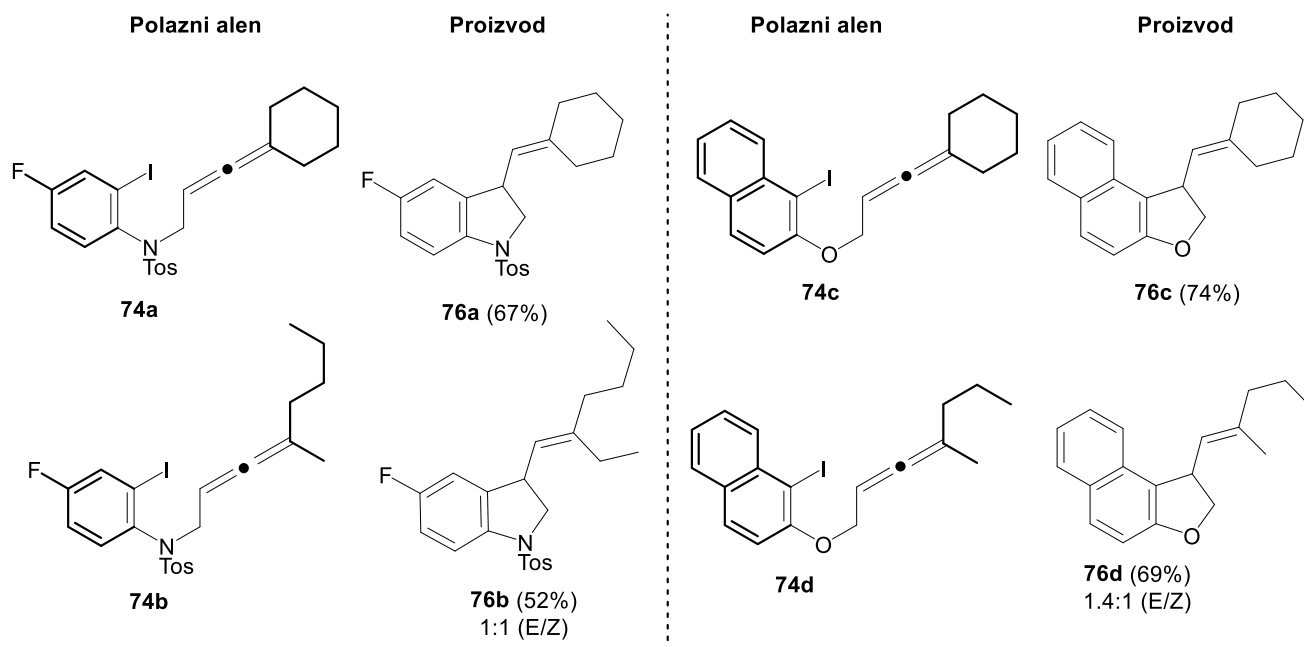
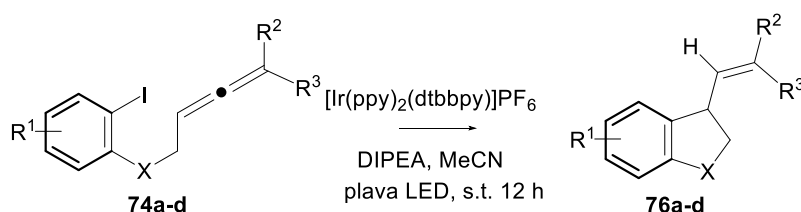
Sledeći korak u studiji bio je ispitivanje ciklizacije alena na jedinjenjima kod kojih je terminalni C-atom alena disupstituisan. Kod ovih jedinjenja, u procesu fotohemijske aktivacije i potom ciklizacije, može nastati uobičajeni vinil radikal putem 5-*exo* ciklizacije, dok eventualna 6-*endo* ciklizacija može dovesti do formiranja stabilnog tercijarnog alilnog radikala (Shema 46).



Shema 46. Slobodno-radikalski intermedijeri koji potencijalno mogu nastati u slučaju supstituisanih alena

I pored mogućnosti nastajanja stabilnog intermedijernog tercijarnog alilnog radikala, primeri disupstituisanih alena (Tabela 4, primeri **74a-d**) dali su isključivo proizvode 5-*exo* ciklizacije u prinosima od 52% do 74%.

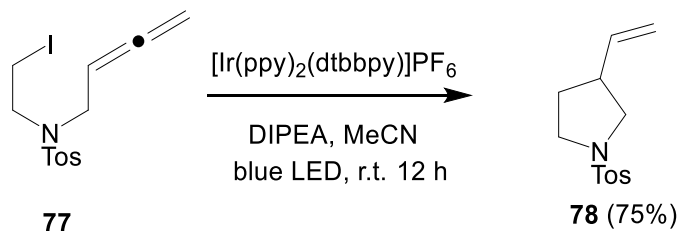
Tabela 4. Ciklizacija disupstituisanih derivata aril-jodoalena.



3.3.3 Ispitivanje dometa i ograničenja reakcije na alkil-jodoalenima

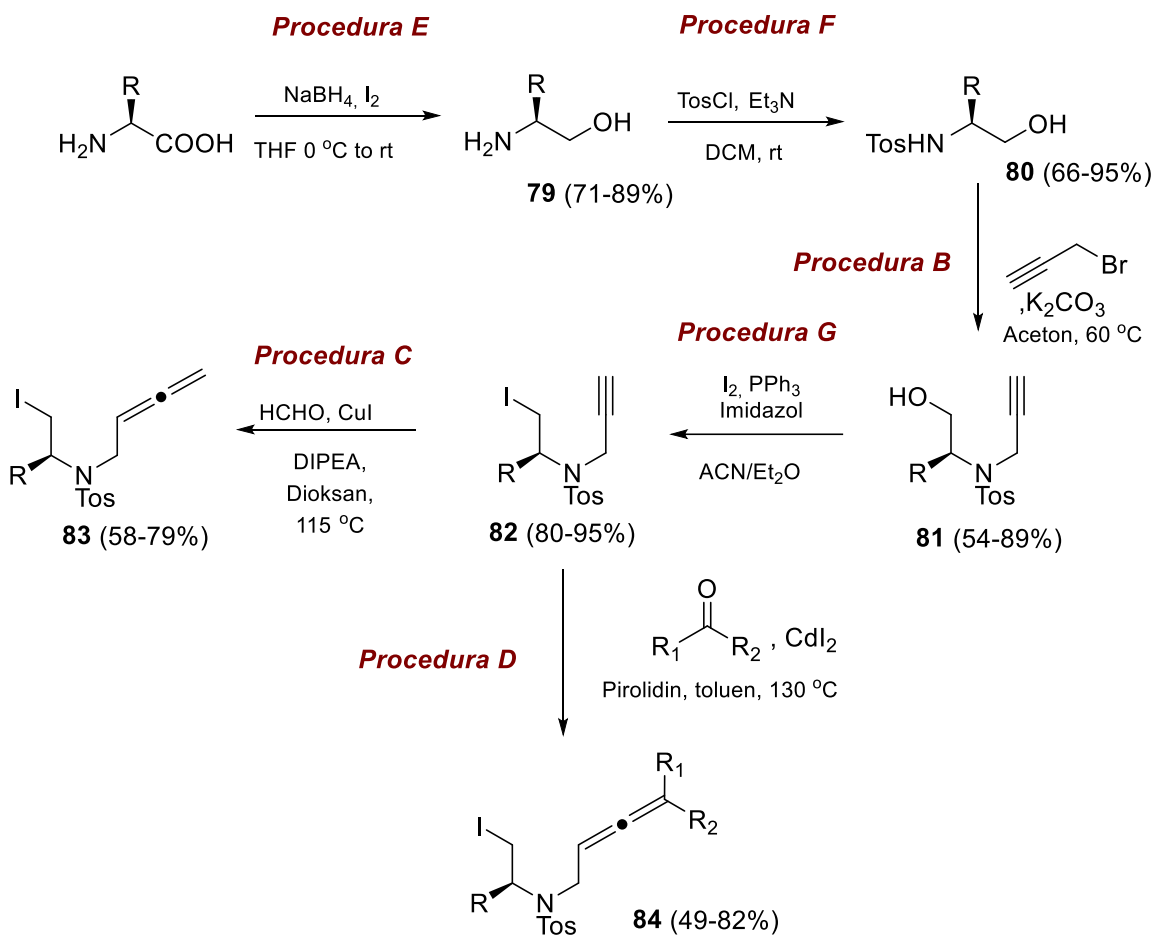
Sledeća faza studije podrazumevala je ispitivanje reakcije ciklizacije na alkil-jodoalenima i vinil-jodoalenima. Iako su jodoalkil derivati sintetski pristupačni njihova šira primena kao izvora radikala u fotohemiji nije zaživela zbog izraženog negativnog redoks potencijala ovih jedinjenja. Kako bi se ispitala reakcija na jodoalkil derivatima dizajniran je model sistem **77** i primenjeni su

optimalni uslovi koji su korišćeni u ciklizaciji aril-jodida. Jodoalkil derivat je u prisustvu iridijumovog katalizatora nakon 12 h dao 75% očekivanog proizvoda ciklizacije, **78**, čime je potvrđeno da kombinacija $\text{Ir(ppy)}_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ i DIPEA-e može generisati radikal iz alkil-jodida (Shema 47). Ni ovde, kao ni u slučaju aromatičnog derivata **68** ne dolazi do formiranja šestočlanog prstena.

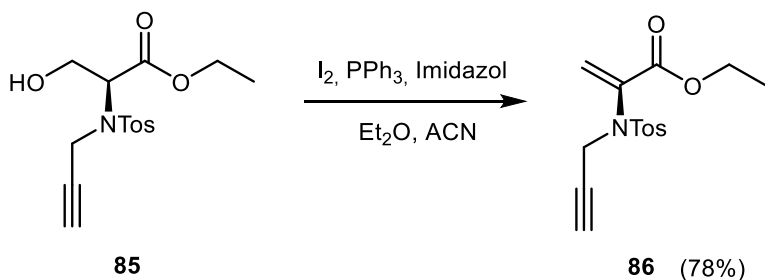


Shema 47. Ispitivanje ciklizacije alkil-jodoalena na model sistemu.

Uspešna reakcija na alkil-jodoalenima otvorila je mogućnost daljeg proširenja metodologije i ispitivanja reakcije na složenijim supstratima. U tom cilju sintetisana je serija derivata alkil-jodoalena (Shema 48). Kao polazna jedinjenja u sintezi ovih derivata korišćeni su aminoalkoholi **79** ili aminokiseline. Korišćenje aminokiselina kao polaznih supstrata omogućava sintezu optički aktivnih supstrata i daje mogućnost za ispitivanje stereoselektivnosti procesa ciklizacije. U prvom koraku aminokiselinski derivati su redukovani do odgovarajućih aminoalkohola, zatim je izvršena zaštita aminogrupe tozil-hloridom **80**. Alkilovanje azota urađeno je kao i kod aril derivata, propargil-bromidom i kalijum-karbonatom u acetonu. Nakon toga izvršena je konverzija alkoholne grupe u jod korišćenjem trifenilfosfina, imidazola i joda. Sa svim aminokiselinama osim serina dobijeni su odgovarajući proizvodi i to u prinosima od 55 do 82%. U slučaju derivata serina **85** izolovan je isključivo proizvod eliminacije **86** (Shema 49). Jodo propargil derivati **82** su dalje konvertovani u monosupstituisane alene **83** Crabbe-ovom reakcijom sa formaldehidom ili u trisupstituisane alene **84** korišćenjem ketona i kadmijum-jodida umesto formaldehida i bakar(I)-jodida.

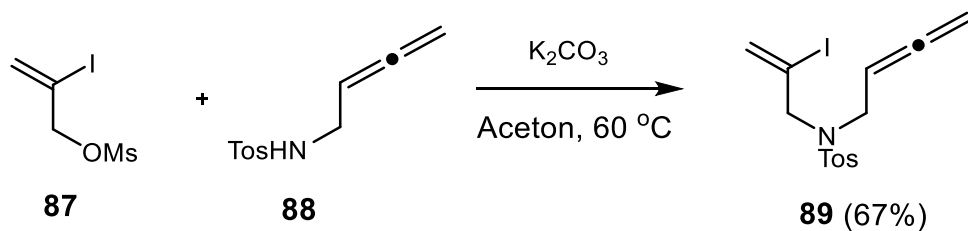


Shema 48. Sintaza alkil-jodoalena.



Shema 49. Pokušaj jodovanja jedinjenja **85**.

Osim alkil-jodoalena sintetisan je i jedan primer vinil-jodoalena **89** korišćenjem 2-jodoalil metansulfonata **87** i N-tozilbuta-2,3-dien-1-amina **88**.



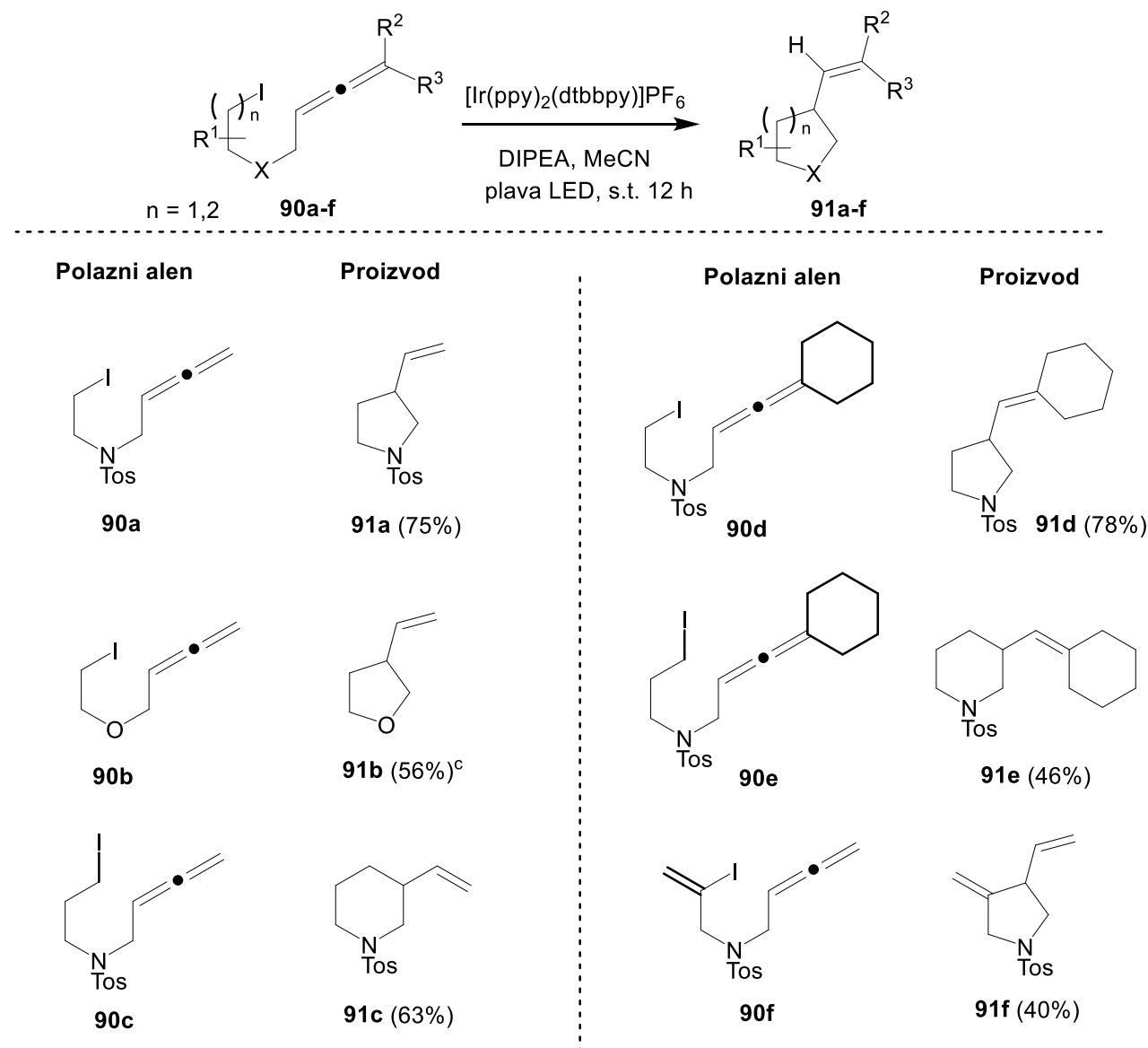
Shema 50. Sintaza vinil-jodoalena.

U tabeli 5 prikazana je serija sintetisanih vinil- i alkil-jodoalena kao i proizvodi njihove ciklizacije. Alkil-jodoaleni dali su zasićene heterocikle u prinosima od 46% do 78% što je uporedivo sa aril-jodoalenima. Tip heteroatoma u alifatičnom nizu, kao i kod aril derivata, ne utiče značajno na prinos reakcije pa su tako aleni **90a** (N-Tos grupa) i **90b** (etarska grupa) dali uporedive prinose. Osim petočlanog prstena, uspešno je zatvoren i šestočlani prsten korišćenjem produženog derivata alkil-jodoalena **90c**. Prinos u reakciji iznosio je 63%.

Naposletku su ispitani i aleni sa supstuentima na terminalnom ugljenikovom atomu (jedinjenja **90d** i **90e**). Petočlani prsten dobijen je u nešto boljem prinosu (jedinjenje **91d**, 78%) u odnosu na šestočlani prsten (jedinjenje **91e**, 46%).

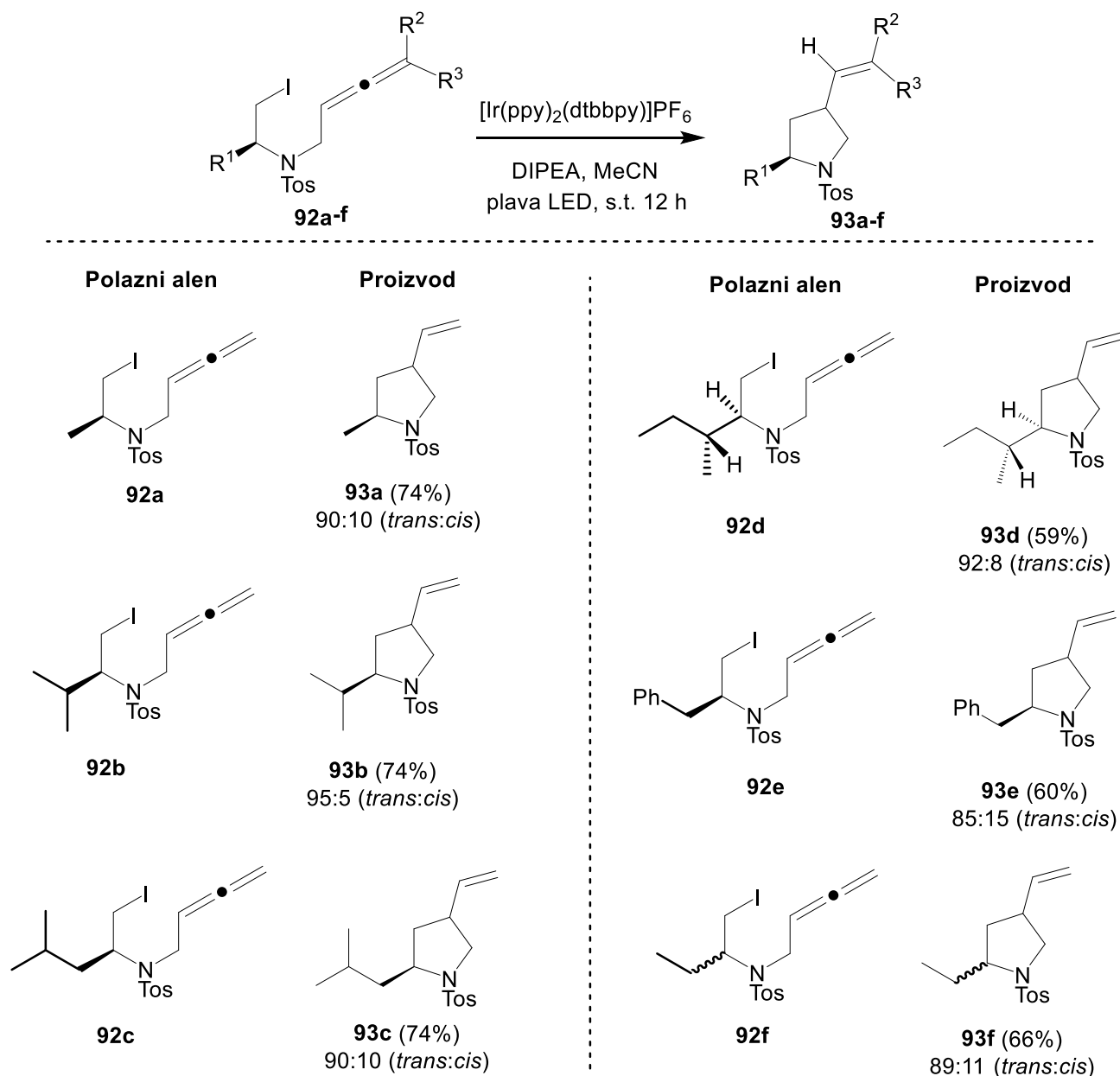
Vinil-jodidi se takođe mogu aktivirati u fotohemijskom procesu s obzirom da je redoks potencijal ovih jedinjenja sličan redoks potencijalu aril-jodida.⁹⁹ U reakciji jedinjenja **90f** nastaje proizvod ciklizacije u prinosu od 40%.

Tabela 5. Ciklizacija derivata alkil-jodoalena.



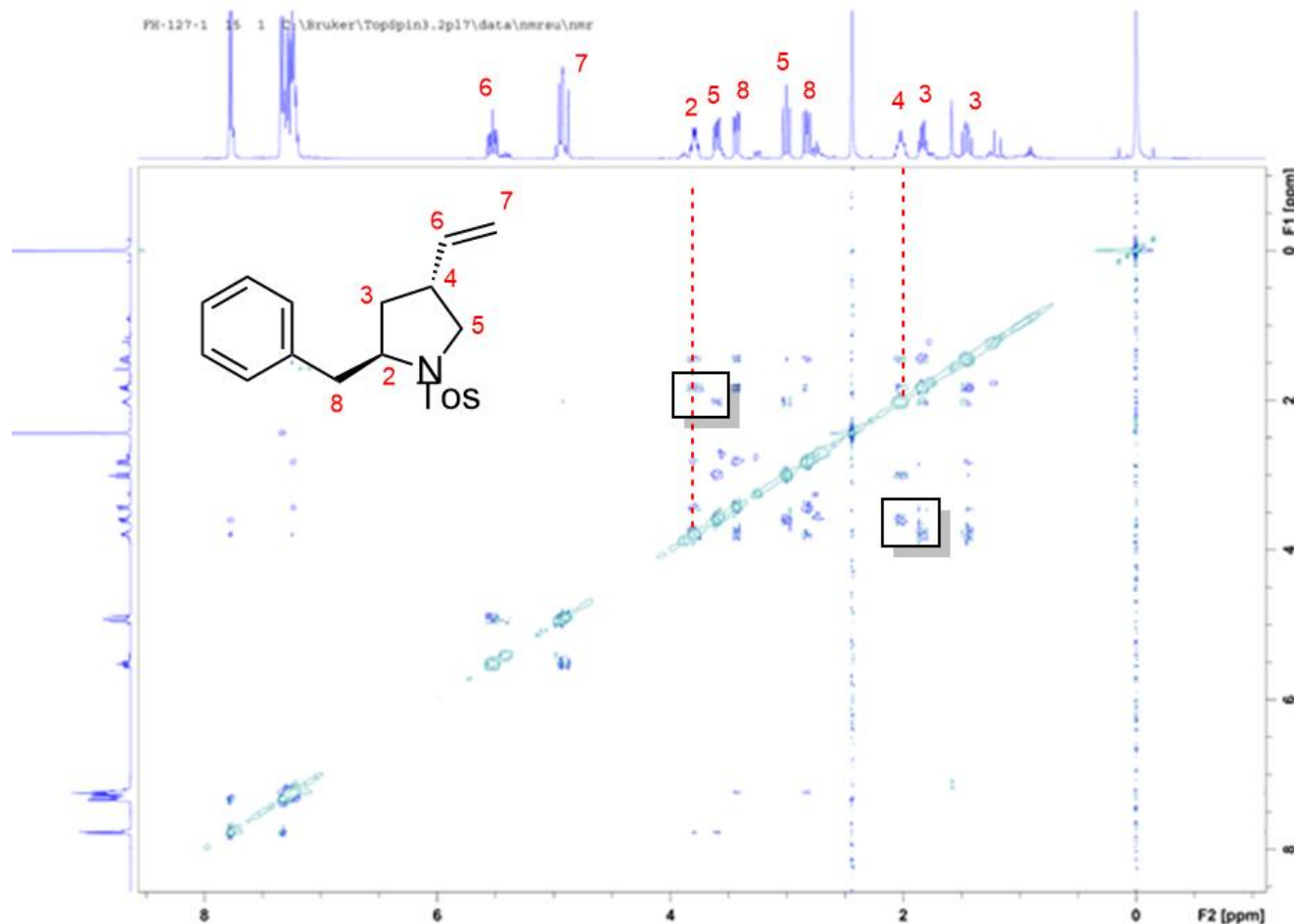
U sledećoj fazi ispitivani su alenski supstrati dobijeni iz *L*-aminokiselina (Tabela 6). Na ovaj način analiziran je uticaj prisustva hiralnog centra na stereoselektivnost procesa ciklizacije. Svi alenski supstrati dobijeni na ovaj način (**92a** – **92f**) dali su dobre prinose reakcije od 59% do 74%, dok je diastereoselektivnost bila u opsegu od 85:15 do 95:5 u korist *trans* izomera. Supstrati kod kojih aminokiselinski ostaci koji imaju račvanje na supstituentu u α -položaju dali su bolju diastereoselektivnost u odnosu na ostale primere. Racemski derivat **92f** dobijen iz 2-amino-1-butanola dao je proizvod ciklizacije u prinosu od 66%.

Tabela 6. Ciklizacija hiralnih derivata alkil-jodoalena.



3.3.4 Stereohemija procesa ciklizacije

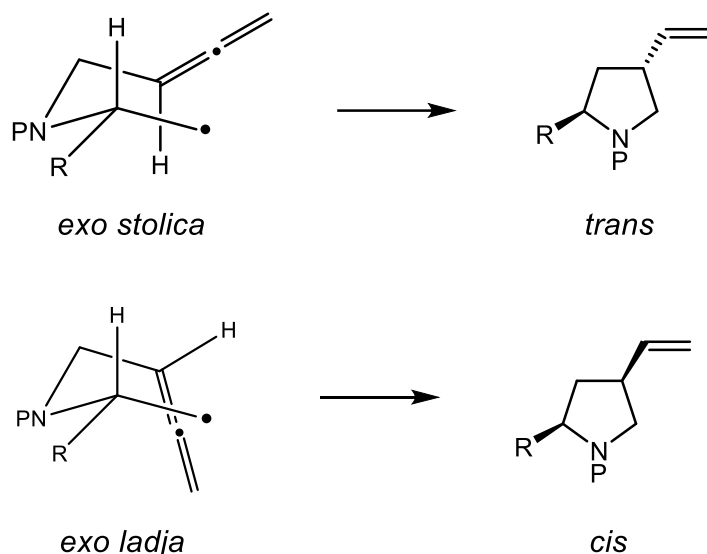
Ciklizacione reakcije optički aktivnih supstrata dobijenih iz aminokiselina dale su smese dijastereoizomera. U svim slučajevima *trans* proizvod je dobijen u velikom višku (85-95%). Stereohemija proizvoda reakcije određena je analizom 2D spekara jedinjenja. Na slici ispod kao primer prikazan je ROESY spektar smeše dijastereoizomera jedinjenja **93e**. Ključni protoni za određivanje stereohemije proizvoda su protoni na položajima C₂ i C₄. Ovi protoni se nalaze na dovoljno bliskoj prostornoj udaljenosti te bi u slučaju *cis* izomera bile primetne prostorne interakcije. U primeru jedinjenja **93e** ne postoje korelacije između ova dva položaja što sugeriše da se radi o *trans* izomeru.



Slika 4. ROESY spektar jedinjenja **93e**.

Slobodno-radikalni intermedijer koji nastaje može se posmatrati kao heksenil-radikal, čija je ciklizacija detaljno istražena i opisana u radovima Beckwith-a i Houk-a.^{87,88} Stereohemijski ishod ciklizacije pre svega zavisi od položaja i veličine supstituenata. Intermedijer u toku reakcije zauzima cikloheksanoidnu strukturu, konkretno to mogu biti *exo* stolica i *exo* lađa, prikazani na shemi 51. U slučaju ispitivanih hiralnih derivata (jedinjenja **92a** do **92e**) dolazi do nastanka isključivo *trans* proizvoda. Razlog tome je favorizovanje *exo* stolice kao prelaznog stanja s obzirom da je to konformacija u kojoj se supstituenti nalaze u pseudoekvatorijalnim položajima. Dijastereoselektivnost je u opsegu od 85:15 do 95:5. Veličina supstituenta u α -položaju doprinosi

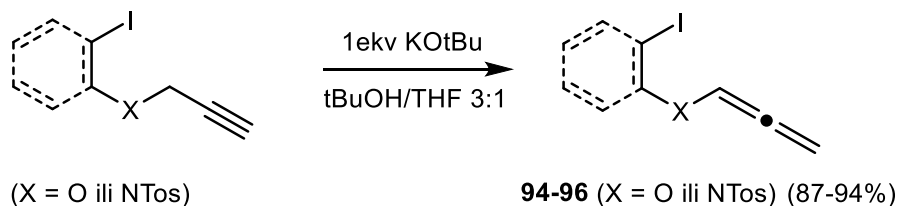
većoj diastereoselektivnosti (primeri **92c** i **d**) što je takođe u saglasnosti sa opisanim literaturnim primerima.⁸⁹



Shema 51. Racionalizacija diastereoselektivnosti ciklizacije.

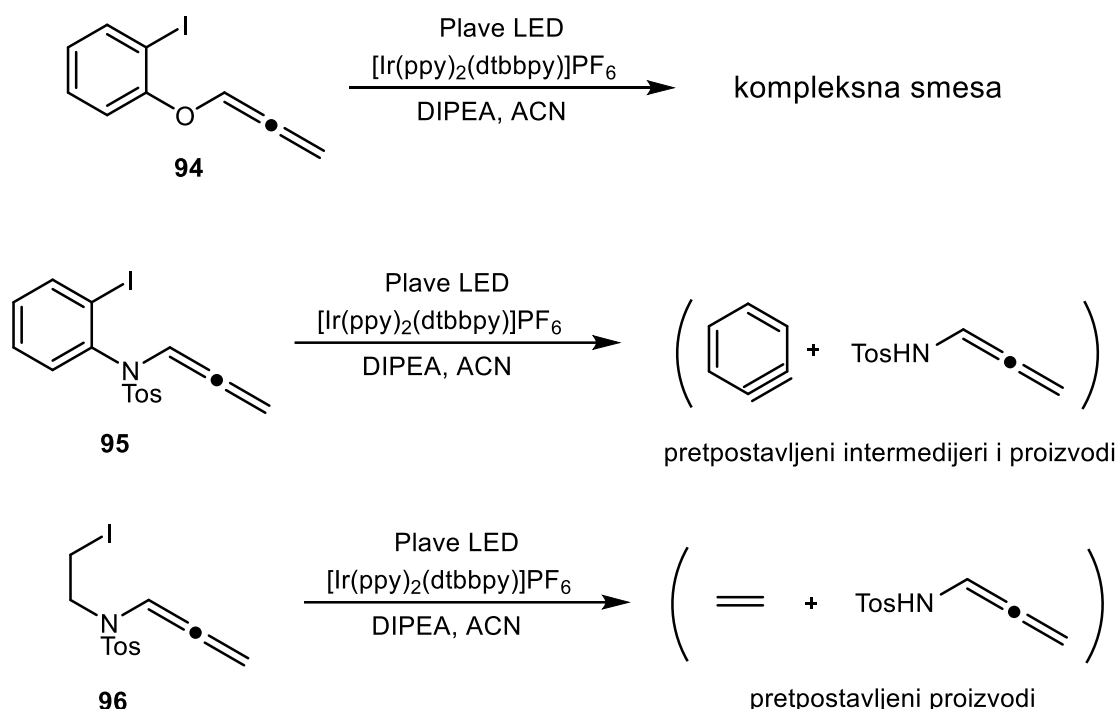
3.3.5. Ispitivanje reakcije ciklizacije na kraćim alenskim derivatima

U pokušaju detaljnijeg ispitivanja regiohemije procesa ciklizacije sintetisani su i kraći alenski derivati korišćenjem propargil prekursora (Shema 52).^{100,101}



Shema 52. Sintetza kraćih derivata jodoalena.^{100,101}

Shodno dužini alkil niza očekivana je 5-*endo* ciklizacija, međutim, nijedan od sintetisanih prekursora nije dao proizvod ciklizacije. Detaljnijim pregledom NMR spektara reakcionih smeša može se zaključiti da inicijalno dolazi do formiranja radikala ali da proces ciklizacije nije favorizovan ni u jednom slučaju. Umesto ciklizacije jedinjenje **94** dalo je kompleksnu reakcionu smešu, dok su kod jedinjenja **95** i **96** u spektrima reakcione smeše bili prisutni N-tosil alenski fragmenti bez ostatka molekula što navodi na pretpostavku da inicijalni radikal koji nastaje u reakciji fragmentiše do benzena ili etena i N-radikala iz kojeg konačno nastaje N-tosil alenamina. (Shema 53).



Shema 53. Pokušaji ciklizacije kraćih jodoalena.

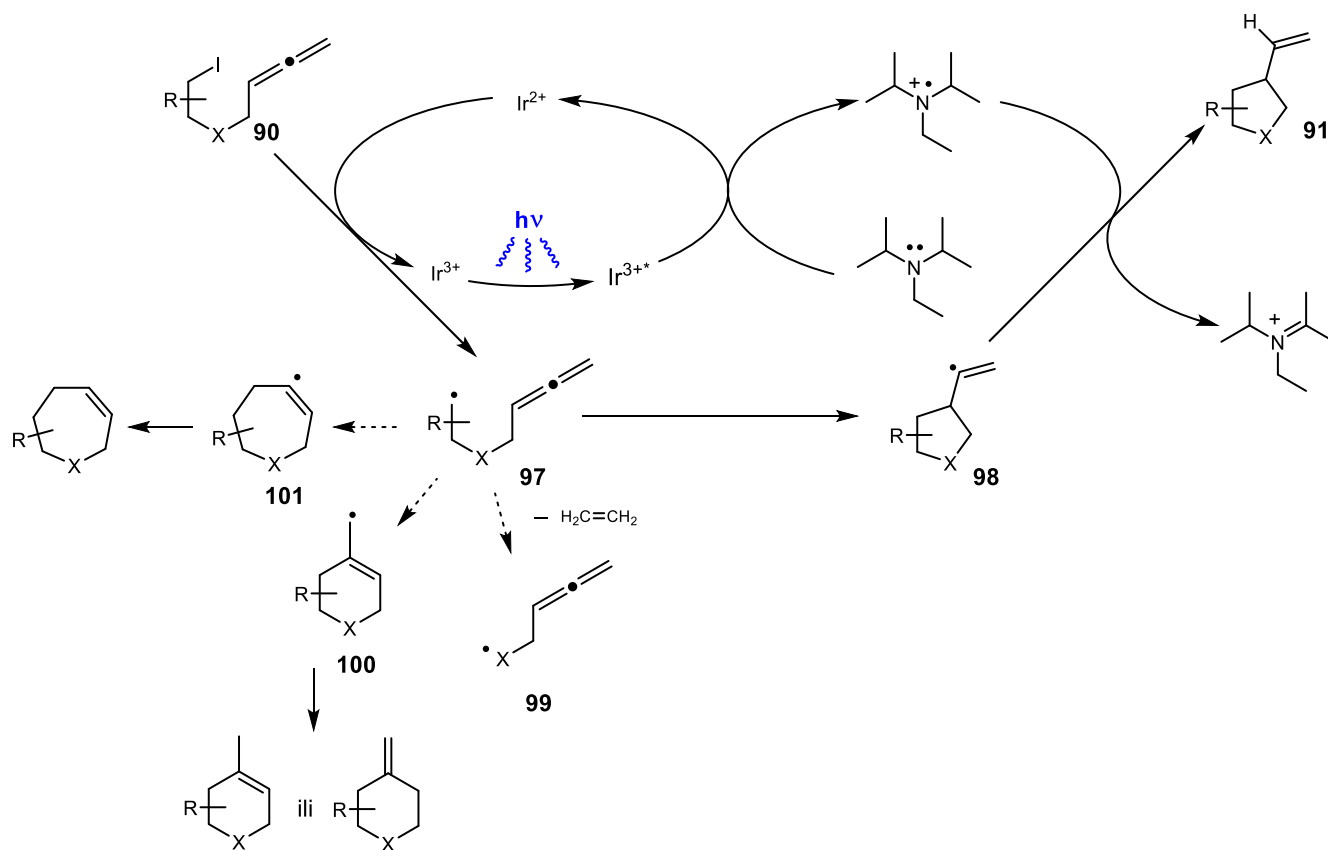
3.3.6 Mehanizam fotohemijski katalizovane ciklizacije aril i alkil-jodoalena

Na osnovu dobijenih eksperimentalnih rezultata, kao i na osnovu literaturnih podataka predložen je mehanizam radikalske ciklizacije jodoalena (Shema 54). Reakcija otpočinje pobuđivanjem iridijumovog katalizatora plavom svetlošću. Ovako aktivirani katalizator preuzima elektron iz DIPEA-e i prelazi u svoju redukovanu formu (Ir^{2+}). U ovom obliku iridijumov katalizator ima dovoljno nizak redoks potencijal da redukuje i aril i alkil-jodide. Nakon jednoelektronskog transfera na supstrat **90** generiše se slobodno-radikalni intermedijer **97** koji podleže 5-*exo-trig* ciklizaciji. Nastali vinil radikal **98** je izuzetno reaktivan i vrši apstrakciju vodonika sa radikal-katjona DIPEA-e pri čemu nastaje finalni proizvod **91**.

Vinil-radikal koji nastaje u katalitičkom procesu može poslužiti kao mesto funkcionizacije molekula. Glavna prepreka ovom procesu je reaktivnost oksidovanog oblika DIPEA-e. Naime oksidacijom DIPEA-e povećava se polarnost α -C-H veze pa ona postaje dobar donor vodonika, što u prisustvu reaktivnog vinil radikala predstavlja odličnu kombinaciju za apstrakciju vodonika. U slučaju da je funkcionalizacija poželjna, ovaj korak moguće je usporiti korišćenjem trietilamina koji je slabiji donor vodonika od DIPEA-e, ili pak korišćenjem trifenilfosfina koji nema vodonike u α položaju.

U kontekstu regiohemije u koraku ciklizacije, potencijalno može nastati i serija sporednih proizvoda. Kod prelaznog stanja hepta-5,6-dien-1-il radikala potencijalna 6-*exo* ciklizacija dovela bi do nastanka stabilnog alilnog radikala **100** (Shema 54), međutim ovaj proces je manje verovatan kinetički jer je aktivaciona energija za proces 5-*exo* ciklizacije za 0.9 kcal/mol niža od aktivacione energije za formiranje šestočlanog prstena 6-*exo* ciklizacijom.⁴² Treća opcija, u kojoj bi nastao sedmočlani vinil radikal **101** 7-*endo* ciklizacijom je energetski još nepovoljnija i iznosi 2.5 kcal/mol.⁴² U reakcionim smesama svih supstrata nije uočen nijedan od teoretski mogućih

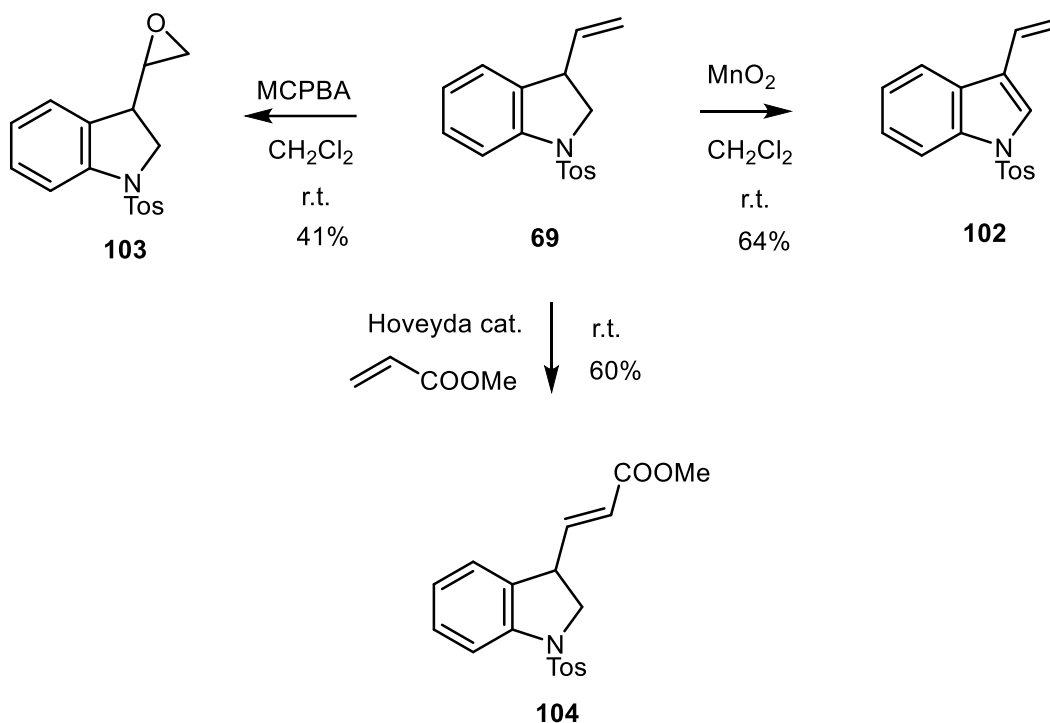
sporednih proizvoda. Osim ovih sporednih proizvoda moguć je i nastanak proizvoda fragmentacije koji su uočeni samo u slučaju kraćih alena (**94-96**).



Shema 54. Mehanizam fotokatalizovane ciklizacije jodoalena.

3.3.7. Funkcionalizacija proizvoda ciklizacije

Jedna od glavnih prednosti razvijenog procesa ciklizacije jodoalena je taj što dobijeni proizvod sadrži vinil supstituent koji se može iskoristiti u daljim transformacijama. Kako bi demonstrirali sintetski potencijal dobijenih vinil-indolina urađena je serija reakcija prikazanih na shemi 55. Oksidacijom jedinjenja **69** mangan-dioksidom u dihlorometanu dobijen je vinil-indolinski derivat **102** u prinosu od 64%. Ovo jedinjenje ima široku sintetsku primenu, naročito kao odličan reakcioni partner u cikloadicijama. Jedna od logičnih transformacija je oksidacija vinilnog fragmenta do epoksida **103** što je urađeno *m*-hlorperoksibenzoevom kiselinom (mCPBA) u prinosu od 41%. Osim toga uspešno je izvedena i ukrštena metateza sa metil-akrilatom u prisustvu Hoveyda-inog katalizatora pri čemu nastaje derivat **104** u prinosu od 60%.

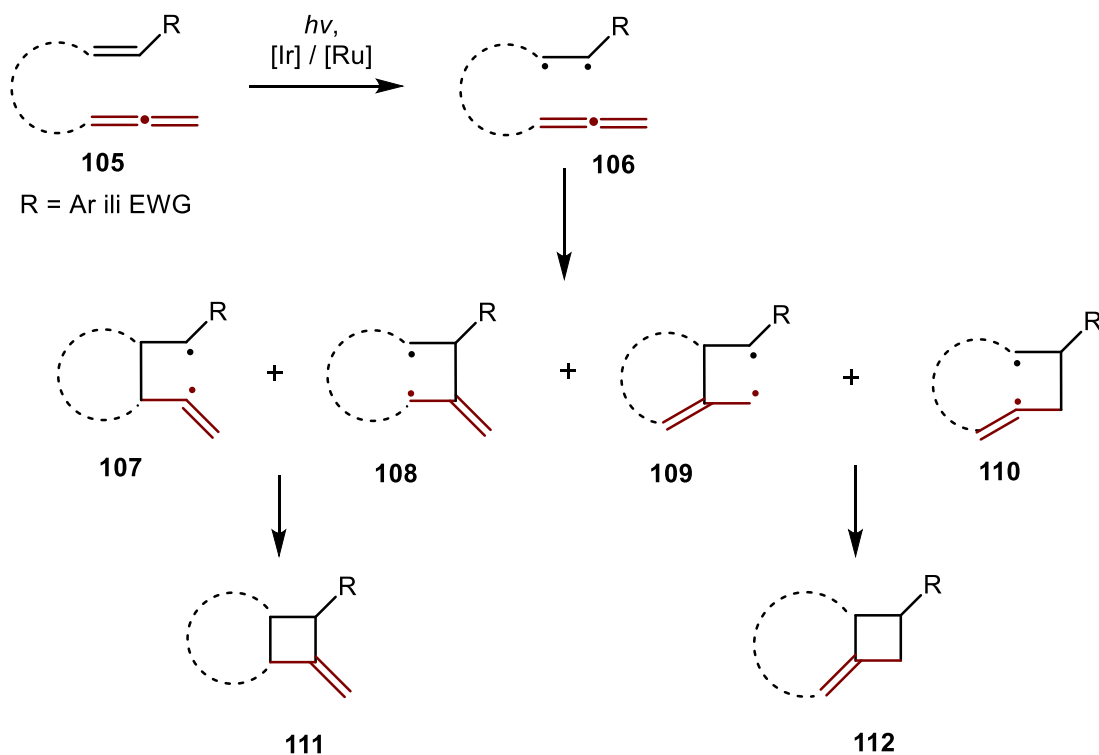


Shema 55. Transformacije proizvoda ciklizacije **69**.

3.4. Fotohemijski katalizovane [2+2] cikloadicije alena

Osim što je sastavni deo mnogih prirodnih proizvoda i važan sintetski prekursor, ciklobutan u novije vreme zauzima važno mesto i u medicinskoj hemiji.^{69,102} Uvođenje ciklobutanskog fragmenta koristi se kao jedna od strategija u dizajnu lekova za povećanje metaboličke stabilnosti molekula, povećanje hidrofobnosti, ili za dodatno ukrućivanje molekula.¹⁰³

Aleni su važni supstrati za dobijanje strukturno kompleksnijih derivata ciklobutana u reakcijama [2+2] cikloadicije. Termalne reakcije ovog tipa zahtevaju agresivne uslove, što može proizvesti probleme u regio- i stereoselektivnosti.^{70,71,73,74} Usled ovih ograničenja, novija istraživanja su sve više okrenuta fotohemijskim metodologijama, koje omogućavaju kontrolisanije i efikasnije transformacije. U ovim reakcijama kao najčešći reakcioni partner alenima koriste se enoni ili derivati stirena s obzirom da se u ovim uslovima oni lako aktiviraju (Shema 56).^{76,82,104–106} U zavisnosti od strukture alenskog supstrata **105** moguća je reakcija sa proksimalnom odnosno distalnom dvostrukom vezom alena. U ovom procesu moguće je nastajanje intermedijernih vinil-odnosno alil-radikala (Shema 56). Stabilni alil-radikali (**108** i **109**) mogu nastati reakcijom aktivirane dvostruke veze sa proksimalnom ili distalnom dvostrukom vezom alena pa su u zavisnosti od toga moguća dva proizvoda **111** i **112**. Koji će proizvod preovladavati, zavisi pre svega od strukture supstrata, ali i reakcionih uslova.



Shema 56. Regiohemijski ishodi [2+2] cikloadicije alena.

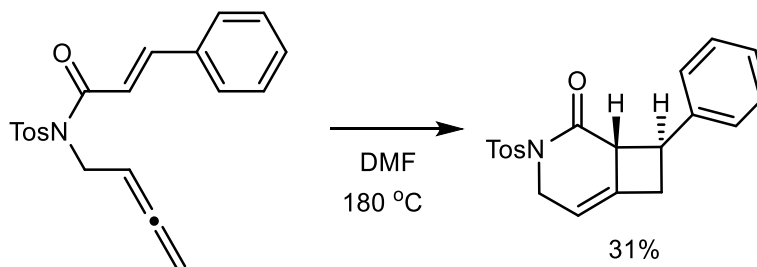
Cimetamidni derivati enalena u termalnim uslovima daju cikloadiciju na distalnoj dvostrukoj vezi alena pri čemu nastaje biciklični proizvod *trans* stereohemije u prinosu od svega 30% (Shema 57a).¹⁰⁵

Za razliku od termalnih procesa, metalima katalizovani procesi favorizuju reakciju na proksimalnoj vezi alena. Tako je Tosteova grupa demonstrirala efikasnu primenu Au-katalize na

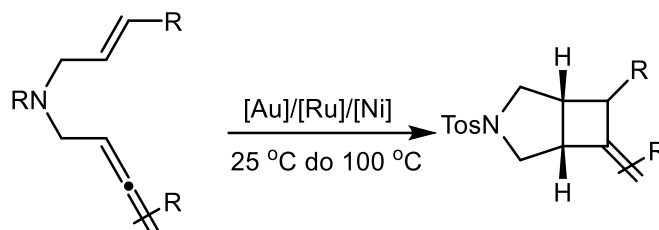
sličnom supstratu (Shema 57b).¹⁰⁷ Alexian i Mascarenos su za istu transformaciju uspešno iskoristili komplekse nikla, odnosno rutenijuma.^{108,109}

Fotohemijske uslove na sličnim supstratima prvi su primenili Maestri i saradnici 2020-te godine.⁸³ Korišćenjem iridijumovog katalizatora ($\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$) na 1,7-enalenima dolazi do cikloadicije na proksimalnoj dvostrukoj vezi alena. Proizvod nastaje u visokom prinosu od 82% (Shema 57c).⁸³

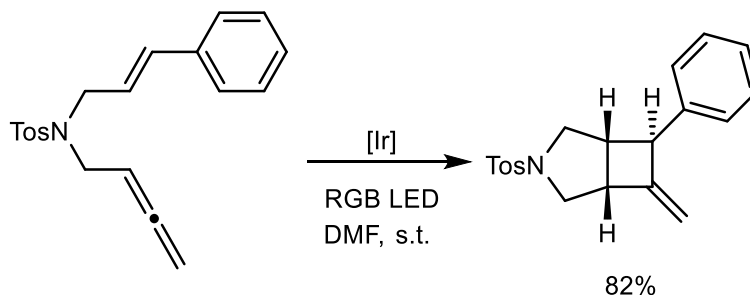
a. Ohno, 2007



b. Toste, 2007; Mascarenos 2011; Alexanian 2015



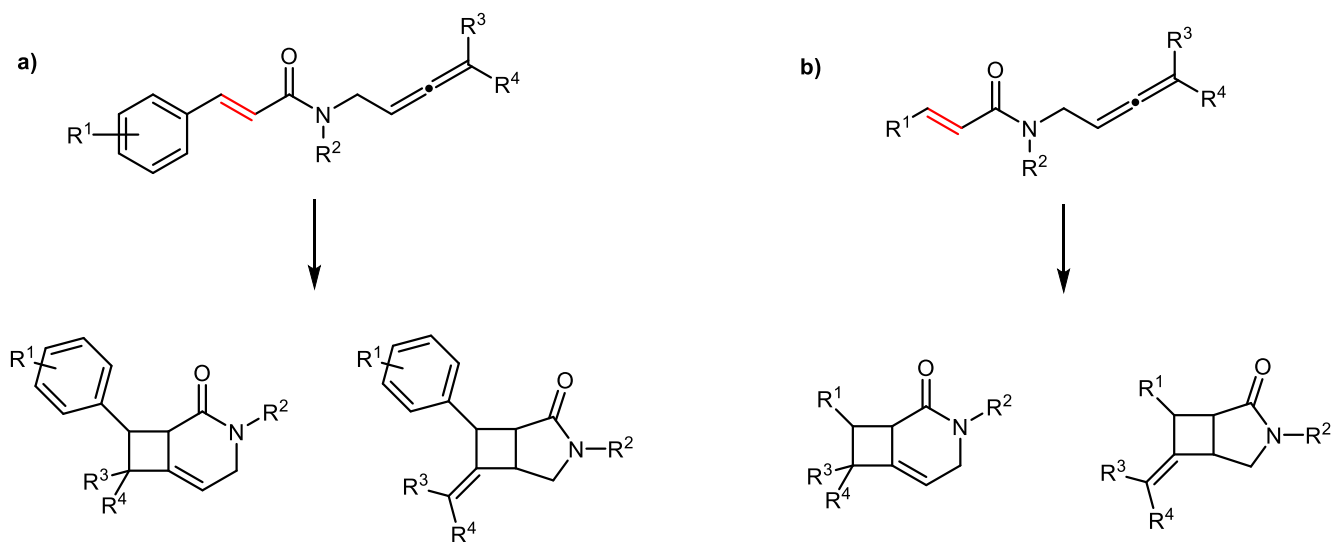
c. Maestri, 2020



Shema 57. Intramolekulske [2+2] cikloadicije alena.

S obzirom na to da osim pomenutih istraživanja aleni nisu široko ispitivani u reakcijama fotohemijski katalizovane cikloadicije važno je detaljnije ispitati regioselektivnost i stereoselektivnost. Da bi proces bio energetski povoljan neophodno je da energija tripletnog stanja katalizatora bude viša od energije tripletnog stanja supstrata.^{9,10} Za ovu svrhu najčešće se koriste različiti iridijumovi i rutenijumovi katalizatori u kombinaciji sa plavom svetlošću. Supstrati koji se lako aktiviraju u ovim procesima su najčešće derivati enona ili derivati stirena. Iz tog razloga osmišljen je model sistem koji ima dvostruko aktiviranu π -vezu (derivat cimetine kiseline) (Shema 58a) i model sistem enonskog tipa gde je R^1 alifatični fragment (Shema 58b). Za ispitivanje uticaja sternih i elektronskih efekata na reakcioni proces predviđena je varijacija

strukture aromatičnog fragmenta, varijacija zaštitne grupe na azotu kao i različita supstitucija alenskog fragmenta.



Shema 58. Model sistem i potencijalni ishodi cikloadicionog procesa.

3.4.1 Sinteza model sistema enalenilamida

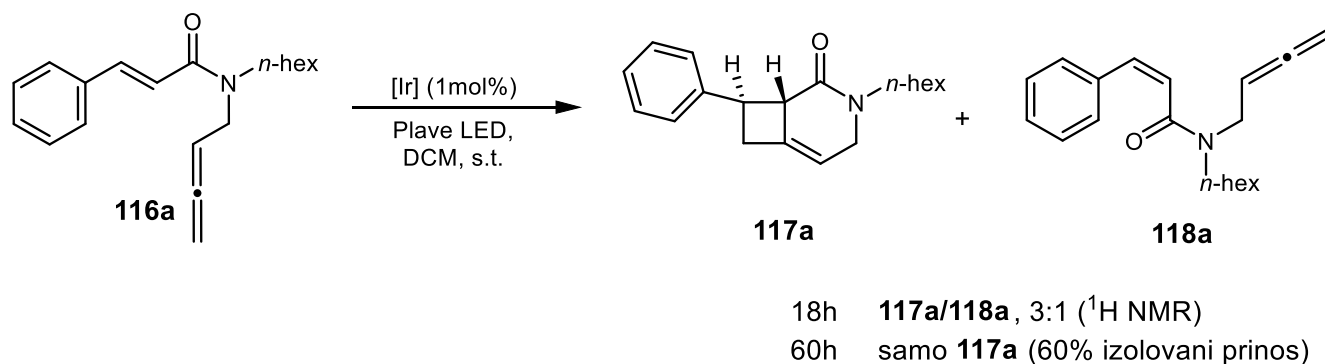
Kao potencijalni supstrat za fotohemijski katalizovan proces cikloadicije, osmišljen je model sistem enalenilamida. Polazna ideja zasniva se na činjenici da se dvostruka veza derivata cimetne kiseline može aktivirati procesom transfera energije, čime bi se omogućilo formiranje reaktivnog intermedijera koji može reagovati sa obližnjim fragmentom alena. U okviru ovog istraživanja, prema poznatim procedurama, sintetisali smo novo jedinjenje koje sadrži ključni alenski fragment. Sinteza model sistema započeta je pripremom sekundarnog amina **114** iz *n*-heksilamina. Kuplovanjem dobijenog sekundarnog amina sa cimetnom kiselinom i produžavanjem propargil fragmenta uz pomoć *Crabbe*-ove reakcije, dobijen je alen **116a** isključivo u obliku *E*-izomera.



Shema 59. Sinteza *n*-heksil derivata **116a**.

3.4.2 Optimizacija fotohemijski katalizovane [2+2] cikloadicije

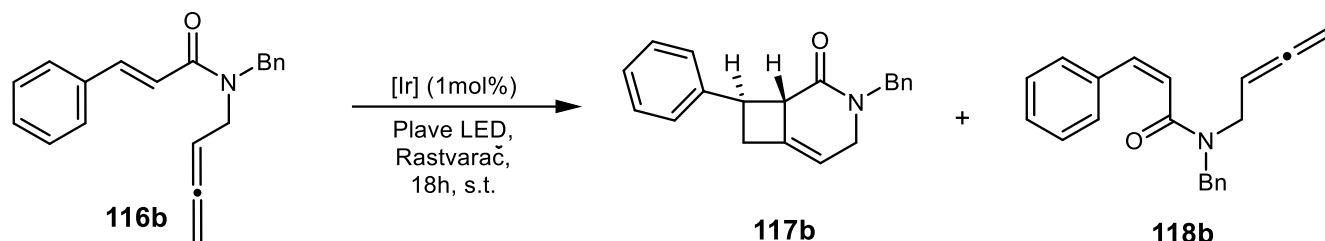
Inicijalna reakcija na model jedinjenju **116a** prikazana je na shemi 60. Reakcija je izvedena u dihlorometanu kao rastvaraču u prisustvu iridijumovog katalizatora na sobnoj temperaturi uz osvetljavanje plavim svetlom ($\lambda = 465$ nm). Nakon 18 h u reakcionoj smesi više nije bilo polaznog jedinjenja i formirana su dva proizvoda, cikloadukt **117a** i *cis* izomer polaznog jedinjenja **118a** u odnosu 3 : 1. Reakcija je nastavljena i nakon ukupnih 60 h došlo je do potpune konverzije u proizvod cikloadicije **117a**. U NMR spektru reakcione smese nije uočeno prisustvo bilo kakvih sporednih proizvoda što sugeriše da je proces regioselektivan tj. da dolazi do funkcionalizacije isključivo na distalnoj vezi alena. Ovi rezultati su komplementarni sa pomenutim rezultatima Maestri-ja i saradnika kod kojih dolazi do funkcionalizacije proksimalne dvostruke veze (Shema 57c).⁸³ U poređenju sa termalnim procesima na sličnim supstratima (Shema 57a) dobijena je ista regioselektivnost, ali je znatno poboljšana efikasnost reakcije, s obzirom da je u termalnim uslovima prinos reakcije iznosio svega 31%. Nasuprot tome, fotohemijski pristup prikazan na model sistemu daje značajno bolje prinose (60%) i pod mnogo blažim reakcionim uslovima.¹⁰⁵



Shema 60. Ispitivanje reakcije cikloadicije na model sistemu.

Na sličan način sintetisan je derivat i **116b** na kome je urađena detaljna optimizacija procesa cikloadicije (Tabela 7). Sve reakcije su izvedene na sobnoj temperaturi uz ozračivanje reakcionog suda plavom svetlošću talasne dužine $\lambda = 420$ nm uz varijaciju katalizatora i rastvarača. Katalizatori su korišćeni u količini od 1 mol%. Prinosi u reakcijama su računati na osnovu ^1H NMR spektara reakcionih smeša, korišćenjem piridina kao standarda.

Tabela 7. Optimizacija cikloadicije.



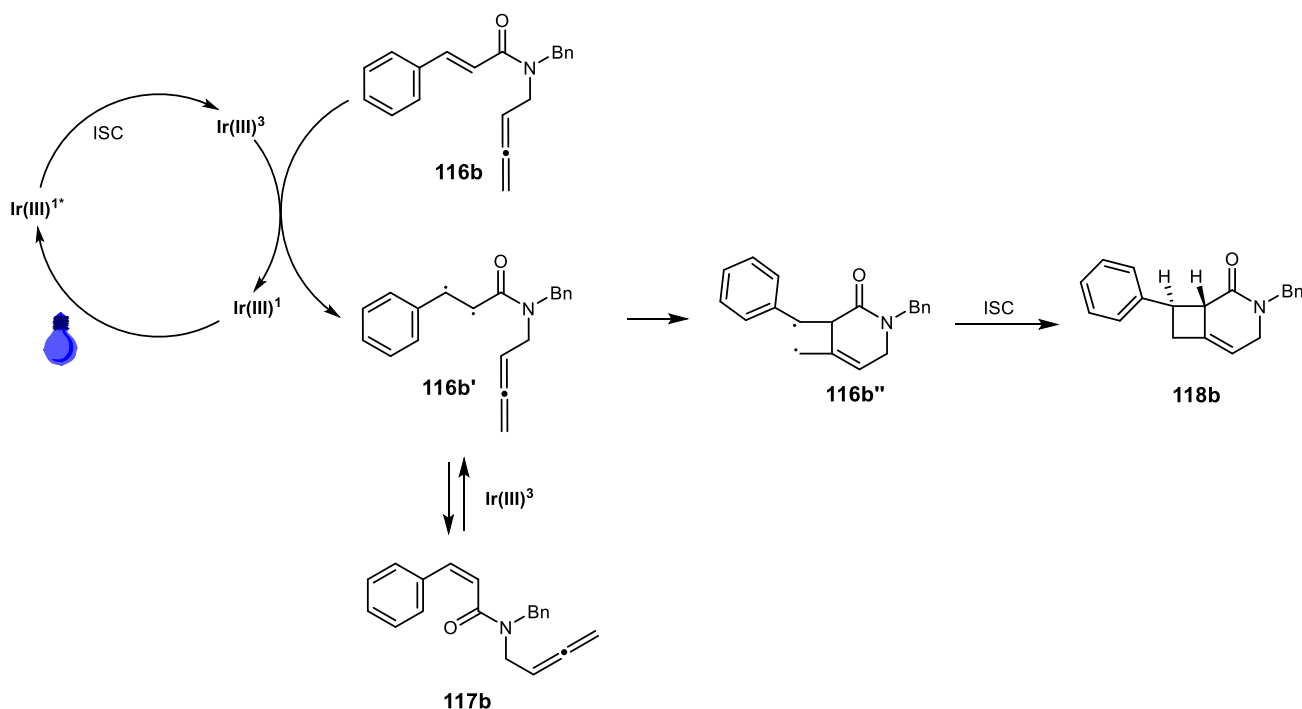
Primer	Katalizator	Rastvarač	NMR prinos (%)			Izolovani prinos 117b (%)
			116b	117b	118b	
1	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	MeCN	66	3	31	
2	$[\text{Ru}(\text{phen})_3]\text{Cl}_2$	MeCN	97	3	/	
3	$[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$	MeCN	/	81	/	
4	$[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2][\text{PF}_6]$	MeCN	/	68	27	
5	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	MeCN	/	85	/	74
6	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	DCM	90	4	5	
7	$[\text{Ru}(\text{phen})_3]\text{Cl}_2$	DCM	96	4	/	
8	$[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$	DCM	/	81	/	
9	$[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2][\text{PF}_6]$	DCM	/	17	78	
10	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	DCM	/	89	/	78
11	Bez katalizatora	DCM	100	/	/	
12	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$, u mraku	DCM	100	/	/	

Među ispitivanim katalizatorima najbolje su se pokazali iridijumovi katalizatori, dok su $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ i $[\text{Ru}(\text{phen})_3]\text{Cl}_2$ davali svega do 4% proizvoda u reakcionoj smeši (Tabela 7, primeri 1, 2, 6 i 7). Cikloadicioni procesi derivata cimetne kiseline otpočinju transferom energije sa pobuđenog tripletnog stanja fotokatalizatora na dvostruku vezu pri čemu nastaje diradikal koji učestvuje u reakciji sa alenskim fragmentom (Shema 61). Da bi proces bio energetski povoljan neophodno je da energija tripletnog stanja fotokatalizatora bude veća od energije tripletnog stanja alkena sa kojim stupa u interakciju. U slučaju rutenijumovog katalizatora $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, energija tripletnog stanja iznosi (E_T) 46 *kcal/mol* i niža je od izračunate energije tripletnog stanja dvostruke veze cimetamida (E_T -**116b** 48.1 *kcal/mol*) što objašnjava niske prinose pri korišćenju ovog katalizatora. Činjenica da u prisustvu rutenijumovih katalizatora nastaje proizvod izomerizacije sugeriše da je ovaj proces brži u poređenju sa cikloadicijom.

Svi iridijumovi katalizatori dali su proizvod cikloadicije u dobrim prinosisima što se delimično može objasniti višom energijom tripletnog stanja ovih katalizatora (E_T ($\text{Ir}(\text{ppy})_3$) = 62 *kcal/mol*; E_T ($[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$) = 55 *kcal/mol*). Među njima najefikasniji je bio $\text{Ir}(\text{ppy})_3$, koji je u oba rastvarača (ACN i DCM) dao slične prinose od 85% odnosno 89% (Tabela 7, primeri 5 i 10).

Drugi iridijumovi katalizatori dali su neznatno slabije prinose, a interesantno je da je $\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2\text{PF}_6$ dao značajno različite prinose u zavisnosti od upotrebljenog rastvarača. U ACN-u nakon 18 h većinski dolazi do nastanka proizvoda cikloadicije **117b** (Tabela 7, primer 4), dok je u DCM-u favorizovan proizvod izomerizacije **118b** (Tabela 7, primer 9). Dodatni eksperimenti bez katalizatora (tabela 7, primer 12) ili reakcija u mraku (Tabela 7, primer 12), potvrdili su da je za uspešnu reakciju neophodan odgovarajući fotokatalizator i plava svetlost.

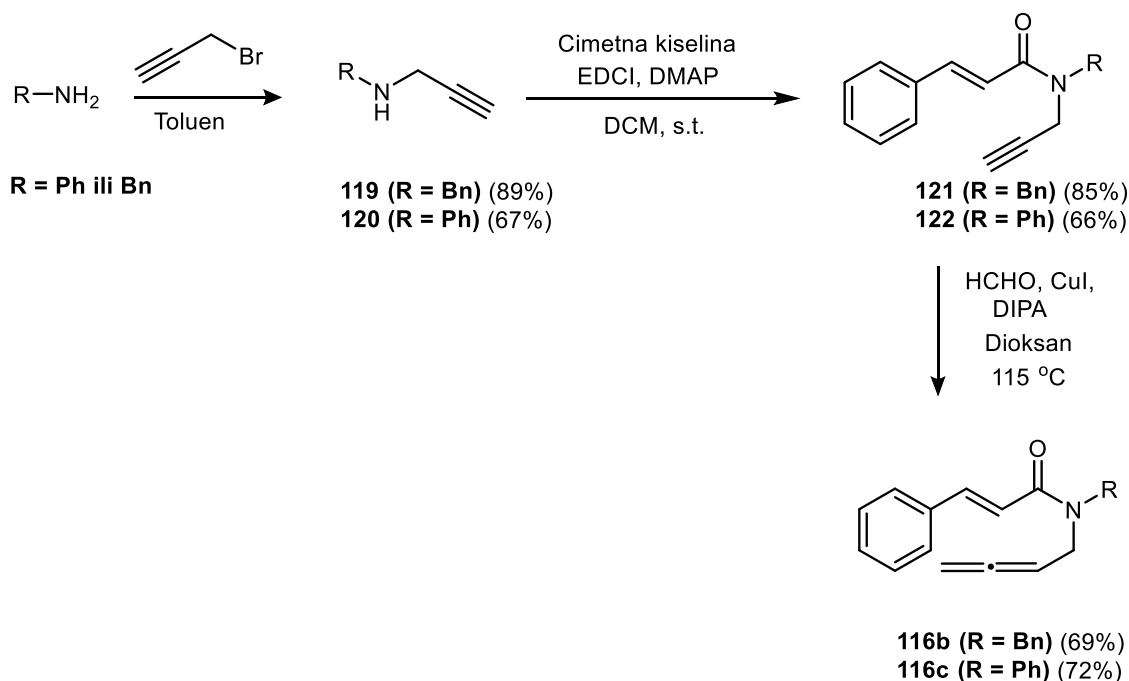
Na osnovu reakcija na model sistemu **116a** (Shema 61) kao i na osnovu optimizacionih reakcija moguće je pretpostaviti mehanizam procesa koji se zasniva na transferu energije. Proces započinje aktivacijom iridijumovog katalizatora u kome on prelazi u aktivirano tripletno stanje. S obzirom da je energija tripletnog stanja katalizatora ($E_T(\text{Ir}(\text{ppy})_3) = 62 \text{ kcal/mol}$) veća od energije tripletnog stanja supstrata ($E_T\text{-}\mathbf{116b} = 48,1 \text{ kcal/mol}$), dolazi do transfera energije tj. do formiranja diradikalskog intermedijera **116b'**. Ovaj diradikal potom može formirati vezu sa centralnim atomom alena što potom vodi nastajanju cikloadicionog proizvoda **118b**, ili može dati manje stabilan *cis* izomer **117b**. Šta će se dešavati sa *cis* izomerom zavisi od energije njegovog tripletnog stanja, tj od njegove strukture. Ako je ona veća od E_T fotokatalizatora, dolaziće do nagomilavanja *cis* izomera. Ukoliko je ona niža od E_T fotokatalizatora moguće je ponovno nastajanje tripletnog diradikala i cikloadicionog proizvoda. Ovaj slučaj je bio jasno vidljiv na korišćenom model sistemu (Shema 61), gde nakon 18 h nastaje smesa izomerizacionog proizvoda i cikloadukta, a produžavanjem reakcionog vremena dolazi do potpune konverzije *cis* izomera u cikloadukt.



Shema 61. Pretpostavljeni mehanizam 2+2 cikloadicije jedinjenja **116b**.

3.4.3 Sinteza derivata enalenilamida i ispitivanje dometa i ograničenja reakcije

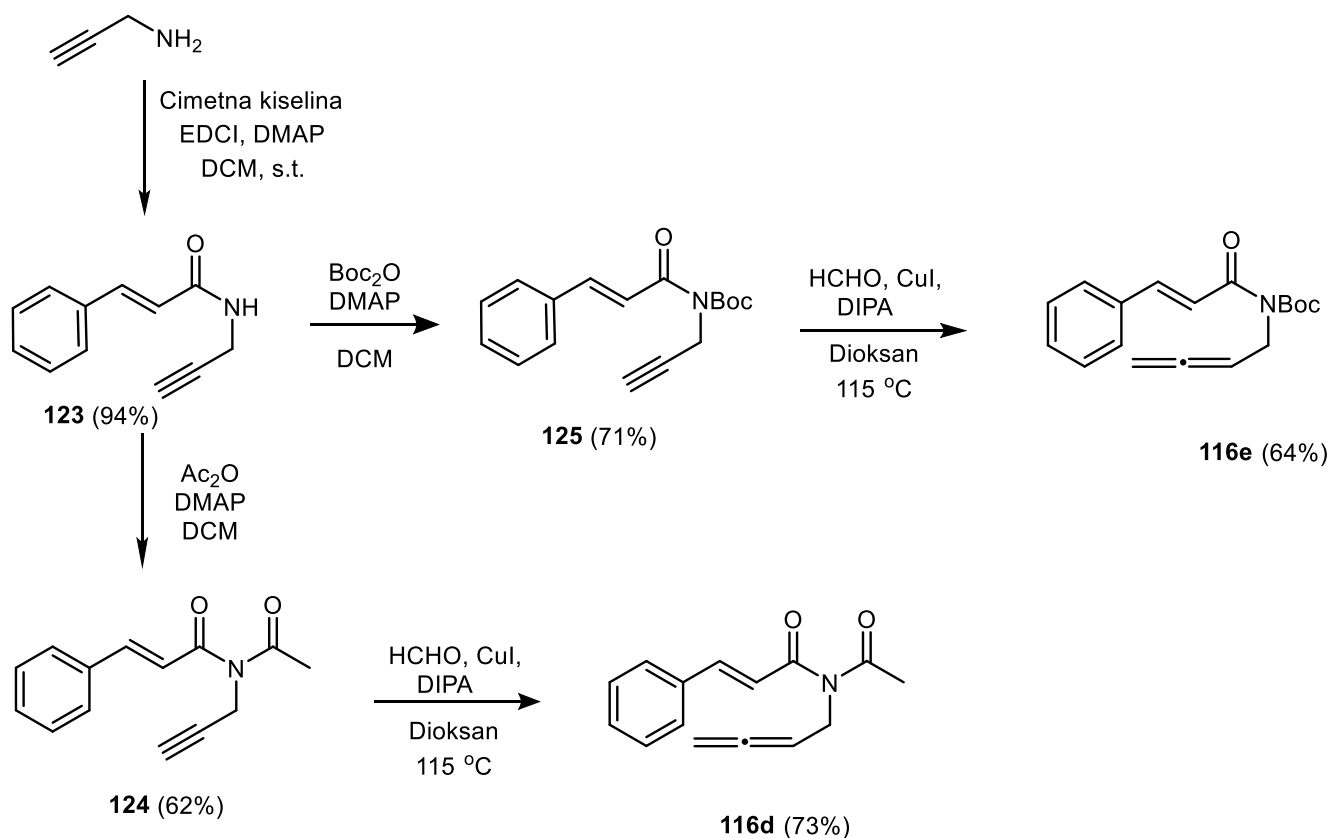
Nakon uspostavljanja optimalnih reakcionih uslova urađena je sinteza derivata enalenilamida **116b-e** sa ciljem ispitivanja, u prvom koraku, efekta zaštitne grupe na reakcioni tok.



Shema 62. Sinteza derivata *N*-fenil i *N*-benzil derivata enalenilamida.

Varijacija grupe na azotu urađena je korišćenjem iste sekvence reakcija kao pri sintezi heksil derivata **116a**. Korišćenjem anilina ili benzilamina dobijeni su cimetamidni derivati sa fenil odnosno benzil grupom na azotu (Shema 62).

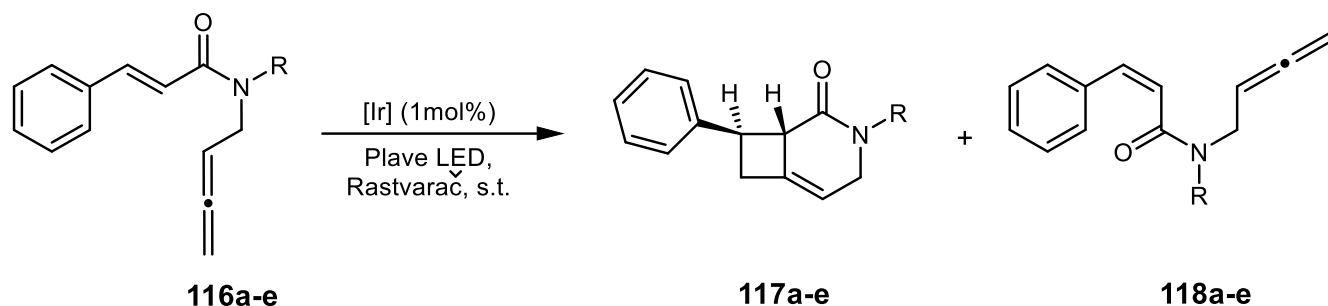
Derivati koji na azotu imaju elektron-privlačne grupe (acetil i Boc) **116d** i **116e** dobijeni su kuplovanjem propargil-amina sa cimetnom kiselinom i potom funkcionalizacijom dobijenog amida odgovarajućim anhidridom (Ac₂O odnosno Boc₂O) praćenom standardnim produžavanjem propargil grupe do alena Crabbe-ovom reakcijom u prisustvu formaldehida (Shema 63).



Shema 63. Sinteza derivata *N*-acetil *N*-Boc derivata enalenilamida.

Iz rezultata optimizacionih reakcija može se zaključiti da su oba rastvarača (MeCN i DCM) primenjiva u ispitivanom fotokatalitičkom procesu uz indicaciju da mogu značajno uticati na to da li će se većinski dobiti cikloadicioni proizvod ili proizvod izomerizacije (Tabela 8, primer 3). Stoga su u sledećem delu ispitivanja opsega reakcije korišćena oba rastvarača. Sve reakcije su izvođene na sobnoj temperaturi uz ozračivanje reakcionog suda plavom svetlošću. Dužina trajanja reakcija bila je od 18 h do 60 h.

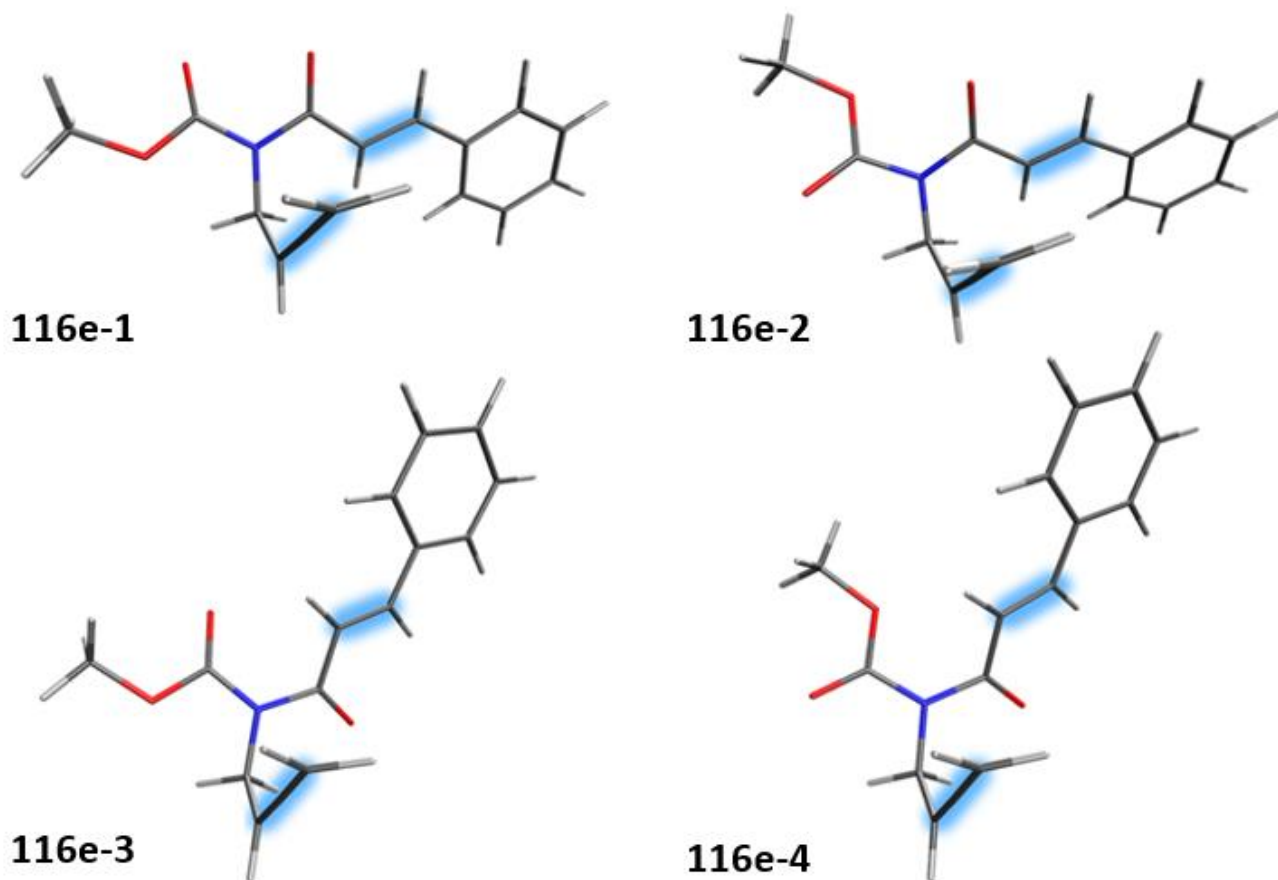
Tabela 8. Uticaj N-supstitucije na cikloadiciju enalenilamida.



Primer	Jedinjenje	R	MeCN						DCM						Izolovani prinos 117 (%)
			18 h			60 h			18 h			60 h			
			116	117	118	116	117	118	116	117	118	116	117	118	
1	116a	<i>n</i> -hex	67	33		93	7		76	24		100		60	
2	116b	Bn	100						100					78	
3	116c	Ph	12		88				95	5		100		72	
4	116d	Ac	100						100					72	
5	116e	Boc	14		86		19	81	7	93		19	81	/	

Suprotno očekivanjima, varijacija zaštitne grupe na azotu imala je značajnog efekta na ishod reakcije. Acetil grupa na azotu (Tabela 8, jedinjenje **116d**) rezultovala je potpunom konverzijom do cikloadukta **117d** nakon 18 h u oba rastvarača. Prinos reakcije nakon izolovanja iznosio je 72%. Ista reakcija sa *N*-Boc derivatom **116e** u ACN-u i DCM-u dala je dominantno proizvod izomerizacije **118e**, dok je proizvod cikloadicije **117e** bio formiran tek nakon produženja reakcionog vremena u prinosu od svega 19% u oba rastvarača. Rezultati reakcije *N*-fenil derivata **116c** zavisili su od izbora rastvarača, tako je u ACN-u ovaj alen dao proizvod izomerizacije, bez tragova cikloadicionog proizvoda, a u DCM-u je nakon 18h u reakcionoj smesi bilo prisutno 95% cikloadicionog proizvoda **117c** i svega 5% proizvoda izomerizacije **118c**. Produžavanjem reakcionog vremena na ukupnih 36 h dolazi do potpune konverzije. Izolovani prinos proizvoda cikloadicije iznosio je 72%.

Interesantni rezultati dobijeni u slučaju *N*-Boc derivata **116e** mogu se objasniti računanjem energije odgovarajućih konformacija. Naime, da bi cikloadicija bila uspešna neophodno je da se dvostruke veze koje stupaju u reakciju nađu u neposrednoj blizini (veze osenčene plavom bojom na slici 5). Na slici ispod prikazane su najstabilnije konformacije jedinjenja **116e** dobijene DFT proračunima.



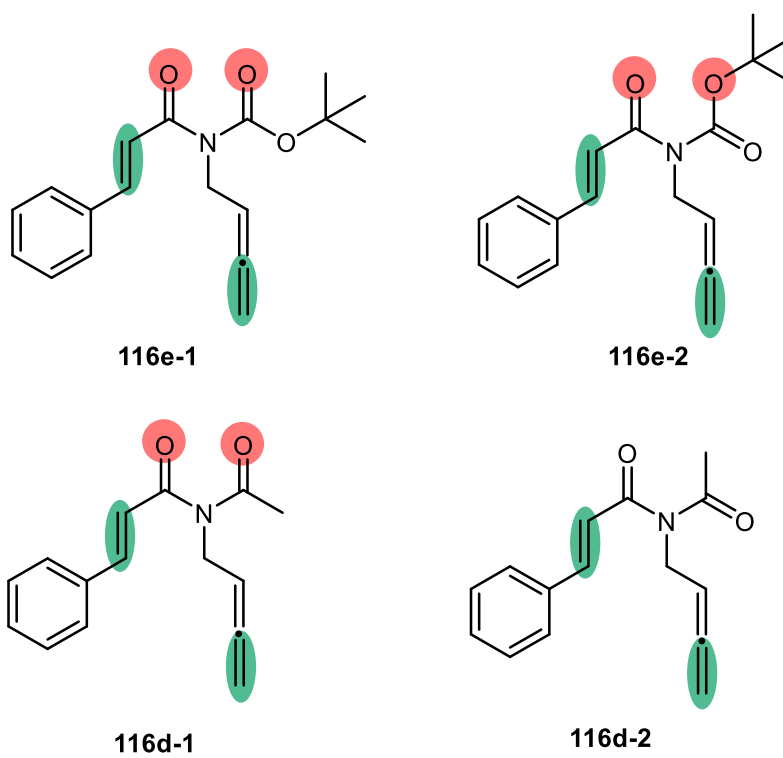
Slika 5. Konformeri jedinjenja **116e** i raspored relevantnih dvostrukih veza.

Da bi došlo do cikloadicije neophodno je da jedinjenje **116e** zauzme konformaciju **116e-1** ili **116e-2**. DFT proračuni (Tabela 9) otkrivaju da su upravo ove konformacije najmanje stabilne, najverovatnije usled dipol-dipol interakcija ili zbog nepovoljnih interakcija elektronskih oblaka susednih O-atoma (crveni atomi na slici 5).

Tabela 9. Izračunate energije odabranih konformacija jedinjenja **116e**

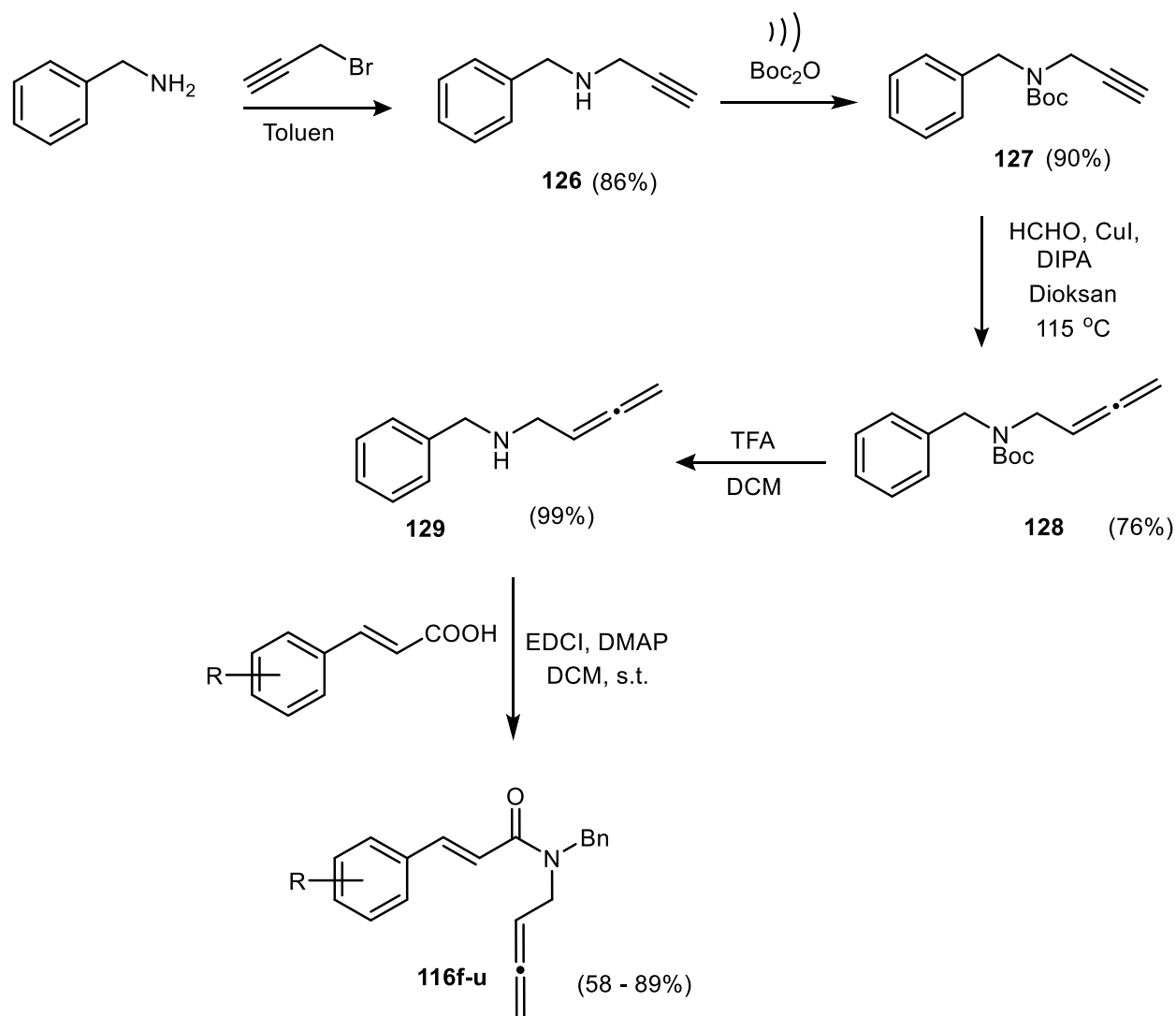
<i>Molekulska vrsta</i>	<i>E (Hartree)</i>	<i>E razlika (Hartree)</i>	<i>E razlika(kcal/mol)</i>
116e-1	-861,1060	0,0063	4,0
116e-2	-861,1071	0,0052	3,3
116e-3	-861,1123	0,0000	0,0
116e-4	-861,1116	0,0007	0,4

Interesantno je da kada se umesto Boc grupe na azotu nalazi acetil grupa dolazi do potpune konverzije u proizvod. Ovo se može protumačiti nepovoljnim interakcijama elektronskih oblaka susednih O-atoma u oba slučaja kod jedinjenja **116e**, ali ne i kod acetil derivata **116d** (Shema 64).



Shema 64. Upoređivanje reaktivnih konformacija jedinjenja **116e** i **116d**.

Sledeći korak u studiji bilo je ispitivanje uticaja varijacije strukture fragmenta cimetine na ishod reakcije. U tu svrhu sintetisan je alen **129** serijom reakcija iz benzilamina i propargil bromida. Dobijeni *N*-benzil alenamin potom je kuplovan sa različitim derivatima cimetine i njenih heterocikličnih analoga pri čemu je dobijena serija alenskih derivata **116f-u**.

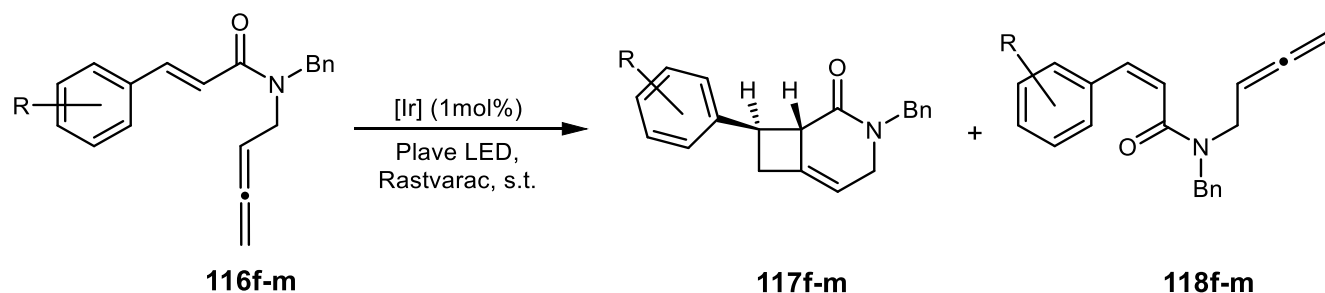


R = 4-OH, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 2,6-OMe, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-NO₂, 3-NO₂, 3-NO₂*, 2-CF₃, 4-Cl, 2-Cl, 2-piridinil, 2-furanil
 124f, 124g, 124h, 124i, 124j, 124k, 124l, 124m, 124n, 124o, 124p, 124q, 124r, 124s, 124t, 124u
 86%, 65%, 70%, 79%, 60%, 81%, 80%, 75%, 64%, 70%, 74%, 40%, 56%, 81%, 70%, 63%

*N-Ac umesto N-Bn

Shema 65. Varijacija strukture aromatičnog fragmenta.

Tabela 10. Uticaj elektron-donorskih supstituenata na cikloadiciju enalenilamida.



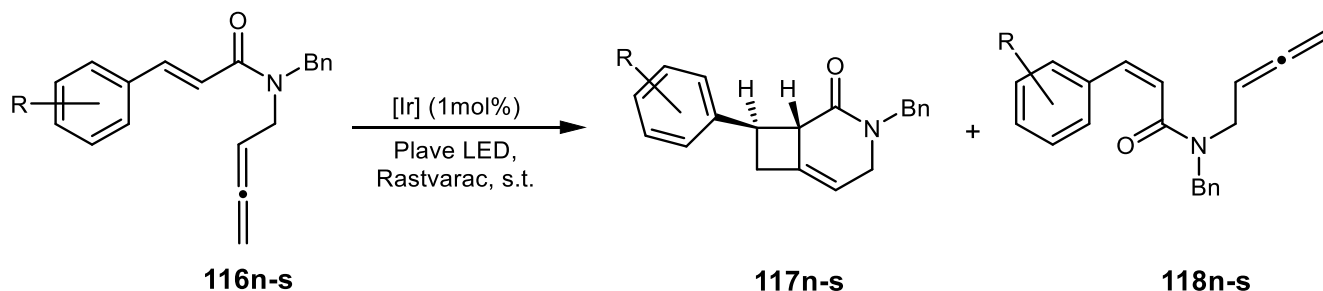
Primer	Jedinjenje	R	MeCN				DCM				Izolovani prinos 117 (%)
			18 h		60 h		18 h		60 h		
			117	118	117	118	117	118	117	118	
1	116f	4-OH	100				100				80
2	116g	2-OMe	96	4			95	5			86
3	116h	3-OMe	73	27			100				88
4	116i	4-OMe	100				100				88
5	116j	2,6-OMe		100		100	22	78			/
6	116k	2-Me	29	71	97	3	100				80
7	116l	3-Me	64	36	94	6	96	4	100		62
8	116m	4-Me	27	73	100		84	16	100		60

Jedinjenje **116f**, sa OH-grupom u para položaju cimetne kiseline (primer 1, tabela 10) dalo je potpunu konverziju u proizvod cikloadicije **117f** nakon 18 h. Prinos nakon izolovanja iznosio je 80%. Para-metoksi derivat (tabela 10, primer 2) dalo je sličan rezultat i u reakcionoj smesi se nalazilo 96% proizvoda **117g** kada je reakcija izvedena u acetonitrilu, odnosno 95%, kada je kao rastvarač upotrebljen dihlormetan nakon 18 h. S obzirom da je u reakcionoj smesi primećena i mala količina proizvoda izomerizacije, detaljnije je ispraćen tok reakcije jedinjenja **116g**. Nakon 45 minuta od početka reakcije u reakcionoj smesi bilo je 67% cikloadukta **117g** i 33% Z-izomera **118g** što sugeriše da se i Z izomer postepeno konvertuje u proizvod, odnosno da je energija tripletnog stanja Z-izomera **117g** odgovarajuća za aktivaciju iridijumovim katalizatorom. Položaj metoksi grupe se ispostavio bitnim za prinos reakcije. Tako su *o*-MeO derivat i *m*-MeO derivat (tabela 10, primeri 3 i 4) dali smešu proizvoda cikloadicije i izomerizacije u kojoj je u velikoj meri preovladavao proizvod cikloadicije (96% odnosno 74% u slučaju *m*-MeO derivata). Promena rastvarača imala je uticaj na *m*-MeO derivat gde je u dihlormetanu nakon 18h došlo do potpune konverzije alena u cikloadukt (tabela 10, primer 3). Uvođenje druge metoksi grupe (tabela 10, primer 5) nepovoljno je uticalo na ishod reakcije i u acetonitrilu dolazi isključivo do izomerizacije do Z-derivata, čak i uz produženje reakcionog vremena, dok u dihlormetanu dolazi do formiranja svega 22% proizvoda cikloadicije **117j** uz 78% proizvoda izomerizacije **118j**. Na osnovu dobijenih rezultata kod jedinjenja sa elektron-donorskim supstituentima može se zaključiti da ove grupe promovišu cikloadiciju u slučaju monosupstituisanih derivata i tada su prinosi viši u odnosu na referentno jedinjenje bez supstituenata **116b**. Najniži prinos reakcije u

acetonitrilu dao je *m*-MeO derivat **116h** ali i u ovom slučaju je moguće dobiti viši prinos jednostavnom promenom rastvarača.

Supstrati koji na sebi imaju grupe sa slabijim elektron-donorskim efektom (**116k-m**) dali su slabije prinose u odnosu na metoksi derivate, naročito u acetonitrilu (tabela 10, primeri 6,7 i 8). Produženjem reakcionih vremena i promenom rastvarača moguće je bilo ostvariti potpunu konverziju u proizvod cikloadicije u sva tri primera. Prinosi nakon izolovanja iznosili su od 60% do 80%.

Tabela 11. Uticaj elektronakceptorskih supstituenata na cikloadiciju enalenilamida.



Primer	Jedinjenje	R	MeCN						DCM						Izolovani prinos 117 (%)
			18h			60h			18h			60h			
			116	117	118	116	117	118	116	117	118	116	117	118	
1	116n	2-NO ₂	62	6	32	5	95							/	
2	116o	3-NO ₂	100					55	6	39	14	19	67	/	
3	116p	3-NO ₂ ^a							59	41				/	
4	116q	2-CF ₃		23	77	26	74	8	23	69		26	74	/	
5	116r	4-Cl		69	31	100		97	3					50	
6	116s	2-Cl		24	76			49	51		61	39		39	

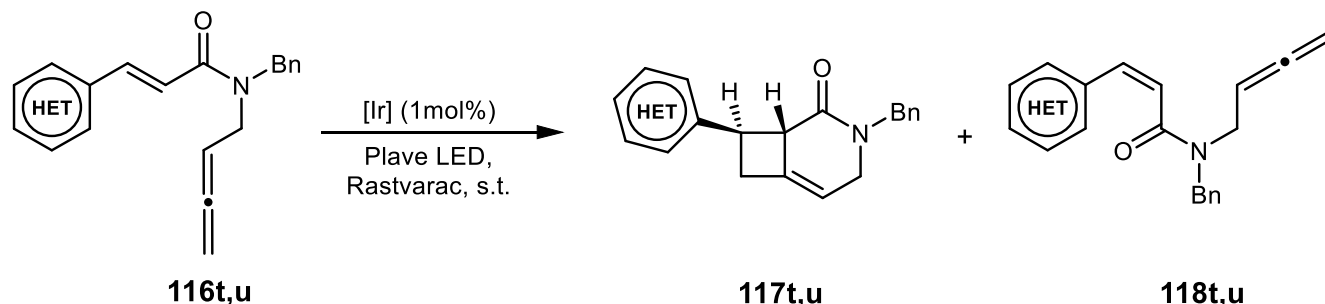
a) Kod jedinjenja **116p** benzil grupe na azotu zamenjena je acetil grupom

U sledećoj fazi ispitani su i supstrati sa elektron-akceptorskim grupama na aromatičnom prstenu. Nitro supstituisani derivati **116n-o** pokazali su se lošim supstratima za reakciju cikloadicije. U oba ispitivana rastvarača kod svih nitro derivata, u reakcionoj smesi dominantna komponenta je bilo polazno jedinjenje. Produžavanje reakcionog vremena kod jedinjenja **116o** dovelo je do veoma blagog porasta prinosa proizvoda cikloadicije, sa 6 na 19% (tabela 11, primer 2). Slični rezultati dobijeni su i sa trifluorometil derivatom **116q** kod koga je u oba rastvarača, bez obzira na vreme trajanja reakcije prinos proizvoda cikloadicije iznosio 23-26%. Na osnovu ovih primera jasno je da elektron-privlačne grupe imaju inhibitorski efekat na proces cikloadicije.

Grupe sa slabijim elektron-privlačnim efektom (hlorovani derivati **116r** i **116s**) dale su bolje prinose od nitro derivata. Para-hloro derivatu **116r** je bilo potrebno 60 h za potpunu konverziju u cikloadukt **118r**, dok je u dihlometanu u reakcionoj smesi nakon 18h došlo do formiranja 97% cikloadukta i 3% izomerizovanog proizvoda. Sa druge strane *o*-Cl derivat **118s** dao je znatno slabije prinose u oba rastvarača pa je i nakon produžavanja reakcionog vremena na 60 h,

maksimalan izolovani prinos cikloadukta iznosio svega 39%. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je za uspešnost cikloadicionog procesa od velikog značaja tip supstituenta na aromatičnom prstenu i da reakcija daje veće prinose bez sporednih proizvoda isključivo ukoliko su na aromatičnom prstenu elektron-donorski supstituenti.

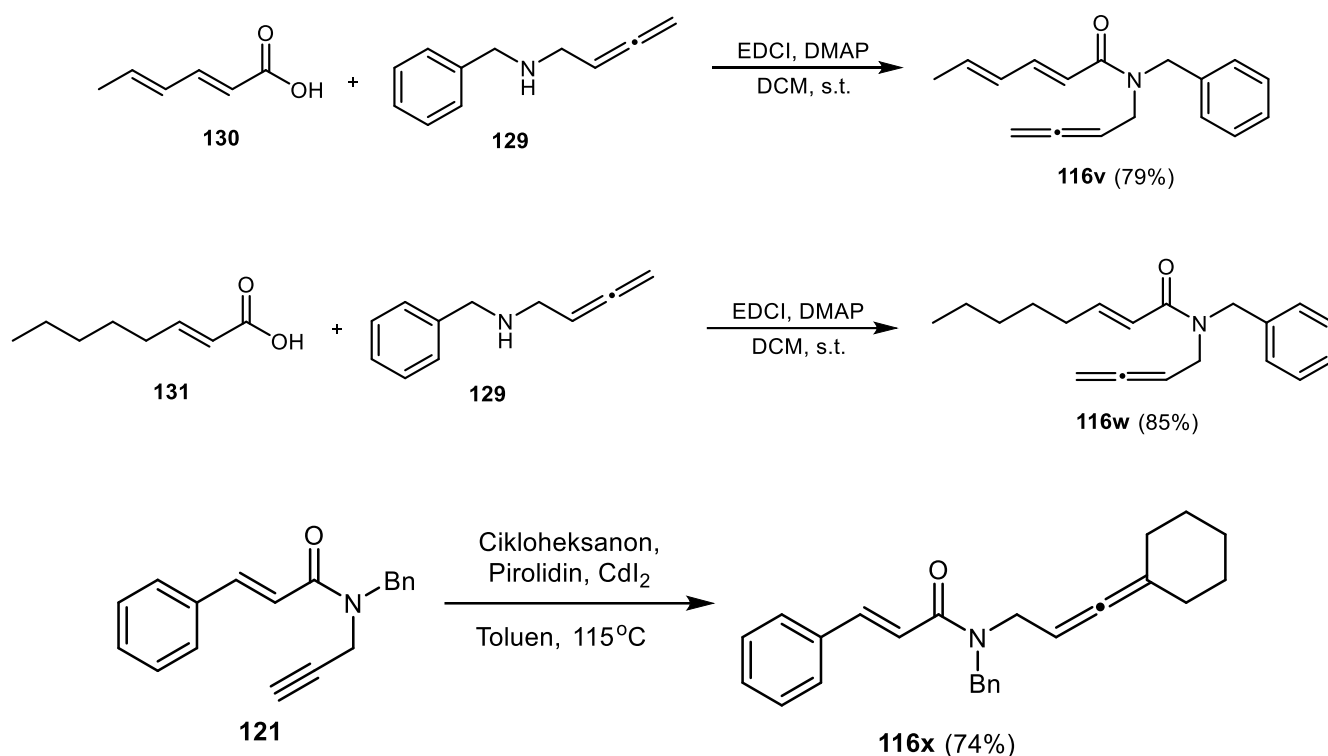
Tabela 12. Cikloadicija heterocikličnih derivata enalenilamida



Primer	Jedinjenje	Het	MeCN						DCM						Izolovani prinos 117 (%)
			18h			60h			18h			60h			
			116	117	118	116	117	118	116	117	118	116	117	118	
1	116t	2-piridinil	20	80		36	64		100						41
2	116u	2-furanil	100						100						76

Ovo zapažanje potvrđeno je i daljim eksperimentima u kojima su kao supstrati korišćeni heterociklični analozi cimetamida (Tabela 12, jedinjenja **116t** i **116u**). Tako je piridinski derivat **116t** u acetonitrilu dao smešu proizvoda cikloadicije i izomerizacije, dok je u dihlorometanu već nakon 18h došlo do potpune konverzije ovog derivata u cikloadukt. Izolovani prinos je bio 41%. Nasuprot njemu, furanski derivat **116u** dao je potpunu konverziju i u acetonitrilu i u dihlorometanu, uz prinos od 76%.

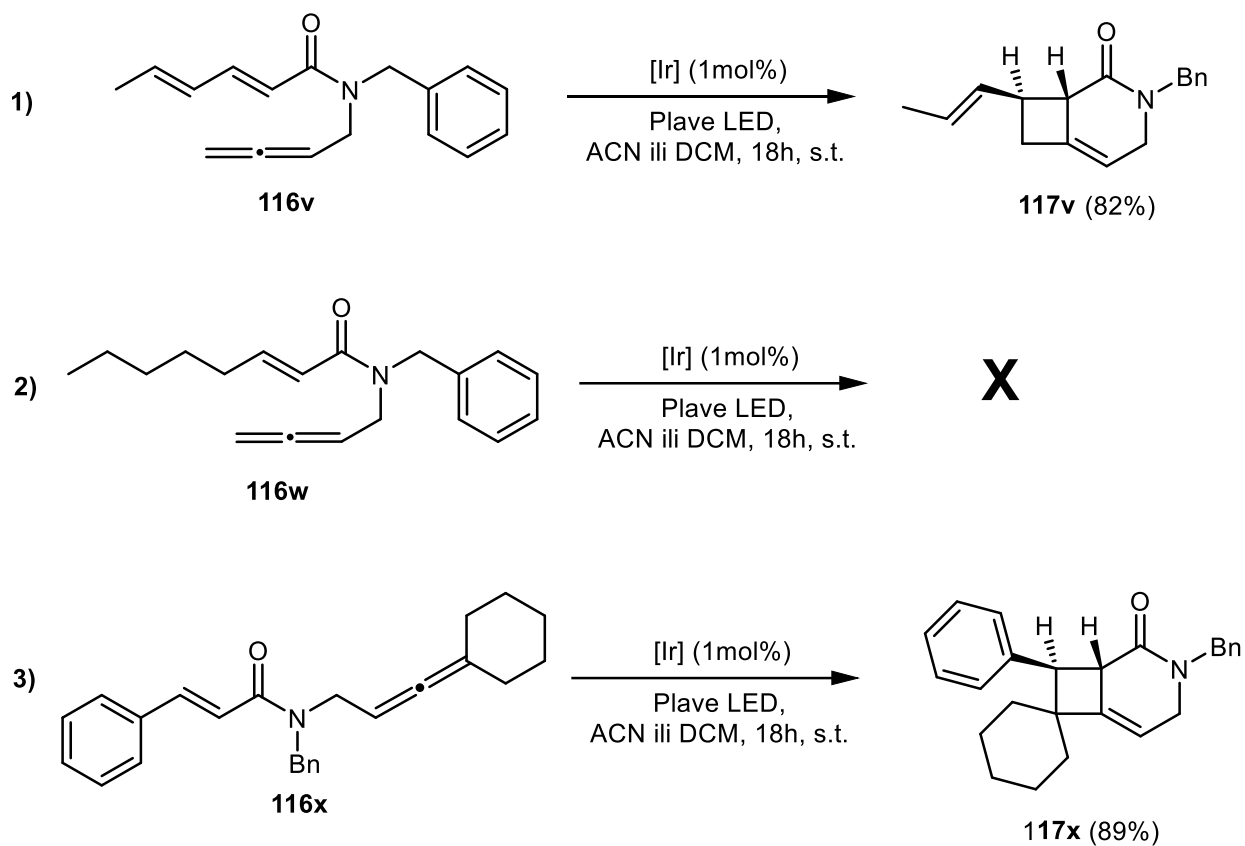
U nastavku je urađena i sinteza derivata kod kojih je aromatični fragment u potpunosti zamenjen alifatičnom komponentom. Kuplovanjem (2*E*,4*E*)-2,4-heksadienske kiseline **130** odnosno (*E*)-2-oktenske kiseline **131** sa alenaminom **129** dobijeni su alifatični derivati alenamida koji su iskorišćeni u reakciji cikloadicije (Shema 66, jedinjenja **116v** i **116w**). Naposletku je urađena i sinteza trisupstituisanog alena **116x**. U reakciji je propargil-fragment jedinjenja *N*-benzil-*N*-propargil cimetamida produžen cikloheksanonom u prisustvu kadmijum-jodida.



Shema 66. Sintaza alifatičnih alenamida **116v** i **116w** i trisupstituisanog derivata **116x**

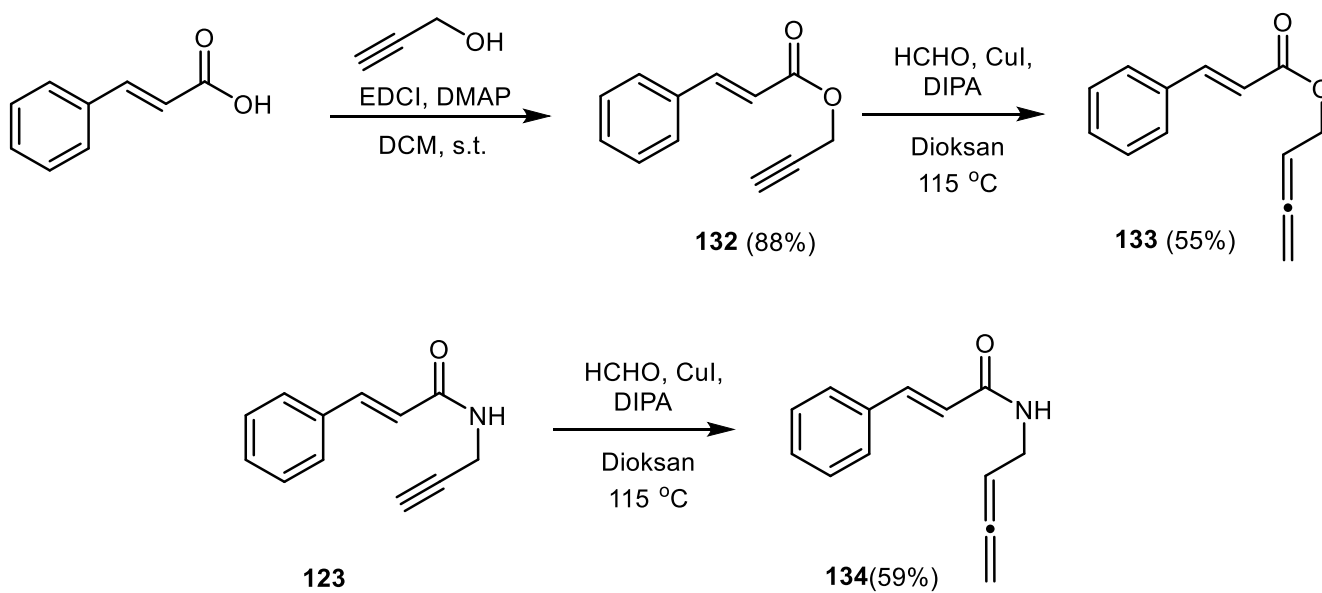
Ukoliko se benzenov prsten zameni konjugovanom dvostrukom vezom (Shema 67, primer 1) dolazi do potpune konverzije polaznog jedinjenja u cikloadukt u oba rastvarača. Prinos reakcije nakon izolovanja iz dihlormetana iznosio je 82%. Sa druge strane ukoliko se smanji obim konjugacije kao što je to slučaj kod jedinjenja **116w** reakcija se ne dešava. U ovom primeru u reakcionoj smeši bilo je prisutno isključivo polazno jedinjenje, nakon 18 h što pokazuje značaj efekta konjugacije na reaktivnost u fotokatalitičkoj inicijaciji procesa cikloadicije.

Trisupstituisani derivat **116x** (Shema 67, primer 3) dao je potpunu konverziju u cikloadukt nakon 18 h u oba ispitivana rastvarača. Visoki izolovani prinos može biti rezultat činjenice da kod ovog jedinjenja umesto primarnog alilnog radikala kao kod svih prethodnih slučajeva, nastaje stabilni tercijarni alilni radikal.



Shema 67. Cikloadicija alifatičnih i disupstituisanih derivata enalenilamida

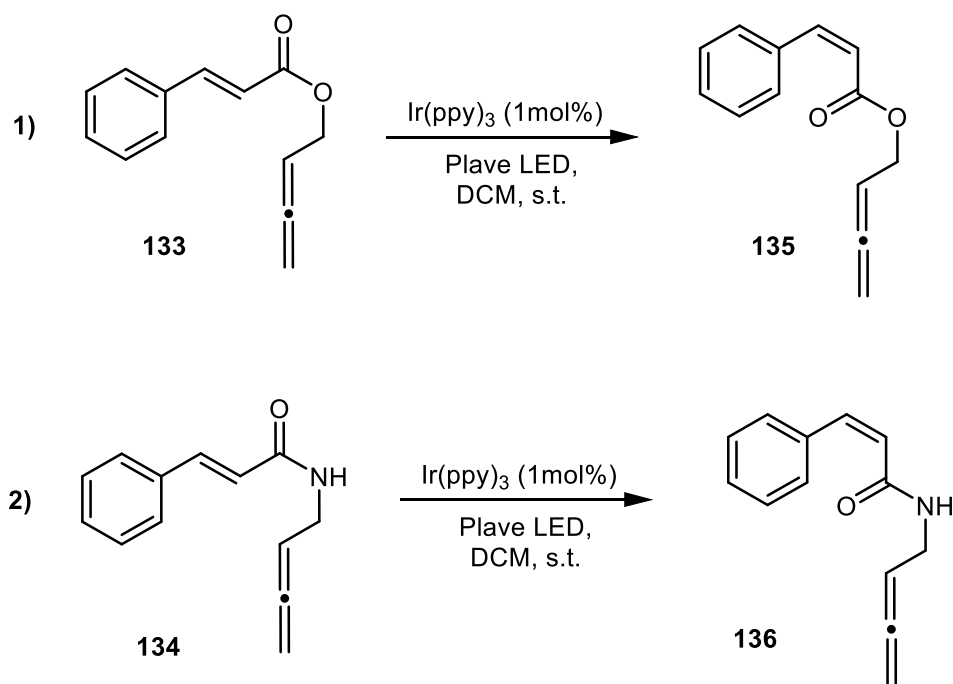
Naposletku je urađena varijacija amidnog dela supstrata. Sintetisani su estarski derivat **133** i sekundarni alenamid **134**.



Shema 68. Sinteza estarskih derivata i sekundarnih alenamida.

Pokušaji cikloadicije sintetisanih derivata dali su isključivo proizvode izomerizacije. U slučaju estarskog derivata (Shema 69, primer 1) ozračivanjem reakcione smeše plavim svetlom u prisustvu iridijumovog katalizatora, nakon 18 h dobijena je smeša *cis* i *trans* derivata cimetne kiseline u odnosu 85 : 15. Kod sekundarnog amida taj odnos je bio 75 : 25 u korist *cis* oblika (Shema 69, primer 2) Dobijeni rezultati sugerišu da se oba supstrata uspešno mogu aktivirati korišćenim katalizatorom ali da je energetska barijera za formiranje veze sa alenom previsoka. Tripletni intermedijer dobijen iz *trans* izomera prelazi u nestabilniji *cis* izomer koji se polako akumulira u toku reakcije. Ovo je posledica smanjene konjugacije *cis* oblika sa aromatičnim prstenom što povećava energiju tripletnog stanja ovog izomera i čini ga manje pristupačnim za reaktivaciju do diradikala što bi vodilo nastanku stabilnijeg *trans* alkena.

Osim navedenih elektronskih faktora, činjenica da i pored uspešne aktivacije dvostruke veze cimetamidnog fragmenta ne dolazi do cikloadicije može se pripisati i odsustvu sternih efektata kod jedinjenja **133** i **134**. U slučaju svih prethodnih derivata alena (**116a-x**) zaštitne grupe na azotu doprinose sternom nagomilavanju u blizini azota utičući na prostornu orijentaciju molekula.¹¹⁰ Ovaj sterna efekat pozicionira molekul u konformaciji koja je pogodna za cikloadiciju. Kod jedinjenja **133** i **134** postoji povećana fleksibilnost alenskog fragmenta te aktivacija dvostruke veze dovodi isključivo do izomerizacije.

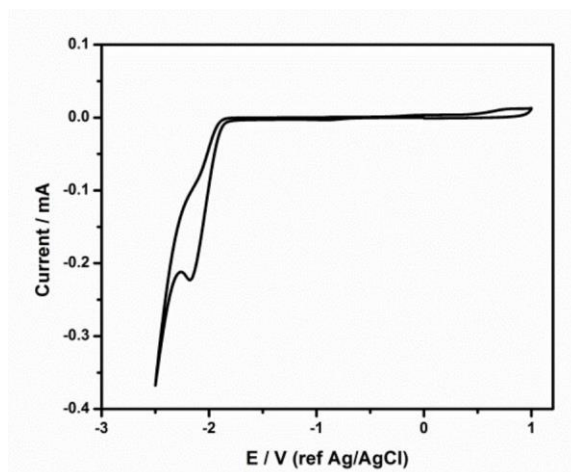


Shema 69. Izomerizacija estara i sekundarnih amida cimetne kiseline u fotokatalitičkim uslovima.

3.4.4 Mehanizam i stereochemija cikloadicije enalenilamida

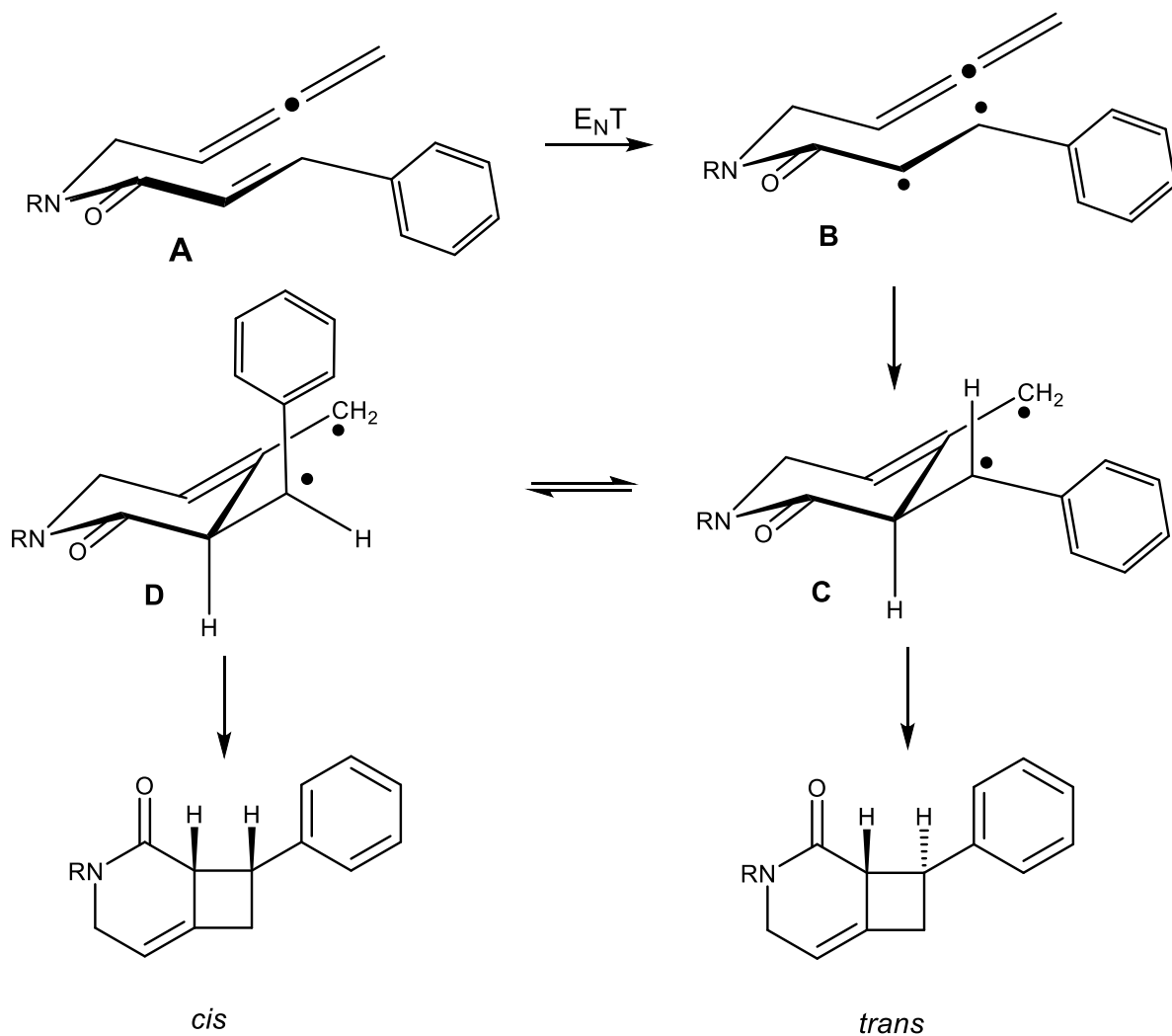
Fotohemijski katalizovani cikloadicioni procesi mogu se odvijati mehanizmom jednoelektronskog transfera ili mehanizmom transfera energije. Koji od dva mehanizma će biti zastupljen prevashodno zavisi od redoks potencijala supstrata i redoks potencijala primenjenog katalizatora.

Redoks potencijal jedinjenja **116a** određen je cikličnom voltametrijom u smeši acetonitrila i dihlormetana gde je kao referentna elektroda korišćena Ag/AgCl elektroda (Slika 6). Redoks potencijal jedinjenja **116a** preračunat u odnosu na referentnu kalomelnu elektrodu iznosio je -2,1 V. Redoks potencijal korišćenog iridijumovog katalizatora ($\text{Ir}(\text{ppy})_3$ ($M+/M^*$, -1,73 V)) nedovoljan je za jednoelektronski transfer i aktivaciju cimetamidnog supstrata. Osim toga ni ostali katalizatori koji su korišćeni u inicijalnoj fazi optimizacije ($\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ ($M+/M^*$, -0,81 V); $[\text{Ru}(\text{phen})_3]\text{Cl}_2$ ($M+/M^*$, -0,87 V); $\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ ($M+/M^*$, -0,89 V); $\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2\text{PF}_6$ ($M+/M^*$, -0,96 V))⁹⁸ nemaju dovoljno niske redoks potencijale da bi otpočeli SET proces na ispitivanom supstratu, a svi su u određenom opsegu dali proizvod cikloadicije, naročito iridijumovi katalizatori (Tabela 5). Svi navedeni podaci ukazuju da se proučavani proces odvija mehanizmom transfera energije.



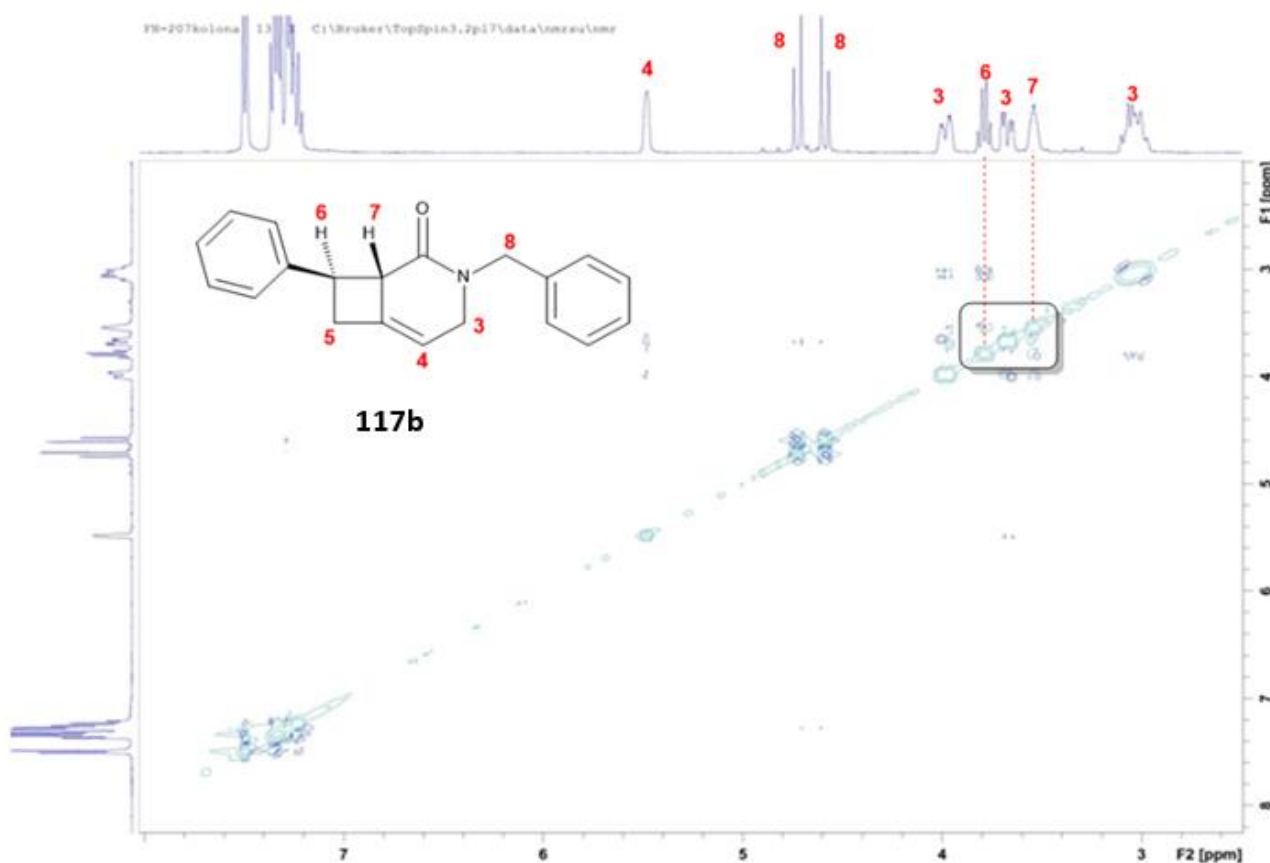
Slika 6. Voltamogram jedinjenja **116a**.

U skladu sa rezultatima voltametrije kao i na osnovu iscrpnih studija Glorius-a i saradnika, pretpostavljen je detaljan mehanizam kao i stereochemijski tok reakcije (Shema 70).^{9,10} Reakcija otpočinje transferom energije sa tripletnog stanja iridijumovog fotokatalizatora na aktiviranu dvostruku vezu cimetamidnog fragmenta pri čemu nastaje diradikal **B**. Do ciklizacije dolazi na centralnom atomu alena pri čemu nastaje šestočlani prsten. Alternativni put, tj. reakcija sa terminalnim ugljenikovim atomom alena je manje verovatan s obzirom da podrazumeva nastajanje osmočlanog prstena i vinilnog radikala umesto stabilnijeg alilnog radikala. Po nastajanju šestočlanog prstena, alilni radikal **C** zatvara četvoročlani prsten sa terminalnim C-atomom alena (Shema 70). Stereochemiju proizvoda određuje način zatvaranja četvoročlanog prstena. Naime, alilni radikal koji nastaje nakon formiranja prve veze može zauzeti dve konformacije (**C** i **D** na shemi 70), pri čemu bi se očekivalo da je stabilnija konformacija **C** usled pseudoekvatorijalne orijentacije fenil supstituenta. Formiranje druge C-C veze ciklobutanskog fragmenta preko intermedijera **C** daje *trans* proizvod.



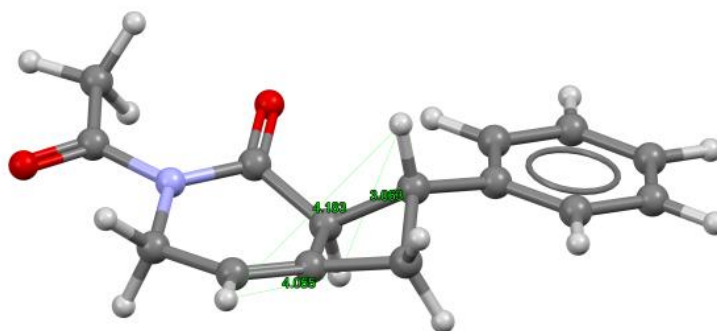
Shema 70. Racionalizacija stereohemije reakcije cikloadicije enalenilamida.

Finalna potvrda ovakvog toka reakcije dobijena je utvrđivanjem stuktore proizvoda na osnovu kristalografske analize, s obzirom da ROESY spektri nisu dali nedvosmislene rezultate. Naime, u ROESY spektru postoji prostorno kuplovanje između dva vodonika na hiralnim centrima (Slika 7) što je sugerisalo da je proizvod koji nastaje *cis* izomer.



Slika 7. ROESY spektar jedinjenja **117b**.

Kristalografska analiza jedinjenja **117d** otkrila je pravu strukturu jedinjenja i potvrdila da je u skladu sa mehanističkom pretpostavkom u pitanju *trans* izomer.^{111,112} Pozitivan signal između dva vodonika na hiralnim C-atomima u ROESY spektru može se objasniti malim rastojanjem između njih, koje iznosi 3,06 Å.¹¹³

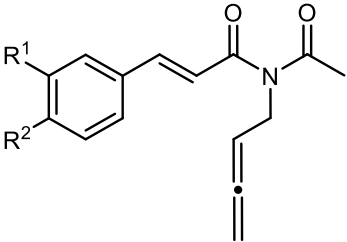
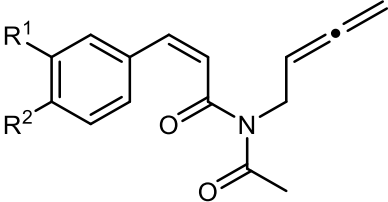


Slika 8. Molekulska struktura jedinjenja **117d** sa numeracijom relevantnih atoma. Rastojanja između obeleženih atoma - $d(\text{H1}\cdots\text{H8}) = 3.063 \text{ \AA}$; $d(\text{H1}\cdots\text{H5}) = 4.055 \text{ \AA}$; $d(\text{H5}\cdots\text{H8}) = 4.183 \text{ \AA}$.

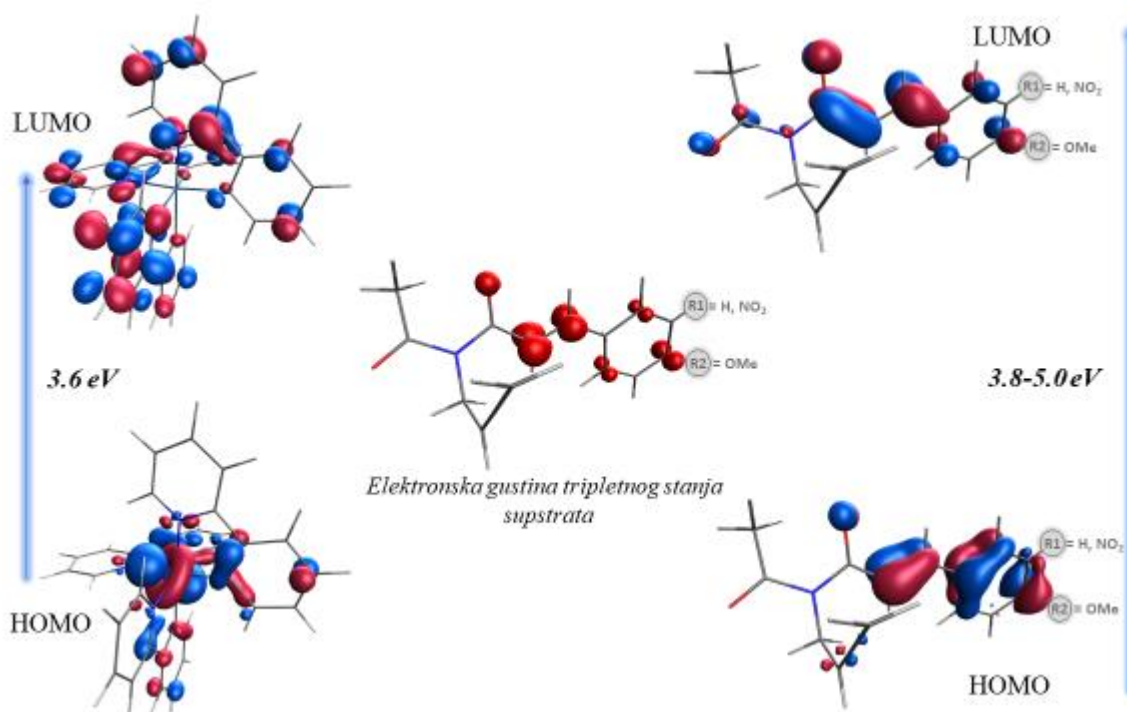
Predloženi mehanizam cikloadicije dodatno je potvrđen teorijom funkcionala gustine (*Density Functional Theory - DFT*).¹¹⁴ Ovaj pristup omogućava i tumačenje značajne razlike u reaktivnosti supstrata sa elektron-donorskim grupama u odnosu na supstrate sa elektron-privlačnim

grupama. U tu svrhu izračunata je energetska razlika između *HOMO* i *LUMO* orbitala katalizatora i nekoliko supstrata (**116d**, **116p** i teorijskog supstrata **116y** koje je analog *p*-MeO derivata **116i**, s tim da umesto *N*-Bn, poseduje *N*-Ac grupu). Urađeno je i teorijsko modelovanje svih intermedijera, prelaznih stanja i terminalnih molekulskih vrsta i određena njihova Gibbs-ova slobodna energija u odnosu na osnovno stanje molekula.

Tabela 13. Izračunate energetske razlike između *HOMO* i *LUMO* orbitala odabranih alena i enerije njihovih tripletnih stanja.

Strukture jedinjenja	Molekulska vrsta	$E_{(LUMO-HOMO)}$ (eV)	E_T (kcal/mol)
	Ir(ppy) ₃	3.6	54.3
	116d (R ¹ = H, R ² = H)	4.3	48.1
	116p (R ¹ = NO ₂ , R ² = H)	3.8	48.2
	116y (R ¹ = H, R ² = OMe)	3.9	48.9
	118d (R ¹ = H, R ² = H)	5.0	48.0
	118p (R ¹ = NO ₂ , R ² = H)	3.9	60.1
	118y (R ¹ = H, R ² = OMe)	4.2	48.7

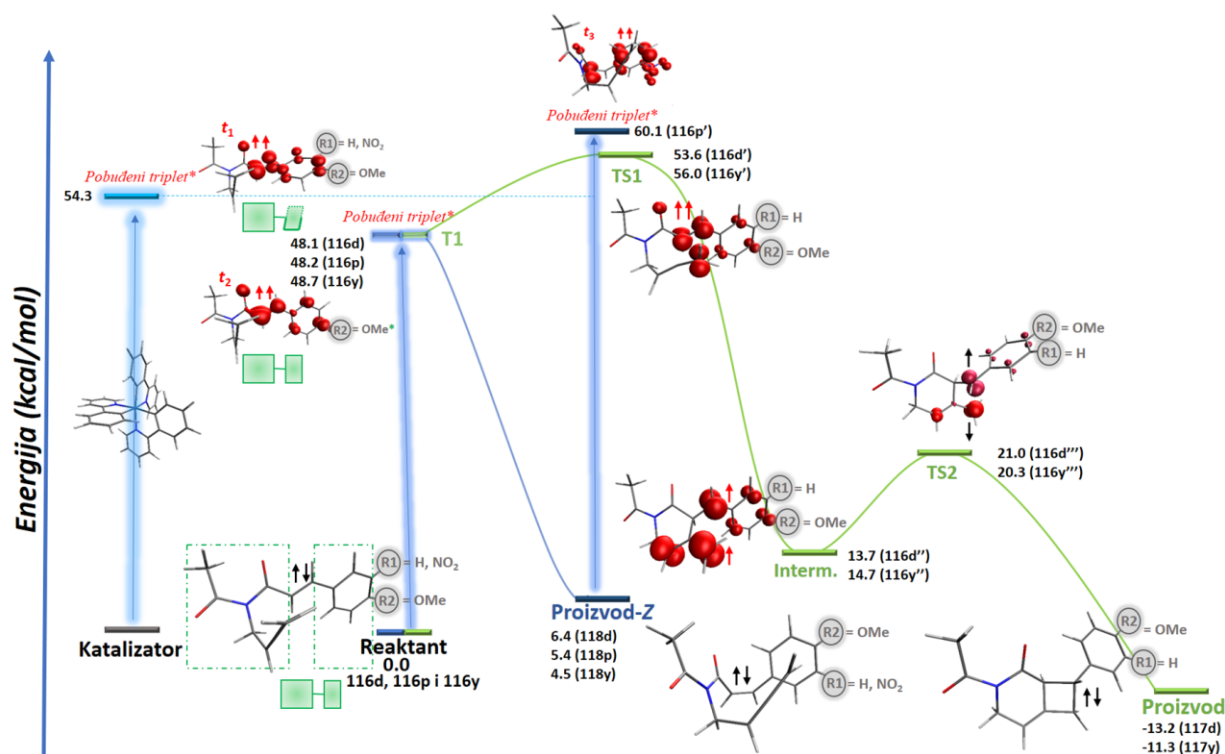
Da bi molekul dospeo u pobuđeno tripletno stanje koje je neophodno za reakciju cikloadicije po mehanizmu transfera energije, on mora da prevaziđe energetska razliku između *HOMO* i *LUMO* orbitala. Kod fotokatalizatora (Ir(ppy)₃) *HOMO* orbitala je jedna od *d* orbitala metalnog jona (*d_{z2}*), a *LUMO* orbitala je delokalizovana duž čitavog liganda ($\pi^*(ppy)_3$) kao što je i opisano u literaturi.^{115–117} Izračunata energetska razlika *HOMO* i *LUMO* orbitala kod fotokatalizatora iznosi 3,6 eV (Slika 9) i niža je od iste energetske razlike kod ispitivanih supstrata, kod kojih je u opsegu od 3,8 do 5,0 eV što sugerise da će se po ozračivanju plavom svetlošću prvo vršiti pobuđivanje katalizatora. Izračunata energija tripletnog stanja katalizatora iznosi $E_{T(Ir(ppy)_3)} = 54,3$ kcal/mol i ona je dovoljna da izvrši senzitivaciju svih analiziranih supstrata jer je se energija njihovih tripletnih stanja nalazi u opsegu od 48,1 do 48,9 kcal/mol. Rezultat ovoga je da reakcija otpočinje pobuđivanjem katalizatora, koji potom promovise pobuđivanje supstrata. Ovo je potvrđeno i u optimizacionim eksperimentima gde u primerima bez katalizatora ili bez svetlosti ne dolazi do reakcije.



Slika 9. Shematski prikaz energetske razlike HOMO i LUMO orbitala kod katalizatora i ispitivanih supstrata **116d**, **116p** i **116y**.

U nastavku studije primarni fokus je bio na razlici u reaktivnosti reprezentativnih molekula **116p** i **116y** koji poseduju elektron privlačne odnosno elektron donorske aril-supstituenate, kao i na referentnom jedinjenju **116d** koje je bez dodatnih supstituenata na aromatičnom prstenu.

Po ozračivanju reakcione smese plavim svetlom dolazi do stvaranja tripletnog stanja katalizatora koji mehanizmom transfera energije aktivira reaktant (**116d**, **116p** ili **116y**) koji tada prelazi u svoje tripletno stanje (T1 na slici 10). Elektronska gustina kod pobuđenog supstrata nalazi se dominantno u regionu dvostruke veze cimetamidnog fragmenta. U optimizovanom tripletnom stanju jedinjenja **116d**, **116p** (t_1 na slici 10) torzioni ugao supstituenata na pobuđenoj dvostrukoj vezi iznosi 90° , dok je kod OMe derivata **116y** (t_2 na slici 10) torzioni ugao 0° , kao u osnovnom stanju. Generisano tripletno stanje enalenilamida (T1) sada ima dve mogućnosti – prva je povratak u osnovno stanje rotacijom oko aktivirane C-C veze pri čemu nastaje *E* ili *Z*-izomer (Reaktant ili Proizvod-*Z* na slici 10), a druga podrazumeva formiranje prelaznog stanja TS1 koje vodi reakciju ka nastajanju cikloadukta.



Slika 10. Energetski tok reakcije.

Proizvod fotoizomerizacije je manje stabilan od polaznog jedinjenja i sam se može aktivirati i vratiti nazad u tripletno stanje t_1 i potom u polazno jedinjenje ili ka proizvodu cikloadicije. Ovo međutim nije slučaj kod Z-izomera nitro derivata (jedinjenje **118p**, slika 10). Izračunata energija tripletnog stanja ovog Z-izomera (**116p'** (t_3), slika 10) od 60,1 kcal/mol nedostižna za iridijumov katalizator (54,3 kcal/mol). Pored toga elektronska gustina tripletnog stanja **116p'** (t_3) pomerena je sa dvostruke veze ka aromatičnom prstenu usled elektron-privlačnog efekta nitro grupe što otežava efikasnu rotaciju oko C-C veze. Pomenuti efekti zajedno utiču na to da kada nitro derivat dođe do svog Z-izomera u osnovnom stanju, reakcija se završava, i on biva zaključan u konformaciji sličnoj konformaciji lađe. Za razliku od nitro derivata, jedinjenje **118d** može se ponovo aktivirati katalizatorom i vratiti nazad u tripletno stanje (**116d'**, tj. TS1) odakle konačno može otići ka termodinamički najpovoljnijem proizvodu, proizvodu cikloadicije.

Metoksi derivat **116y** u tripletnom stanju (t_2 na slici 10) zadržava geometriju osnovnog stanja u kojoj su aromatični i amidni fragmenti međusobno paralelni. U ovakvoj konformaciji metoksi derivat preferira termodinamički povoljniji put preko prelaznog stanja TS1 do cikloadukta. Iz prelaznog stanja TS1 egzotermnim procesom (-40 kcal/mol) dolazi do formiranja prve hemijske veze i nastanka tripletnog diradikalskog intermedijera (Interm. na slici 10). Ovaj proces je praćen nastankom singletnog diradikalskog prelaznog stanja (TS2). U ovom prelaznom stanju elektronska gustina je dominantno raspoređena na C atomima koji formiraju finalnu vezu u proizvodu. U ovom trenutku dolazi do rotacije benzenovog prstena i potom formiranja finalne C-C veze kojom se zatvara četvoročlani prsten. Ovaj korak je takođe egzoterman. Cikloadukti koji nastaju su značajno stabilniji od polaznih alena (-13,2 kcal/mol za H derivat **117d** i -11,3 kcal/mol za OMe derivat **117y**).

4. Eksperimentalni deo

U eksperimentalnom radu korišćeni su komercijalni reagensi i rastvarači. Rastvarači su po potrebi destilovani i osušeni pre upotrebe. Fotohemijske reakcije ciklizacije i cikloadicije rađene su u vijalama od borosilikatnog stakla od 1 drama (proizvođač LLG Labware). Vijale su ozračivane plavim LED svetlom sa rastojanja od 12 cm. Detaljna specifikacija LED lampi i postavka aparature date su ispod. NMR Spektri snimljeni su na aparatu Bruker Ascend 400 (^1H NMR na 400 MHz, ^{13}C na 100 MHz). Spektri su snimljeni u deuterisanim rastvaračima (CDCl_3 , CD_3OD , D_2O i DMSO-d_6). Hemijska pomeranja (δ) data su u ppm u odnosu na TMS kao interni standard, a konstante kuplovanja (J) u hercima (Hz). Maseni spektri su snimljeni na instrumentu Agilent Technologies 5975C MS u kombinaciji sa Agilent Technologies 6890N GC. Infracrveni spektri su snimljeni IR Termo Scientific NICOLET iS10 (4950) uređajem. Prečišćavanje proizvoda reakcija izvršeno je hromatografijom na koloni pod pritiskom (eng. flash chromatography), pri čemu je korišćen silika-gel 60 (230-400 mesh). Reakcije su praćene hromatografijom na tankom sloju korišćenjem aluminijumskih ploča sa 0,25 mm silika-gela (Kieselgel 60 F254 Merck).

Specifikacije plavog LED svetla:

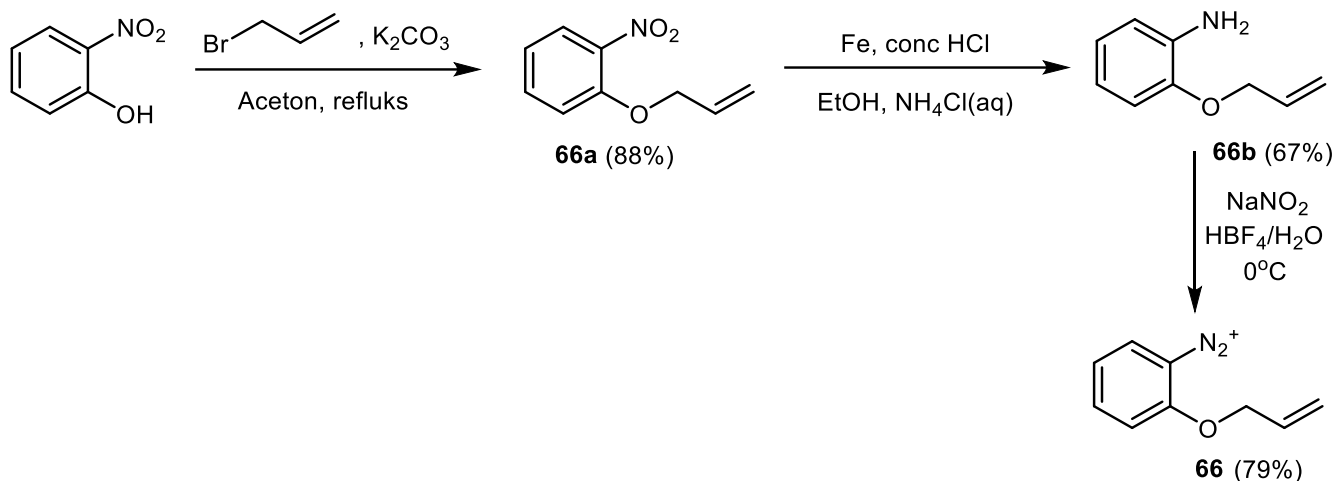
- Proizvođač - Hennessy Lighting Technology Co., Ltd.
- Dužina - 5m, Širina - 8mm
- Model LED čipa - SMD3528,
- Voltaža - 12V DC,
- Snaga - 4,8 W
- Talasna dužina - 465nm ($\pm 5\text{nm}$)



Slika 11. Aparatura za fotohemijske reakcije.

4.1. Sintetičke procedure

4.1.1. Sinteza model sistema arildiazonijum soli (2-(aliloksi)benzendiazonijum-tetrafluoroborata (66)).



Shema 71. Sekvenca reakcija za dobijanje model jedinjenja **66**

U Schlenk-ovoj tubi pomešani su 2-nitrofenol (1 ekv., 2,8g, 20 mmol) kalijum-karbonat (3 ekv., 8,2g, 60 mmol) i aceton 30 mL, a potom je ukapan alil-bromid (1,1 ekv. 2,6g, 22 mmol). Reakciona smesa je zagrevana na 60°C i mešana preko noći. Po završetku reakcije reakciona smesa je ohlađena i rastvarač uparen. Dobijena sirova smesa je rastvorena u etru (20 mL) i isprana vodom (20 mL) i potom brine-om (20 mL). Organski sloj je osušen anhidrovanim natrijum-sulfatom i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE : Et_2O , 3 : 1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **66a** u vidu blede žutog ulja (3150 mg, 88 %). Spektralni podaci jedinjenja identični su literaturnim.^{93,118}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J = 8,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,4$, 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,01 (dt, $J = 8,0$, 1,1 Hz, 1H), 6,03 (ddt, $J = 17,1$, 10,3, 5,6 Hz, 1H), 5,50 (dq, $J = 17,2$, 1,6 Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 10,4$, 1,6 Hz, 1H), 4,69 (dt, $J = 5,6$, 1,4 Hz, 2H).

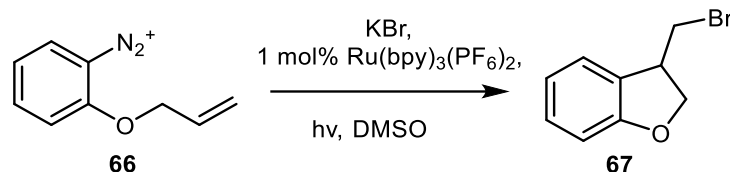
U Schlenk-ovoj tubi pomešani su jedinjenje **66a**, (1 ekv., 1,8g, 10 mmol), gvožđe u prahu (5 ekv., 2,8g, 50 mmol), etanol (10 mL) i zasićeni vodeni rastvor NH_4Cl (10 mL). U dobijenu smesu dodato je 3 kapi $\text{HCl}(\text{conc.})$ i smesa zagrevana na 100°C preko noći. Po završetku reakcije reakciona smesa je profiltrirana i ekstrahovana etil-acetatom (3 x 20 mL). Organski sloj je osušen anhidrovanim natrijum-sulfatom i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika-gela (PE : Et_2O , 2 : 1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **66b** u vidu žutog ulja (998 mg, 67 %). Spektralni podaci jedinjenja identični su literaturnim.^{93,119}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,83-6,77 (m, 2H), 6,72-6,67 (m, 2H), 6,11-6,07 (m, 1H), 5,41(dd, $J = 17,3$, 1,9 Hz, 1H), 5,27 (dd, $J = 10,6$, 1,7 Hz, 1H), 4,51 (dt, $J = 5,3$, 1,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H).

Rastvoru jedinjenja **66b** (1 ekv., 315 mg, 2,11 mmol) u smesi tetrafluoroborne kiseline (0,65 mL, 50% vodeni rastvor) i vode (0,65 mL) na 0°C , dodat je u kapima vodeni rastvor NaNO_2 (2 ekv.,

236 mg, 4,22 mmol u 0,5 mL vode). Nakon 15 minuta reakciona smesa je profiltrirana i suvi ostatak prekrystalisan iz acetona i etra. Dobijeno je amorfno tamno crveno jedinjenje **66** u prinosu od 79% (413mg, 1,67 mmol). Spektralni podaci jedinjenja identični su literaturnim.^{94,120}

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 8,22 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 6,19-6,01 (m, 1H), 5,54 (dq, *J* = 17,3, 1,6 Hz, 1H), 5,36 (dq, *J* = 10,5, 1,1 Hz, 1H), 5,11 (dt, *J* = 5,4, 1,2 Hz, 2H).

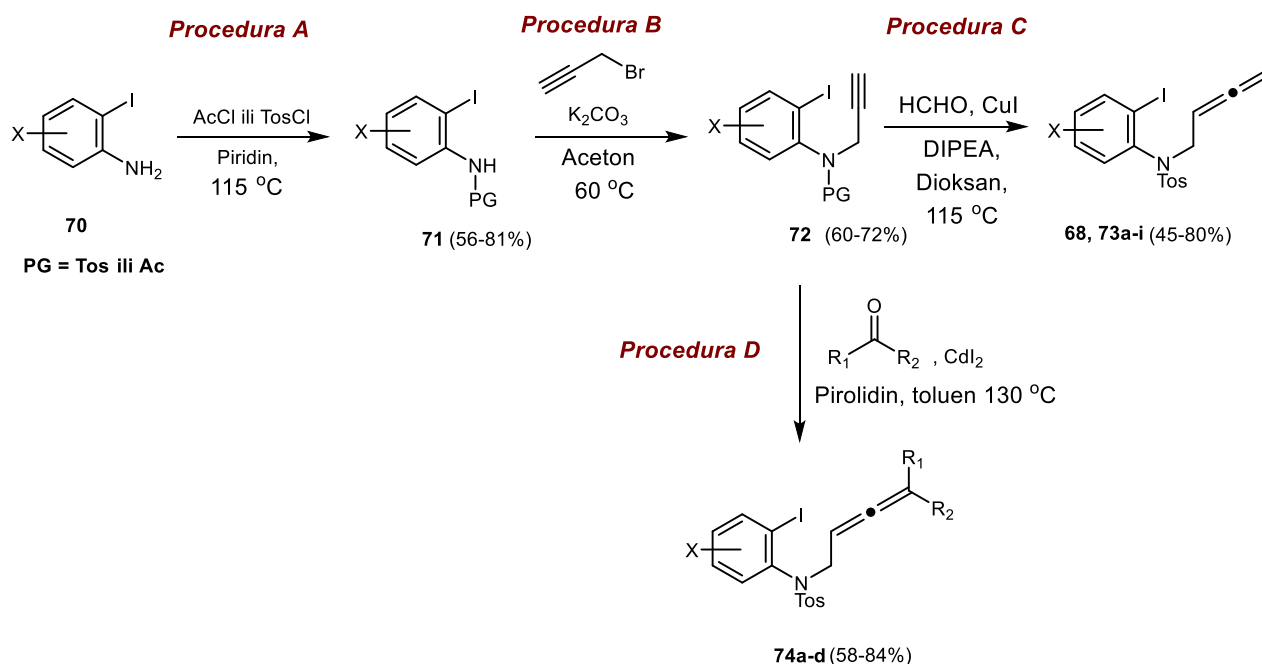


Shema 72. Fotokatalitička ciklizaciju arildijazonijum soli (primer sinteze jedinjenja **67**).

Jedinjenje **66** (25 mg, 0,1 mmol), KBr (59,5 mg, 0,5 mmol), i fotokatalizator Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (0,86 mg, 0,001 mmol) su rastvoreni u DMSO-u u vijali od 1 drama. Reakciona smesa je deaerisana provođenjem azota i vijala zatvorena pod atmosferom azota i postavljena u fotoreaktor sa slike 9. Reakcija je izvedena na sobnoj temperaturi u trajanju od 18 h. Nakon toga reakciona smesa je profiltrirana i rastvarač uparen pod strujom azota. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela pri čemu je dobijeno jedinjenje **67** (16 mg, 0,076 mmol) u prinosu od 76%. Spektralni podaci jedinjenja identični su literaturnim.^{121,122}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 3,87 (tt, *J* = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 9,8, 4,5 Hz, 1H), 3,50 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H).

4.1.2. Sinteza jodoalenskih supstrata



Shema 73. Sinteza aromatičnih derivata alena.

Procedura A (primer je dat za sintezu N-(2-jodofenil)-4-metilbenzensulfonamida): Rastvoru jodoanilina **70** (1 ekv. 714 mg, 3,26 mmol) u piridinu (10 mL) polako je dodat p-toluensulfonil-hlorid (1,2 ekv. 746 mg, 3,912 mmol) na 0 °C uz protok azota. Dobijena reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi 30 minuta i potom zagrevana na 115 °C pod atmosferom azota, preko noći. Nakon toga reakciona smesa je ohlađena na sobnu temperaturu, razblažena etrom (50 mL) i isprana 2M H₂SO₄ (3 x 20 mL), vodom (20 mL) i na kraju brine-om (20 mL). Organski sloj je osušen anhidrovanim natrijum-sulfatom i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom pri čemu je dobijeno jedinjenje **71** (N-(2-jodofenil)-4-metilbenzensulfonamid) u vidu blede žute amorfnе supstance (897 mg, 74 %). Dobijeni proizvod iskorišćen je u narednoj fazi bez daljeg prečišćavanja.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 - 7,60 (m, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,83 - 6,78 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144,32, 139,11, 137,75, 135,83, 129,64, 129,53, 127,42, 126,85, 122,48, 92,12, 21,32.

Procedura B (primer je dat za sintezu N-(2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il) benzensulfonamida): Smesa jedinjenja **71** N-(2-jodofenil)-4-metilbenzensulfonamida (1 ekv. 1,613 mmol, 600 mg), K₂CO₃ (2 ekv. 3,226 mmol, 445 mg) i propargil-bromida (2 ekv. 3,226 mmol, 288 µL) mešana je u acetonu na 60 °C preko noći. Nakon toga reakciona smesa je ohlađena na sobnu temperaturu, filtrirana, i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE : Et₂O, 2 : 1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **70** u vidu blede žute amorfnе supstance (543,6 mg, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 18,2, 2,0 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 18,2, 2,1 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,16 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144,16, 140,82, 140,42, 136,70, 131,30, 130,62, 129,58, 128,88, 128,31, 102,70, 77,62, 74,31, 40,96, 21,71.

Procedura C (primer je dat za sintezu jedinjenja **68** N-(buta-2,3-dien-1-il)-N-(2-jodofenil)-4-metilbenzensulfonamida): Smesa jedinjenja **72** N-(2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il) benzensulfonamida (1 ekv. 1,216 mmol, 500 mg), paraformaldehida (2 ekv. 2,432 mmol, 73 mg), CuI (0,4 ekv. 0,4864 mmol, 92,4 mg) i i-Pr₂NH (2 ekv. 2,432 mmol, 340 µL) u dioksanu (15 mL) zagrevana je na 115 °C preko noći pod atmosferom azota. Smesa je ohlađena do sobne temperature, filtrirana, i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE : Et₂O, 2 : 1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **68** u vidu blede žute amorfnе supstance (372 mg, 72 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (dd, *J* = 13,3, 4,8 Hz, 3H), 7,02 (td, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 5,16 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,54 (dt, *J* = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 4,28 - 4,12 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 209,60, 143,52, 141,23, 140,01, 136,65, 133,85, 132,12, 131,17, 129,76, 129,53, 128,67, 128,19, 127,84, 127,55, 103,13, 85,22, 76,10, 50,74, 21,35.

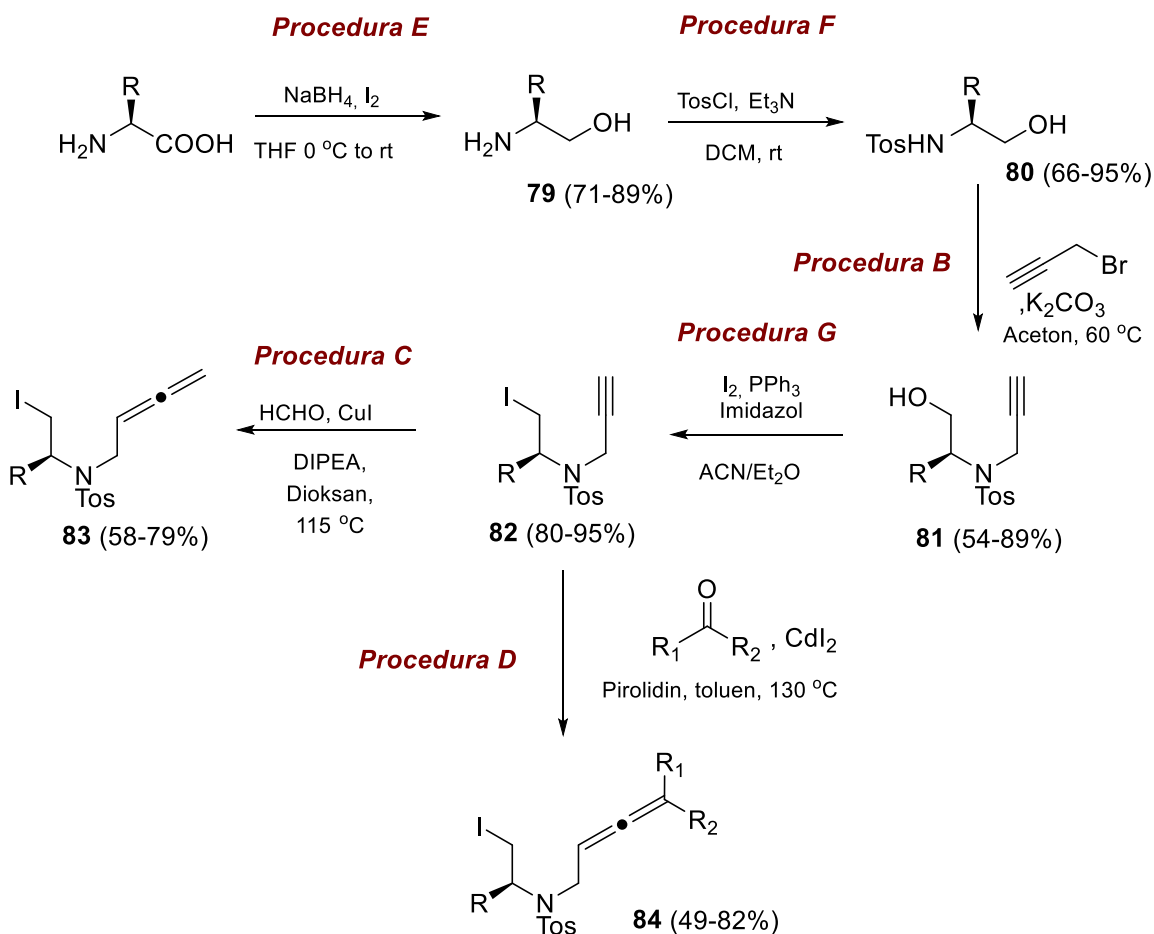
Procedura D Supstituisani aleni (**74a-d**) sintetisani su na osnovu literaturne procedure.¹²³ Primer je dat za sintezu *N*-(3-cikloheksilidenalil)-*N*-(4-fluoro-2-jodofenil)-4-metilbenzensulfonamida (**74a**)

Schlenk-ova tuba koja sadrži CdI₂ (0,8 ekv. 0,09 mmol, 34 mg) je žarena i deaerisana i potom su u nju dodati toluen (2,5 mL), pirolidin (1,1 ekv. 0,128 mmol, 9 mg), cikloheksanon (1,1 ekv. 0,128 mmol, 13 mg) i **72** (u ovom slučaju *N*-(4-fluoro-2-jodofenil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzen sulfonamid) (1 ekv. 0,12 mmol, 50 mg). Smesa je zagrevana 4h na temperaturi od 130 °C. Nakon hlađenja do sobne temperature, smesa je filtrirana kroz tanak sloj silika gela i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE : Et₂O 4 : 1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **74a** u vidu amorfne blede žute supstance (57 mg, 93 %).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2920, 1585, 1477, 1354, 1166, 1091, 1060.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,03 – 6,95 (m, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 5,06 – 4,90 (m, 1H), 4,07 (ddd, *J* = 64,9, 13,6, 7,5 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,88 – 1,69 (m, 4H), 1,49 – 1,36 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201,16, 162,53, 160,01, 143,78, 137,49 (d, *J* = 4 Hz), 136,33, 131,51 (d, *J* = 9,0 Hz), 129,61, 128,08, 126,91 (d, *J* = 24,0 Hz), 115,38 (d, *J* = 22,0 Hz), 103,69, 83,41, 52,41, 30,90, 30,84, 27,07, 27,06, 25,83, 21,59.



Shema 74. Sinteza alifatičnih derivata alena.

Procedura E (primer je dat za sintezu (*S*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ola): Smesa fenilalanina (1 ekv. 6,06 mmol, 1000 mg) i NaBH₄ (2 ekv. 12,12 mmol, 461 mg) suspendovana je u THF-u (50 mL) i ohlađena na 0 °C. U reakcionu smesu je potom ukapavan rastvor I₂ (1 ekv. 6,06 mmol, 1539 mg) u THF-u (10 mL) u trajanju od 30 min. Reakcija je zagrevana na temperaturi od 90 °C preko noći. Nakon hlađenja do sobne temperature u reakcionu smesu je dodat metanol (10 mL). Rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i dobijena bela pasta koja je potom rastvorena u 20% KOH (10 mL). Dobijeni rastvor je mešan 4h na sobnoj temperaturi i potom ekstrahovan etrom (3 x 20 mL). Organska faza je isprana brine-om (20 mL), osušena anhidrovanim natrijum-sulfatom i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom pri čemu je dobijeno sirovo jedinjenje **79** (R = Bn) (*S*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ola u prinosu od 77% (704 mg, 4,66 mmol). Spektar jedinjenja identičan je primeru iz literature.¹²⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 - 6,37 (m, 5H), 3,64 (dd, *J* = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 10,7, 7,4 Hz, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,78 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 2,54 (dd, *J* = 13,2, 8,5 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H).

Procedura F (primer je dat za sintezu (*S*)-*N*-(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)-4-metilbenzensulfonamida): Rastvoru jedinjenja **79** (R = Bn) ((*S*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol) (1 ekv. 5,96 mmol, 900 mg) u DCM-u, dodati su *p*-toluensulfonil-hlorid (1 ekv. 5,96 mmol, 1132 mg) i trietilamin (2 ekv. 11,92 mmol, 1204 µL). Dobijena smesa je mešana na sobnoj temperaturi pod atmosferom azota preko noći. Reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i potom rastvorena u etru (50 mL) i isprana 2M HCl-om (3 x 50 mL) i potom brine-om (30 mL). Organska faza je potom osušena anhidrovanim natrijum-sulfatom i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE : Et₂O, 1:1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **80** (R = Bn) (*S*)-*N*-(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)-4-metilbenzensulfonamid) u vidu amorfnе, blede žute supstance (1309 mg, 72 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 5H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 4,71 (bs, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 3H), 2,74 (ddd, *J* = 38,4, 13,9, 7,1 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,04 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141,91, 135,51 135,32, 128,15, 127,67, 127,32, 125,49, 125,20, 62,57, 55,29, 36,31, 20,07.

Procedura G (primer je dat za sintezu (*S*)-*N*-(1-jodo-3-fenilpropan-2-il)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamida): Trifenilfosfin (3 ekv. 2,45 mmol, 642 mg) i imidazol (3,4 ekv. 2,78 mmol, 119 mg) su rastvoreni u smesi etra i acetonitrila (3:1) (30 mL). Rastvor je ohlađen na 0 °C i potom je u njega polako dodavan jod (3 ekv. 2,45 mmol, 622 mg). Nakon što je celokupna količina joda rastvorena dodato je jedinjenje, **81** (R = Bn) ((*S*)-*N*-(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (1 ekv. 0,82 mmol, 280 mg). Dobijena smesa je mešana na sobnoj temperaturi pod atmosferom azota preko noći. Reakcija je kvenčovana dodatkom zasićenog rastvora NH₄Cl i potom razblažena etrom. Dobijena smesa je potom isprana 1M HCl-om (3 x 20 mL), i brine-om (20 mL). Organska faza je potom osušena anhidrovanim natrijum-sulfatom i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE : Et₂O 4 : 1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **82** (R = Bn) (*S*)-*N*-(1-jodo-3-fenilpropan-2-il)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) u vidu amorfnе bele supstance (345 mg, 93 %).

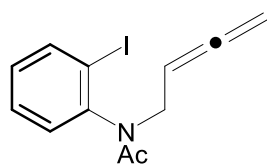
IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3284, 1597, 1332, 1154, 1090, 1057, 867.

[α]_D = -17,0 (c 2,0 CH₃OH).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 5H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 4,20 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 3,12 (ddd, J = 21,0, 14,1, 7,3 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143,60, 137,37, 137,06, 129,52, 128,97, 128,71, 127,63, 126,84, 79,64, 73,44, 61,91, 38,73, 33,43, 21,54, 6,7.

4.1.3. Sinteza i spektralni podaci jodoalenskih supstrata

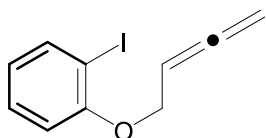


prinosu od 67%.

N-(buta-2,3-dien-1-il)-N-(2-jodofenil)acetamid (73a). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(2-jodofenil)-N-(prop-2-in-1-il)acetamid) (45,3 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 1/2) dobijeno je jedinjenje **73a** (23,8 mg, 0,07 mmol) u vidu žutog ulja u

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 5,35 – 5,21 (m, 1H), 4,84 (ddt, J = 14,2, 5,7, 2,8 Hz, 1H), 4,75 – 4,54 (m, 2H), 3,58 (dd, J = 14,4, 8,0 Hz, 1H), 1,80.

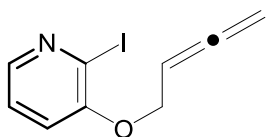
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209,72, 170,03, 144,64, 140,17, 130,49, 129,89, 129,44, 100,55, 85,93, 76,03, 47,22, 22,76.



1-(buta-2,3-dienil-1-oksi)-2-jodobenzen (73b). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (1-jodo-2-(prop-2-inil-1-oksi)benzen) (35,0 mg, 0,12 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **73b** (19,6 mg, 0,06 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 56%.

Spektralni podaci dobijenog jedinjenja identični su literaturnim podacima.¹⁰⁰

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,75 – 6,66 (m, 1H), 5,41 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,88 – 4,81 (m, 2H), 4,61 – 4,51 (m, 2H).

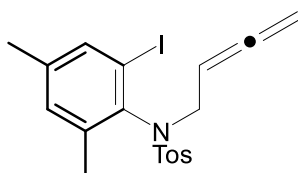


3-(buta-2,3-dienil-1-oksi)-2-jodopiridin (73c). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (2-jodo-3-(prop-2-inil-1-oksi)piridin) (25,8 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 1/3) dobijeno je

jedinjenje **73c** (17,8 mg, 0,07 mmol) u vidu braon ulja u prinosu od 64%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 – 7,94 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 5,39 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 6,5, 2,5 Hz, 2H), 4,67 (dt, J = 6,5, 2,4 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209,67, 154,19, 142,91, 123,26, 118,79, 112,53, 86,26, 77,17, 67,19.

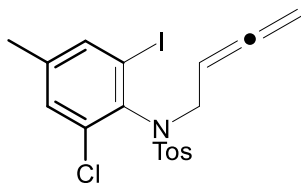


N-(buta-2,3-dien-1-il)-N-(2-jodo-4,6-dimetilfenil)-4-metilbenzen sulfonamid (73d). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(2-jodo-4,6-dimetilfenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (67,8 mg, 0,15 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **73d** (48,7 mg, 0,12 mmol) u vidu žutog ulja u

prinosu od 74%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,41 – 5,21 (m, 1H), 4,73 – 4,51 (m, 2H), 4,32 (ddt, J = 14,1, 7,0, 2,2 Hz, 1H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209,64, 143,44, 141,97, 140,00, 138,84, 138,43, 137,83, 132,25, 129,47, 128,16, 101,31, 86,34, 75,70, 50,29, 21,58, 20,58, 20,40.



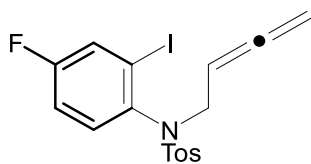
N-(buta-2,3-dien-1-il)-N-(2-hloro-6-jodo-4-metilfenil)-4-metilbenzensulfonamid (73e).

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(2-hloro-6-jodo-4-metilfenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (69,8 mg, 0,15 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **73e** (51,2 mg, 0,13 mmol) u vidu

žutog ulja u prinosu od 78%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,43 – 5,24 (m, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 2H), 4,42 – 4,18 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209,72, 143,53, 141,37, 139,62, 138,14, 136,64, 135,39, 131,35, 129,38, 128,10, 104,82, 86,01, 75,80, 49,61, 21,58, 20,30.



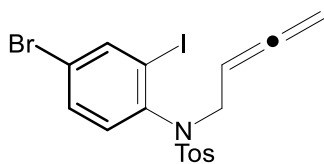
N-(buta-2,3-dien-1-il)-N-(4-fluoro-2-jodofenil)-4-metilbenzen sulfonamid (73f).

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-fluoro-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (51,8 mg, 0,12 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 2/1)

dobijeno je jedinjenje **73e** (36,5 mg, 0,09 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 71%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,05 – 6,94 (m, 2H), 5,16 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,24 – 4,06 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 210,01, 162,67, 160,15, 143,92, 137,38, 137,34, 136,41, 131,80, 131,71, 129,62, 128,13, 127,28, 127,04, 115,73, 115,51, 103,32, 103,23, 85,74, 85,52, 50,91, 21,61.



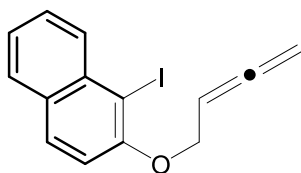
N-(4-bromo-2-jodofenil)-N-(buta-2,3-dien-1-il)-4-metilbenzen sulfonamid (73g).

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O =

2/1) dobijeno je jedinjenje **73g** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 45%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,15 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,66 – 4,54 (m, 2H), 4,22 – 4,05 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).

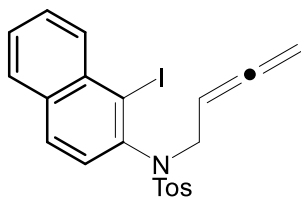
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209,96, 143,99, 142,38, 140,37, 136,32, 131,96, 131,78, 129,64, 128,09, 122,97, 104,02, 85,48, 76,16, 50,76, 21,59.



2-(buta-2,3-dienil-1-oksi)-1-jodonaftalen (73h). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 3/1) dobijeno je jedinjenje **73g** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 79%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,47 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,87 (dt, J = 6,5, 2,4 Hz, 2H), 4,78 (dt, J = 6,4, 2,4 Hz, 2H).

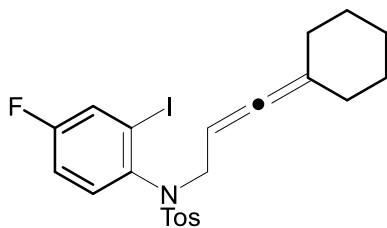
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209,54, 155,70, 135,70, 131,42, 130,15, 130,09, 128,15, 128,02, 124,57, 115,05, 89,43, 87,14, 68,22.



N-(buta-2,3-dien-1-il)-N-(1-jodonaftalen-2-il)-4-metilbenzen sulfonamid (73i). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **73i** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 80%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,24 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,54 – 4,50 (m, 2H), 4,30 – 4,25 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

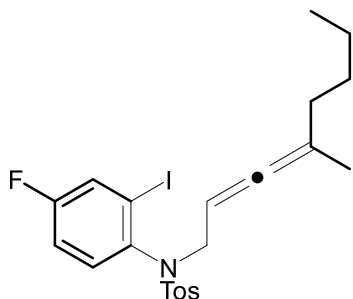
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209,84, 143,78, 139,99, 136,77, 135,85, 134,00, 133,35, 129,57, 129,16, 128,26, 128,17, 128,07, 127,40, 110,06, 85,75, 75,97, 51,07, 21,62.



N-(3-cikloheksilidenalil)-N-(4-fluoro-2-jodofenil)-4-metilbenzensulfonamid (74a). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 3/1) dobijeno je jedinjenje **74a** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 70%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,03 – 6,95 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 5,06 – 4,90 (m, 1H), 4,07 (ddd, J = 64,9, 13,6, 7,5 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,88 – 1,69 (m, 4H), 1,49 – 1,36 (m, 6H).

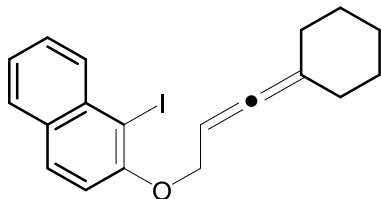
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 201,16, 162,53, 160,01, 143,78, 137,49 (d, J = 4 Hz), 136,33, 131,51 (d, J = 9,0 Hz), 129,61, 128,08, 126,91 (d, J = 24,0 Hz), 115,38 (d, J = 22,0 Hz), 103,69, 83,41, 52,41, 30,90, 30,84, 27,07, 27,06, 25,83, 21,59.



N-(4-fluoro-2-jodofenil)-4-metil-N-(4-metilokta-2,3-dien-1-il)benzensulfonamid (74b). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 3/1) dobijeno je jedinjenje **74b** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 49%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (dt, *J* = 7,7, 3,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,02 – 6,86 (m, 2H), 5,22 – 5,13 (m, 1H), 4,24 – 3,97 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,78 – 1,65 (m, 4H), 1,23 – 1,02 (m, 4H), 0,80 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,75–0,63 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202,50, 162,63, 160,12, 143,79, 137,58, 136,36, 131,71, 129,62, 128,10, 127,13, 115,66, 108,02, 87,55, 52,66, 32,00, 29,58, 25,30, 22,31, 21,60, 13,82, 12,02.

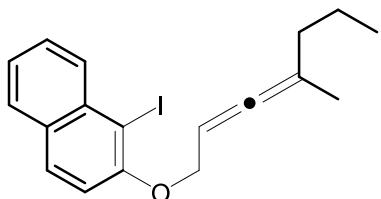


2-((3-cikloheksilidenalil)oksi)-1-jodonaftalen (74c). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **74c** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog

ulja u prinosu od 82%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,30 – 5,15 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 1,55 – 1,43 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 200,18, 155,74, 135,74, 131,30, 129,98, 129,73, 128,08, 127,88, 124,32, 115,14, 104,69, 89,13, 85,30, 68,81, 31,00, 27,13, 25,92.

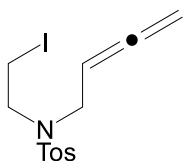


1-jodo-2-((4-metilhepta-2,3-dien-1-il)oksi)naftalen (74d). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **74d** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog

ulja u prinosu od 60%.

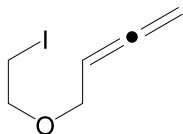
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 17,5, 8,5 Hz, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,38 – 5,26 (m, 1H), 4,74 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 2H), 1,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 1,42 – 1,32 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202,99, 155,80, 135,71, 131,34, 130,03, 129,83, 128,09, 127,89, 124,38, 115,34, 101,76, 89,41, 86,66, 69,01, 35,80, 20,57, 18,59, 13,72.



N-(buta-2,3-dien-1-il)-N-(2-jodoetil)-4-metilbenzensulfonamid (90a).

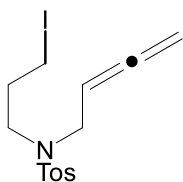
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **90a** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 74%.¹⁰¹



4-(2-jodoethoksi)buta-1,2-dien (90b). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **90b** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 58%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,33 – 5,19 (m, 1H), 4,81 (dt, *J* = 6,5, 2,3 Hz, 2H), 4,08 (dt, *J* = 6,9, 2,3 Hz, 2H), 3,72 (dd, *J* = 9,0, 4,7 Hz, 2H), 3,28 – 3,23 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,35, 87,45, 75,85, 70,39, 68,57, 2,75.

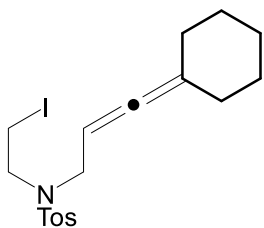


N-(buta-2,3-dien-1-il)-N-(3-jodopropyl)-4-metilbenzensulfonamid (90c).

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **90c** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 79%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,92 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,79 – 4,71 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,11 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,57, 143,48, 136,69, 129,79, 127,22, 85,87, 47,84, 47,58, 32,32, 21,53, 2,40.

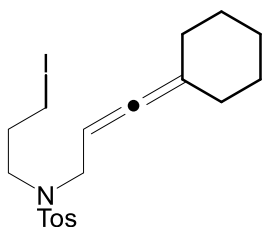


N-(3-cikloheksilidenalil)-N-(2-jodoetil)-4-metilbenzensulfonamid (90e).

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 3/1) dobijeno je jedinjenje **90e** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 77%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,86 – 4,72 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,56 – 3,43 (m, 2H), 3,26 (dd, *J* = 9,5, 6,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,11 – 2,05 (m, 4H), 1,60 – 1,49 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 200,62, 143,55, 136,68, 129,86, 127,13, 104,51, 84,06, 49,70, 49,07, 31,34, 27,21, 25,89, 21,53, 1,94.



N-(3-cikloheksilidenalil)-N-(3-jodopropil)-4-metilbenzensulfonamid (90f). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 3/1) dobijeno je jedinjenje **90f** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 70%.

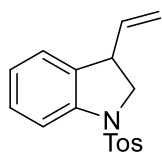
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,75 – 4,58 (m, 1H), 3,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 6H), 1,58 – 1,48 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 200,16, 143,30, 136,91, 129,76, 127,17, 104,13, 84,07, 48,71, 47,46, 32,26, 31,22, 27,20, 25,90, 21,52, 2,38.

5.1.5. Ciklizacija jodoalenskih supstrata i spektralni podaci proizvoda ciklizacije

Opšta procedura za fotokatalitičku ciklizaciju alena i spektralni podaci proizvoda ciklizacije (Procedura H).

Jodoalen (**68**, **73a-i**, **74a-d**, **90 a-g**, **92a-e**) (1 ekv) i fotokatalizator [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (0,01 ekv) su rastvoreni u ACN u vijali od 1 drama. Reakciona smesa je deaerisana i ukapana je DIPEA (10 ekv). Vijala je zatvorena pod atmosferom azota i postavljena u fotoreaktor sa slike 9. Reakcija je izvedena na sobnoj temperaturi u trajanju od 12 h. Nakon toga reakciona smesa je profiltrirana i rastvarač uparen pod strujom azota. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela pri čemu je dobijeno ciklizacioni proizvod (**69**, **75a-i**, **76a-d**, **91a-g**, **93a-e**).



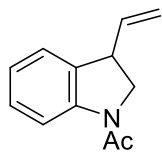
1-Tozil-3-vinilindolin (69)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **68** (32 mg, 0,08 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 3/1) dobijeno je jedinjenje **69** (14,7mg, 0,05 mmol) u vidu blede žutog amorfno pra u prinosu od 65%.

Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹²⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 – 7,64 (m, 3H), 7,25 – 7,20 (m, 3H), 7,00 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 5,53 (ddd, *J* = 17,2, 9,9, 8,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,5, 8,4 Hz, 2H), 4,14 (dd, *J* = 10,5, 9,3 Hz, 1H), 3,74 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 10,6, 7,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144,10, 141,72, 137,39, 133,94, 133,81, 129,66, 128,33, 127,37, 125,08, 123,90, 117,13, 115,12, 55,59, 44,87, 21,54.



1-(3-vinilindolin-1-il)etan-1-on (75a) Smesa rotamera (86 : 14)

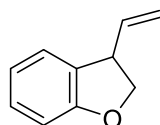
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **73a** (31 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **75a** (12,5 mg, 0,07 mmol) u vidu blede žutog amorfno pra u prinosu od 67%.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 1655, 1478, 1460, 1400, 1339, 1267, 921,

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₁₂H₁₃NO + H⁺]: 188,10699, izmereno 188,10783,

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, $1\text{H}_{\text{glavni}}$, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 7,23 (t, $J = 7,7$ Hz, $1\text{H}_{\text{glavni}}$, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 7,11 (d, $J = 7,3$ Hz, $1\text{H}_{\text{glavni}}$, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 7,04 (t, $J = 7,4$ Hz, $1\text{H}_{\text{glavni}}$, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 5,91 – 5,79 (m, $1\text{H}_{\text{glavni}}$, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 5,21 (dd, $J = 17,5$, $13,7$ Hz, $2\text{H}_{\text{glavni}}$, $2\text{H}_{\text{sporedni}}$), 4,46 – 4,36 (m, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 4,25 (t, $J = 10,0$ Hz, $1\text{H}_{\text{glavni}}$), 4,06 (dd, $J = 16,8$, $8,4$ Hz, $1\text{H}_{\text{glavni}}$), 3,95 – 3,88 (m, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 3,85 – 3,72 (m, $1\text{H}_{\text{glavni}}$, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 2,44 (s, $3\text{H}_{\text{sporedni}}$), 2,23 (s, $3\text{H}_{\text{glavni}}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168,47, 142,57, 138,06, 133,08, 128,22, 124,53, 123,78, 117,02, 116,98, 54,94, 45,12, 24,21.



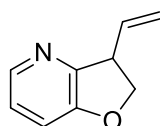
3-vinil-2,3-dihydrobenzofuran (75b)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **73b** (27 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 3/1) dobijeno je jedinjenje **75b** (10,2 mg, 0,07 mmol) u vidu bezbojnog ulja u prinosu od 60%.

Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹²⁶

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,87 (ddd, $J = 17,1$, $9,9$, $8,3$ Hz, 1H), 5,31 – 5,08 (m, 2H), 4,71 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,12 (q, $J = 8,5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159,88, 137,87, 129,25, 128,51, 124,89, 120,60, 116,62, 109,64, 76,22, 46,98.



3-vinil-2,3-dihydrofurano[3,2-b]piridin (75c)

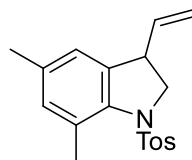
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **73c** (27 mg, 0,10 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 1/2) dobijeno je jedinjenje **75c** (7,6 mg, 0,05 mmol) u vidu blede žutog ulja u prinosu od 52%.

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2960, 2159, 2032, 1428, 1260, 1213, 939, 790.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_9\text{H}_9\text{NO} + \text{H}^+]$: 148,07569, izmereno 148,07617.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 – 8,08 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 5,94 (ddd, $J = 17,9$, $10,1$, $8,0$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 22,2$, $13,6$ Hz, 2H), 4,81 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 1H), 4,18 (dd, $J = 17,1$, $8,2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 153,51, 151,92, 142,16, 135,82, 122,74, 117,98, 116,12, 75,65, 46,93.



5,7-dimetil-1-tozil-3-vinilindolin (75d)

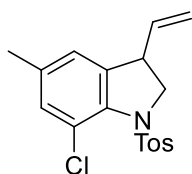
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **73d** (37 mg, 0,08 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 3/1) dobijeno je jedinjenje **75d** (6,4 mg, 0,05 mmol) u vidu bele amorfne supstance u prinosu od 25%.

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2931, 1596, 1470, 1350, 1164, 1088, 820,

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[C_{19}H_{21}NO_2S + H^+]$: 328,13658, izmereno 328,13656.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,43 – 5,32 (m, 1H), 5,06 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 13,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,53 – 3,45 (m, 1H), 2,85 (dd, $J = 18,7, 8,2$ Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 143,94, 139,65, 139,14, 137,14, 136,60, 134,81, 131,94, 131,40, 129,43, 127,81, 122,42, 118,12, 58,39, 45,82, 21,61, 21,06, 19,66.



7-hloro-5-metil-1-tozil-3-vinilindolin (75e)

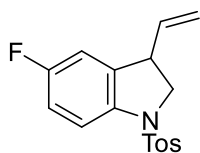
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **73e** (31 mg, 0,07 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **75e** (6,1 mg, 0,02 mmol) u vidu bele amorfne supstance u prinosu od 23%.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1461, 1357, 1344, 1163, 1091, 860, 818,

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[C_{18}H_{18}ClNO_2S + Na^+]$: 370,0639, izmereno 370,06526,

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,56 – 5,41 (m, 1H), 5,11 (dd, $J = 31,4, 13,5$ Hz, 2H), 4,26 (dd, $J = 12,6, 7,4$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 12,5, 10,6$ Hz, 1H), 3,32 (dd, $J = 17,9, 8,4$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 144,12, 141,78, 138,09, 137,64, 136,31, 135,77, 130,30, 129,53, 127,82, 126,46, 123,74, 118,89, 58,75, 46,95, 21,62, 20,89.



5-fluoro-1-tozil-3-vinilindolin (75f)

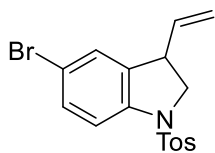
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **73f** (29 mg, 0,07 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 3/1) dobijeno je jedinjenje **75f** (11,1 mg, 0,04 mmol) u vidu bele amorfne supstance u prinosu od 51%.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1476, 1350, 1217, 1160, 1094, 1054, 867,

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[C_{17}H_{16}FNO_2S^+]$: 317,088038, izmereno 317,08939,

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 – 7,58 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,92 (td, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 5,47 (ddd, $J = 17,5, 9,5, 8,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 10,0, 8,3$ Hz, 1H), 3,71 – 3,56 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 161,17 (s), 158,75 (s), 144,28 (s), 137,77 (s), 136,65 (s), 136,22 (d, $J = 8,0$ Hz), 133,67 (s), 129,72 (s), 127,39 (s), 117,79 (s), 116,54 (d, $J = 8,4$ Hz), 114,94 (d, $J = 23,2$ Hz), 112,31 (d, $J = 24,2$), 56,06 (s), 44,93 (d, $J = 1,7$ Hz), 21,56 (s).



5-bromo-1-tozil-3-vinilindolin (75g)

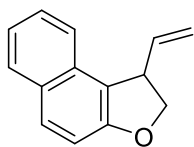
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **73g** (31 mg, 0,07 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 3/1) dobijeno je jedinjenje **75g** (12,2 mg, 0,04 mmol) u vidu blede žute amorfne supstance u prinosu od 51%.

IR ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 1471, 1349, 1160, 1090, 1059, 925, 810.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₁₇H₁₆BrNO₂S⁺]: 377,00796, izmereno 377,00916,

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,55 - 5,43 (m, 1H), 5,08 (dd, J = 13,7, 3,0 Hz, 2H), 4,13 (dd, J = 10,6, 9,4 Hz, 1H), 3,72 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 10,7, 8,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144,42, 141,02, 136,63, 136,14, 133,71, 131,27, 129,80, 128,26, 127,36, 117,85, 116,62, 116,55, 55,77, 44,69, 21,56.



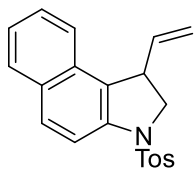
1-vinil-1,2-dihidronafto[2,1-b]furan (75h)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **73h** (32 mg, 0,1 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **75h** (11,8 mg, 0,06 mmol) u vidu bele amorfne supstance u prinosu od 60%.

Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹²⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,02 (ddd, J = 17,2, 9,9, 8,4 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157,75, 138,86, 131,10, 129,87, 129,58, 128,80, 126,61, 122,87, 122,51, 119,69, 116,26, 112,20, 77,19, 46,57.



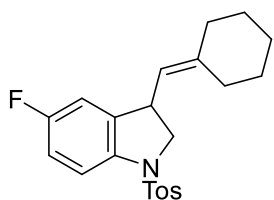
3-tozil-1-vinil-2,3-dihidro-1H-benzo[e]indol (75i)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **73i** (47 mg, 0,1 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **75i** (10,8 mg, 0,03 mmol) u vidu bele amorfne supstance u prinosu od 36%.

Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹²⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,8 Hz, 3H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,49 (ddd, J = 17,4, 9,7, 7,9 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 27,5, 13,5 Hz, 2H), 4,29 - 4,07 (m, 2H), 3,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144,10, 139,57, 138,43, 133,68, 131,17, 130,42, 129,64, 128,65, 127,43, 126,75, 126,56, 124,51, 123,24, 116,19, 115,72, 56,50, 43,95, 21,48.



3-(cikloheksilidenmetil)-5-fluoro-1-tozilindolin (76a)

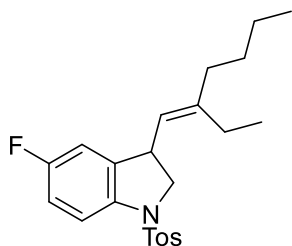
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **74a** (25 mg, 0,05 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **76a** (12,9 mg, 0,03 mmol) u vidu blede žute amorfne supstance u prinosu od 67%.

IR ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 2931, 2857, 1477, 1354, 1161, 1093, 1038, 872.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₂₂H₂₄FN₂O₂S⁺]: 385,15063, izmereno 385,15174.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,88 (td, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 10,6, 9,2 Hz, 1H), 3,90 (q, J = 8,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161,24, 158,82, 144,19, 143,81, 138,17, 138,13, (d, J = 8,0 Hz) 137,71 (d, J = 1,0 Hz), 133,64, 129,67, 127,43, 120,06, 116,37 (d, J = 9,0 Hz), 114,35 (d, J = 24 Hz), 111,94 (d, J = 24,0 Hz), 57,09, 38,63, 36,96, 29,22, 28,52, 28,18, 26,63, 21,54.



(E)-3-(2-etilpent-1-en-1-il)-5-fluoro-1-tozilindolin (76b) Smesa *cis-trans* izomera (1:1)

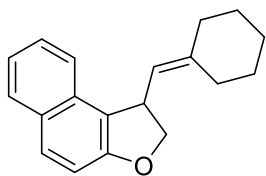
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **74b** (26 mg, 0,05 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **76b** (11,1 mg, 0,03 mmol) u vidu blede žute amorfne supstance u prinosu od 52%.

IR ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 2959, 2929, 1479, 1358, 1167, 1092, 814.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₂₃H₂₈FN₂O₂S⁺]: 401,18193, izmereno 401,18319.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H_{oba} izomera), 7,59 - 7,54 (m, 1H_{oba} izomera), 7,25 - 7,22 (m, 2H_{oba} izomera), 6,93 - 6,84 (m, 1H_{oba} izomera), 6,61 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H_{oba} izomera), 4,73 - 4,66 (m, 1H_{oba} izomera), 4,14 (dd, J = 10,8, 9,1 Hz, 1H_{oba} izomera), 3,83 (q, J = 8,9 Hz, 1H_{oba} izomera), 3,41 (dd, J = 10,7, 9,2 Hz, 1H_{oba} izomera), 2,39 (s, 3H_{oba} izomera), 2,02 - 1,93 (m, 4H_{oba} izomera), 1,35 - 1,25 (m, 4H_{oba} izomera), 0,98 - 0,93 (m, 3H_{jedan izomer}), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H_{jedan izomer}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161,34, 158,92, 145,83, 144,18, 138,32, 138,24, 137,82, 133,77, 129,67, 127,44, 122,22, 121,59, 116,67 (d, J = 9 Hz), 114,40 (d, J = 23 Hz), 111,84 (d, J = 14 Hz), 57,10, 39,26, 36,08, 31,25, 30,38, 30,23, 29,71, 29,46, 23,47, 22,83, 22,44, 21,54, 13,95, 13,87, 12,72.



1-(cikloheksilidenmetil)-1,2-dihidronafto[2,1-b]furan (76c)

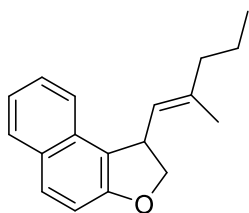
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **74c** (19 mg, 0,05 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **76c** (10,5 mg, 0,04 mmol) u vidu blede žute amorfne supstance u prinosu od 74%.

IR ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 2925, 2851, 1630, 1518, 1471, 1245, 976, 848.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₁₉H₂₀O⁺]: 264,15087, izmereno 264,15142.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,87 – 4,79 (m, 1H), 4,77 – 4,70 (dt, J = 16,1, 8,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 2,48 – 2,35 (m, 2H), 2,15 – 2,05 (m, 2H), 1,66 – 1,54 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157,67, 140,79, 131,02, 129,61, 129,36, 128,77, 126,41, 122,79, 122,73, 122,55, 121,42, 112,17, 78,08, 40,22, 37,08, 29,27, 28,52, 27,82, 26,86.



(E)-1-(2-metilpent-1-en-1-il)-1,2-dihidronafto[2,1-b]furan (76d) Smesa *cis-trans* izomera (1,4:1)

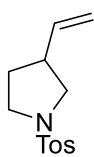
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **74d** (18 mg, 0,05 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **76d** (9,6 mg, 0,04 mmol) u vidu blede žute amorfne supstance u prinosu od 69%.

IR ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 2958, 2929, 1629, 1518, 1371, 1244, 973.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₁₈H₂₀O⁺]: 252,15087, izmereno 252,15170.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,91 – 4,80 (m, 1H), 4,78 – 4,67 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 15,6, 8,4 Hz, 1H), 2,43 – 2,17 (m, 1H), 2,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H_{sporedni}), 1,76 (s, 3H_{glavni}), 1,68 – 1,55 (m, 2H_{sporedni}), 1,52 – 1,42 (m, 2H_{glavni}), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H_{sporedni}), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H_{glavni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157,68, 157,63, 137,08, 136,68, 131,08, 131,04, 129,58, 129,39, 129,37, 128,76, 126,56, 126,47, 126,44, 126,07, 122,75, 122,54, 121,41, 121,35, 112,16, 77,85, 77,82, 77,22, 41,62, 41,12, 40,96, 34,26, 23,32, 21,28, 20,87, 16,48, 14,15, 13,65.



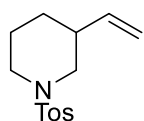
1-tozil-3-vinilpirolidin (91a)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **90a** (28 mg, 0,07 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **91a** (13,9 mg, 0,06 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 75%.

Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹⁰¹

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,60 (ddd, J = 17,4, 10,2, 7,4 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 3,47 (dd, J = 9,8, 7,6 Hz, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 9,7, 8,5 Hz, 1H), 2,74–2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,02–1,90 (m, 1H), 1,63–1,51 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143,37, 137,60, 134,06, 129,66, 127,55, 115,81, 52,54, 47,47, 42,51, 31,57, 21,53.



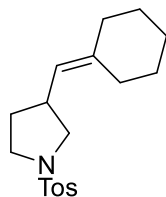
1-tosil-3-vinilpiperidin (91c)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **90c** (24 mg, 0,06 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **91c** (10,5 mg, 0,04 mmol) u vidu blede žutog ulja u prinosu od 63%.

Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹²⁸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,65 (ddd, J = 17,3, 10,5, 6,7 Hz, 1H), 5,07 – 4,97 (m, 2H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 2,04 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 1,83 – 1,57 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143,38, 139,26, 129,60, 127,69, 115,21, 50,96, 46,43, 39,39, 29,41, 24,33, 21,53.



3-(cikloheksilidenmetil)-1-tosilpirolidin (91d)

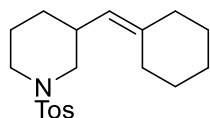
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **90d** (22 mg, 0,05 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **91d** (12,5 mg, 0,04 mmol) u vidu blede žute amorfne supstance u prinosu od 78%.

IR (ν_{max} /cm⁻¹): 2927, 2849, 1331, 1162, 1107, 1025, 1013.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}^+]$: 320,16788, izmereno 320,16853.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 9,4, 7,3 Hz, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,05 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,97 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,54 – 1,41 (m, 7H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143,27, 142,43, 134,12, 129,60, 127,56, 120,81, 53,65, 47,60, 36,95, 36,73, 32,72, 29,23, 28,48, 27,90, 26,70, 21,52.



3-(cikloheksilidenmetil)-1-tosilpiperidin (91e)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **90e** (18 mg, 0,04 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O =

2/1) dobijeno je jedinjenje **91e** (6,2 mg, 0,02 mmol) u vidu bele amorfne supstance u prinosu od 46%.

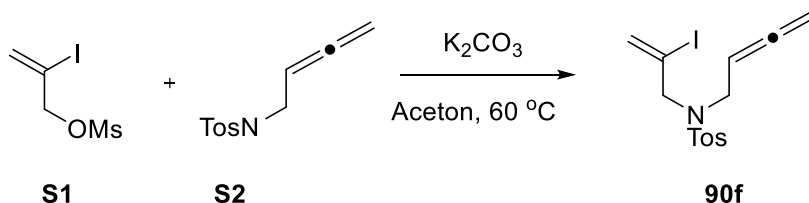
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2933, 2849, 1446, 1338, 1169, 1094, 937.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}^+]$: 334,18353, izmereno 334,18477.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,73 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 11,3, 3,9$ Hz, 1H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,21 (td, $J = 11,3, 3,2$ Hz, 1H), 2,13 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,05 – 1,92 (m, 3H), 1,74 – 1,60 (m, 3H), 1,56 – 1,47 (m, 6H), 0,99 – 0,89 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143,24, 141,85, 133,54, 129,55, 127,72, 122,10, 51,52, 46,31, 37,13, 34,20, 30,96, 29,31, 28,64, 28,05, 26,79, 24,55, 21,52.

Sinteza vinil-jodo derivata **90f**



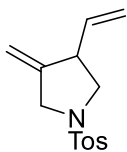
Shema 75. Sinteza of vinil jodo derivata **90f**

N-(buta-2,3-dien-1-il)-N-(2-jodoallil)-4-metilbenzensulfonamid, (90f). Vinil-jodoalen **90f** je sintetisan iz prekursora **S1**¹²⁹ i **S2**¹⁰⁵. Smesa **S1** (1,2 ekv. 0,2 mmol, 45 mg), K_2CO_3 (1,5 ekv. 0,3 mmol, 42 mg) i **S2** (1,2 ekv. 0,24 mmol, 64 mg) u acetonu je mešana na 60 °C preko noći. Reakciona smesa je potom ohlađena do sobne temperature, filtrirana, i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE : Et_2O 7 : 3) pri čemu je dobijeno jedinjenje **90f** u vidu žutog ulja (62 mg, 79 %).

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1953, 1597, 1339, 1156, 1091, 850, 761.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,94 – 4,78 (m, 1H), 4,69 (dt, $J = 6,5, 2,3$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,86 (dt, $J = 7,1, 2,2$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209,76, 143,62, 137,20, 129,74, 127,98, 127,38, 104,79, 84,94, 76,27, 57,50, 46,08, 21,54.



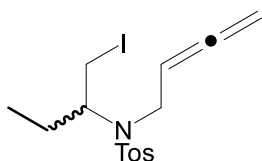
3-metilen-1-tozil-4-vinilpirolidin (**91f**)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **90f** (17 mg, 0,04 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **91f** (5,7 mg, 0,02 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 40%.

Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹³⁰

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,51 (ddd, $J = 16,7, 10,5, 8,1$ Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,86 (dd, $J = 4,7, 2,3$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 14,1, 2,0$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 9,3, 8,0$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,87 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146,67, 143,72, 135,62, 132,86, 129,72, 127,84, 118,08, 108,25, 53,19, 51,88, 47,71, 21,56.

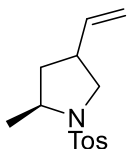


N-(buta-2,3-dien-1-il)-N-(1-jodobutan-2-il)-4-metilbenzensulfonamid (92f). Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargilnog prekursora **72** (N-(4-bromo-2-jodofenil)-4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamid) (49,0 mg, 0,10 mmol).

Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **93f** (22,5 mg, 0,05 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 71%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,23 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,76 (dt, $J = 6,5, 2,3$ Hz, 2H), 3,98 – 3,83 (m, 2H), 3,70 (ddt, $J = 15,8, 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 3,22 – 3,18 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,07 – 1,92 (m, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 1H), 0,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 208,60, 143,44, 137,81, 129,65, 127,27, 88,88, 76,40, 61,94, 42,92, 24,53, 21,53, 11,19, 7,84.



(2S)-2-metil-1-tozil-4-vinilpirolidin (93a) Smesa dijastereoizomera (90:10)

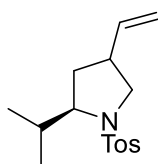
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **92a** (19 mg, 0,05 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **93a** (9,6 mg, 0,04 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 74%.

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 2978, 1449, 1336, 1157, 1036, 813, 727.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}^+]$: 266,12093, izmereno 266,12213,

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H $_{\text{glavni}}$, 2H $_{\text{sporedni}}$), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H $_{\text{glavni}}$, 2H $_{\text{sporedni}}$), 5,61 (ddd, $J = 17,3, 10,5, 7,0$ Hz, 1H $_{\text{glavni}}$), 5,47 (ddd, $J = 17,5, 10,4, 7,4$ Hz, 1H $_{\text{sporedni}}$), 5,07 – 4,92 (m, 2H $_{\text{glavni}}$, 2H $_{\text{sporedni}}$), 3,86 – 3,76 (m, 1H $_{\text{sporedni}}$), 3,71 – 3,51 (m, 2H $_{\text{glavni}}$, 2H $_{\text{sporedni}}$), 3,19 – 3,05 (m, 1H $_{\text{glavni}}$), 2,97 – 2,87 (m, 1H $_{\text{sporedni}}$), 2,76 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H $_{\text{sporedni}}$), 2,44 (s, 3H $_{\text{glavni}}$, 3H $_{\text{sporedni}}$), 2,22 – 2,05 (m, 2H $_{\text{glavni}}$, 2H $_{\text{sporedni}}$), 1,41 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H $_{\text{glavni}}$), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H $_{\text{sporedni}}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143,28, 137,25, 135,39, 129,67, 129,59, 127,56, 127,45, 115,99, 56,75, 55,77, 53,72, 53,63, 41,85, 41,15, 40,72, 39,24, 23,83, 23,32, 22,71, 21,53.



(2R)-2-izopropil-1-tozil-4-vinilpirolidin (93b) Smesa diastereizomera (95:5)

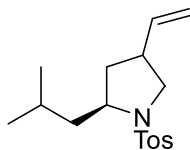
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **92b** (20 mg, 0,05 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **93b** (9,9 mg, 0,04 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 74%.

IR ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 2966, 2872, 1339, 1304, 1153, 1041, 1003.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₁₆H₂₃NO₂S + H⁺]: 294,15223, izmereno 294,15301.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 5,57 (ddd, J = 17,3, 10,4, 7,2 Hz, 1H_{glavni}), 5,36 (ddd, J = 17,1, 10,2, 7,1 Hz, 1H_{sporedni}), 5,01 – 4,89 (m, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 3,73 – 3,58 (m, 2H_{sporedni}), 3,58 – 3,51 (m, 2H_{sporedni}), 2,91 (t, J = 11,7 Hz, 1H_{glavni}), 2,87 – 2,82 (m, 1H_{sporedni}), 2,43 (s, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}), 2,30 (dq, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 2,05 – 1,93 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,89 – 1,79 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,54 – 1,50 (m, 1H_{sporedni}), 1,47 – 1,38 (m, 1H_{glavni}), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 6H_{glavni}, 6H_{sporedni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143,27, 137,04, 135,92, 129,70, 127,42, 116,04, 65,64, 54,38, 42,01, 32,45, 31,81, 21,53, 19,41, 15,54.



(2S)-2-izobutil-1-tozil-4-vinilpirolidin (93c) Smesa diastereoizomera (90:10)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **92c** (19 mg, 0,05 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **93c** (9,7 mg, 0,04 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od

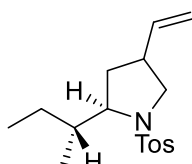
74%.

IR ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 2953, 1336, 1154, 1105, 1019, 917, 818.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₁₇H₂₅NO₂S + H⁺]: 308,16788, izmereno 308,16886.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 5,59 (ddd, J = 17,2, 10,4, 6,9 Hz, 1H_{glavni}), 5,45 (ddd, J = 17,3, 10,2, 7,4 Hz, 1H_{sporedni}), 5,07 – 4,90 (m, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 3,67 – 3,58 (m, 2H_{glavni}), 3,55 (dd, J = 9,1, 7,1 Hz, 2H_{sporedni}), 3,04 (dd, J = 11,7, 10,4 Hz, 3H_{glavni}), 2,94 – 2,81 (m, 1H_{sporedni}), 2,78 (t, J = 9,6 Hz, 1H_{sporedni}), 2,44 (s, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}), 2,14 – 2,02 (m, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 1,95 (ddd, J = 13,7, 9,5, 4,5 Hz, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,62 – 1,56 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,48 – 1,39 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,37 – 1,27 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 0,93 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143,30, 137,30, 135,52, 129,70, 129,60, 127,64, 127,48, 115,97, 59,47, 58,77, 53,53, 53,30, 46,38, 45,66, 42,06, 41,02, 38,97, 36,75, 25,53, 23,77, 23,52, 21,81, 21,60, 21,53.



(2R)-2-((R)-sec-Butyl)-1-tozil-4-vinilpirolidin (93d) Smesa diastereoizomera (92:8)

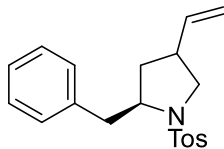
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **92d** (19 mg, 0,05 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **93d** (9,2 mg, 0,03 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 59%.

IR (ν_{max} /cm⁻¹): 2966, 1337, 1157, 1085, 989, 919, 823.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₁₇H₂₅NO₂S + H⁺]: 308,16788, izmereno 308,16878.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 5,56 (ddd, J = 17,3, 10,4, 7,2 Hz, 1H_{glavni}), 5,35 (ddd, J = 17,1, 10,1, 7,1 Hz, 1H_{sporedni}), 5,07 – 4,87 (m, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 3,74 – 3,64 (m, 2H_{glavni}), 3,64 – 3,52 (m, 2H_{sporedni}), 2,92 (t, J = 11,7 Hz, 1H_{glavni}), 2,87 – 2,82 (m, 1H_{sporedni}), 2,44 (s, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}), 2,17 – 2,10 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 2,02 – 1,92 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,83 – 1,72 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,48 – 1,38 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,36 – 1,24 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,15 – 1,05 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143,27, 136,94, 135,71, 129,69, 127,41, 116,06, 64,46, 54,49, 41,94, 38,40, 32,10, 26,83, 21,54, 12,58, 12,03.



(2R)-2-benzil-1-tozil-4-vinilpirolidin (93e) Smesa diastereoizomera (85:15)

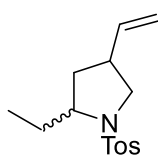
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **92e** (23 mg, 0,05 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **93e** (10,2 mg, 0,03 mmol) u vidu blede žute amorfne supstance u prinosu od 60%.

IR (ν_{max} /cm⁻¹): 2965, 1597, 1339, 1157, 917, 815, 740.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₂₀H₂₃NO₂S + H⁺]: 342,15223, izmereno 342,15370.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 7,35 – 7,20 (m, 7H_{glavni}, 7H_{sporedni}), 5,53 (ddd, J = 17,3, 10,4, 7,1 Hz, 1H_{glavni}), 5,46 – 5,34 (m, 1H_{sporedni}), 5,01 – 4,86 (m, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 3,91 – 3,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H_{sporedni}), 3,84 – 3,74 (m, 1H_{glavni}), 3,64 – 3,54 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 3,43 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H_{glavni}), 3,25 (dd, J = 13,4, 3,3 Hz, 1H_{sporedni}), 3,06 – 2,96 (m, 1H_{glavni}), 2,83 (dd, J = 13,1, 9,5 Hz, 1H_{glavni}), 2,77 – 2,72 (m, 2H_{sporedni}), 2,44 (s, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}), 2,02 (tt, J = 14,0, 7,1 Hz, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,88 – 1,80 (m, 1H_{glavni}), 1,80 – 1,73 (m, 1H_{sporedni}), 1,50 – 1,40 (m, 1H_{glavni}), 1,28 – 1,22 (m, 1H_{sporedni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143,48, 138,10, 137,06, 137,00, 135,22, 129,78, 129,68, 129,60, 128,50, 128,41, 127,62, 127,50, 126,50, 126,44, 116,08, 61,99, 61,46, 54,02, 53,72, 42,93, 42,85, 41,74, 40,57, 38,03, 35,57, 21,54.



2-etil-1-tozil-4-vinilpirolidin (93f) Smesa diastereoizomera (89:11)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem jodoalena **92f** (26 mg, 0,06 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 4/1) dobijeno je jedinjenje **93f** (14,5 mg, 0,04 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 66%.

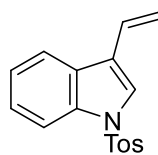
IR ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 2966, 1598, 1341, 1156, 1089, 991, 815.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₁₅H₂₁NO₂S + H⁺]: 280,13658, izmereno 280,13675.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 5,59 (ddd, J = 17,2, 10,4, 6,8 Hz, 1H_{glavni}), 5,45 (ddd, J = 17,4, 10,2, 7,2 Hz, 1H_{sporedni}), 5,04 – 4,91 (m, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 3,66 – 3,50 (m, 2H_{glavni}, 2H_{sporedni}), 3,03 (dd, J = 11,6, 10,4 Hz, 1H_{glavni}), 2,78 (t, J = 9,4 Hz, 1H_{sporedni}), 2,44 (s, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}), 2,16 – 1,96 (m, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}), 1,65 – 1,55 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 1,42 – 1,32 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143,27, 137,48, 137,21, 135,67, 129,69, 129,59, 127,63, 127,43, 116,00, 115,93, 62,08, 61,76, 53,86, 53,54, 41,99, 41,06, 37,88, 35,95, 29,40, 29,34, 21,53, 10,56, 9,74.

4.1.4 Transformacije jedinjenja 69



1-tozil-3-vinil-1H-indol (102)

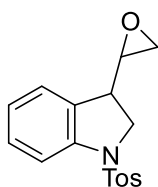
U prethodno izareni balon sa okruglim dnom odmereno je jedinjenje **69** (1 ekv. 0,037 mmol, 11 mg) i dodati THF (20 mL) i MnO₂ (10 ekv. 0,37 mmol, 32,2 mg).

Reakciona smesa je mešana na 85 °C preko noći. Nakon toga smesa je profiltrirana kroz tanak sloj celita i dobijeni rastvor uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE : Et₂O 4 : 1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **102** u vidu žutog ulja (7 mg, 64%).

Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹³¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,35 – 7,19 (m, 4H), 6,77 (dd, J = 17,8, 11,3 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145,01, 135,42, 134,91, 129,76, 129,63, 128,86, 127,67, 127,34, 126,54, 124,76, 123,78, 123,32, 120,62, 115,27, 113,67, 21,63.



3-(oksiran-2-il)-1-tozilindolin (103)

Rastvoru jedinjenja **69** (1 ekv. 0,05 mmol, 15 mg) u dihlorometanu (5 mL) dodata je *m*-hloroperbenzoeva kiselina (3 ekv. 0,15 mmol, 26 mg). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi preko noći. Reakcija je potom kvenčovana dodatkom zasićenog rastvora Na₂S₂O₃ i zasićenog rastvora Na₂CO₃. Smesa je potom prebačena u levak za odvajanje i ekstahovana dihlorometanom (3 x 15 mL). Organski sloj je potom ispran brine-om (20 mL) i osušen anhidrovanim natrijum-sulfatom i rastvarač uparen pod sniženim

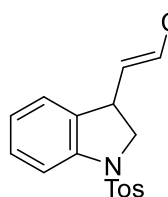
pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE : Et₂O 4 : 1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **103** u vidu braon ulja (5 mg, 41 %).¹³²

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2922, 1732, 1478, 1462, 1351, 1164, 1090.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₁₇H₁₇NO₃S⁺]: 315,09237, izmereno 315,09365.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 – 7,65 (m, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}), 7,30 – 7,21 (m, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}), 7,12 – 7,05 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 7,00 (dd, J = 14,1, 7,1 Hz, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 4,06 (dd, J = 11,0, 9,4 Hz, 1H_{glavni}), 3,99 – 3,90 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 3,74 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H_{sporedni}), 3,14 – 3,07 (m, 1H_{glavni}), 3,06 – 2,99 (m, 1H_{sporedni}), 2,79 – 2,72 (m, 1H_{glavni}, 1H_{sporedni}), 2,69 (t, J = 4,3 Hz, 1H_{sporedni}), 2,62 (t, J = 4,3 Hz, 1H_{glavni}), 2,52 (dd, J = 4,5, 2,6 Hz, 1H_{sporedni}), 2,40 – 2,34 (m, 3H_{glavni}, 3H_{sporedni}), 2,33 (dd, J = 4,7, 2,6 Hz, 1H_{glavni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144,23, 142,38, 133,86, 129,80, 129,71, 129,04, 128,90, 127,34, 125,54, 125,39, 123,96, 123,74, 115,12, 114,87, 53,62, 53,46, 53,04, 51,01, 45,27, 45,14, 42,57, 42,48, 29,68, 21,50.



Metil (E)-3-(1-tozilindolin-3-il)akrilat (**104**)

Rastvoru jedinjenja **69** (1 ekv. 0,05 mmol, 15 mg) i metil-akrilata (2 ekv. 0,1 mmol, 9 mg) u dihlorometanu (5 mL) dodat je Hoveyda-Grubbs-ov katalizator (0,1 ekv. 0,005 mmol, 3,2 mg). Dobijena smesa mešana je preko noći u atmosferi azota na 40 °C. Rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom.

Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE : Et₂O 4 : 1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **104** (7 mg, 60%) u vidu žutog ulja.¹³³

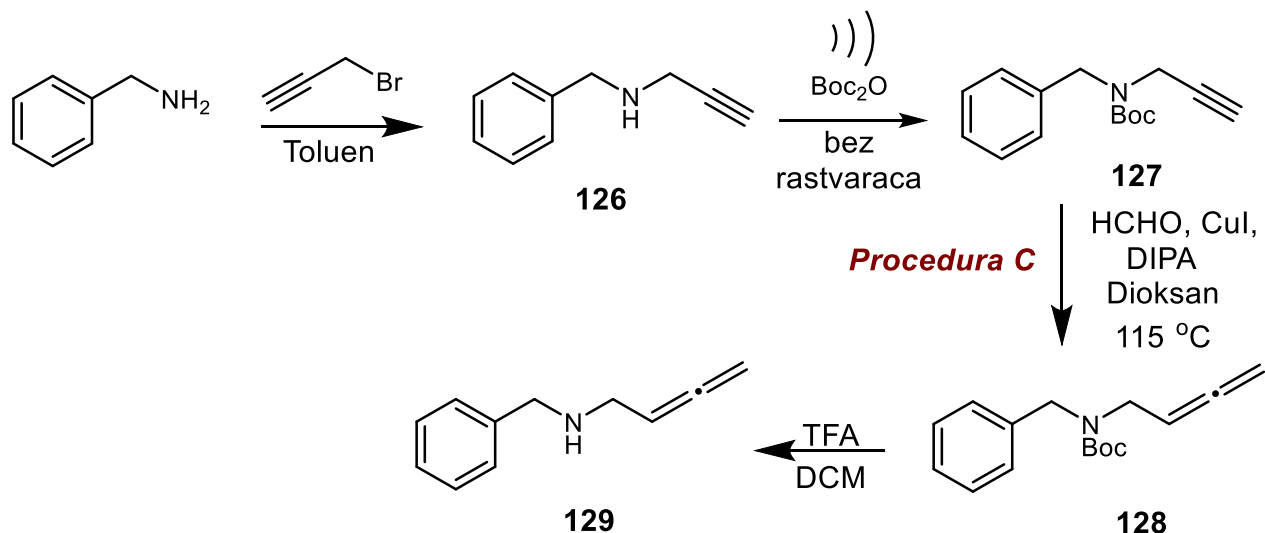
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1720, 1655, 1596, 1477, 1354, 1163, 1120.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₁₉H₁₉NO₄S + Na⁺]: 380,0927, izmereno 380,09403.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (dd, J = 15,3, 8,2 Hz, 3H), 7,25 (dd, J = 18,0, 8,7 Hz, 4H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 15,6, 8,3 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,22 – 4,13 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 16,0, 8,1 Hz, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166,15, 146,38, 144,45, 141,89, 133,62, 131,81, 129,77, 128,96, 127,33, 125,34, 124,21, 122,58, 115,62, 54,83, 51,68, 42,97, 21,56.

4.1.5 Sinteza enalenilamidskih prekursora



Shema 76. Sinteza alenskog fragmenta enalenilamida.

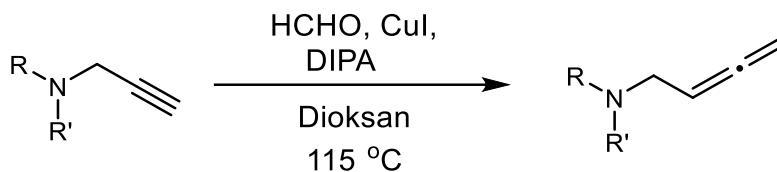
N-benzilpropargilamin (126) Propargil bromid (1,5 mL - 80 wt.% rastvor u toluenu, 14 mmol) je polako ukapavan u rastvor benzilamina (7,63 mL, 70 mmol) u toluenu 10 mL. Dobijena smesa je mešana na sobnoj temperaturi 18 sati. Reakciona smesa je razblažena etrom i potom isprana zasićenim rastvorom NaHCO_3 (3×20 mL). Dobijena organska faza je osušena anhidrovanim Na_2SO_4 , i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE/EtOAc = 3/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **126** u prinosu od 86 % u vidu braon ulja (1748 mg, 12,04 mmol). Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹³⁴

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 - 7,31 (m, 4H), 7,27 (ddd, J = 6,4, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,47 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 1,59 (s, 1H).

N-Boc-N-benzilpropargilamin (127) Balon koji sadrži jedinjenje **126** (1748 mg, 12,04 mmol) uronjen je u sonikator. Boc-anhidrid (2756 mg, 12,64 mmol) je polako ukapavan u reakcioni balloon u trajanju od 15 minuta. Nakon ukupno 30 minuta reakcija je bila završena (praćeno na TLC-u). Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE/Et₂O = 8/2) pri čemu je dobijeno jedinjenje **127** u prinosu od 90 % u vidu amorfne bele supstance (2656 mg, 10,84 mmol). Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹³⁵

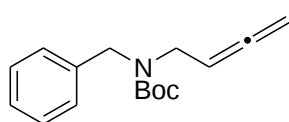
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 - 7,15 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,98 - 3,83 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 1,43 (s, 9H)

Procedura C



Shema 77. Crabbe-ova reakcija za dobijanje alenskih prekursora

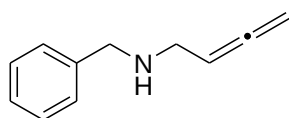
Rastvoru odgovarajućeg propargil amida (1 ekv.) u dioksanu (20 mL) dodati su, paraformaldehid (0,5 ekv.), bakar(I) jodid (2,5 ekv.) i diizopropilamin (DIPA) (2 ekv.). Reakciona smesa mešana je na refluku preko noći. Nakon toga rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela pri čemu se dobija odgovarajući alenamid.³



tert-butil benzil(buta-2,3-dienil)karbamat (128) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem **127** (2656 mg, 10,84 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 8/2) dobijeno je jedinjenje **128** (2,021 mg, 7,80 mmol) u vidu belog amorfnog praha.

Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹³⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 5,15 - 4,98 (m, 1H), 4,72 (dt, *J* = 6,4, 2,7 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,90 - 3,65 (m, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 9H).



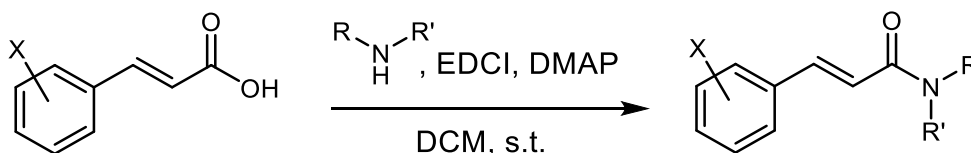
N-benzilbuta-2,3-dien-1-amin (129) U rastvor jedinjenja **128** (2,021 mg, 7,80 mmol) u dihlorometanu (30 mL), dodata je trifluorosirćetna kiselina (8mL, 47 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi 2h. Reakciona smesa je potom isprana zasićenim rastvorom

NaHCO₃ (3 x 20 mL). Dobijena organska faza je osušena anhidrovanim Na₂SO₄, i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom pri čemu je dobijeno jedinjenje **129** u prinosu od 90 % u vidu braon ulja (1116 mg, 7,02 mmol). Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹³⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (s, 1H), 3,27 (dt, 2H, *J* = 6,5, 3,0 Hz), 3,83 (s, 2H), 4,76 (dt, 2H, *J* = 6,5, 3,0 Hz), 5,22 (quin., 1H, *J* = 6,5 Hz), 7,22-7,34 (m, 5H).

Procedura H

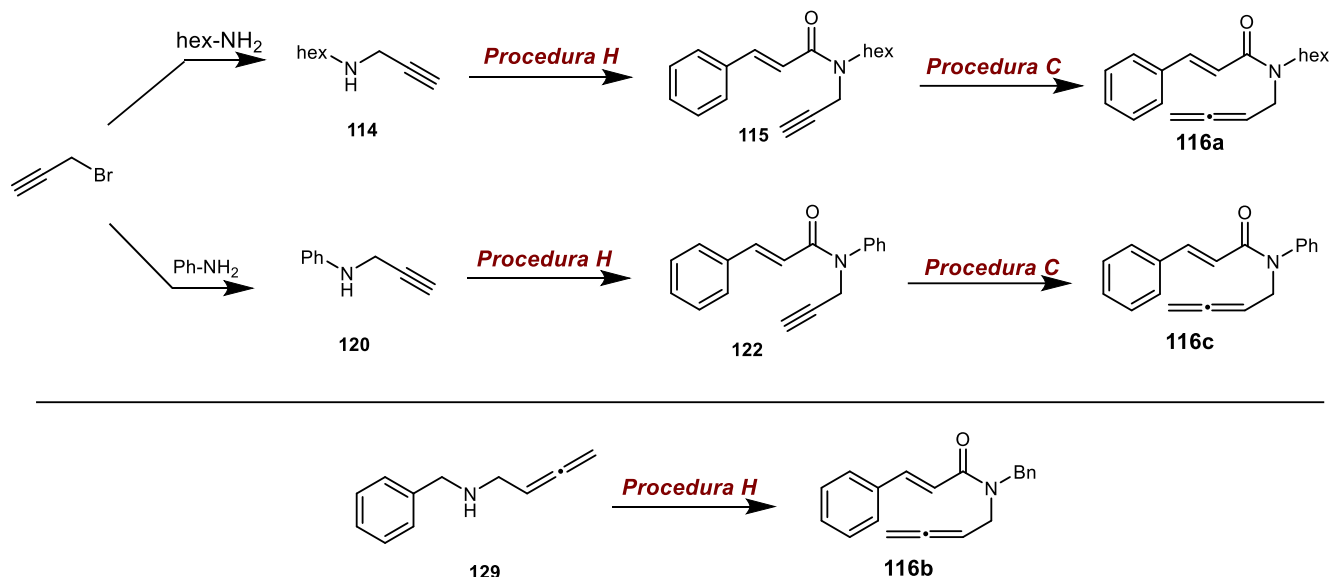
Procedura H



Shema 78. Procedura za kuplovanje derivata cimetne kiseline sa sintetisanim alenaminima.

U rastvor jedinjenja odgovarajućeg derivata cimetne kiseline (1 ekv.) u osušenom dihlorometanu (2 M), pod atmosferom azota, dodati su EDCI (1,2 ekv.) i DMAP (1,2 ekv.). Dobijena smesa je mešana na sobnoj temperaturi 5 minuta i potom je dodat odgovarajući amin (1,2 ekv.). Reakcija je mešana preko noći na sobnoj temperaturi. Rastvarač je potom uparen pod sniženim pritiskom, a sirovi proizvod prečišćen na koloni silika gela (PE/Et₂O) pri čemu je dobijen željeni amid.

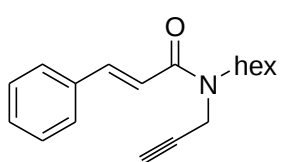
4.1.6 Sinteza enalenilamida i njihovi spektralni podaci



Shema 79. Sinteza alena **124a-c**.

N-heksilcimetamid (114) U rastvor heksilamina (203,7 mg, 2,02 mmol) u DMF-u (10 mL) dodat je kalijum-karbonat (139,2 mg, 1,01 mmol) i propargil-bromid (80% rastvor u toluenu) (47,7 μ L, 0,5 mmol). Reakciona smesa je mešana preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon toga reakciona smesa je razblažena etrom (30 mL) i isprana vodom (4 x 20 mL). Dobijena organska faza je osušena anhidrovanim Na₂SO₄, i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Siropi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE/EtOAc = 4/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **114** u prinosu od 92 % u vidu braon ulja (63,9 mg, 0,46 mmol). Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹³⁷

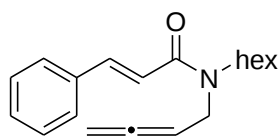
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,35 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 2,62 – 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,41 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,28 – 1,16 (m, 6H), 0,83 – 0,78 (t, J = 7,6 Hz, 3H).



N-heksil-N-(prop-2-inil)cimetamid (115) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem cimetine kiseline (50 mg, 0,38 mmol) i jedinjenja **114** (56,4 mg, 0,41 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **115** (90,1 mg, 0,34 mmol) u vidu braon ulja u prinosu od 89% kao smesa rotamera (66:34).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (t, J = 15,7 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,52 (d, J = 5,5 Hz, 2H_{oba} rotamera), 7,43 – 7,32 (m, 3H_{oba} rotamera), 6,92 (d, J = 15,2 Hz, 1H_{sporedni}), 6,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H_{glavni}), 4,33 (s, 2H_{glavni}), 4,16 (s, 1H_{sporedni}), 3,55 (t, J = 7,3 Hz, 2H_{oba} rotamera), 2,34 (s, 1H_{sporedni}), 2,22 (s, 1H_{glavni}), 1,77 – 1,65 (m, 2H_{oba} rotamera), 1,40 – 1,30 (m, 6H_{oba} rotamera), 0,97 – 0,85 (m, 3H_{oba} rotamera).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166,19, 143,39, 135,30, 129,70, 128,83, 127,86, 117,65, 117,05, 82,79, 79,32, 72,77, 71,57, 47,50, 47,17, 40,91, 37,83, 35,18, 33,86, 31,49, 29,16, 28,48, 27,67, 26,47, 23,87, 22,57, 20,82, 20,59, 17,50, 17,30, 14,65, 14,00, 7,93.

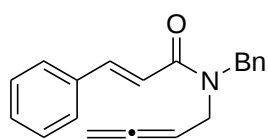


prinosu od 72%.

N-(buta-2,3-dienil)-N-heksilcimetamid (116a) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem propargil amida **S6** (50 mg, 0,19 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116a** (38,9 mg, 0,13 mmol) u vidu braon ulja u

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (dd, *J* = 15,3, 11,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 6,84 (dd, *J* = 15,4, 6,1 Hz, 1H), 5,30 – 5,14 (m, 1H), 4,93 – 4,76 (m, 2H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 1,74 – 1,50 (m, 4H), 1,38-1,25 (m, 6H), 0,97 – 0,82 (m, 6H).

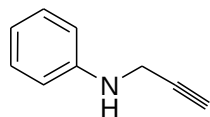
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,33, 208,65, 166,52, 166,21, 142,75, 142,36, 135,45, 129,56, 129,48, 128,79, 128,31, 127,80, 126,85, 118,06, 117,51, 87,84, 86,88, 77,82, 76,11, 47,69, 47,15, 46,70, 45,40, 40,91, 31,66, 31,50, 29,44, 27,88, 26,75, 26,55, 23,87, 22,59, 20,82, 17,51, 17,31, 14,66, 14,05, 14,00.



N-benzil-N-(buta-2,3-dienil)cimetamid (116b) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem cimetne kiseline (300 mg, 2,03 mmol) i jedinjenja **129**. Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116b** (476,8 mg, 1,65 mmol) u vidu blede žutog ulja u prinosu od 81% kao smesa rotamera (56:44).

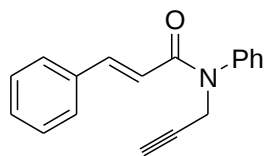
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82-7,74 (m, 1H_{oba rotamera}), 7,58-7,51 (m, 1H_{oba rotamera}), 7,47-7,42 (m, 1H_{oba rotamera}), 7,40-7,25 (m, 8H_{oba rotamera}), 6,91 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{glavni}), 6,82 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{sporedni}), 5,30 – 5,18 (m, 1H_{sporedni}), 5,18 – 5,07 (m, 1H_{glavni}), 4,90 – 4,76 (m, 2H_{oba rotamera}), 4,71 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H_{oba rotamera}), 4,14-4,09 (m, 2H_{sporedni}), 4,04 – 3,93 (m, 2H_{glavni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,55, 208,73, 166,89, 143,50, 143,14, 137,55, 136,99, 135,39, 135,22, 129,66, 128,94, 128,81, 128,66, 128,59, 128,43, 128,36, 128,04, 127,87, 127,68, 127,43, 126,84, 126,65, 126,37, 117,62, 117,43, 87,26, 86,38, 77,80, 76,24, 50,54, 49,38, 45,64, 45,02.



N-(prop-2-inil)benzenamin (120) U rastvor anilina (938 mg, 10,08 mmol) u DMF-u (10 mL) dodati su kalijum-karbonat (695,8 mg, 5,04 mmol) i propargil-bromid (80% rastvor u toluenu) (239 μL, 2,52 mmol). Reakciona smesa je mešana preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon toga reakciona smesa je razblažena etrom (30 mL) i isprana vodom (4 x 20 mL). Dobijena organska faza je osušena anhidrovanim Na₂SO₄, i rastvarač uparen pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE/Et₂O = 1/3) pri čemu je dobijeno jedinjenje **S9** u prinosu od 52 % u vidu žutog ulja (171,7 mg, 1,31 mmol). Spektralni podaci identični su podacima iz literature.¹³⁸

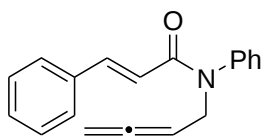
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 - 7,24 (m, 2H), 6,84 (tt, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 2H), 3,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,32 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).



N-fenil-N-(prop-2-inil)cimetamid (122) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem cimetne kiseline (161 mg, 1,09 mmol) i jedinjenja **S9** (171,0 mg, 1,30 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **122** (173,5 mg, 0,66 mmol) u vidu braon ulja u prinosu od 61%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,45 (dt, *J* = 6,9, 4,4 Hz, 3H), 7,35 – 7,27 (m, 7H), 6,30 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,23 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H).

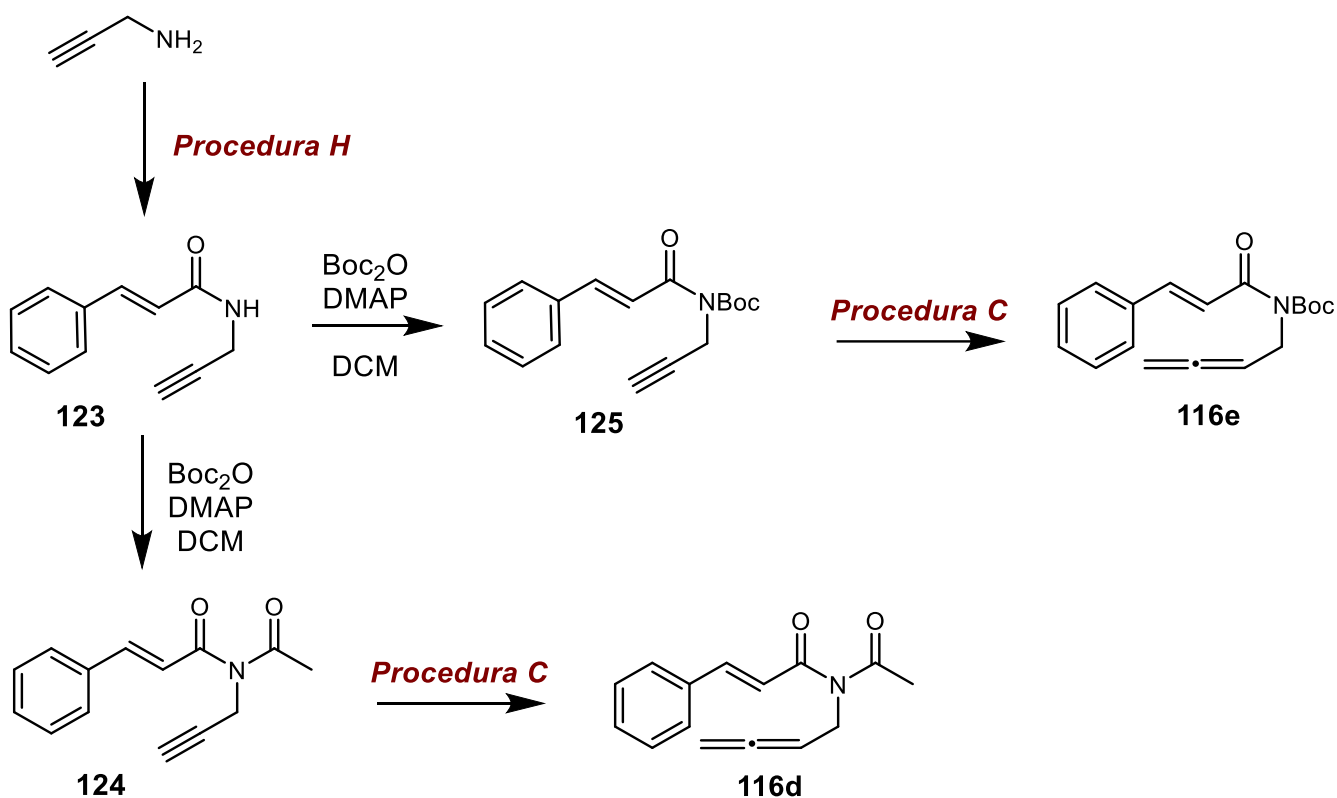
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165,71, 142,89, 141,44, 135,03, 129,71, 129,66, 128,70, 128,33, 128,31, 127,94, 118,17, 85,41, 82,84, 79,09, 72,13, 38,82.



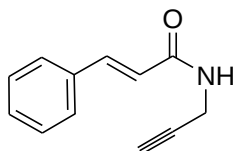
***N*-(buta-2,3-dienil)-*N*-fenilcimetamid (116c)** Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem propargil amida **122** (150 mg, 0,57 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116c** (91,2 mg, 0,35 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 62%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,22 (m, 10H), 6,32 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 2H), 4,47 – 4,41 (m, 2H).

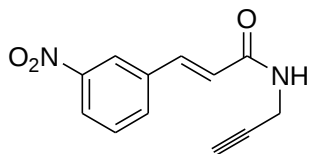
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209,44, 165,75, 142,12, 142,08, 135,19, 129,54, 129,49, 128,67, 128,29, 127,87, 127,79, 118,85, 86,55, 76,27, 48,68.



Shema 80. Sintaza alenskih derivata **124d** i **124e**.



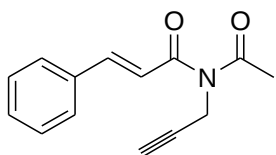
***N*-(prop-2-inil)cimetamid (123)** Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem cimetine kiseline (250 mg, 1,69 mmol) i propargil amina (153,4 μL , 1,86 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/ Et_2O = 1/3) dobijeno je jedinjenje **123** (256,6 mg, 1,39 mmol) u vidu braon ulja u prinosu od 82%.¹³⁹



(E)-3-(3-nitrofenil)-N-(prop-2-inil)akrilamid (123b) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem *m*-nitrocimetne kiseline (520 mg, 2,69 mmol) i propargil amina (188,0 μ L, 2,96 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/3) dobijeno je jedinjenje **123b** (420,6 mg, 1,83 mmol) u vidu braon ulja u prinosu od 70%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 5,2, 2,5 Hz, 2H), 2,29 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164,39, 164,20, 139,43, 136,38, 133,97, 129,98, 124,22, 122,66, 121,81, 79,04, 72,12, 29,62.

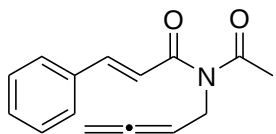


N-acetil-N-(prop-2-inil)cimetamid (124) U rastvor jedinjenja **123** (300 mg, 1,62 mmol) u osušenom dihlorometanu (10 mL), pod atmosferom azota dodati su Ac₂O (306,3 μ L, 3,24 mmol), DMAP (181,6 mg, 1,62 mmol) i Et₃N (225,6 μ L, 1,62 mmol). Reakciona smesa je mešana preko noći na sobnoj temperaturi. Rastvarač je potom uparen pod sniženim pritiskom.

Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela (PE/Et₂O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **125** (205,9 mg, 0,91 mmol) u vidu belog amorfnog praha u prinosu od 56 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,41 (s, 3H), 7,21 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H).

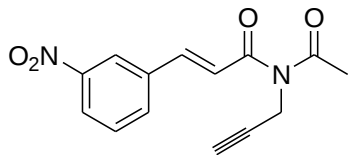
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,48, 168,28, 146,08, 134,50, 130,69, 128,98, 128,45, 119,57, 78,82, 72,14, 33,85, 26,10.



N-acetil-N-(buta-2,3-dienil)cimetamid (116d) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem propargil amida **124** (100 mg, 0,38 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116d** (63,19 mg, 0,26 mmol) u vidu amorfnog žutog praha u prinosu od 69%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 6,1, 2,9 Hz, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,31 (p, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,89 (dt, *J* = 6,4, 3,1 Hz, 2H), 4,40 (dt, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H).

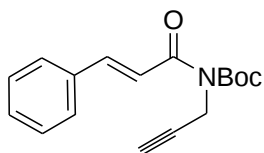
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 208,56, 173,24, 168,93, 145,22, 134,69, 130,47, 128,94, 128,30, 120,12, 87,54, 78,00, 42,75, 26,17.



(E)-N-acetil-3-(3-nitrofenil)-N-(prop-2-inil)akrilamid (124b) U sintezi ovog jedinjenja primenjena je ista procedura kao u sintezi jedinjenja **124b**. Krenuto je iz (230 mg, 1 mmol) jedinjenja **123b** i dobijeno je 80 mg proizvoda **124b** u prinosu od 29% u vidu blede žutog ulja. Za prečišćavanje je korišćena hromatografija na koloni silika gela (PE/Et₂O = 1/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,34 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172,54, 167,47, 148,74, 142,16, 136,39, 133,89, 130,00, 124,68, 123,24, 122,67, 78,46, 72,49, 34,03, 25,79.

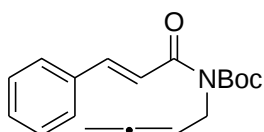


(E)-tert-butyl cimetil(prop-2-ynil)karbamat (125) U rastvor jedinjenja **123** (150 mg, 0,82 mmol) u osušenom dihlorometanu (10 mL), pod atmosferom azota dodati su Boc_2O (353,5 mg, 1,62 mmol), DMAP (90,8 mg, 0,81 mmol) i Et_3N (112,8 μL , 0,81 mmol). Reakciona smesa je mešana preko noći na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije rastvarač je uparen pod

snižanim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen na koloni silika gela ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 2/1$) pri čemu je dobijeno jedinjenje **125** (208,2 mg, 0,5986 mmol) u vidu belog amorfno praša u prinosu od 73%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 3H), 7,37 (dd, $J = 5,0$, 1,8 Hz, 3H), 4,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 2,17 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 1,58 (s, 9H).

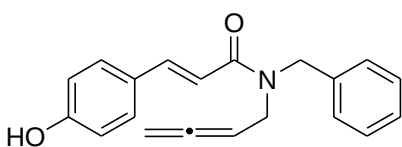
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167,82, 152,31, 144,20, 135,04, 130,09, 128,81, 128,26, 120,78, 84,01, 79,60, 70,28, 34,08, 28,07.



(E)-tert-butyl buta-2,3-dienil(cimetoil)karbamat (116e) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem odgovarajućeg propargil amida (100 mg, 0,54 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 2/1$) dobijeno je jedinjenje **116e** (111,4 mg, 0,37 mmol) u vidu belog amorfno praša u prinosu od 69%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 3H), 5,26 (p, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 2H), 4,37 (dt, $J = 5,9$, 2,8 Hz, 2H), 1,55 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 208,84, 168,43, 153,05, 143,33, 135,19, 129,91, 128,77, 128,19, 121,35, 87,45, 83,20, 76,81, 43,09, 28,10.



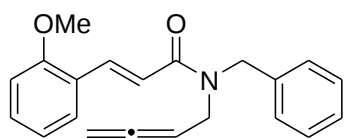
(E)-N-benzil-N-(buta-2,3-dienil)-3-(4-

hidroksifenil)akrilamid (116f) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem 4-hidroksicimetne kiseline (60 mg, 0,37 mmol) i jedinjenja **129** (56,4 mg, 0,44 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 1/2$)

dobijeno je jedinjenje **116f** (97,6 mg, 0,32 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 86% kao smesa rotamera (56:44).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J = 15,3$ Hz, $1\text{H}_{\text{oba rotamera}}$), 7,41-7,2 (m, $8\text{H}_{\text{oba rotamera}}$), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, $1\text{H}_{\text{glavni}}$), 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 6,74 (d, $J = 15,4$ Hz, $1\text{H}_{\text{glavni}}$), 6,66 (d, $J = 15,3$ Hz, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 5,28 – 5,17 (m, $1\text{H}_{\text{sporedni}}$), 5,16 – 5,07 (m, $1\text{H}_{\text{glavni}}$), 4,89 – 4,81 (m, $2\text{H}_{\text{glavni}}$), 4,80 – 4,75 (m, $2\text{H}_{\text{sporedni}}$), 4,71 (d, $J = 13,0$ Hz, $2\text{H}_{\text{oba rotamera}}$), 4,16 – 4,05 (m, $2\text{H}_{\text{sporedni}}$), 4,05-3,93 (m, $2\text{H}_{\text{glavni}}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 209,53, 208,75, 167,87, 158,40, 144,14, 143,76, 137,31, 136,77, 129,73, 128,97, 128,62, 128,35, 127,97, 127,73, 127,48, 127,25, 126,66, 116,01, 115,35, 114,11, 113,87, 87,07, 86,28, 82,93, 77,84, 76,38, 50,67, 49,53, 45,77, 45,19, 40,88, 33,85, 28,46, 23,85, 22,62, 20,81, 17,50, 17,30, 14,65, 7,92.



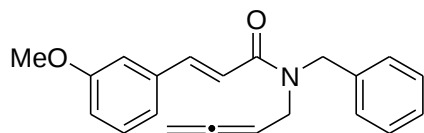
(*E*)-*N*-benzil-*N*-(buta-2,3-dienil)-3-(2-metoksifenil)akrilamid

(116g) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem 2-metoksicimetne kiseline (66 mg, 0,37 mmol) i **129** (74,4 mg, 0,44 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116g** (76,7 mg, 0,24 mmol) u vidu žutog ulja u

prinosu od 65% kao smesa rotamera (44:56).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 – 7,95 (m, 1H_{oba} rotamera), 7,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H_{glavni}), 7,41 – 7,22 (m, 6H_{oba} rotamera), 7,06 – 6,84 (m, 3H_{oba} rotamera), 5,30 – 5,19 (m, 1H_{sporedni}), 5,18 – 5,08 (m, 1H_{glavni}), 4,88 – 4,79 (m, 2H_{glavni}), 4,77 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H_{sporedni}), 4,72 (s, 2H_{glavni}), 4,69 (s, 2H_{sporedni}), 4,16 – 4,07 (m, 2H_{sporedni}), 4,02 – 3,93 (m, 2H_{glavni}), 3,87 (s, 3H_{glavni}), 3,77 (s, 3H_{sporedni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,57, 208,72, 167,50, 158,30, 139,15, 138,73, 130,73, 129,36, 129,03, 128,84, 128,53, 128,46, 127,34, 126,69, 120,61, 118,45, 111,15, 87,22, 86,47, 82,72, 77,64, 76,13, 55,47, 50,54, 49,22, 45,62, 45,07, 40,91, 23,87, 20,82, 17,50, 17,30, 14,66, 7,93.



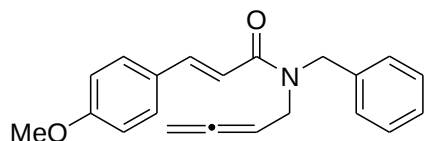
(*E*)-*N*-benzil-*N*-(buta-2,3-dienil)-3-(3-metoksifenil)akrilamid (116h)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem 3-metoksicimetne kiseline (132 mg, 0,74 mmol) i jedinjenja **129** (112,6 mg, 0,88 mmol).

Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116h** (165,2 mg, 0,52 mmol) u vidu braon ulja u prinosu od 70% kao smesa rotamera (43:57).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 – 7,70 (m, 1H_{oba} rotamera), 7,41 – 7,21 (m, 6H_{oba} rotamera), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H_{glavni}), 7,07 – 7,02 (m, 1H_{oba} rotamera), 6,98 – 6,85 (m, 2H_{oba} rotamera), 6,80 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{sporedni}), 5,22 (dd, *J* = 13,1, 6,5 Hz, 1H_{sporedni}), 5,16 – 5,07 (m, 1H_{glavni}), 4,90 – 4,81 (m, 2H_{glavni}), 4,81 – 4,75 (m, 2H_{sporedni}), 4,73 – 4,68 (m, 2H_{oba} rotamera), 4,17 – 4,04 (m, 2H_{sporedni}), 4,03 – 3,94 (m, 2H_{glavni}), 3,83 (s, 3H_{glavni}), 3,79 (s, 3H_{sporedni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,55, 208,74, 166,82, 159,88, 143,36, 143,02, 137,53, 136,79, 136,63, 129,81, 128,95, 128,59, 128,43, 127,70, 127,44, 126,65, 120,47, 117,95, 117,78, 115,12, 113,27, 87,25, 86,37, 77,81, 76,26, 55,30, 50,55, 49,37, 45,64, 45,03.



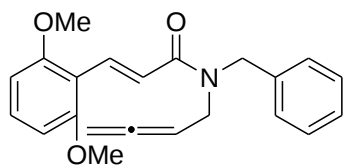
(*E*)-*N*-benzil-*N*-(buta-2,3-dienil)-3-(4-metoksifenil)akrilamid (116i)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem 4-metoksicimetne kiseline (66 mg, 0,37 mmol) i jedinjenja **129** (56,4 mg, 0,44 mmol).

Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116i** (93,2 mg, 0,29 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 79% kao smesa rotamera (54:46).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,53 – 7,27 (m, 1H_{oba} rotamera), 7,43 – 7,27 (m, 6H_{oba} rotamera), 6,88 (dd, *J* = 20,4, 8,3 Hz, 2H_{oba} rotamera), 6,78 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{glavni}), 6,69 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H_{sporedni}), 5,29 – 5,17 (m, 1H_{sporedni}), 5,17 – 5,07 (m, 1H_{glavni}), 4,84 – 4,72 (m, 2H_{oba} rotamera), 4,71 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H_{oba} rotamera), 4,14 – 4,06 (m, 2H_{sporedni}), 4,03 – 3,95 (m, 2H_{glavni}), 3,87 – 3,78 (m, 3H_{oba} rotamera).

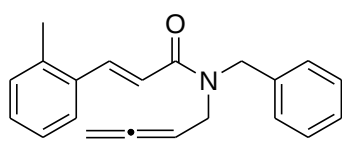
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 208,75, 167,17, 160,92, 142,85, 129,45, 128,91, 128,56, 128,42, 127,37, 126,66, 115,10, 114,25, 87,29, 86,47, 55,35, 50,49, 49,33, 45,63, 45,01.



(*E*)-*N*-benzil-*N*-(buta-2,3-dienil)-3-(2,6-dimetoksifenil)akrilamid (116j) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem 2,6-dimetoksicimetne kiseline (68,6 mg, 0,33 mmol) i jedinjenja **129** (63,6 mg, 0,40 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116j** (70,0 mg, 0,20 mmol) u vidu blede žutog ulja u prinosu od 60% kao smesa rotamera (52:48).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (dd, *J* = 15,6, 10,2 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,47 – 7,13 (m, 8H_{oba} rotamera), 6,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H_{glavni}), 6,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H_{sporedni}), 5,28 – 5,18 (m, 1H_{sporedni}), 5,19 – 5,09 (m, 1H_{glavni}), 4,86 – 4,79 (m, 2H_{glavni}), 4,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H_{sporedni}), 4,72 (s, 2H_{glavni}), 4,67 (s, 2H_{sporedni}), 4,13 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H_{sporedni}), 3,97 (s, 2H_{glavni}), 3,85 (s, 3H_{oba} rotamera), 3,72 (s, 3H_{oba} rotamera).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,56, 208,72, 168,45, 159,74, 133,79, 130,39, 128,71, 128,46, 127,35, 126,75, 120,48, 103,78, 87,23, 55,76, 55,62, 50,52, 49,04, 45,60.

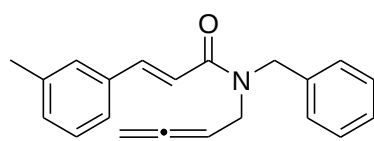


(*E*)-*N*-benzil-*N*-(buta-2,3-dienil)-3-*o*-tolilakrilamid (116k)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem (*E*)-3-*o*-tolilakrilne kiseline (60 mg, 0,37 mmol) i **129** (56,4 mg, 0,44 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116k** (90,9 mg, 0,30 mmol) u vidu braon ulja u prinosu od 81% kao smesa rotamera (44:56).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 – 8,01 (m, 1H_{oba} rotamera), 7,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H_{glavni}), 7,42 – 7,12 (m, 9H_{oba} rotamera), 6,81 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H_{glavni}), 6,72 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H_{sporedni}), 5,31 – 5,19 (m, 1H_{sporedni}), 5,19 – 5,07 (m, 1H_{glavni}), 4,87 – 4,82 (m, 2H_{glavni}), 4,80 – 4,75 (m, 2H_{sporedni}), 4,74 – 4,68 (m, 2H_{oba} rotamera), 4,15 – 4,08 (m, 2H_{sporedni}), 4,04 – 3,94 (m, 2H_{glavni}), 2,46 (s, 3H_{glavni}), 2,41 (s, 3H_{sporedni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,56, 208,66, 166,93, 141,26, 140,92, 137,57, 136,97, 134,46, 134,30, 130,75, 129,41, 128,92, 128,65, 128,58, 128,45, 127,66, 127,43, 126,61, 126,15, 118,81, 118,68, 87,28, 86,38, 77,88, 76,22, 50,53, 49,36, 45,59, 45,07.



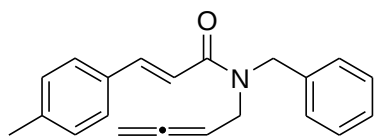
(*E*)-*N*-benzil-*N*-(buta-2,3-dienil)-3-*m*-tolilakrilamid (116l)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem (*E*)-3-*m*-tolilakrilne kiseline (63,2 mg, 0,39 mmol) i **129** (74,4 mg, 0,47 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116l** (94,5 mg, 0,31 mmol) u vidu braon ulja u prinosu od 80% kao smesa rotamera (42:58).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,42 – 7,10 (m, 9H_{oba} rotamera), 6,89 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{glavni}), 6,82 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{sporedni}), 5,32 – 5,06 (m, 1H_{glavni}), 4,90 – 4,81 (m, 2H_{glavni}), 4,81 – 4,75 (m, 2H_{sporedni}), 4,72 (s, 2H_{glavni}), 4,70 (s, 2H_{sporedni}), 4,16 – 4,04 (m, 2H_{sporedni}), 4,04 – 3,92 (m, 2H_{glavni}), 2,37 (s, 3H_{glavni}), 2,32 (s, 3H_{sporedni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,49, 208,69, 166,91, 143,69, 143,28, 138,39, 137,54, 136,96, 135,27, 130,49, 128,90, 128,68, 128,56, 128,49, 128,39, 127,65, 127,39, 126,67, 125,05, 117,31, 117,07, 87,27, 86,36, 77,77, 76,24.

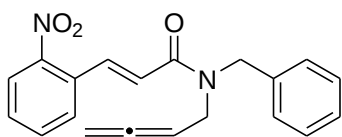
(*E*)-*N*-benzil-*N*-(buta-2,3-dienil)-3-*p*-tolilakrilamid (116m) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem (*E*)-3-*p*-tolilakrilne kiseline (42,1 mg, 0,26 mmol) i **129** (49,6 mg,



0,31 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116m** (59,1 mg, 0,19 mmol) u vidu braon ulja u prinosu od 75% kao smesa rotamera (42:58).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (dd, *J* = 15,3, 4,5 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H_{glavni}), 7,39 – 7,21 (m, 6H_{oba} rotamera), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H_{glavni}), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H_{sporedni}), 6,86 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{glavni}), 6,78 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H_{sporedni}), 5,26 – 5,18 (m, 1H_{sporedni}), 5,16 – 5,06 (m, 1H_{glavni}), 4,88 – 4,80 (m, 2H_{glavni}), 4,80 – 4,74 (m, 2H_{sporedni}), 4,72 (s, 2H_{glavni}), 4,69 (s, 2H_{sporedni}), 4,15 – 4,06 (m, 2H_{sporedni}), 4,01 – 3,95 (m, 2H_{glavni}), 2,36 (s, 3H_{glavni}), 2,32 (s, 3H_{sporedni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,48, 208,68, 167,01, 143,49, 143,12, 139,92, 137,58, 137,01, 132,56, 132,39, 129,52, 128,89, 128,54, 128,38, 127,84, 127,62, 127,37, 126,63, 116,43, 116,22, 87,24, 86,39, 77,74, 76,21, 50,45, 49,30, 45,58, 44,95, 21,39.

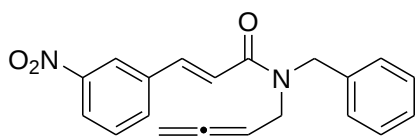


(E)-N-benzil-N-(buta-2,3-dienil)-3-(2-nitrofenil)akrilamid (116n)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem 2-nitrocimetne kiseline (96,5 mg, 0,5 mmol) i **129** (96,0 mg, 0,6 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/2) dobijeno je jedinjenje **116n** (106,9 mg, 0,32 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 64% kao smesa rotamera (53:47).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H_{oba} rotamera), 8,00 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,65 – 7,60 (m, 1H_{oba} rotamera), 7,58 – 7,43 (m, 2H_{oba} rotamera), 7,41 – 7,26 (m, 5H_{oba} rotamera), 6,78 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H_{glavni}), 6,70 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H_{sporedni}), 5,28 – 5,18 (m, 1H_{sporedni}), 5,18 – 5,07 (m, 1H_{glavni}), 4,91 – 4,84 (m, 2H_{glavni}), 4,82 – 4,77 (m, 2H_{sporedni}), 4,72 (s, 2H_{glavni}), 4,70 (s, 2H_{sporedni}), 4,15 – 4,09 (m, 2H_{sporedni}), 4,02 – 3,94 (m, 2H_{glavni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,58, 208,62, 166,01, 148,39, 138,49, 137,97, 137,21, 136,69, 133,29, 131,71, 129,69, 129,23, 128,98, 128,63, 128,54, 127,76, 127,55, 126,60, 124,80, 123,28, 123,09, 87,25, 86,16, 78,16, 76,39, 50,65, 49,29, 45,53, 44,99.



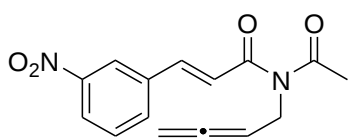
(E)-N-benzil-N-(buta-2,3-dienil)-3-(3-nitrofenil)akrilamid

(116o) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C

korišćenjem 3-nitrocimetne kiseline (77,2 mg, 0,4 mmol) i **129** (76,8 mg, 0,48 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/2) dobijeno je jedinjenje **116o** (93,5 mg, 0,28 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 70% kao smesa rotamera (40:60).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H_{glavni}), 8,27 (s, 1H_{sporedni}), 8,24 – 8,15 (m, 1H_{oba} rotamera), 7,85 – 7,69 (m, 2H_{oba} rotamera), 7,61 – 7,49 (m, 1H_{oba} rotamera), 7,42-7,36 (m, 1H_{oba} rotamera), 7,35-7,23 (m, XXH), 7,05 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{glavni}), 6,93 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{sporedni}), 5,29 – 5,19 (m, 1H_{sporedni}), 5,15 – 5,09 (m, 1H_{glavni}), 4,94 – 4,85 (m, 2H_{glavni}), 4,84 – 4,77 (m, 2H_{sporedni}), 4,75-4,70 (m, 2H_{oba} rotamera), 4,17 – 4,10 (m, 2H_{sporedni}), 4,04 – 3,98 (m, 2H_{glavni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,55, 208,72, 166,03, 148,72, 140,68, 140,30, 137,20, 137,13, 136,97, 136,68, 134,13, 133,83, 129,92, 129,82, 129,07, 128,67, 128,43, 127,88, 127,60, 126,61, 123,96, 121,92, 121,62, 120,83, 120,61, 87,28, 86,18, 78,07, 50,69, 49,63, 45,80, 45,19.

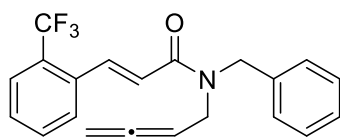


(E)-N-acetil-N-(buta-2,3-dienil)-3-(3-nitrofenil)akrilamid (116p)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem propargil amida **125b** (12 mg, 0,04 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/2) dobijeno je jedinjenje **10** (8 mg, 0,03 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 74%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,33 (p, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,94 (dt, *J* = 6,4, 3,1 Hz, 2H), 4,41 (dt, *J* = 5,9, 3,1 Hz, 2H), 2,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 208,51, 173,31, 168,11, 148,70, 141,40, 136,51, 134,06, 129,98, 124,52, 123,64, 122,29, 87,37, 78,25, 42,98, 25,88.

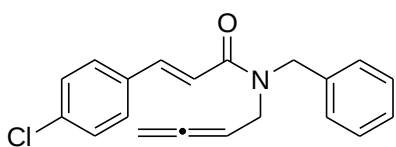


(E)-N-benzil-N-(buta-2,3-dien-1-il)-3-(2-(trifluorometil)fenil)akrilamid (116q)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem 2-trifluorometilcimetne kiseline (86,4 mg, 0,40 mmol) i **129** (61,5 mg, 0,48 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/2) dobijeno je jedinjenje **116q** (57,2 mg, 0,16 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 40% kao smesa rotamera (41:59).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 - 8,05 (m, 1H_{oba} rotamera), 7,72 - 7,61 (m, 1H_{oba} rotamera i 1H_{sporedni}), 7,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H_{glavni}), 7,51 - 7,23 (m, 7H_{oba} rotamera), 6,84 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H_{glavni}), 6,75 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H_{sporedni}), 5,23 (dd, *J* = 12,5, 6,1 Hz, 1H_{sporedni}), 5,16 - 5,06 (m, 1H_{glavni}), 4,87 - 4,75 (m, 2H_{oba} rotamera), 4,71 - 4,67 (m, 2H_{oba} rotamera), 4,11 (s, 1H_{sporedni}), 3,97 (s, 1H_{glavni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,58, 208,65, 166,21, 138,87, 138,47, 137,35, 136,77, 134,67, 131,95, 128,96, 128,63, 128,54, 127,93, 127,75, 127,53, 126,62, 126,11, 125,36, 122,54, 87,26, 86,25, 78,03, 76,33, 50,61, 49,35, 45,54, 45,00,

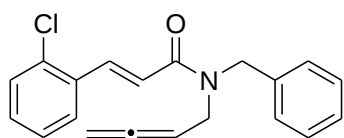


(E)-N-benzil-N-(buta-2,3-dienil)-3-(4-hlorofenil)akrilamid (116r)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem 4-hlorocimetne kiseline (67 mg, 0,37 mmol) i jedinjenja **129** (56,4 mg, 0,44 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) dobijeno je jedinjenje **116r** (67,8 mg, 0,21 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 56% kao smesa rotamera (43:57).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (dd, *J* = 15,4, 6,8 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,42 - 7,22 (m, 8H_{oba} rotamera), 6,87 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{glavni}), 6,78 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{sporedni}), 5,23 (p, *J* = 6,4 Hz, 1H_{sporedni}), 5,16 - 5,07 (m, 1H_{glavni}), 4,88 - 4,82 (m, 2H_{glavni}), 4,82 - 4,75 (m, 2H_{sporedni}), 4,72 (s, 1H_{glavni}), 4,69 (s, 1H_{sporedni}), 4,16 - 4,04 (m, 2H_{sporedni}), 4,04 - 3,93 (m, 2H_{glavni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,53, 208,69, 166,61, 142,12, 141,74, 137,42, 135,48, 133,84, 129,03, 128,60, 128,41, 127,74, 127,48, 126,58, 118,15, 117,94, 87,23, 86,30, 77,88, 76,32, 50,54, 49,41, 45,61, 45,07.



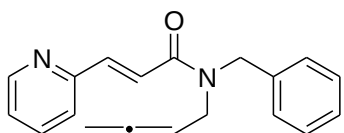
(E)-N-benzil-N-(buta-2,3-dienil)-3-(2-hlorofenil)akrilamid

(116s) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem 2-hlorocimetne kiseline (67 mg, 0,37 mmol) i **129** (56,4 mg, 0,44 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1)

dobijeno je jedinjenje **116s** (96,9 mg, 0,30 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 81% kao smesa rotamera (52:48).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,63 – 7,57 (m, 1H_{glavni}), 7,48 – 7,17 (m, 9H_{oba} rotamera), 6,90 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H_{glavni}), 6,81 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{sporedni}), 5,33 – 5,17 (m, 1H_{sporedni}), 5,17 – 5,05 (m, 1H_{glavni}), 4,89 – 4,83 (m, 2H_{glavni}), 4,82 – 4,75 (m, H), 4,72 (s, 2H_{glavni}), 4,70 (s, 2H_{sporedni}), 4,15 – 4,08 (m, 2H_{sporedni}), 4,02 – 3,94 (m, 2H_{glavni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,58, 208,68, 166,52, 139,36, 138,97, 137,43, 134,78, 133,78, 130,36, 130,21, 128,96, 128,61, 128,50, 127,71, 127,49, 126,90, 126,62, 120,73, 120,53, 87,25, 86,29, 77,98, 76,28, 50,61, 49,35, 45,61, 45,06.



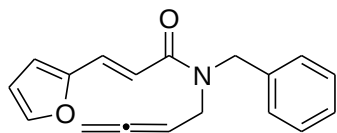
(E)-N-benzil-N-(buta-2,3-dienil)-3-(piridin-2-il)akrilamid (116t)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem (E)-3-(piridin-2-il)akrilne kiseline (50,0 mg, 0,33 mmol) i **129** (64,0 mg, 0,40 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (EtOAc = 100%) dobijeno je jedinjenje **116t** (66,7 mg, 0,23 mmol) u vidu braon ulja u prinosu od 70% kao smesa rotamera (55:45).

ulja u prinosu od 70% kao smesa rotamera (55:45).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H_{glavni}), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H_{sporedni}), 7,71 – 7,64 (m, 1H_{oba} rotamera), 7,42 – 7,22 (m, 7H_{oba} rotamera), 7,08 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H_{glavni}), 6,99 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{sporedni}), 5,23 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H_{sporedni}), 5,17 – 5,07 (m, 1H_{glavni}), 4,91 – 4,83 (m, 2H_{glavni}), 4,83 – 4,76 (m, 2H_{sporedni}), 4,72 (s, 2H_{glavni}), 4,70 (s, 2H_{sporedni}), 4,15 – 4,10 (m, 2H_{sporedni}), 4,02 – 3,95 (m, 2H_{glavni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,49, 208,62, 165,90, 150,48, 150,42, 142,52, 142,32, 140,50, 140,14, 137,13, 136,60, 129,02, 128,63, 128,40, 127,84, 127,56, 126,51, 122,25, 122,05, 121,72, 87,19, 86,11, 78,08, 76,46, 50,59, 49,47, 45,59, 45,12,



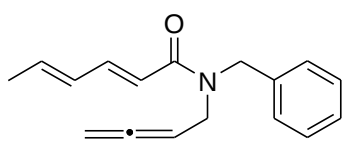
(E)-N-benzil-N-(buta-2,3-dienil)-3-(furan-2-il)akrilamid (116u)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem (E)-3-(furan-2-il)akrilne kiseline (31 mg, 0,22 mmol) i **129** (43 mg, 0,27 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/4) dobijeno je jedinjenje **116u** (38,8 mg, 0,14 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 63% kao smesa rotamera (54:46).

prinosu od 63% kao smesa rotamera (54:46).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,44 (s, 1H_{glavni}), 7,40 – 7,21 (m, 6H_{oba} rotamera), 6,85 – 6,72 (m, 1H_{oba} rotamera), 6,55 (dd, *J* = 9,7, 3,0 Hz, 1H_{oba} rotamera), 6,44 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H_{oba} rotamera), 5,27 – 5,16 (m, 1H_{sporedni}), 5,16 – 5,06 (m, 1H_{glavni}), 4,89 – 4,81 (m, 2H_{glavni}), 4,80 – 4,74 (m, 2H_{sporedni}), 4,71 (s, 2H_{glavni}), 4,68 (s, 2H_{sporedni}), 4,12 – 4,05 (m, 2H_{sporedni}), 4,00 – 3,92 (m, 2H_{glavni}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,46, 208,71, 166,69, 151,75, 151,59, 143,96, 137,55, 136,92, 130,22, 129,87, 128,85, 128,55, 128,35, 127,61, 127,37, 126,74, 115,11, 114,79, 114,05, 113,91, 112,17, 87,25, 86,37, 77,80, 76,25, 50,37, 49,24, 45,53, 44,76.



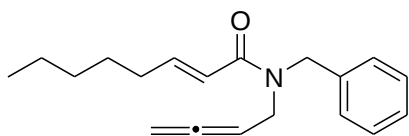
(2E,4E)-N-benzil-N-(buta-2,3-dienil)heksa-2,4-dienamid (116v)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem (2E,4E)-heksa-2,4-dienske kiseline (18 mg, 0,16 mmol) i **129** (30,7 mg, 0,19 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **116v** (30 mg, 0,12 mmol) u vidu bledo

žutog ulja u prinosu od 75% kao smesa rotamera (45:55).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 – 7,17 (m, 6H_{oba rotamera}), 6,35 – 6,02 (m, 3H_{oba rotamera}), 5,18 (dd, *J* = 13,0, 6,5 Hz, 1H_{sporedni}), 5,05 (dd, *J* = 14,4, 8,4 Hz, 1H_{glavni}), 4,86 – 4,79 (m, 2H_{glavni}), 4,78 – 4,72 (m, 2H_{sporedni}), 4,67 (s, 2H_{glavni}), 4,60 (s, 2H_{sporedni}), 4,10 – 4,00 (m, 2H_{sporedni}), 3,92 – 3,84 (m, 2H_{glavni}), 1,87 – 1,79 (m, 3H_{oba rotamera}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,49, 208,64, 167,22, 143,93, 143,62, 138,02, 137,87, 137,68, 137,05, 130,26, 128,83, 128,52, 128,38, 127,53, 127,32, 126,58, 118,25, 118,06, 77,68, 76,13, 50,29, 49,04, 45,36, 44,80, 30,33, 18,59.



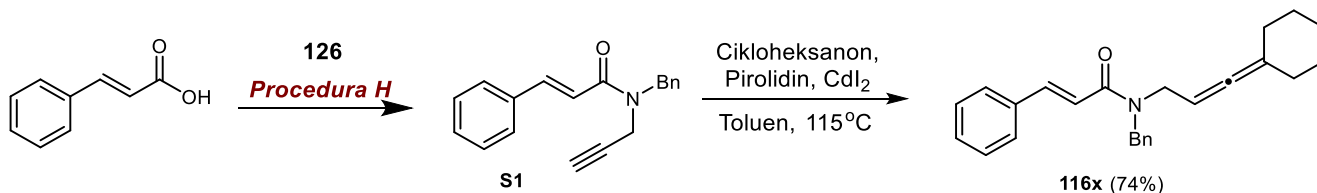
(E)-N-benzil-N-(buta-2,3-dienil)okt-2-enamid (116w)

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure C korišćenjem (E)-okt-2-enske kiseline (71 mg, 0,5 mmol) i **129** (95,4 mg, 0,6 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni dobijeno je jedinjenje (PE/Et₂O = 2/1) **116w** (113,2 mg, 0,40 mmol) u vidu

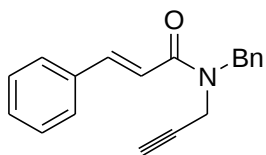
bledo žutog ulja u prinosu od 80% as kao smesa rotamera (44:56).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,17 (m, 5H_{oba rotamera}), 6,99 (dq, *J* = 14,6, 7,2 Hz, 1H_{oba rotamera}), 6,26 – 6,16 (m, 1H_{oba rotamera}), 5,24 – 5,13 (m, 1H_{sporedni}), 5,06 (dd, *J* = 12,2, 6,0 Hz, 1H_{glavni}), 4,87 – 4,80 (m, 2H_{glavni}), 4,75 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H_{sporedni}), 4,65 (s, 2H_{glavni}), 4,60 (s, 2H_{sporedni}), 4,07 – 3,96 (m, 2H_{sporedni}), 3,96 – 3,84 (m, 2H_{glavni}), 2,22 (dd, *J* = 13,9, 6,9 Hz, 2H_{glavni}), 2,15 (dd, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 2H_{sporedni}), 1,43 – 1,23 (m, 6H_{oba rotamera}), 0,94 – 0,88 (m, 3H_{oba rotamera}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,55, 208,69, 167,11, 147,83, 147,46, 137,65, 137,04, 128,82, 128,52, 128,42, 127,54, 127,33, 126,64, 120,18, 87,14, 86,41, 77,60, 76,08, 50,36, 48,96, 45,42, 44,73, 40,92, 32,55, 32,49, 31,38, 31,31, 28,48, 28,02, 23,88, 22,46, 20,83, 17,51, 17,30, 14,66, 13,98, 7,93.

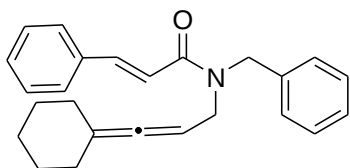


Shema 81. Sintaza alenskog derivata 124x.



N-benzil-N-(prop-2-ynil)cimetamid (S1) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure H korišćenjem cimetine kiseline (100 mg, 0,68 mmol) i **126** (117,6 mg, 0,81 mmol). Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 2/1) dobijeno je jedinjenje **S1** (148,5 mg, 0,54 mmol) u vidu belog amornog praha u prinosu od 79% Sirovo jedinjenje je bez daljeg

prečišćavanja korišćeno u narednoj fazi.



***N*-benzil-*N*-(3-cycloheksilideneallil)cimetamid (116x)**

Supstituisani alenski derivat je sintetisan prateći literaturnu proceduru iz jedinjenja **S1** (117,6 mg, 0,81 mmol).¹²³ Jedinjenje **116x** dobijeno je u prinosu od 74% u vidu bledo žutog ulja kao smesa rotamera (71:29).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (dd, *J* = 15,4, 6,1 Hz, 1H_{oba} rotamera), 7,53 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H_{glavni}), 7,44 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H_{sporedni}), 7,41 – 7,28 (m, 7H_{oba} rotamera), 6,89 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{glavni}), 6,83 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H_{sporedni}), 5,06 – 5,00 (m, 1H_{sporedni}), 4,99 – 4,93 (m, 1H_{glavni}), 4,69 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H_{oba} rotamera), 4,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H_{sporedni}), 3,92 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H_{glavni}), 2,08 (d, *J* = 5,0 Hz, 4H_{oba} rotamera), 1,60 – 1,48 (m, 6H_{oba} rotamera).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198,67, 166,89, 142,72, 137,85, 135,54, 129,50, 128,90, 128,77, 128,55, 128,37, 127,81, 127,31, 126,66, 117,93, 106,60, 85,36, 49,21, 46,25, 31,42, 27,36, 27,09, 25,92.

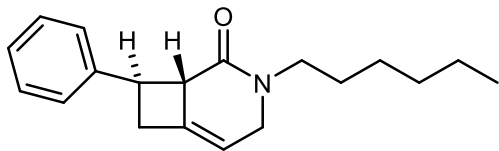
4.1.7. Fotohemijski katalizovana [2+2] cikloadicija alena i spektralni podaci proizvoda

Procedura korišćena za optimizaciju fotohemijski katalizovane [2+2] cikloadicije alena:

U vijalu od 1 drama odmeren je alen **116b** (17,30 mg, 0,06 mmol), katalizator (1 mol %) i 3 mL rastvarača DCM ili ACN. Rastvor je degasiran produvanjem azota, vijala zapečaćena i postavljena u fotoreaktor. Vijala je ozračivana plavom svetlošću (λ = 465 nm) sa udaljenosti od 12 cm u trajanju od 18h na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije rastvarač je uparen pod strujom azota i u reakcionu smesu dodato 10mg (0,127 mmol) piridina kao standarda. Celokupna smesa rastvorena je u 0,5 mL CDCl₃ i snimljen ¹H NMR spektar. Da bi se odredio odnos jedinjenja **116b**, **117b** i **118b** u reakcionoj smesi praćeni su integrali protona sa dvostruke veze i to: 5,30 – 5,18 (m, 1H) za jedinjenje **116b**, signal na 5,48 (s, 1H) za jedinjenje **117b** i signal na 6.65 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H) za jedinjenje **118b**. Integrali ovih pikova upoređivani su sa pikom piridina na 8.59 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H). Izolovani prinosi u primerima 5 i 10 (tabela 7) dobijeni su nakon prečišćavanja reakcione smese na koloni silika gela korišćenjem petrol etra i etra kao eluenata.

Opšta procedura za fotohemijski katalizovanu [2+2] cikloadiciju alena (Procedura I):

U vijalu od 1 drama dodati su odgovarajući alen (0,06 mmol), Ir(ppy)₃ (1 mol %) i DCM (3 mL). Rastvor je degasiran produvanjem azota, vijala zapečaćena i postavljena u fotoreaktor. Vijala je ozračivana plavom svetlošću (λ = 465 nm) sa udaljenosti od 12 cm u trajanju od 18-60 h na sobnoj temperaturi. Reakcija je praćena TLC-om i po završetku reakcije rastvarač je uparen pod strujom azota i smesa prečišćena hromatografijom na koloni silika gela korišćenjem petrol etra i etra kao eluenata.



***trans*-3-heksil-8-fenil-3-azabicyclo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117a)** Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem jedinjenja **116a** (17,0 mg, 0,06 mmol). Nakon 60h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) pri čemu je

dobijeno jedinjenje **2a** (10,2 mg, 0,036 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 60%.

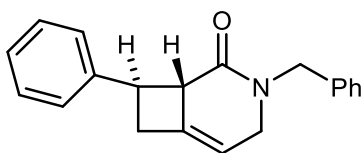
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,57-5,52 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,52 (dd, *J* = 14,4, 7,5 Hz, 1H), 3,46-3,40

(m, 1H), 3,35 – 3,28 (m, 1H), 3,09 – 2,96 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,35-1,27 (m, 6H), 0,88 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169,63, 143,26, 138,88, 128,31, 126,85, 126,29, 110,43, 51,96, 49,05, 47,03, 42,72, 35,51, 31,62, 27,42, 26,60, 22,58, 14,03.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2926, 1664, 1220, 1091, 750, 698.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₁₉H₂₅NO + Na⁺]: 306,18284, izmereno 306,18241,



***trans*-3-benzil-8-fenil-3-azabiklo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117b)**

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem jedinjenja **116b** (17,3 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117b** (13,5 mg, 0,047 mmol) u vidu žutog ulja

u prinosu od 78%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,38 – 7,20 (m, 8H), 5,48 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 55,0, 14,7 Hz, 2H), 3,98 (dd, *J* = 16,1, 2,1 Hz, 1H), 3,79 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 16,1, 5,9 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,11 – 2,95 (m, 2H).

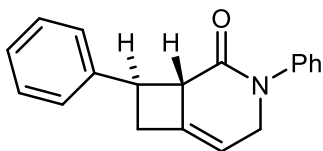
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169,94, 143,12, 138,56, 137,18, 128,66, 128,36, 128,04, 127,45, 126,84, 126,37, 110,37, 51,82, 49,94, 48,61, 42,91, 35,74.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3027, 1641, 1446, 1077, 733, 697.

HRMS (ESI) m/z izračunato za [C₂₀H₁₉NO + Na⁺]: 312,13588, izmereno 312,13486.

Sinteza cikloadukta 117b na preparativnoj skali

Sinteza jedinjenja 2b je urađena i na preparativnoj skali. U balon od 50 mL odmeren je alen alen **116b** (145 mg, 0,5 mmol), Ir(ppy)₃ (3,3 mg, 1 mol %) i DCM (20 mL). Rastvor je degasiran produvanjem azota, balon zapečaćen septumom i postavljen u fotoreaktor. Balon je ozračivan plavom svetlošću (λ = 465 nm) sa udaljenosti od 12 cm u trajanju od 18h na sobnoj temperaturi. Reakcija je praćena TLC-om i po završetku reakcije rastvarač je uparen pod strujom azota i smesa prečišćena hromatografijom na koloni silika gela (PE/Et₂O = 1/1). korišćenjem petrol etra i etra kao eluenata. Proizvod **117b** je dobijen u prinosu od 76% (110 mg, 0,38 mmol) u vidu žutog ulja.



***trans*-3,8-difenil-3-azabiklo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117c)**

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116c** (16,5 mg, 0,06mmol). Nakon 60h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117c** (11,9 mg, 0,043 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od

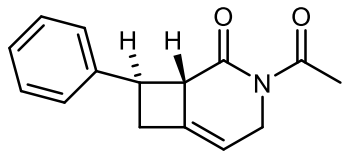
72%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,43 – 7,20 (m, 8H), 5,68 (s, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 3,89 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 6,6, 3,9 Hz, 1H), 3,12 (p, *J* = 13,6 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170,11, 143,08, 142,78, 139,37, 129,09, 128,34, 126,84, 126,74, 126,37, 126,17, 111,10, 52,60, 52,53, 42,69, 35,29.

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 3058, 1659, 1494, 1286, 753, 696.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}+\text{H}^+]$: 276,13829, izmereno 276,13745.



***trans*-3-acetil-8-fenil-3-azabiklo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117d)**

Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116d** (14,5 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et $_2$ O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117d** (10,4 mg, 0,043 mmol) u vidu bezbojnih trikličnih

kristala u prinosu od 72%.

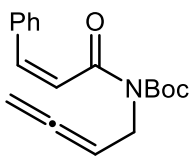
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 – 7,26 (m, 5H), 5,73 – 5,56 (m, 1H), 4,83 (dd, J = 16,8, 6,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,84 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 3,17 – 3,02 (m, 2H), 2,59 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173,25, 173,15, 142,47, 138,74, 128,57, 126,71, 126,63, 112,12, 53,80, 45,20, 42,17, 35,13, 27,40.

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 3058, 1954, 1647, 1264, 763, 695.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{Na}^+]$ 264,09950, izmereno 264,09928,

Tačka topljenja 112 – 114 °C



(*Z*)-tert-butil buta-2,3-dienil(3-fenilakriloil)karbamat (118e)

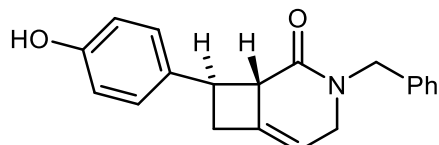
Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116e** (30,0 mg, 0,1mmol). Nakon 60h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et $_2$ O = 1/2) pri čemu je dobijeno jedinjenje **118e** (23 mg, 0,07 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 70% .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 – 7,26 (m, 5H), 6,69 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,28 – 5,18 (m, 1H), 4,83 – 4,76 (m, 2H), 4,31 (dt, J = 5,9, 2,9 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 208,82, 168,90, 152,55, 135,40, 134,98, 128,81, 128,35, 128,22, 125,32, 87,13, 83,54, 76,98, 42,18, 27,97,

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 2978, 1728, 1393, 1146, 1036, 848.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3+\text{Na}^+]$: 322,14136, izmereno 322,14017.



***trans*-3-benzil-8-(4-hidroksifenil)-3-azabiklo[4.2.0]okt-**

5-en-2-on (117f) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116f** (18,3 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et $_2$ O = 1/2) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117f** (14,64

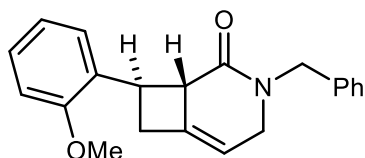
mg, 0,048 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 80% .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 – 7,25 (m, 5H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,77 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,74 – 3,59 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,05-2,87 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170,73, 155,29, 138,67, 136,75, 133,73, 128,73, 128,03, 127,84, 127,57, 115,49, 110,03, 52,11, 50,03, 48,70, 43,00, 36,92.

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 3272, 2954, 1611, 1433, 1231, 702.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{H}^+]$: 306,14886, izmereno 306,14804.



***trans*-3-benzil-8-(2-metoksifenil)-3-azabiklo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117g)** Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116g** (19,1 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et $_2$ O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117g** (16,4 mg, 0,052 mmol) u vidu

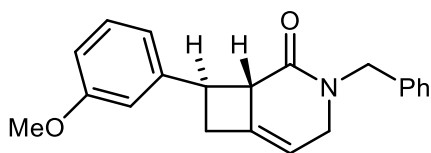
žutog ulja u prinosu od 86%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 6H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 71,1, 14,7 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,83 – 3,77 (m, 5H), 3,67 (dd, J = 16,0, 5,8 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170,19, 157,63, 139,81, 137,32, 130,86, 128,62, 128,27, 128,06, 127,66, 127,38, 120,64, 110,31, 109,68, 55,27, 49,84, 48,95, 48,68, 40,07, 37,89, 29,71,

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 2920, 1643, 1492, 1245, 1028, 734.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{H}^+]$: 320,16451, izmereno 320,16345.



***trans*-3-benzil-8-(3-metoksifenil)-3-azabiklo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117h)** Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116h** (19,1 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et $_2$ O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117h** (16,8

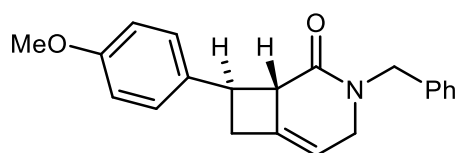
mg, 0,052 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 88%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 – 7,21 (m, 6H), 7,12 – 7,03 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,51 – 5,48 (m, 1H), 4,75 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (dd, J = 16,2, 7,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 16,2, 5,9 Hz, 1H), 3,57 – 3,50 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169,91, 159,74, 144,81, 138,46, 137,14, 129,36, 128,66, 128,00, 127,44, 119,08, 112,38, 112,21, 110,38, 55,26, 51,81, 49,89, 48,58, 42,96, 35,69.

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 2939, 1661, 1640, 1260, 1042, 733.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{H}^+]$: 320,16451, izmereno 320,16428.



trans-3-benzil-8-(4-metoksifenil)-3-azabicyclo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117i) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116i** (19,1 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117i** (16,8

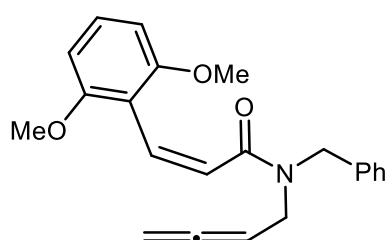
mg, 0,052 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 88%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,36 – 7,24 (m, 5H), 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,72 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 – 3,62 (m, 2H), 3,52 – 3,44 (m, 1H), 3,00 (dt, *J* = 22,4, 12,6 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170,00, 158,21, 138,60, 137,19, 135,36, 128,64, 128,01, 127,87, 127,42, 113,77, 110,26, 55,31, 52,03, 49,89, 48,60, 42,38, 35,91.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3033, 1643, 1512, 1246, 1031, 732.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₁H₂₁NO₂ + Na⁺]: 342,14645, izmereno 342,14568.



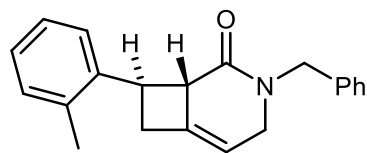
(Z)-N-benzil-3-(2,6-dimetoksifenil)-N-(propa-1,2-dienil)akrilamid (117j) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116j** (20,1 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/2) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117j** (18,5 mg, 0,055 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 92%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,11 (m, 8H_{oba rotamera}), 6,73 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H_{oba rotamera}), 6,52 (dd, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 2H_{oba rotamera}), 6,26 (dd, *J* = 12,4, 10,0 Hz, 1H_{oba rotamera}), 5,12 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H_a), 4,87 (dt, *J* = 12,6, 6,4 Hz, 1H_b), 4,79 (dd, *J* = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,73 – 4,66 (m, 1H_{oba rotamera}), 4,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H_{oba rotamera}), 3,94 – 3,87 (m, 2H_{oba rotamera}), 3,77 (s, 3H_{oba rotamera}), 3,67 (s, 3H_{oba rotamera}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209,79, 209,11, 168,87, 168,61, 157,73, 137,65, 136,97, 129,60, 129,49, 129,13, 128,90, 128,68, 128,58, 128,33, 127,44, 127,24, 127,16, 125,01, 124,56, 113,90, 103,64, 86,60, 86,13, 75,51, 55,65, 55,50, 50,56, 47,05, 45,86, 43,23.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2935, 1954, 1640, 1471, 1108, 730.

HRMS (ESI) *m/z* izračunato za [C₂₂H₂₃NO₃ + H⁺]: 350,17507, izmereno 350,17387.



trans-3-benzil-8-(o-tolil)-3-azabicyclo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117k) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116k** (18,2 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117k** (14,5 mg, 0,048 mmol) u vidu

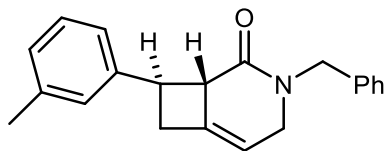
žutog ulja u prinosu od 80%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 6H), 7,14 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,65 (dd, *J* = 50,7, 14,7 Hz, 2H), 4,07 – 3,94 (m, 1H), 3,90 – 3,74 (m, 2H), 3,69 (dd, *J* = 17,1, 5,5 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J* = 13,8, 7,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,32 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169,82, 140,61, 138,78, 137,24, 136,03, 130,15, 128,64, 128,09, 127,44, 126,50, 126,27, 126,14, 110,18, 49,91, 49,81, 48,67, 41,49, 37,64, 19,85.

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3029, 1644, 1453, 1266, 732, 699.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{Na}^+]$: 326,15154, izmereno 326,15066.



***trans*-3-benzil-8-(*m*-tolil)-3-azabiklo[4.2.0]okt-5-en-2-on**

(117l) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116l** (18,2 mg, 0,06mmol). Nakon 60h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117l** (11,3 mg, 0,037 mmol) u vidu

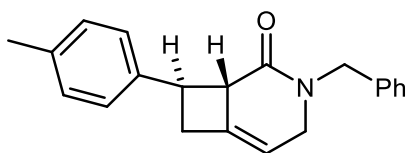
žutog ulja u prinosu od 62%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 – 7,21 (m, 8H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,50 – 5,45 (m, 1H), 4,75 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 16,1, 2,1 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 16,1, 5,9 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,11 – 2,94 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170,00, 143,08, 138,69, 137,99, 137,20, 128,66, 128,28, 128,03, 127,62, 127,44, 127,16, 123,79, 110,31, 51,80, 49,92, 48,60, 42,88, 35,82, 21,49.

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3027, 1643, 1480, 1233, 734, 699.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{Na}^+]$: 326,15154, izmereno 326,15118.



***trans*-3-benzil-8-(*p*-tolil)-3-azabiklo[4.2.0]okt-5-en-2-on**

(117m) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116m** (18,2 mg, 0,06mmol). Nakon 60h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117m** (10,9 mg, 0,036 mmol) u

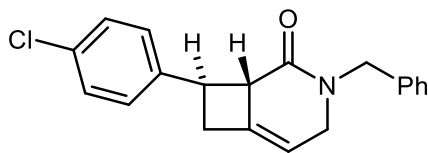
vidu žutog ulja u prinosu od 60%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 – 7,25 (m, 7H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,72 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 16,1, 2,1 Hz, 1H), 3,71 (ddd, J = 21,8, 16,3, 7,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,01 (dt, J = 22,5, 12,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170,02, 140,18, 138,71, 137,22, 135,89, 129,03, 128,66, 128,04, 127,43, 126,73, 110,26, 51,94, 49,93, 48,61, 42,66, 35,82, 21,05.

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2921, 1652, 1453, 1170, 734, 699.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{Na}^+]$: 326,15154, izmereno 326,15078.



***trans*-3-benzil-8-(4-hlorofenil)-3-azabiklo[4.2.0]okt-5-en-2-on**

(117r) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116r** (19,4 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et₂O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117r** (9,7 mg,

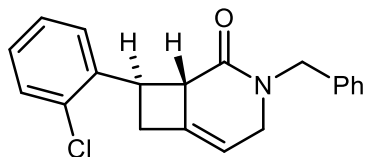
0,03 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 50%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 7H), 5,52 – 5,47 (m, 1H), 4,65 (dd, J = 59,0, 14,7 Hz, 2H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 2H), 3,52 – 3,44 (m, 1H), 3,01 (dt, J = 21,1, 12,6 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169,73, 141,58, 138,02, 137,05, 132,15, 128,68, 128,43, 128,30, 128,01, 127,50, 110,61, 51,82, 49,94, 48,60, 42,37, 35,63.

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 3060, 2846, 1626, 1489, 742, 701.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO} + \text{Na}^+]$: 346,09691, izmereno 346,09611.



***trans*-3-benzil-8-(2-hlorofenil)-3-azabiciklo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117s)** Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116s** (19,4mg, 0,06mmol). Nakon 60h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et $_2$ O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117s** (7,56 mg, 0,023 mmol) u vidu žutog ulja

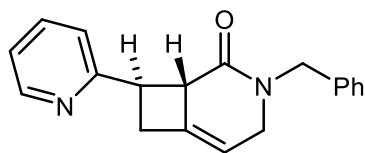
u prinosu od 39%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 7H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,52 – 5,47 (m, 1H), 4,65 (dd, J = 81,7, 14,7 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 16,7, 8,4 Hz, 1H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 17,2, 5,1 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 13,9, 7,6 Hz, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169,51, 139,92, 138,33, 137,12, 133,51, 129,45, 128,67, 128,57, 128,10, 127,84, 127,49, 126,95, 110,23, 49,89, 48,68, 48,41, 42,12, 38,33, 29,71,

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 2920, 1643, 1474, 1235, 1028, 734.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO} + \text{Na}^+]$: 346,09691, izmereno 346,09580.



***trans*-3-benzil-8-(piridin-2-il)-3-azabiciklo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117t)** Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116t** (17,4 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (EtOAc = 100%) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117t** (7,1 mg, 0,025 mmol) u vidu žutog ulja u

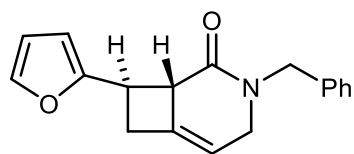
prinosu od 41%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 2H), 7,44 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 6H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 59,3, 14,7 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 16,3, 2,0 Hz, 1H), 3,82 – 3,65 (m, 2H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 3,06 (dt, J = 21,3, 12,7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169,37, 151,87, 149,72, 137,55, 136,94, 128,72, 128,03, 127,57, 122,22, 111,12, 51,36, 50,00, 48,63, 42,01, 35,00.

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 3029, 1643, 1599, 1414, 1071, 734.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+]$: 291,14919, izmereno 291,14826.



***trans*-3-benzil-8-(furan-2-il)-3-azabiciklo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117u)** Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116u** (16,7mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et $_2$ O = 1/3) pri čemu je

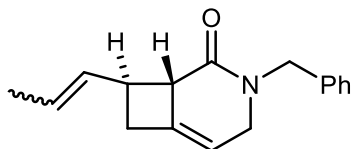
dobijeno jedinjenje **117u** (12,7 mg, 0,046 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 76%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,23 (m, 6H), 6,34 – 6,29 (m, 1H), 6,21 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,54 – 5,44 (m, 1H), 4,62 (dd, J = 42,7, 14,7 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,75 – 3,61 (m, 3H), 3,15 – 3,04 (m, 1H), 3,00 – 2,91 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169,48, 155,55, 141,57, 138,60, 137,14, 128,63, 128,07, 127,45, 111,10, 110,38, 105,67, 50,38, 49,88, 48,58, 36,13, 35,44.

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 2917, 2243, 1640, 1479, 727, 699.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{Na}^+]$: 302,11515, izmereno 302,11452.



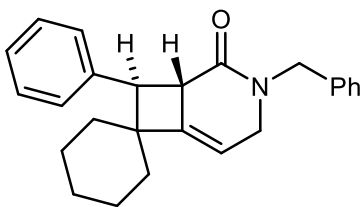
trans-3-benzil-8-(prop-1-en-1-yl)-3-azabicyclo[4.2.0]okt-5-en-2-on (117v) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116v** (15,2 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et $_2$ O = 1/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117v** (12,4 mg, 0,049 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 82% kao smesa izomera.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 7,22 (m, 5H $_{\text{oba}}$ izomera), 5,76 – 5,47 (m, 2H $_{\text{oba}}$ izomera), 5,38 (s, 1H $_{\text{oba}}$ izomera), 4,70 – 4,50 (m, 2H $_{\text{oba}}$ izomera), 3,92 (d, J = 16,1 Hz, 1H $_{\text{oba}}$ izomera), 3,61 (dd, J = 16,0, 5,6 Hz, 1H $_{\text{oba}}$ izomera), 3,41 (p, J = 8,0 Hz, 1H $_{\text{izomerA}}$), 3,25 (s, 1H $_{\text{oba}}$ izomera), 3,14 – 3,03 (m, 1H $_{\text{izomerB}}$), 2,84 (dd, J = 13,7, 7,4 Hz, 1H $_{\text{izomer A ili B}}$), 2,75 (dd, J = 13,7, 7,4 Hz, 1H $_{\text{izomer A ili B}}$), 2,61 (dd, J = 21,0, 10,2 Hz, 1H $_{\text{oba}}$ izomera), 1,72 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 3H $_{\text{oba}}$ izomera).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170,12, 170,03, 139,74, 139,22, 137,28, 133,16, 133,02, 128,61, 128,04, 128,00, 127,38, 125,79, 125,73, 109,94, 109,82, 51,47, 50,75, 49,81, 49,78, 48,61, 48,53, 41,28, 36,75, 36,48, 35,79, 17,79, 13,40.

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 2915, 1644, 1453, 1233, 732, 699.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO} + \text{H}^+]$: 254,15394, izmereno 254,15347.



trans-3-benzil-8-fenil-3-azaspiro[bicyclo[4.2.0]oktane-7,1'-cycloheksan]-5-en-2-on (117x) Reakcija je urađena praćenjem opšte procedure I korišćenjem **116x** (21,4 mg, 0,06mmol). Nakon 18h reakciona smesa je prečišćena hromatografijom na koloni (PE/Et $_2$ O = 2/1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **117x** (19,1 mg, 0,053 mmol) u vidu žutog ulja u prinosu od 89%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 – 7,19 (m, 9H), 5,72 – 5,62 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,80 (td, J = 6,2, 3,0 Hz, 1H), 3,69 (ddd, J = 16,1, 5,9, 2,3 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J = 21,1, 12,7, 6,0 Hz, 3H), 1,48 (ddd, J = 13,3, 10,4, 6,4 Hz, 3H), 1,32 – 1,20 (m, 1H), 1,17 – 1,05 (m, 1H), 0,98 (td, J = 12,8, 3,2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170,72, 147,97, 138,58, 137,32, 128,62, 128,12, 128,09, 127,77, 127,39, 126,34, 109,81, 53,93, 53,36, 49,89, 48,89, 43,52, 38,15, 30,73, 25,86, 24,73, 23,58.

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 2925, 1645, 1447, 909, 728, 698.

HRMS (ESI) m/z izračunato za $[C_{25}H_{27}NO + Na^+]$: 380,19849, izmereno 380,19742.

4.2. Određivanje kristalne strukture jedinjenja 117d

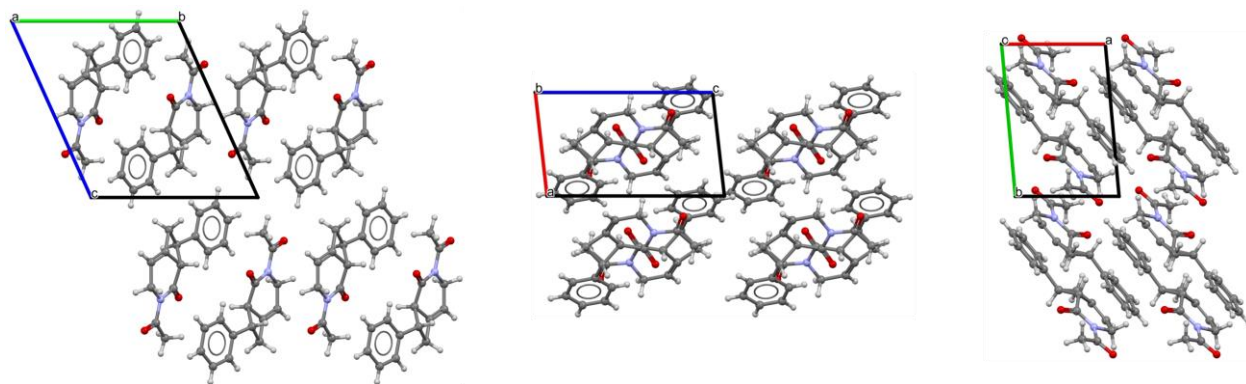
Difrakcioni eksperimenti izvedeni su korišćenjem Oxford Diffraction Gemini S difraktometra, opremljenim Sapphire CCD detektorom. Podaci su prikupljeni na sobnoj temperaturi. *CrysAlisPro*¹⁴⁰ je korišćen za kontrolu instrumenta. Kristalna struktura jedinjenja rešena je korišćenjem softvera *SHELXT*¹¹¹ i *SHELXL*.¹¹² Program *ShelXle*¹⁴¹ korišćen je kao interfejs za proces detaljnog rafinisanja strukture. Svi atomi koji nisu vodonici određeni su anizotropno. Vodonikovi atomi postavljeni su u idealizovanim položajima.

Model kristalne strukture validiran je interno korišćenjem platforme *PLATON*¹⁴² i eksterno korišćenjem baze *Mogul*¹⁴³ kao i *Mercury CSD*.¹⁴⁴ Kristalografski podaci uploadovani su u Cambridge Crystallographic Data Centar pod CCDC brojem 2233308. Podaci su dostupni na stranici <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>. Odabrani kristalografski podaci prezentovani su u tabeli 14. Molekulsko pakovanje predstavljeno je na slici 12.

Tabela 14. Odabrani kristalografski podaci jedinjenja **117d**

Parametar	Vrednost
CCDC broj	2233308
Empirijska formula	$C_{15}H_{15}NO_2$
Molekulska masa	241,28
Temperatura, K	295(2)
Kristalni sistem	triklinični
Prostorna grupa	$P\bar{1}$
$a / \text{\AA}$	6,17145(16)
$b / \text{\AA}$	9,8923(3)
$c / \text{\AA}$	11,4954(4)
$\alpha / ^\circ$	64,793(3)
$\beta / ^\circ$	80,464(3)
$\gamma / ^\circ$	81,321(2)
$V / \text{\AA}^3$	623,65(4)
Z	2
$\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$	1,285
μ / mm^{-1}	0,085
$F(000)$	256
Veličina kristala / mm^3	0,45, 0,48, 0,98
Boja kristala	bezbojna
Oblik kristala	blok
Talasna dužina, $\text{\AA}$	0,71073
2θ opseg, $^\circ$	4,6–58,4
Sakupljene refleksije	24227
Nezavisne refleksije	3138
R_{int}	0,021
R_{sigma}	0,012
Kompletnost, %	99,9
Refleksije korišćene u rafinisanju	3138
Ograničenja	0

Parameteri	164
Goodness-of-fit na F^2	1,059
$R_1 [I \geq 2\sigma(I)]$	0,0547
$wR_2 [I \geq 2\sigma(I)]$	0,1450
R_1 [svi podaci]	0,0666
wR_2 [svi podaci]	0,1550
Najveći pik, $e\text{\AA}^{-3}$	0,44
Najveća praznina, $e\text{\AA}^{-3}$	-0,19



Slika 12. Kristalna struktura jedinjenja **117d**, posmatrana iz tri različite perspektive.

4.3 Detalji kompjuterskih izračunavanja

Svi rezultati su dobijeni korišćenjem programa Gaussian 09 (Revision A.03),¹⁴⁵ korišćenjem teorije funkcionala gustine (DFT).¹⁴⁶ Svi proračuni su izvedeni korišćenjem B3LYP^{147,148} aproksimacije, zajedno sa 6-311++G¹⁴⁹ setom orbitala, za sve atome osim iridijuma, sa disperzionom korekcijom na D3BJ-nivou.¹⁵⁰ Za Ir(III) atom, korišćen je LANL2DZ efektivni potencijal jezgra.¹⁵¹⁻¹⁵³ Dalje, kako bi proračuni bili realističniji, uzeti su u obzir i solvatacioni efekti DCM-a korišćenjem tzv. *polarizable conductor continuum model* (C-PCM), korišćenjem *solvent cavity reaction field* (SCRF) metode.¹⁵⁴ Ovi uslovi korišćeni su za potpunu relaksaciju i optimizaciju svih molekulskih vrsta od interesa. Proračuni vibracionih frekvencija izvršeni su na istom nivou kako bi se validirala prelazna stanja. Sva prelazna stanja su potvrđena kao ključne tačke prisustvom jedne imaginarne frekvencije, koja pripada reakcionoj koordinati. Sa druge strane svaki minimum ima nula imaginarnih frekvencija. Proračuni intrinzičkih reakcionih koordinata izvršeni su za sva prelazna stanja kako bi se ispratio reakcioni put i validirali svi reaktanti i proizvodi.^{155,156}

Tabela 15. Energije ključnih molekulskih vrsta (u atomskim jedinicama), bazirane na relativnoj slobodnoj Gibbs-ovoj energiji, izračunate na osnovu B3LYP-D3 nivoa teorije.

<i>Molekulska vrsta</i>	116d	116p	116y
Reaktant S₀	-785,867026	-990,44127	-900,404975
Reaktant T₁	-785,790423	-990,36448	-900,327115
TS1 S₁	-785,815857	-	-900,354346
TS1 T₁	-785,781667	-	-900,319242
Intermedijer S₁	-785,844561	-	-900,380588
Intermedijer T₁	-785,845190	-	-900,381478
TS2 S₁	-785,764083	-	-900,371778
TS2 T₁	-785,739001	-	-900,295324
Z- proizvod S₀	-785,856804	-990,433989	-900,396274
Z- proizvod T₁	-785,790423	-990,345532	-900,327115
Finalni proizvod S₀	-785,888034	-	-900,423000

Za konformacionu analizu jedinjenja **124e** korišćena je Python skripta napisana za ovu svrhu. Skripta koristi Z-matriks optimizovane strukture **124e-1**. Sve generisane strukture su relaksirane i optimizovane korišćenjem gore-opisanih kompjuterskih metoda. Ove strukture prikazane su na slici 5.

4.3.1 Optimizovane geometrije svih hemijskih struktura

Ir(ppy) ₃ S ₀			
C	-1,221108000	2,615627000	0,590340000
C	-1,182347000	1,266067000	1,076694000
C	-1,974270000	0,975910000	2,216652000
C	-2,753005000	1,963230000	2,847861000
C	-2,771172000	3,287700000	2,353519000
C	-2,004291000	3,609483000	1,223714000
C	-0,391740000	2,892232000	-0,591441000
C	1,107470000	1,923205000	-2,156147000
C	1,272815000	3,139241000	-2,827022000
C	0,575364000	4,269927000	-2,352719000
C	-0,256409000	4,143047000	-1,232374000
H	-1,974770000	-0,033001000	2,620000000
H	-3,346030000	1,706213000	3,723958000
H	-3,373003000	4,049248000	2,843327000
H	-2,019073000	4,628181000	0,844109000
H	1,624122000	1,026662000	-2,475498000
H	1,929958000	3,196773000	-3,688062000
H	0,682936000	5,230800000	-2,847387000
H	-0,794749000	5,004513000	-0,854132000
Ir	0,001026000	-0,001352000	0,029597000
C	-2,310450000	-1,780068000	-0,603811000
C	-2,200322000	-0,001457000	-2,172063000

C	-3,462388000	-2,280802000	-1,248555000
C	-1,664211000	-2,363197000	0,580720000
C	-3,334725000	-0,460875000	-2,848875000
H	-1,673178000	0,889132000	-2,490893000
C	-3,976932000	-1,623601000	-2,373966000
H	-3,949635000	-3,171450000	-0,868984000
C	-2,139197000	-3,538504000	1,209561000
C	-0,515354000	-1,658339000	1,073731000
H	-3,703628000	0,078555000	-3,714590000
H	-4,863098000	-2,005813000	-2,872145000
C	-1,485407000	-4,043529000	2,343436000
H	-3,011530000	-4,060013000	0,823221000
C	0,122607000	-2,200582000	2,218101000
C	-0,349900000	-3,367621000	2,846064000
H	-1,848471000	-4,945505000	2,829939000
H	0,995091000	-1,698516000	2,627077000
H	0,162293000	-3,753860000	3,725696000
C	2,703482000	-1,104565000	-0,594029000
C	1,117209000	-1,911074000	-2,164396000
C	3,720729000	-1,840616000	-1,239252000
C	2,8777771000	-0,255785000	0,593161000
C	2,089398000	-2,656362000	-2,839383000
H	0,083014000	-1,909337000	-2,485144000
C	3,417224000	-2,617850000	-2,364683000
H	4,735117000	-1,804137000	-0,859470000
C	1,689342000	0,382913000	1,082151000
C	4,129721000	-0,080388000	1,229127000
H	1,812445000	-3,249066000	-3,704571000
H	4,197297000	-3,185857000	-2,863059000
C	1,833948000	1,206325000	2,227586000
C	4,234044000	0,737513000	2,364139000
H	5,018978000	-0,576799000	0,847632000
C	3,077856000	1,381883000	2,861271000
H	0,960338000	1,709410000	2,633154000
H	5,193874000	0,873648000	2,856344000
H	3,151239000	2,018309000	3,741535000
N	0,296972000	1,799591000	-1,073616000
N	-1,699285000	-0,641762000	-1,084458000
N	1,413310000	-1,153335000	-1,077028000

Ir(ppy)₃ T₁

C	-2,723901000	0,950687000	0,605201000
C	-1,741473000	0,033299000	1,098608000
C	-2,091940000	-0,752090000	2,221668000
C	-3,348203000	-0,622876000	2,843515000
C	-4,300702000	0,296534000	2,349043000
C	-3,987293000	1,079955000	1,228289000
C	-2,342176000	1,732377000	-0,581393000

C	-0,601895000	2,125724000	-2,153587000
C	-1,361683000	3,086666000	-2,827048000
C	-2,658915000	3,372996000	-2,351502000
C	-3,147953000	2,694438000	-1,227724000
H	-1,372329000	-1,460267000	2,623698000
H	-3,587336000	-1,232878000	3,712531000
H	-5,269101000	0,395994000	2,832745000
H	-4,722386000	1,784265000	0,847398000
H	0,401322000	1,865721000	-2,467201000
H	-0,948334000	3,595538000	-3,690814000
H	-3,274786000	4,115668000	-2,850066000
H	-4,141633000	2,907606000	-0,851096000
Ir	0,011369000	0,002760000	0,058361000
C	-0,332479000	-2,900475000	-0,589706000
C	-1,642473000	-1,593693000	-2,076486000
C	-0,786423000	-4,080077000	-1,217259000
C	0,586153000	-2,836098000	0,556098000
C	-2,122052000	-2,732362000	-2,731522000
H	-1,949361000	-0,598954000	-2,374027000
C	-1,681352000	-3,998086000	-2,291919000
H	-0,443834000	-5,045823000	-0,864972000
C	1,150025000	-3,988343000	1,150606000
C	0,892491000	-1,524734000	1,045382000
H	-2,817924000	-2,628563000	-3,556797000
H	-2,033838000	-4,902499000	-2,778768000
C	2,025895000	-3,860768000	2,239068000
H	0,912054000	-4,978936000	0,772058000
C	1,787241000	-1,427180000	2,138555000
C	2,343336000	-2,574547000	2,731433000
H	2,458071000	-4,745471000	2,699537000
H	2,036203000	-0,447900000	2,536462000
H	3,022728000	-2,471490000	3,575051000
C	2,640028000	1,208803000	-0,623838000
C	2,098196000	-0,548044000	-2,188575000
C	3,868805000	1,433938000	-1,330827000
C	2,206246000	1,870311000	0,555251000
C	3,290253000	-0,358947000	-2,883928000
H	1,392551000	-1,314280000	-2,492238000
C	4,199524000	0,677686000	-2,440960000
H	4,540158000	2,211958000	-0,979461000
C	0,889411000	1,468308000	1,090941000
C	2,947967000	2,903580000	1,226012000
H	3,523095000	-0,984526000	-3,739361000
H	5,129654000	0,851522000	-2,974574000
C	0,391138000	2,149834000	2,223187000
C	2,416020000	3,527986000	2,351553000
H	3,925763000	3,201421000	0,857132000
C	1,131050000	3,163062000	2,863778000

H	-0,578826000	1,867946000	2,623498000
H	2,986299000	4,308581000	2,852161000
H	0,737193000	3,662412000	3,745582000
N	-1,080768000	1,468412000	-1,067394000
N	-0,767314000	-1,676338000	-1,043094000
N	1,739800000	0,202678000	-1,112904000

118d S₀

C	-0,372259000	1,994182000	-0,617433000
C	-1,099967000	-1,027688000	0,786626000
C	0,359139000	1,725656000	-1,661948000
H	-0,018944000	1,882285000	-2,669188000
H	1,369016000	1,340144000	-1,561804000
C	1,079004000	-0,437869000	1,941909000
H	1,520221000	-0,171543000	2,899389000
C	-0,238288000	-0,680699000	1,956042000
H	-0,763931000	-0,618584000	2,904310000
C	-1,111802000	2,243003000	0,426035000
H	-1,089130000	3,231254000	0,881159000
C	2,021253000	-0,384841000	0,812364000
C	1,952886000	-1,230429000	-0,306208000
C	3,062152000	0,557331000	0,875184000
C	2,884567000	-1,117396000	-1,335109000
H	1,181117000	-1,984364000	-0,360323000
C	3,981418000	0,679589000	-0,161596000
H	3,136168000	1,206101000	1,741459000
C	3,895016000	-0,158708000	-1,273728000
H	2,820538000	-1,783623000	-2,188199000
H	4,767495000	1,423745000	-0,099831000
H	4,615342000	-0,072055000	-2,079267000
C	-2,038598000	1,252473000	1,091328000
H	-3,054893000	1,643251000	1,077949000
H	-1,753946000	1,130628000	2,135037000
N	-2,065085000	-0,069759000	0,444374000
C	-3,022175000	-0,226297000	-0,588571000
O	-3,724934000	0,725273000	-0,880883000
C	-3,174823000	-1,549351000	-1,283550000
H	-2,289971000	-1,772326000	-1,881410000
H	-3,294593000	-2,367121000	-0,572808000
H	-4,049398000	-1,474832000	-1,928905000
O	-0,988146000	-2,095070000	0,208851000

118p S₀

C	-0,693800000	2,078053000	-0,064626000
C	-2,216865000	-1,158732000	0,711586000
C	0,023296000	2,001238000	-1,149735000
H	-0,271416000	2,524729000	-2,055880000
H	0,939914000	1,422239000	-1,185191000

C	0,030214000	-1,162427000	1,877327000
H	0,538607000	-1,204611000	2,836383000
C	-1,305254000	-1,207764000	1,900211000
H	-1,811951000	-1,324382000	2,853753000
C	-1,433711000	2,145774000	1,005143000
H	-1,260336000	2,935735000	1,733119000
C	0,924963000	-1,029639000	0,715864000
C	0,637707000	-1,568827000	-0,548697000
C	2,145464000	-0,369236000	0,897238000
C	1,533112000	-1,434407000	-1,606727000
H	-0,277377000	-2,123120000	-0,700880000
C	3,016811000	-0,238226000	-0,175911000
H	2,408232000	0,045046000	1,860652000
C	2,736338000	-0,760570000	-1,435696000
H	1,293942000	-1,865557000	-2,570974000
H	3,441656000	-0,646694000	-2,246158000
C	-2,577076000	1,215098000	1,330583000
H	-3,511963000	1,776302000	1,326523000
H	-2,449585000	0,812365000	2,333635000
N	-2,730480000	0,096189000	0,385784000
C	-3,429027000	0,387719000	-0,813970000
O	-3,970374000	1,471962000	-0,923372000
C	-3,442032000	-0,617166000	-1,930233000
H	-2,451047000	-1,033921000	-2,109171000
H	-4,105226000	-1,448695000	-1,687536000
H	-3,805399000	-0,106186000	-2,821096000
O	-2,506583000	-2,178995000	0,110861000
N	4,285352000	0,478233000	0,029601000
O	5,027804000	0,627804000	-0,936445000
O	4,541279000	0,895537000	1,155331000

118y S₀

C	1,436106000	1,557783000	-1,548921000
C	1,772371000	-0,897728000	0,547260000
C	0,655332000	2,371295000	-0,894875000
H	1,021043000	3,321700000	-0,514444000
H	-0,386474000	2,126797000	-0,708192000
C	-0,286526000	-2,005966000	-0,475052000
H	-0,561551000	-2,850939000	-1,102146000
C	1,041264000	-1,895385000	-0,263290000
H	1,672364000	-2,633387000	-0,747149000
C	2,223289000	0,731867000	-2,178793000
H	2,317315000	0,793188000	-3,261292000
C	-1,440363000	-1,184804000	-0,117119000
C	-1,446216000	-0,118646000	0,807306000
C	-2,651247000	-1,477103000	-0,768104000
C	-2,593961000	0,614886000	1,043014000
H	-0,549079000	0,120724000	1,356264000

C	-3,812572000	-0,745212000	-0,543849000
H	-2,682069000	-2,295531000	-1,479448000
C	-3,786645000	0,314850000	0,367667000
H	-2,591373000	1,428590000	1,758894000
H	-4,717840000	-1,004759000	-1,075003000
C	3,045052000	-0,352735000	-1,520667000
H	4,095843000	-0,212482000	-1,768484000
H	2,744904000	-1,322744000	-1,915128000
N	2,934939000	-0,370935000	-0,054326000
C	3,920025000	0,346852000	0,653476000
O	4,738950000	1,004787000	0,032861000
C	3,989242000	0,235496000	2,152644000
H	3,274209000	0,921739000	2,609469000
H	3,754494000	-0,766373000	2,509532000
H	4,998722000	0,520121000	2,449366000
O	1,432879000	-0,574873000	1,674476000
O	-4,854276000	1,094736000	0,668564000
C	-6,099708000	0,825822000	0,017239000
H	-6,010818000	0,947630000	-1,066089000
H	-6,455409000	-0,181984000	0,249843000
H	-6,801939000	1,559424000	0,409458000

116d T₁

C	1,613849000	2,022545000	1,173025000
C	1,162216000	-0,846562000	-0,071257000
C	1,449765000	1,735143000	2,433473000
H	2,279630000	1,762017000	3,134781000
H	0,474088000	1,457351000	2,824434000
C	-1,264141000	-0,843616000	0,180714000
H	-1,111370000	-1,677179000	0,860168000
C	-0,174495000	-0,299304000	-0,388071000
H	-0,266610000	0,534605000	-1,065453000
C	1,769125000	2,263464000	-0,098819000
H	1,654930000	3,276510000	-0,479088000
C	-2,651458000	-0,430858000	-0,009544000
C	-3,026672000	0,661944000	-0,812280000
C	-3,660176000	-1,157845000	0,644811000
C	-4,363959000	1,007147000	-0,954963000
H	-2,270263000	1,245596000	-1,322719000
C	-5,000586000	-0,811742000	0,499855000
H	-3,381791000	-2,000326000	1,268721000
C	-5,356688000	0,271809000	-0,300919000
H	-4,637535000	1,852715000	-1,575741000
H	-5,764917000	-1,385499000	1,011256000
H	-6,399309000	0,545426000	-0,415498000
C	2,106856000	1,215334000	-1,132963000
H	3,047096000	1,478405000	-1,612465000
H	1,348351000	1,197890000	-1,917053000

N	2,273671000	-0,137983000	-0,578832000
C	3,607460000	-0,584942000	-0,440745000
O	4,521489000	0,195029000	-0,654927000
C	3,891990000	-2,020956000	-0,094478000
H	3,741187000	-2,188472000	0,972884000
H	3,237847000	-2,711712000	-0,624729000
H	4,935434000	-2,208679000	-0,347404000
O	1,300888000	-1,857795000	0,601513000

116p T₁

C	2,546487000	1,493450000	1,767004000
C	2,053377000	-0,755502000	-0,359326000
C	2,207774000	0,841472000	2,843127000
H	2,942358000	0,563927000	3,594365000
H	1,175260000	0,552879000	3,024054000
C	-0,371516000	-0,516978000	-0,244326000
H	-0,368382000	-1,501452000	0,213441000
C	0,808820000	0,013711000	-0,597956000
H	0,863370000	0,993335000	-1,045323000
C	2,871960000	2,106559000	0,663301000
H	2,868824000	3,193875000	0,622976000
C	-1,685351000	0,105418000	-0,398967000
C	-1,876296000	1,381989000	-0,959696000
C	-2,808102000	-0,606191000	0,040396000
C	-3,147952000	1,928256000	-1,079405000
H	-1,024414000	1,954943000	-1,303782000
C	-4,069283000	-0,038268000	-0,089167000
H	-2,697475000	-1,589293000	0,476764000
C	-4,266248000	1,221460000	-0,644116000
H	-3,274645000	2,912388000	-1,513081000
H	-5,261588000	1,633297000	-0,729699000
C	3,273441000	1,411725000	-0,616536000
H	4,287664000	1,705059000	-0,878099000
H	2,632348000	1,731487000	-1,439509000
N	3,266118000	-0,057808000	-0,526996000
C	4,534772000	-0,680631000	-0,454234000
O	5,531252000	0,012567000	-0,335624000
C	4,648534000	-2,174496000	-0,586569000
H	4,384334000	-2,657480000	0,355301000
H	3,984825000	-2,574090000	-1,352124000
H	5,688509000	-2,394640000	-0,827057000
O	2,024355000	-1,930505000	-0,027529000
N	-5,238122000	-0,799410000	0,380095000
O	-6,349065000	-0,297035000	0,240334000
O	-5,046477000	-1,899471000	0,888934000

116y T₁

C	2,446764000	2,013335000	1,228292000
---	-------------	-------------	-------------

C	1,980022000	-0,821067000	-0,039198000
C	2,310626000	1,707103000	2,487666000
H	3,153690000	1,733066000	3,173083000
H	1,346103000	1,412143000	2,893480000
C	-0,442716000	-0,833420000	0,235790000
H	-0,269349000	-1,609919000	0,975770000
C	0,638939000	-0,316280000	-0,379451000
H	0,532996000	0,464862000	-1,116118000
C	2,572031000	2,275708000	-0,042555000
H	2,437151000	3,293597000	-0,402900000
C	-1,832827000	-0,464989000	0,029087000
C	-2,247313000	0,537006000	-0,874108000
C	-2,825545000	-1,132448000	0,761668000
C	-3,583291000	0,844522000	-1,032758000
H	-1,513564000	1,081904000	-1,455692000
C	-4,176634000	-0,834361000	0,612922000
H	-2,531197000	-1,904964000	1,463862000
C	-4,562516000	0,159775000	-0,291673000
H	-3,899944000	1,614516000	-1,726182000
H	-4,909489000	-1,373122000	1,197132000
C	2,902223000	1,251428000	-1,102599000
H	3,836331000	1,528324000	-1,586646000
H	2,133973000	1,251596000	-1,877441000
N	3,079654000	-0,113145000	-0,582026000
C	4,408430000	-0,578452000	-0,505133000
O	5,328374000	0,192553000	-0,731157000
C	4,681501000	-2,030487000	-0,216949000
H	4,622940000	-2,217131000	0,856313000
H	3,966188000	-2,693386000	-0,701474000
H	5,693823000	-2,238758000	-0,563675000
O	2,147892000	-1,797784000	0,678433000
O	-5,844265000	0,532245000	-0,521451000
C	-6,888770000	-0,129974000	0,199991000
H	-6,900018000	-1,201082000	-0,020651000
H	-6,782050000	0,026855000	1,277097000
H	-7,816734000	0,322997000	-0,144325000

116d TS1 T₁

C	0,488069000	1,771529000	1,081455000
C	1,410464000	-0,680310000	0,203972000
C	-0,524306000	1,624664000	1,940381000
H	-0,358158000	1,227182000	2,937219000
H	-1,547547000	1,823527000	1,641316000
C	-1,087766000	-0,791143000	0,398305000
H	-0,934791000	-1,531424000	1,173613000
C	0,107772000	-0,188130000	-0,170222000
H	0,022981000	0,430596000	-1,052146000
C	1,531223000	2,223064000	0,436198000

H	1,877272000	3,230729000	0,660768000
C	-2,403171000	-0,509566000	-0,009608000
C	-2,725897000	0,453826000	-1,014005000
C	-3,492252000	-1,197855000	0,609450000
C	-4,042033000	0,699851000	-1,364467000
H	-1,935407000	1,005806000	-1,506343000
C	-4,799885000	-0,941148000	0,248806000
H	-3,270988000	-1,932870000	1,375707000
C	-5,090670000	0,010219000	-0,742127000
H	-4,262402000	1,436275000	-2,129402000
H	-5,607480000	-1,477977000	0,733961000
H	-6,117985000	0,209262000	-1,023283000
C	2,298509000	1,482472000	-0,634545000
H	3,283816000	1,923223000	-0,750365000
H	1,784387000	1,582064000	-1,597091000
N	2,505891000	0,060094000	-0,320736000
C	3,794674000	-0,453991000	-0,474714000
O	4,719262000	0,286116000	-0,788551000
C	4,018866000	-1,934606000	-0,305577000
H	4,101161000	-2,181702000	0,754060000
H	3,204503000	-2,530006000	-0,716593000
H	4,956341000	-2,178121000	-0,805069000
O	1,575922000	-1,644926000	0,954675000

116d TS1 S₀

C	0,148261000	1,621221000	0,789200000
C	1,474789000	-0,694553000	0,196041000
C	-1,034665000	2,014444000	1,292170000
H	-1,257920000	3,073331000	1,374719000
H	-1,798949000	1,316735000	1,603118000
C	-0,977767000	-0,842127000	0,348776000
H	-0,796467000	-1,625369000	1,075788000
C	0,122940000	-0,081362000	-0,073895000
H	0,056946000	0,383006000	-1,055055000
C	1,419728000	2,061376000	0,653590000
H	1,881555000	2,628773000	1,455536000
C	-2,329640000	-0,585391000	-0,019660000
C	-2,693391000	0,468960000	-0,893842000
C	-3,367170000	-1,371861000	0,543205000
C	-4,030321000	0,715932000	-1,186069000
H	-1,927886000	1,078198000	-1,355195000
C	-4,693951000	-1,120929000	0,242591000
H	-3,102559000	-2,176267000	1,220866000
C	-5,033327000	-0,072317000	-0,623224000
H	-4,291410000	1,526247000	-1,857212000
H	-5,473217000	-1,733975000	0,680882000
H	-6,073686000	0,123242000	-0,856267000
C	2,304725000	1,540320000	-0,438479000

H	3,272816000	2,029009000	-0,429079000
H	1,868570000	1,676629000	-1,432010000
N	2,556738000	0,087604000	-0,221758000
C	3,874958000	-0,375694000	-0,383501000
O	4,755722000	0,417768000	-0,675233000
C	4,167795000	-1,844045000	-0,236596000
H	4,116854000	-2,137607000	0,812975000
H	3,448845000	-2,459519000	-0,777411000
H	5,174484000	-2,013407000	-0,616927000
O	1,605161000	-1,781031000	0,730952000

116p TS1 T₁

C	-1,563359000	-1,583562000	1,432543000
C	-2,241400000	0,721506000	0,005123000
C	-0,462442000	-1,375052000	2,158060000
H	-0,472640000	-0,698663000	3,007556000
H	0,484736000	-1,826602000	1,883148000
C	0,254466000	0,519978000	0,096060000
H	0,247558000	1,419621000	0,698119000
C	-1,039340000	-0,024190000	-0,281989000
H	-1,088325000	-0,846444000	-0,980796000
C	-2,709214000	-2,002407000	0,967469000
H	-3,184984000	-2,844674000	1,467047000
C	1,494845000	-0,014627000	-0,292450000
C	1,640048000	-1,190853000	-1,091277000
C	2,686498000	0,634619000	0,138309000
C	2,892359000	-1,676144000	-1,429412000
H	0,760480000	-1,716899000	-1,438430000
C	3,913206000	0,119918000	-0,218103000
H	2,624993000	1,527886000	0,744394000
C	4,056026000	-1,034420000	-1,002007000
H	2,974565000	-2,569935000	-2,036176000
H	5,036496000	-1,405626000	-1,260725000
C	-3,440239000	-1,438840000	-0,230994000
H	-4,477370000	-1,757579000	-0,208201000
H	-3,001104000	-1,829036000	-1,155459000
N	-3,453125000	0,032461000	-0,263527000
C	-4,686148000	0,663742000	-0,459041000
O	-5,712144000	-0,001053000	-0,519461000
C	-4,722855000	2,157467000	-0,650592000
H	-4,673280000	2,659851000	0,316783000
H	-3,889233000	2,521737000	-1,249863000
H	-5,670402000	2,397739000	-1,132278000
O	-2,225585000	1,855889000	0,486771000
N	5,126009000	0,813483000	0,247112000
O	4,996368000	1,824627000	0,931064000
O	6,214310000	0,343562000	-0,072175000

116p TS1 S₀

C	1,249887000	1,630743000	0,968856000
C	2,278117000	-0,746483000	0,062686000
C	0,107018000	2,111292000	1,487644000
H	0,023444000	3,168647000	1,717496000
H	-0,755966000	1,488940000	1,677129000
C	-0,177460000	-0,553506000	0,105252000
H	-0,158441000	-1,462286000	0,694674000
C	1,039917000	0,091631000	-0,151477000
H	1,092843000	0,708379000	-1,045572000
C	2,574484000	1,893725000	0,940888000
H	3,065580000	2,270934000	1,832602000
C	-1,450844000	-0,026473000	-0,259818000
C	-1,604061000	1,208135000	-0,939719000
C	-2,619473000	-0,724545000	0,119987000
C	-2,868270000	1,717258000	-1,223579000
H	-0,731589000	1,757218000	-1,265259000
C	-3,857696000	-0,193030000	-0,181511000
H	-2,541927000	-1,664993000	0,647855000
C	-4,013638000	1,026948000	-0,848282000
H	-2,962518000	2,661621000	-1,745428000
H	-5,000615000	1,409152000	-1,065055000
C	3,437628000	1,414483000	-0,187960000
H	4,460344000	1,756452000	-0,074289000
H	3,074547000	1,752316000	-1,162077000
N	3,479253000	-0,073623000	-0,179024000
C	4,736323000	-0,690023000	-0,337382000
O	5,730111000	0,007019000	-0,459496000
C	4,823109000	-2,190238000	-0,393467000
H	4,640447000	-2,618443000	0,593219000
H	4,081339000	-2,615074000	-1,070024000
H	5,829051000	-2,444748000	-0,724990000
O	2,220889000	-1,911673000	0,410596000
N	-5,061527000	-0,937744000	0,222904000
O	-4,916395000	-2,028209000	0,766890000
O	-6,155963000	-0,430643000	-0,004260000

116y TS1 T₁

C	1,295455000	1,679820000	1,165352000
C	2,204606000	-0,692936000	0,180081000
C	0,386567000	1,515348000	2,131469000
H	0,689425000	1,264419000	3,143946000
H	-0,675493000	1,533911000	1,914938000
C	-0,284293000	-0,869775000	0,420856000
H	-0,102541000	-1,687047000	1,107481000
C	0,881381000	-0,206298000	-0,130025000
H	0,763042000	0,439870000	-0,988578000
C	2,262466000	2,202006000	0,451133000

H	2,515280000	3,249318000	0,609921000
C	-1,610067000	-0,537845000	0,107364000
C	-1,972707000	0,546681000	-0,755726000
C	-2,686495000	-1,284716000	0,677511000
C	-3,290124000	0,843613000	-1,016870000
H	-1,201256000	1,154915000	-1,210110000
C	-4,008409000	-0,987337000	0,414923000
H	-2,448957000	-2,111674000	1,337643000
C	-4,326997000	0,084856000	-0,439538000
H	-3,554324000	1,667281000	-1,670059000
H	-4,788689000	-1,582498000	0,869447000
C	3,040374000	1,502519000	-0,634791000
H	4,018398000	1,963780000	-0,738100000
H	2,527464000	1,624831000	-1,596736000
N	3,272294000	0,075941000	-0,363939000
C	4,555807000	-0,420129000	-0,591422000
O	5,457533000	0,337556000	-0,931755000
C	4,804500000	-1,901540000	-0,467910000
H	4,929108000	-2,175003000	0,580979000
H	3,982207000	-2,496729000	-0,863373000
H	5,725132000	-2,120240000	-1,008582000
O	2,411300000	-1,678648000	0,892253000
O	-5,588028000	0,459709000	-0,762846000
C	-6,685992000	-0,281467000	-0,219241000
H	-6,652307000	-1,325332000	-0,543184000
H	-6,691824000	-0,230345000	0,873095000
H	-7,583604000	0,193224000	-0,611366000

116y TS1 S₀

C	0,981234000	1,623134000	0,844819000
C	2,246554000	-0,701094000	0,201522000
C	-0,174862000	2,030395000	1,401211000
H	-0,382768000	3,091703000	1,490883000
H	-0,929977000	1,341461000	1,751618000
C	-0,201006000	-0,812394000	0,437868000
H	-0,007584000	-1,605213000	1,151510000
C	0,898859000	-0,064166000	-0,015103000
H	0,805955000	0,401480000	-0,993568000
C	2,248877000	2,056423000	0,653224000
H	2,746269000	2,626843000	1,431092000
C	-1,553422000	-0,531921000	0,117950000
C	-1,936989000	0,530617000	-0,744872000
C	-2,589863000	-1,297368000	0,707423000
C	-3,268110000	0,796075000	-0,999899000
H	-1,181103000	1,132364000	-1,230918000
C	-3,923472000	-1,038642000	0,454798000
H	-2,323009000	-2,107289000	1,377485000
C	-4,273074000	0,018257000	-0,405794000

H	-3,558041000	1,603650000	-1,661438000
H	-4,684470000	-1,647259000	0,923010000
C	3,085823000	1,521097000	-0,469080000
H	4,062261000	1,992628000	-0,492922000
H	2,620794000	1,664393000	-1,448677000
N	3,322552000	0,061786000	-0,265941000
C	4,621852000	-0,424650000	-0,487396000
O	5,503171000	0,351519000	-0,823084000
C	4,895953000	-1,897987000	-0,349445000
H	4,895725000	-2,186175000	0,702898000
H	4,138561000	-2,502959000	-0,847923000
H	5,878035000	-2,087044000	-0,781454000
O	2,382921000	-1,785726000	0,740412000
O	-5,544609000	0,352760000	-0,719164000
C	-6,618812000	-0,422603000	-0,172770000
H	-6,549468000	-1,466009000	-0,492002000
H	-6,627842000	-0,365427000	0,919010000
H	-7,530312000	0,020897000	-0,569058000

116d intermediate T₁

C	0,327200000	1,547625000	0,744769000
C	1,400326000	-0,649952000	0,174994000
C	-0,570804000	2,083656000	1,642993000
H	-0,386041000	3,060405000	2,075698000
H	-1,468640000	1,557464000	1,937087000
C	-1,064746000	-0,600477000	0,578650000
H	-0,884861000	-1,325407000	1,362515000
C	0,108853000	0,175194000	0,083970000
H	-0,012462000	0,380180000	-0,989669000
C	1,495362000	2,179101000	0,339965000
H	1,749641000	3,175315000	0,681133000
C	-2,384404000	-0,441925000	0,107783000
C	-2,747990000	0,501913000	-0,895217000
C	-3,426465000	-1,247319000	0,653663000
C	-4,061587000	0,619300000	-1,319694000
H	-1,991957000	1,145796000	-1,327428000
C	-4,734469000	-1,119924000	0,220829000
H	-3,174607000	-1,971637000	1,420870000
C	-5,065844000	-0,186802000	-0,770431000
H	-4,313129000	1,346486000	-2,083966000
H	-5,506958000	-1,747145000	0,652032000
H	-6,090914000	-0,088299000	-1,107945000
C	2,413957000	1,473476000	-0,597314000
H	3,411173000	1,900824000	-0,576333000
H	2,055981000	1,540801000	-1,635051000
N	2,544446000	0,037906000	-0,236173000
C	3,824319000	-0,536774000	-0,396801000
O	4,722323000	0,146358000	-0,860837000

C	4,059027000	-1,965954000	0,002932000
H	3,818145000	-2,126184000	1,054250000
H	3,426934000	-2,642284000	-0,574214000
H	5,109728000	-2,185113000	-0,183026000
O	1,403982000	-1,805529000	0,550925000

116d intermediate S₀

C	0,264488000	1,487503000	0,725526000
C	1,426997000	-0,665280000	0,129958000
C	-0,695363000	1,988074000	1,581929000
H	-0,552924000	2,960384000	2,040103000
H	-1,598180000	1,443169000	1,817585000
C	-1,044767000	-0,702109000	0,476759000
H	-0,840422000	-1,513177000	1,163645000
C	0,113145000	0,123878000	0,029000000
H	0,009874000	0,349822000	-1,043820000
C	1,437228000	2,153765000	0,404527000
H	1,663774000	3,129619000	0,816823000
C	-2,376189000	-0,490693000	0,064306000
C	-2,756663000	0,551062000	-0,829430000
C	-3,411402000	-1,334712000	0,562549000
C	-4,082246000	0,726357000	-1,194869000
H	-2,003721000	1,219608000	-1,227926000
C	-4,730446000	-1,148628000	0,189852000
H	-3,145450000	-2,134346000	1,245561000
C	-5,079551000	-0,116789000	-0,692230000
H	-4,347439000	1,527499000	-1,876040000
H	-5,498321000	-1,805776000	0,583014000
H	-6,113739000	0,027283000	-0,982319000
C	2,412267000	1,512312000	-0,521778000
H	3,396136000	1,962267000	-0,438654000
H	2,098086000	1,615804000	-1,570209000
N	2,564482000	0,066101000	-0,216096000
C	3,861930000	-0,471813000	-0,363498000
O	4,753557000	0,249265000	-0,779716000
C	4,123423000	-1,907952000	-0,007456000
H	3,856356000	-2,112089000	1,029840000
H	3,527380000	-2,579758000	-0,626530000
H	5,184694000	-2,092815000	-0,169077000
O	1,450871000	-1,835521000	0,457191000

116p intermediate T₁

C	1,433089000	1,522566000	0,953167000
C	2,213342000	-0,686292000	0,041860000
C	0,568923000	2,026425000	1,901714000
H	0,865622000	2,875541000	2,506777000
H	-0,410353000	1,599623000	2,070614000
C	-0,235062000	-0,327514000	0,364791000

H	-0,213347000	-1,192275000	1,015464000
C	1,063760000	0,331536000	0,051887000
H	1,038246000	0,730769000	-0,972455000
C	2,702371000	2,027584000	0,706166000
H	3,077051000	2,899697000	1,228033000
C	-1,486226000	0,115568000	-0,111097000
C	-1,650028000	1,255529000	-0,949542000
C	-2,658635000	-0,593485000	0,263804000
C	-2,903452000	1,652395000	-1,387202000
H	-0,781498000	1,828462000	-1,247989000
C	-3,890941000	-0,167551000	-0,191217000
H	-2,583673000	-1,463042000	0,901778000
C	-4,050402000	0,948748000	-1,017505000
H	-2,998910000	2,523501000	-2,024104000
H	-5,032134000	1,250053000	-1,351982000
C	3,563417000	1,357373000	-0,308381000
H	4,608461000	1,620399000	-0,181587000
H	3,278880000	1,649320000	-1,329853000
N	3,466094000	-0,121561000	-0,197403000
C	4,659960000	-0,849398000	-0,403355000
O	5,674183000	-0,242485000	-0,703208000
C	4,659827000	-2,343941000	-0,250957000
H	4,327833000	-2,638916000	0,744948000
H	3,978022000	-2,809895000	-0,963693000
H	5,678362000	-2,687218000	-0,427652000
O	2,021816000	-1,875130000	0,204876000
N	-5,088872000	-0,924548000	0,212540000
O	-6,179845000	-0,538632000	-0,196693000
O	-4,942751000	-1,903819000	0,937641000

116p intermediate S₀

C	1,385454000	1,507192000	0,886514000
C	2,232979000	-0,696634000	0,002896000
C	0,477702000	2,020437000	1,790388000
H	0,745954000	2,882428000	2,390648000
H	-0,504419000	1,592081000	1,930922000
C	-0,226218000	-0,388325000	0,276650000
H	-0,186347000	-1,320326000	0,824793000
C	1,063441000	0,299605000	-0,010652000
H	1,048324000	0,692090000	-1,039377000
C	2,658043000	2,021325000	0,688747000
H	3,013346000	2,880346000	1,244821000
C	-1,487138000	0,098165000	-0,124883000
C	-1,665904000	1,315763000	-0,842353000
C	-2,652335000	-0,643130000	0,206884000
C	-2,929111000	1,756464000	-1,206414000
H	-0,802830000	1,912620000	-1,107111000
C	-3,893362000	-0,172781000	-0,173195000

H	-2,564483000	-1,571975000	0,753091000
C	-4,068389000	1,021151000	-0,880198000
H	-3,037196000	2,686643000	-1,751072000
H	-5,057153000	1,354614000	-1,158858000
C	3,559899000	1,368837000	-0,302141000
H	4,596109000	1,648622000	-0,143753000
H	3,301063000	1,656462000	-1,331039000
N	3,482835000	-0,111339000	-0,193326000
C	4,695480000	-0,819477000	-0,355168000
O	5,705675000	-0,197657000	-0,637269000
C	4,720896000	-2,310362000	-0,172401000
H	4,344298000	-2,594932000	0,810523000
H	4,087572000	-2,804698000	-0,910342000
H	5,754474000	-2,633143000	-0,290950000
O	2,056306000	-1,890788000	0,143415000
N	-5,083851000	-0,965007000	0,180882000
O	-6,181019000	-0,548933000	-0,179416000
O	-4,925990000	-2,002097000	0,817867000

116y intermediate T₁

C	1,177758000	1,535525000	0,793599000
C	2,179064000	-0,673892000	0,153938000
C	0,345472000	2,074330000	1,751295000
H	0,571487000	3,043194000	2,182302000
H	-0,540163000	1,556947000	2,093975000
C	-0,266860000	-0,586377000	0,671683000
H	-0,064136000	-1,345841000	1,416054000
C	0,898803000	0,172763000	0,134022000
H	0,734848000	0,391500000	-0,931874000
C	2,328847000	2,154057000	0,324044000
H	2,622032000	3,141872000	0,658388000
C	-1,603112000	-0,369278000	0,284445000
C	-1,997204000	0,623874000	-0,662043000
C	-2,646407000	-1,153485000	0,851609000
C	-3,319426000	0,802158000	-1,008769000
H	-1,249232000	1,261395000	-1,116813000
C	-3,975793000	-0,976342000	0,504910000
H	-2,386584000	-1,917025000	1,576916000
C	-4,326005000	0,006688000	-0,433088000
H	-3,606178000	1,561097000	-1,727727000
H	-4,731431000	-1,600615000	0,962263000
C	3,175746000	1,436103000	-0,669886000
H	4,177006000	1,851070000	-0,718471000
H	2,748603000	1,501542000	-1,681158000
N	3,312005000	0,000564000	-0,310058000
C	4,580974000	-0,583191000	-0,512153000
O	5,467317000	0,089478000	-1,013029000
C	4,821014000	-2,010855000	-0,108994000

H	4,610574000	-2,162766000	0,950072000
H	4,169064000	-2,688305000	-0,662144000
H	5,864746000	-2,236414000	-0,324221000
O	2,185231000	-1,832035000	0,521750000
O	-5,596766000	0,263889000	-0,842741000
C	-6,659739000	-0,520450000	-0,295603000
H	-6,533053000	-1,579830000	-0,537835000
H	-6,725446000	-0,394182000	0,789150000
H	-7,571219000	-0,148016000	-0,760366000

116y_intermediate S₀

C	1,118909000	1,498045000	0,773940000
C	2,199116000	-0,680211000	0,125451000
C	0,218011000	2,018102000	1,681193000
H	0,402195000	2,988551000	2,128407000
H	-0,680001000	1,488627000	1,965705000
C	-0,255611000	-0,662669000	0,591793000
H	-0,039058000	-1,483646000	1,262776000
C	0,899422000	0,136763000	0,090668000
H	0,751193000	0,366514000	-0,976252000
C	2,284796000	2,139440000	0,383999000
H	2,558297000	3,109723000	0,780725000
C	-1,596169000	-0,416159000	0,240141000
C	-1,997025000	0,642376000	-0,629519000
C	-2,635655000	-1,232755000	0,767273000
C	-3,323744000	0,852596000	-0,941621000
H	-1,250888000	1,301026000	-1,055980000
C	-3,968351000	-1,023705000	0,455335000
H	-2,369718000	-2,046498000	1,433350000
C	-4,326062000	0,025564000	-0,406169000
H	-3,615963000	1,659926000	-1,603386000
H	-4,721312000	-1,674054000	0,879518000
C	3,187552000	1,472259000	-0,596643000
H	4,182660000	1,904251000	-0,582331000
H	2,807699000	1,569597000	-1,623594000
N	3,332277000	0,026610000	-0,284079000
C	4,613614000	-0,532994000	-0,477780000
O	5,499790000	0,168404000	-0,937817000
C	4,867323000	-1,969246000	-0,115608000
H	4,635405000	-2,159073000	0,932758000
H	4,239275000	-2,638204000	-0,705493000
H	5,919162000	-2,171489000	-0,313973000
O	2,217657000	-1,849268000	0,457271000
O	-5,601001000	0,317394000	-0,776578000
C	-6,660612000	-0,501591000	-0,275233000
H	-6,541406000	-1,540319000	-0,597246000
H	-6,712050000	-0,455969000	0,816587000
H	-7,576081000	-0,092361000	-0,699357000

116d TS2 T₁

C	-0,577562000	1,760470000	0,531091000
C	-1,283144000	-0,386708000	-0,574784000
C	0,714600000	2,375369000	0,569841000
H	0,898812000	3,345954000	0,114800000
H	1,380210000	2,110646000	1,384034000
C	1,073475000	0,695803000	-0,398195000
H	0,915097000	1,060482000	-1,410042000
C	-0,210501000	0,315627000	0,295012000
H	-0,056449000	-0,266998000	1,208959000
C	-1,792260000	2,260684000	0,175374000
H	-1,967758000	3,331281000	0,144874000
C	2,376439000	0,124174000	-0,150358000
C	2,665656000	-0,646604000	0,997000000
C	3,408111000	0,344818000	-1,092375000
C	3,924610000	-1,201972000	1,171259000
H	1,902481000	-0,807550000	1,748250000
C	4,665707000	-0,207599000	-0,908720000
H	3,196979000	0,941710000	-1,972756000
C	4,930443000	-0,985283000	0,223551000
H	4,131224000	-1,801219000	2,050468000
H	5,443116000	-0,039422000	-1,644978000
H	5,914909000	-1,414292000	0,369647000
C	-2,946802000	1,381145000	-0,137541000
H	-3,365973000	1,669940000	-1,111425000
H	-3,748886000	1,556873000	0,587809000
N	-2,606848000	-0,040417000	-0,113879000
C	-3,644303000	-0,926775000	0,078558000
O	-4,817017000	-0,530937000	0,110862000
C	-3,310451000	-2,385296000	0,272168000
H	-3,197133000	-2,881419000	-0,694462000
H	-2,381633000	-2,530177000	0,822752000
H	-4,141312000	-2,844348000	0,809144000
O	-1,012964000	-1,501020000	-1,101013000

116d TS2 S₁

C	0,661330000	2,084131000	-0,214904000
C	1,177853000	-0,424596000	-0,559380000
C	-0,472050000	2,911023000	0,011512000
H	-0,397335000	3,828903000	0,587091000
H	-1,358206000	2,782359000	-0,596064000
C	-0,898921000	0,548688000	0,471061000
H	-0,536566000	0,594317000	1,492243000
C	0,171794000	0,715904000	-0,586952000
H	-0,269418000	0,712747000	-1,586397000
C	1,944465000	2,291034000	0,141454000
H	2,263814000	3,237809000	0,564013000

C	-2,216917000	0,037650000	0,261389000
C	-2,748607000	-0,227040000	-1,022885000
C	-3,053223000	-0,191571000	1,382965000
C	-4,048093000	-0,693054000	-1,171052000
H	-2,137540000	-0,073604000	-1,903123000
C	-4,348745000	-0,657282000	1,226238000
H	-2,661577000	0,004759000	2,375259000
C	-4,856773000	-0,910315000	-0,052707000
H	-4,434575000	-0,892820000	-2,164222000
H	-4,969086000	-0,828216000	2,098938000
H	-5,869660000	-1,276121000	-0,174724000
C	2,991805000	1,239566000	0,001027000
H	3,668315000	1,272796000	0,854512000
H	3,615189000	1,408243000	-0,885875000
N	2,455417000	-0,145290000	-0,071144000
C	3,405882000	-1,152652000	0,212769000
O	4,576071000	-0,834669000	0,340084000
C	2,956050000	-2,572452000	0,423513000
H	2,007787000	-2,634351000	0,955782000
H	2,822854000	-3,069945000	-0,538591000
H	3,743482000	-3,077829000	0,982830000
O	0,840115000	-1,536108000	-0,928579000

116p TS2 T₁

C	-1,480257000	1,863382000	0,485874000
C	-2,137954000	-0,560423000	0,016295000
C	-0,164389000	2,459942000	0,520620000
H	0,111303000	3,273430000	-0,143594000
H	0,411122000	2,376208000	1,435393000
C	0,178252000	0,557396000	-0,067465000
H	0,083119000	0,694192000	-1,140174000
C	-1,156202000	0,407901000	0,651492000
H	-1,038728000	0,102941000	1,694560000
C	-2,639148000	2,283596000	-0,041182000
H	-2,795558000	3,318178000	-0,325620000
C	1,454455000	0,122849000	0,396544000
C	1,674963000	-0,328899000	1,741107000
C	2,527927000	0,175132000	-0,514660000
C	2,942462000	-0,748730000	2,107479000
H	0,862301000	-0,347938000	2,453376000
C	3,799913000	-0,243748000	-0,130113000
H	2,365931000	0,528080000	-1,523525000
C	4,006628000	-0,716643000	1,205823000
H	3,120054000	-1,106607000	3,114915000
C	-3,779932000	1,354964000	-0,242695000
H	-4,214605000	1,534775000	-1,229291000
H	-4,576819000	1,565509000	0,477981000
N	-3,438421000	-0,089528000	-0,156484000

C	-4,544275000	-0,947390000	-0,397610000
O	-5,597681000	-0,442299000	-0,737447000
C	-4,411748000	-2,426293000	-0,170282000
H	-3,934938000	-2,895952000	-1,032784000
H	-3,809045000	-2,662179000	0,705706000
H	-5,419866000	-2,824349000	-0,057635000
O	-1,783562000	-1,686845000	-0,266303000
H	4,995936000	-1,039523000	1,494682000
N	4,856880000	-0,202947000	-1,034499000
O	4,655348000	0,226926000	-2,223997000
O	6,011695000	-0,596238000	-0,641562000

116p TS2 S₁

C	-1,682172000	2,112592000	-0,065625000
C	-2,091867000	-0,348276000	0,613846000
C	-0,581025000	2,993726000	-0,240101000
H	-0,601144000	3,786180000	-0,982270000
H	0,182433000	3,055058000	0,524428000
C	0,075872000	0,647415000	-0,187564000
H	-0,083510000	0,486980000	-1,247934000
C	-1,185184000	0,874203000	0,618885000
H	-0,947294000	1,072706000	1,666426000
C	-2,889863000	2,141493000	-0,661580000
H	-3,185681000	2,973823000	-1,291242000
C	1,364635000	0,321286000	0,337978000
C	1,667127000	0,309505000	1,721073000
C	2,408695000	0,021826000	-0,566320000
C	2,947723000	0,020416000	2,174768000
H	0,890794000	0,520281000	2,444615000
C	3,672750000	-0,261080000	-0,082303000
H	2,219860000	0,017339000	-1,630832000
C	3,975411000	-0,268058000	1,280535000
H	3,151534000	0,014288000	3,238590000
H	4,975155000	-0,496275000	1,619973000
C	-3,881488000	1,040328000	-0,507912000
H	-4,390562000	0,866440000	-1,455672000
H	-4,665243000	1,307416000	0,211284000
N	-3,293382000	-0,259304000	-0,087846000
C	-4,141819000	-1,372036000	-0,308189000
O	-5,288622000	-1,166861000	-0,665766000
C	-3,606314000	-2,769526000	-0,165165000
H	-2,597163000	-2,868772000	-0,563299000
H	-3,568225000	-3,052276000	0,888070000
H	-4,293630000	-3,431046000	-0,692435000
O	-1,735068000	-1,358773000	1,194678000
N	4,742904000	-0,568726000	-1,046411000
O	5,871522000	-0,773090000	-0,609565000
O	4,458560000	-0,606129000	-2,239830000

116y TS2 T₁

C	-1,432723000	1,906093000	0,273654000
C	-2,003207000	-0,527100000	-0,151978000
C	-0,133167000	2,522776000	-0,059084000
H	-0,076121000	3,279257000	-0,839077000
H	0,540698000	2,702784000	0,775458000
C	0,245354000	0,710275000	-0,516748000
H	0,006216000	0,756903000	-1,578574000
C	-0,993467000	0,471884000	0,357822000
H	-0,728258000	0,177837000	1,378843000
C	-2,710832000	2,251630000	0,179819000
H	-3,033992000	3,267993000	-0,018186000
C	1,549907000	0,264859000	-0,222000000
C	1,961705000	-0,259689000	1,059151000
C	2,632843000	0,538417000	-1,219821000
C	3,249044000	-0,598664000	1,304519000
H	1,219156000	-0,411291000	1,833629000
C	3,932629000	0,173766000	-0,964303000
H	2,360938000	0,999883000	-2,160811000
C	4,271975000	-0,415166000	0,266916000
H	3,559206000	-1,017829000	2,253951000
H	4,696422000	0,352634000	-1,710874000
C	-3,783225000	1,219585000	0,346519000
H	-4,615033000	1,438579000	-0,322412000
H	-4,194969000	1,235335000	1,361655000
N	-3,347912000	-0,175138000	0,042009000
C	-4,412804000	-1,098016000	-0,034959000
O	-5,553660000	-0,684726000	0,099301000
C	-4,138684000	-2,563784000	-0,232639000
H	-3,794037000	-2,756377000	-1,249389000
H	-3,364555000	-2,928939000	0,442402000
H	-5,075375000	-3,091187000	-0,055063000
O	-1,657265000	-1,569473000	-0,677095000
O	5,510087000	-0,807230000	0,643816000
C	6,587427000	-0,661666000	-0,288543000
H	6,393070000	-1,237280000	-1,197702000
H	6,742164000	0,391185000	-0,539844000
H	7,469900000	-1,053275000	0,213810000

116y TS2 S₁

C	-1,669927000	2,121649000	0,177922000
C	-1,874819000	-0,425335000	0,574759000
C	-0,642889000	3,082866000	-0,024256000
H	-0,815771000	3,980811000	-0,610373000
H	0,228941000	3,075037000	0,616950000
C	0,086499000	0,777856000	-0,435148000
H	-0,253989000	0,784397000	-1,464724000
C	-1,022838000	0,834147000	0,593666000

H	-0,609773000	0,910892000	1,602536000
C	-2,955143000	2,150934000	-0,227441000
H	-3,379996000	3,040531000	-0,680617000
C	1,436472000	0,391567000	-0,191240000
C	1,964744000	0,172854000	1,106719000
C	2,324926000	0,240831000	-1,281933000
C	3,288445000	-0,171443000	1,292398000
H	1,324322000	0,265134000	1,974311000
C	3,655463000	-0,103479000	-1,104437000
H	1,950795000	0,401328000	-2,287257000
C	4,149287000	-0,312991000	0,191670000
H	3,683291000	-0,342827000	2,286956000
H	4,297780000	-0,209164000	-1,967722000
C	-3,862881000	0,974361000	-0,105408000
H	-4,494672000	0,899171000	-0,990258000
H	-4,547068000	1,078757000	0,745902000
N	-3,158307000	-0,327524000	0,033386000
C	-3,962140000	-1,455688000	-0,245224000
O	-5,157272000	-1,294048000	-0,426997000
C	-3,330294000	-2,813847000	-0,383781000
H	-2,363514000	-2,773993000	-0,883879000
H	-3,169327000	-3,254529000	0,601450000
H	-4,027334000	-3,435306000	-0,946081000
O	-1,413851000	-1,473113000	0,994832000
O	5,429503000	-0,656048000	0,477173000
C	6,351434000	-0,820887000	-0,605333000
H	6,029300000	-1,621143000	-1,277701000
H	6,470125000	0,110886000	-1,165778000
H	7,299957000	-1,092004000	-0,145066000

117d final product S₀

C	0,509395000	1,912001000	-0,131877000
C	1,238290000	-0,502981000	0,051563000
C	-0,850080000	2,243372000	0,436109000
H	-0,885175000	2,863575000	1,332258000
H	-1,523602000	2,658743000	-0,318947000
C	-1,071375000	0,696738000	0,608904000
H	-0,794163000	0,398641000	1,623821000
C	0,155238000	0,467978000	-0,339682000
H	-0,163289000	0,239214000	-1,363661000
C	1,756473000	2,349414000	-0,178517000
H	2,067259000	3,350094000	0,100336000
C	-2,394452000	0,086332000	0,238349000
C	-2,456774000	-1,234270000	-0,222368000
C	-3,585083000	0,807204000	0,372725000
C	-3,680252000	-1,818459000	-0,543728000
H	-1,540048000	-1,804951000	-0,321924000
C	-4,811335000	0,223577000	0,053331000

H	-3,556820000	1,830952000	0,729069000
C	-4,863149000	-1,090906000	-0,407674000
H	-3,710333000	-2,841990000	-0,900997000
H	-5,724880000	0,797724000	0,162387000
H	-5,815202000	-1,544256000	-0,659703000
C	2,810452000	1,367277000	-0,614551000
H	3,780897000	1,646289000	-0,214260000
H	2,913938000	1,345612000	-1,705241000
N	2,545124000	-0,027570000	-0,137982000
C	3,702560000	-0,827977000	-0,000809000
O	4,782896000	-0,356518000	-0,316885000
C	3,598312000	-2,231440000	0,527837000
H	3,131586000	-2,251189000	1,512786000
H	2,984531000	-2,852438000	-0,125922000
H	4,610721000	-2,630432000	0,579451000
O	0,974530000	-1,605953000	0,496729000

117p final product S₀

C	1,290855000	1,857021000	-0,145264000
C	2,212390000	-0,497443000	0,012556000
C	-0,086868000	2,071961000	0,435785000
H	-0,167420000	2,680924000	1,336372000
H	-0,797373000	2,435713000	-0,312006000
C	-0,175121000	0,513557000	0,603081000
H	0,135491000	0,231414000	1,612327000
C	1,054373000	0,390782000	-0,362502000
H	0,742330000	0,144620000	-1,384341000
C	2,498701000	2,392650000	-0,195599000
H	2,731440000	3,412589000	0,088881000
C	-1,439388000	-0,213622000	0,243233000
C	-1,390232000	-1,566942000	-0,119282000
C	-2,676000000	0,425519000	0,284073000
C	-2,549913000	-2,269115000	-0,438454000
H	-0,429437000	-2,068733000	-0,145016000
C	-3,823954000	-0,295423000	-0,036620000
H	-2,759644000	1,466701000	0,560639000
C	-3,788564000	-1,637184000	-0,400615000
H	-2,490599000	-3,313759000	-0,718720000
H	-4,699824000	-2,163066000	-0,647009000
C	3,622746000	1,496170000	-0,642658000
H	4,573146000	1,853287000	-0,257392000
H	3,711775000	1,475375000	-1,734508000
N	3,474282000	0,087848000	-0,154269000
C	4,695060000	-0,608771000	0,011519000
O	5,733724000	-0,056231000	-0,310300000
C	4,703336000	-1,998272000	0,584595000
H	4,195160000	-2,036057000	1,548176000
H	4,184188000	-2,694808000	-0,075286000

H	5,746199000	-2,294464000	0,692105000
O	2,033575000	-1,629596000	0,427270000
N	-5,121914000	0,392341000	0,011756000
O	-6,134024000	-0,259096000	-0,232321000
O	-5,136593000	1,587873000	0,294137000

117y final product S₀

C	1,425036000	1,950815000	-0,158305000
C	1,962757000	-0,502752000	0,105123000
C	0,117781000	2,416080000	0,437450000
H	0,163852000	3,073592000	1,306203000
H	-0,543996000	2,855514000	-0,314436000
C	-0,224190000	0,902011000	0,683985000
H	0,067102000	0,623402000	1,700564000
C	0,946255000	0,534158000	-0,292555000
H	0,575105000	0,290961000	-1,295356000
C	2,700946000	2,281806000	-0,263644000
H	3,100803000	3,264103000	-0,037732000
C	-1,603574000	0,388790000	0,377542000
C	-1,797272000	-0,957529000	0,033359000
C	-2,725920000	1,211321000	0,452120000
C	-3,064113000	-1,457144000	-0,229785000
H	-0,940267000	-1,619810000	-0,023230000
C	-4,010825000	0,724745000	0,192947000
H	-2,612579000	2,256694000	0,717169000
C	-4,182512000	-0,616828000	-0,152196000
H	-3,207961000	-2,497539000	-0,498068000
H	-4,855518000	1,396681000	0,260077000
C	3,658785000	1,203852000	-0,693403000
H	4,658032000	1,412920000	-0,321556000
H	3,735579000	1,146204000	-1,785063000
N	3,293445000	-0,152711000	-0,174703000
C	4,379361000	-1,053174000	-0,087707000
O	5,482835000	-0,678348000	-0,450541000
C	4,172303000	-2,447513000	0,435289000
H	3,799544000	-2,432788000	1,459787000
H	3,437374000	-2,989125000	-0,161369000
H	5,136670000	-2,952373000	0,391916000
O	1,634315000	-1,552478000	0,628750000
O	-5,386844000	-1,193967000	-0,431326000
C	-6,556537000	-0,378151000	-0,358954000
H	-6,700732000	0,018708000	0,650762000
H	-6,508956000	0,447918000	-1,075393000
H	-7,390299000	-1,030670000	-0,614004000

116e-1 S₀

C	1,295329000	2,048691000	1,092607000
C	0,794101000	-0,884128000	0,015599000

C	1,125343000	1,828712000	2,365469000
H	1,954228000	1,881621000	3,066430000
H	0,146128000	1,581436000	2,767751000
C	-1,632914000	-0,820482000	0,261276000
H	-1,489923000	-1,567611000	1,036709000
C	-0,536145000	-0,361501000	-0,364766000
H	-0,614020000	0,386337000	-1,138714000
C	1,457518000	2,221243000	-0,189251000
H	1,355033000	3,213360000	-0,624205000
C	-3,016106000	-0,419801000	0,019243000
C	-3,380790000	0,564456000	-0,917521000
C	-4,031835000	-1,045954000	0,761052000
C	-4,714583000	0,902929000	-1,103492000
H	-2,619285000	1,068723000	-1,500052000
C	-5,368716000	-0,706722000	0,572899000
H	-3,761764000	-1,804740000	1,487486000
C	-5,714371000	0,268684000	-0,360463000
H	-4,979909000	1,664070000	-1,828369000
H	-6,138405000	-1,202197000	1,153449000
H	-6,754190000	0,536270000	-0,509629000
C	1,776712000	1,113023000	-1,165079000
H	2,711535000	1,335237000	-1,674748000
H	1,012780000	1,071174000	-1,943696000
N	1,906891000	-0,218676000	-0,548661000
C	3,192320000	-0,756470000	-0,362344000
O	0,933432000	-1,822546000	0,781682000
O	3,456279000	-1,932182000	-0,301070000
O	4,108515000	0,223741000	-0,289307000
C	5,484134000	-0,204892000	-0,199958000
H	5,644598000	-0,773038000	0,716654000
H	5,751180000	-0,811515000	-1,066012000
H	6,068007000	0,712780000	-0,184488000

116e-2 S₀

C	1,194915000	2,368494000	0,982727000
C	0,913563000	-0,607908000	0,091248000
C	1,072885000	2,208606000	2,270053000
H	1,908529000	2,374874000	2,944694000
H	0,129176000	1,897713000	2,711224000
C	-1,510197000	-0,696048000	0,368809000
H	-1,303715000	-1,252172000	1,279026000
C	-0,456481000	-0,279549000	-0,353632000
H	-0,594011000	0,291062000	-1,260280000
C	1,308043000	2,486179000	-0,310502000
H	1,104428000	3,441791000	-0,789689000
C	-2,922460000	-0,475661000	0,070947000
C	-3,370706000	0,207335000	-1,074445000
C	-3,879992000	-0,969084000	0,972865000

C	-4,728378000	0,388705000	-1,302180000
H	-2,656220000	0,596409000	-1,789773000
C	-5,240793000	-0,786632000	0,743610000
H	-3,545547000	-1,498833000	1,858275000
C	-5,669283000	-0,106428000	-0,394654000
H	-5,058565000	0,917115000	-2,189289000
H	-5,964302000	-1,174543000	1,451424000
H	-6,727976000	0,038130000	-0,577265000
C	1,710352000	1,368820000	-1,244043000
H	2,630198000	1,643297000	-1,757754000
H	0,951022000	1,240372000	-2,017100000
N	1,954401000	0,078278000	-0,580629000
C	3,305235000	-0,269023000	-0,416020000
O	4,207611000	0,540655000	-0,468563000
O	1,141878000	-1,407190000	0,983172000
O	3,479279000	-1,580326000	-0,280554000
C	4,832837000	-2,016154000	-0,031843000
H	5,472969000	-1,776661000	-0,881632000
H	5,222188000	-1,547828000	0,872680000
H	4,763633000	-3,093683000	0,099787000

116e-3 S₀

C	-2,861024000	-1,467209000	1,680161000
C	-0,740490000	-0,925105000	-0,849508000
C	-2,151504000	-1,227678000	2,747670000
H	-2,377941000	-0,389378000	3,401728000
H	-1,312765000	-1,861684000	3,023560000
C	1,682067000	-0,754471000	-0,648470000
H	1,723144000	-1,651172000	-1,260194000
C	0,471403000	-0,241739000	-0,369033000
H	0,355730000	0,654737000	0,217957000
C	-3,540304000	-1,682276000	0,589149000
H	-4,417260000	-2,325994000	0,609332000
C	2,973278000	-0,229209000	-0,212840000
C	3,108311000	0,952750000	0,538156000
C	4,135663000	-0,938417000	-0,558814000
C	4,362915000	1,400554000	0,930243000
H	2,230310000	1,525279000	0,811378000
C	5,392618000	-0,489252000	-0,163923000
H	4,043134000	-1,849319000	-1,140380000
C	5,510205000	0,681765000	0,582455000
H	4,450958000	2,314166000	1,507128000
H	6,277838000	-1,051137000	-0,439098000
H	6,487232000	1,036031000	0,890719000
C	-3,188530000	-1,100803000	-0,762339000
H	-4,019818000	-0,513349000	-1,146107000
H	-2,996726000	-1,909277000	-1,466755000
N	-1,984827000	-0,257046000	-0,728910000

C	-2,099570000	1,119660000	-0,558193000
O	-0,729901000	-2,069605000	-1,279752000
O	-1,217469000	1,928343000	-0,758064000
O	-3,336899000	1,449448000	-0,163111000
C	-3,596140000	2,861790000	-0,010494000
H	-2,953437000	3,282962000	0,762977000
H	-3,435478000	3,382771000	-0,954714000
H	-4,640365000	2,927039000	0,286927000

116e-3 S₀

C	-2,854762000	-1,736525000	1,505167000
C	-1,020749000	-0,691234000	-0,984937000
C	-1,999529000	-1,783240000	2,488485000
H	-2,083340000	-1,117417000	3,343739000
H	-1,176764000	-2,493632000	2,489208000
C	1,415751000	-0,676852000	-0,820134000
H	1,407687000	-1,353815000	-1,669789000
C	0,233497000	-0,226280000	-0,368854000
H	0,166998000	0,454233000	0,466083000
C	-3,679200000	-1,663121000	0,498676000
H	-4,587061000	-2,262640000	0,491156000
C	2,735844000	-0,348416000	-0,288315000
C	2,931935000	0,533266000	0,790255000
C	3,863211000	-0,940532000	-0,881621000
C	4,211405000	0,806131000	1,255850000
H	2,081753000	1,008586000	1,264297000
C	5,145365000	-0,666287000	-0,414002000
H	3,723688000	-1,621223000	-1,714428000
C	5,323588000	0,207982000	0,656512000
H	4,346488000	1,488403000	2,087433000
H	6,002871000	-1,133612000	-0,884386000
H	6,320413000	0,424885000	1,023051000
C	-3,463948000	-0,786457000	-0,715521000
H	-4,292885000	-0,088311000	-0,821581000
H	-3,424459000	-1,404305000	-1,612496000
N	-2,218824000	-0,013351000	-0,646429000
C	-2,322910000	1,301819000	-0,205792000
O	-3,298161000	1,741167000	0,366148000
O	-1,086484000	-1,682647000	-1,696059000
O	-1,254358000	2,033594000	-0,544101000
C	-1,225597000	3,387819000	-0,041877000
H	-2,052804000	3,963047000	-0,457994000
H	-1,278153000	3,390211000	1,047363000
H	-0,274053000	3,793703000	-0,377898000

5. Zaključak

Predmet naučnog istraživanja ove doktorske disertacije bio je razvoj novih sintetičkih metodologija na bazi fotohemijski promovisanih transformacija alena.

U prvom delu istraživanja razvijena je blaga metoda za aktivaciju C(sp²)-I i C(sp³)-I veza i njihovu intramolekulsku ciklizaciju na alene. Reakcija se odvija u prisustvu 1 mol% [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆, DIPEA-e i plave svetlosti (λ = 465 nm) i daje umerene do odlične prinose na svim ispitivanim supstratima (aril-, vinil-, alkiljodoalena). Reakcija se odvija mehanizmom jednoelektronskog transfera pri čemu inicijalno dolazi do redukcije C-I veze, koja je praćena intramolekulskom radikalskom adicijom na alen. Reakcija je regioselektivna i odvija se isključivo na proksimalnoj dvostrukoj vezi alena. U slučaju hiralnih supstrata pokazana je visoka diastereoselektivnost i u svim slučajevima dobijeni su *trans* izomeri selektivno. Kao proizvodi reakcija dobijaju se 3-vinil indoli i 3-vinil pirolidini u prinosima od 23% do 78% koji mogu dalje poslužiti kao korisni supstrati u širokom spektru sintetskih transformacija. Reakcija je takođe uspešno iskorišćena za zatvaranje šestočlanih prstenova.

U drugom delu istraživanja razvijena je blaga i efikasna metoda za intramolekulsku [2+2] cikloadiciju enalenilamida. Reakcija se odvija u prisustvu Ir(ppy)₃ i plave svetlosti (λ = 465 nm) mehanizmom transfera energije, pri čemu nastaju derivati biciklo[4.2.0]oktana. Predložena metodologija je komplementarna sa poznatim termičkim uslovima koje su razvili Ohno i saradnici, ali uz značajno veće prinose bicikličnog proizvoda pod izuzetno blagim reakcionim uslovima. Dodatno, razvijena metoda selektivno aktivira isključivo distalnu dvostruku vezu alena, što je ključna razlika u odnosu na metalima katalizovane procese i nedavno opisane fotohemijske reakcije Maestrija i saradnika. Cikloadicioni proces je stereoselektivan, uz isključivo dobijanje *trans*-adukta. Reakcija daje najbolje prinose na supstratima sa elektron-donorskim grupama na cimetamidnom fragmentu (60% - 88%), dok supstrati sa elektron-privlačnim grupama daju niže prinose (39% - 50%), uz preferencijalno formiranje proizvoda izomerizacije.

Predloženi mehanizam procesa zasniva se na procesu transfera energije, što je potvrđeno reakcijama na model sistemu i proračunima energije prelaznih stanja. Pokazano je i da u slučaju supstrata sa elektron-privlačnim grupama dolazi do akumulacije proizvoda izomerizacije zbog previsoke energije tripletnog stanja Z-izomera. Ovi rezultati jasno ukazuju na važnost razmatranja elektronskih efekata supstituenata pri planiranju sinteze. Osim toga, dodatni supstituenti na alenskom fragmentu ne usporavaju reakciju, te trisupstituisani aleni u visokim prinosima daju ciklobutanske derivate sa kvaternarnim C-atomom. Ustanovljeno je da je za uspešnost reakcije neophodna produžena konjugacija supstrata. Tako je reakcija uspešno izvedena i na 2,4-dienamidima, dok kod enamida nema aktivacije supstrata.

6. Literatura

- (1) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (32), 10034–10072.
- (2) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363.
- (3) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6898–6926.
- (4) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science* **2008**, *322* (5898), 77–80.
- (5) Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (39), 12886–12887.
- (6) Schroll, P.; Hari, D. P.; König, B. Photocatalytic Arylation of Alkenes, Alkynes and Enones with Diazonium Salts. *ChemistryOpen* **2012**, *1* (3), 130–133.
- (7) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. Electron-Transfer Photoredox Catalysis: Development of a Tin-Free Reductive Dehalogenation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (25), 8756–8757.
- (8) Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Ruthenium. In *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I*; Balzani, V., Campagna, S., Eds.; Springer: Berlin, Heidelberg, **2007**; pp 117–214.
- (9) Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. Triplet Energy Transfer Photocatalysis: Unlocking the Next Level. *Chem* **2020**, *6* (8), 1888–1903.
- (10) Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy Transfer Catalysis Mediated by Visible Light: Principles, Applications, Directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (19), 7190–7202.
- (11) Liu, L.; Ward, R. M.; Schomaker, J. M. Mechanistic Aspects and Synthetic Applications of Radical Additions to Allenes. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (24), 12422–12490.
- (12) Singh, J.; Sharma, A.; Sharma, A. Visible Light Mediated Functionalization of Allenes. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (20), 5651–5667.
- (13) Burton, B. S.; von Pechmann, H. Ueber Die Einwirkung von Chlorphosphor Auf Acetondicarbonsäureäther. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20* (1), 145–149.
- (14) Taylor, D. R. The Chemistry of Allenes. *Chem. Rev.* **1967**, *67* (3), 317–359.
- (15) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. Synthesis and Properties of Allenic Natural Products and Pharmaceuticals. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (10), 1196–1216.
- (16) Yu, S.; Ma, S. Allenes in Catalytic Asymmetric Synthesis and Natural Product Syntheses. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (13), 3074–3112.
- (17) Brummond, K. M.; Mitasev, B. Allenes and Transition Metals: A Diverging Approach to Heterocycles. *Org. Lett.* **2004**, *6* (13), 2245–2248.
- (18) Kim, H.; Williams, L. J. Recent Developments in Allene-Based Synthetic Methods. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2008**, *11* (6), 870–894.
- (19) Ma, S. Some Typical Advances in the Synthetic Applications of Allenes. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (7), 2829–2872.
- (20) Santhoshkumar, R.; Cheng, C.-H. Fickle Reactivity of Allenes in Transition-Metal-Catalyzed C–H Functionalizations. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7* (7), 1151–1163.

- (21) Le Bras, J.; Muzart, J. Palladium-Catalysed Inter- and Intramolecular Formation of C–O Bonds from Allenes. *Chem Soc Rev* **2014**, *43* (9), 3003–3040.
- (22) Lechel, T.; Pfrengle, F.; Reissig, H.-U.; Zimmer, R. Three Carbons for Complexity! Recent Developments of Palladium-Catalyzed Reactions of Allenes. *ChemCatChem* **2013**, *5* (8), 2100–2130.
- (23) Ma, S. Transition Metal-Catalyzed/Mediated Reaction of Allenes with a Nucleophilic Functionality Connected to the Alpha-Carbon Atom. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (9), 701–712.
- (24) Soriano, E.; Fernández, I. Allenes and Computational Chemistry: From Bonding Situations to Reaction Mechanisms. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (9), 3041.
- (25) Haszeldine, R. N.; Leedham, K.; Steele, B. R. Addition of Free Radicals to Unsaturated Systems. Part IX. The Direction of Free-Radical Addition to Allene and Allyl Chloride. *J. Chem. Soc. Resumed* **1954**, No. 0, 2040–2042.
- (26) Hartung, J.; Kopf, T. Fundamentals and Application of Free Radical Addition to Allenes. In *Modern Allene Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, **2004**; pp 701–726.
- (27) Byrd, L. R.; Caserio, M. C. Stereochemistry of Addition Reactions of Allenes. VI. Orientation and Stereochemistry of Radical Addition. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (24), 3881–3891.
- (28) Berthold, D.; Klett, J.; Breit, B. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Intramolecular Hydroarylation of Allenes: Access to Functionalized Benzocycles. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (43), 10048–10052.
- (29) Yamamoto, H.; Ueda, M.; Yamasaki, N.; Fujii, A.; Sasaki, I.; Igawa, K.; Kasai, Y.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. Aryl–Allene Cyclization via a Hg(OTf)₂-Catalytic Pathway. *Org. Lett.* **2016**, *18* (12), 2864–2867.
- (30) Lemièrre, G.; Cacciuttolo, B.; Belhassen, E.; Duñach, E. Bi(OTf)₃-Catalyzed Cycloisomerization of Aryl–Allenes. *Org. Lett.* **2012**, *14* (11), 2750–2753.
- (31) Krause, N.; Winter, C. Gold-Catalyzed Nucleophilic Cyclization of Functionalized Allenes: A Powerful Access to Carbo- and Heterocycles. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (3), 1994–2009.
- (32) Qiu, Y.; Zhou, J.; Li, J.; Fu, C.; Guo, Y.; Wang, H.; Ma, S. Asymmetric Construction of Six-Membered Rings by Cyclization of Allenes with Dinuclear Gold Catalysis. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (45), 15939–15943.
- (33) Fazeli, A.; Pflästerer, D.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. An Easy Access to Chromanes *via* the Gold-Catalyzed Hydroarylation of Allenes. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *795*, 68–70.
- (34) Liu, C.-H.; Yu, Z.-X. Gold(I)- and Platinum(IV)-Catalyzed Intramolecular Annulations of Allenes towards Furans. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1* (10), 1205–1209.
- (35) Grugel, C. P.; Breit, B. Rhodium-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Tandem Spirocyclization/Reduction of 3-Allenylindoles: Access to Functionalized Vinylic Spiroindolines. *Org. Lett.* **2019**, *21* (23), 9672–9676.
- (36) Vine, L. E.; Reeves, R. D.; Landwehr, E. M.; Fernández, I.; Schomaker, J. M. Scope and Mechanistic Investigations of Pd-Catalyzed Coupling/Cyclization and Cycloisomerization of Allenyl Malonates. *ACS Catal.* **2021**, *11* (15), 9485–9494.
- (37) Hayashi, N.; Hirokawa, Y.; Shibata, I.; Yasuda, M.; Baba, A. Hydroindation of Allenes and Its Application to Radical Cyclization. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (11), 1949–1954.
- (38) Molander, G. A.; Cormier, E. P. Ketyl–Allene Cyclizations Promoted by Samarium(II) Iodide. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (7), 2622–2626.
- (39) Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. The Baldwin Rules: Revised and Extended. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6* (5), 487–514.
- (40) Crandall, J. K.; Ayers, T. A. Radical Cyclizations of Functionalized Allenes. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (30), 3659–3662.

- (41) Crandall, J. K.; Tindell, C. L.; Manmade, A. Homoallenyl radicals. *Tetrahedron Lett.* **1982** 23 (37), 3769-3772.
- (42) Shi, J.; Zhang, M.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. Regiochemistry in Radical Cyclization of Allenes. *Tetrahedron* **2007**, 63 (51), 12681-12688.
- (43) Balasubramanian, T.; Balasubramanian, K. K. Radical Cyclisation of O-Haloaryl Allenylmethyl Ethers and Amines: Synthesis of 3-Ethenyl-2,3-Dihydrobenzofurans and 3-Ethenyl-2,3-Dihydroindoles. *Synlett* **2002**, 1994, 946-948.
- (44) Ward, R. M.; Schomaker, J. M. Allene Trifunctionalization via Amidyl Radical Cyclization and TEMPO Trapping. *J. Org. Chem.* **2021**, 86 (13), 8891-8899.
- (45) Cannalire, R.; Pelliccia, S.; Sancineto, L.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Giustiniano, M. Visible Light Photocatalysis in the Late-Stage Functionalization of Pharmaceutically Relevant Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50 (2), 766-897.
- (46) Bellotti, P.; Huang, H.-M.; Faber, T.; Glorius, F. Photocatalytic Late-Stage C-H Functionalization. *Chem. Rev.* **2023**, 123 (8), 4237-4352.
- (47) Fernandes, A.; Jurberg, I. Synergisms between metal and photoredox catalysis: deconvoluting complex systems. *Quím. Nova* **2020**.
- (48) Bonardi, A.-H.; Dumur, F.; Noirbent, G.; Lalevée, J.; Gigmès, D. Organometallic vs Organic Photoredox Catalysts for Photocuring Reactions in the Visible Region. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14 (1), 3025-3046.
- (49) Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J. Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20 (7), 1156-1163.
- (50) Mizuta, S.; Verhoog, S.; Wang, X.; Shibata, N.; Gouverneur, V.; Médebielle, M. Redox Chemistry of Trifluoromethyl Sulfonium Salts as CF₃ Radical Sources. *J. Fluor. Chem.* **2013**, 155, 124-131.
- (51) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. Catalysis for Fluorination and Trifluoromethylation. *Nature* **2011**, 473 (7348), 470-477.
- (52) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. Trifluoromethylation of Arenes and Heteroarenes by Means of Photoredox Catalysis. *Nature* **2011**, 480 (7376), 224-228.
- (53) He, J.; Li, Z.; Dhawan, G.; Zhang, W.; Sorooshchian, A. E.; Butler, G.; Soloshonok, V. A.; Han, J. Fluorine-Containing Drugs Approved by the FDA in 2021. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, 34 (1), 107578.
- (54) Isanbor, C.; O'Hagan, D. Fluorine in Medicinal Chemistry: A Review of Anti-Cancer Agents. *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127 (3), 303-319.
- (55) Meng, Z.; Zhang, X.; Shi, M. Visible-Light Mediated Cascade Cyclization of Ene-Vinylidenecyclopropanes: Access to Fluorinated Heterocyclic Compounds. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (14), 3796-3801.
- (56) Dai, X.; Mao, R.; Guan, B.; Xu, X.; Li, X. Visible Light Photoredox Catalysis: Regioselective Radical Addition of Aminoalkyl Radicals to 2,3-Alkenoates. *RSC Adv.* **2015**, 5 (68), 55290-55294.
- (57) Koleoso, O. K.; Turner, M.; Plasser, F.; Kimber, M. C. A Complementary Approach to Conjugated *N*-Acyliminium Formation through Photoredox-Catalyzed Intermolecular Radical Addition to Allenamides and Allencarbamates. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 1983-1990.
- (58) Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. Photoredox-Catalyzed Oxytrifluoromethylation of Allenes: Stereoselective Synthesis of 2-Trifluoromethylated Allyl Acetates. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (34), 4681-4684.

- (59) Tang, N.; Zachmann, R. J.; Xie, H.; Zheng, J.; Breit, B. Visible-Light Induced Metal-Free Intramolecular Reductive Cyclisations of Ketones with Alkynes and Allenes. *Chem. Commun.* **2023**, 59 (15), 2122–2125.
- (60) Tang, J.; Ren, L.; Li, J.; Wang, Y.; Hu, D.; Tong, X.; Xia, C. Photochemical Synthesis of Indolocarbazoles through Tandem Indolization/Dimerization/Mannich Cyclization from Allenes. *Org. Lett.* **2022**, 24 (19), 3582–3587.
- (61) Quintavalla, A.; Veronesi, R.; Speziali, L.; Martinelli, A.; Zaccheroni, N.; Mummolo, L.; Lombardo, M. Allenamides Playing Domino: A Redox-Neutral Photocatalytic Synthesis of Functionalized 2-Aminofurans. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364 (2), 362–371.
- (62) Storozhenko, O. A.; Festa, A. A.; Zolotareva, V. A.; Rybakov, V. B.; Varlamov, A. V.; Voskressensky, L. G. Photoredox-Catalyzed Chlorotrifluoromethylation of Arylallenes: Synthesis of a Trifluoromethyl Building Block. *Org. Lett.* **2023**, 25 (2), 438–442.
- (63) Cai, Y.; Zhao, W.; Wang, S.; Liang, Y.; Yao, Z.-J. Access to Functionalized *E*-Allylsilanes and *E*-Alkenylsilanes through Visible-Light-Driven Radical Hydrosilylation of Mono- and Disubstituted Allenes. *Org. Lett.* **2019**, 21 (24), 9836–9840.
- (64) Liu, L.; Ward, R. M.; Schomaker, J. M. Regioselective Intramolecular Allene Amidation Enabled by an EDA Complex**. *Chem. – Eur. J.* **2020**, 26 (61), 13783–13787.
- (65) Storozhenko, O. A.; Festa, A. A.; Detistova, G. I.; Rybakov, V. B.; Varlamov, A. V.; Van Der Eycken, E. V.; Voskressensky, L. G. Photoredox-Catalyzed Hydrosulfonylation of Arylallenes. *J. Org. Chem.* **2020**, 85 (4), 2250–2259.
- (66) Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. Metallaphotoredox: The Merger of Photoredox and Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2022**, 122 (2), 1485–1542.
- (67) Zheng, J.; Nikbakht, A.; Breit, B. Dual Palladium/Photoredox-Catalyzed Enantioselective and Regioselective Decarboxylative Hydroaminoalkylation of Allenes. *ACS Catal.* **2021**, 11 (6), 3343–3350.
- (68) Pitre, S. P.; Overman, L. E. Strategic Use of Visible-Light Photoredox Catalysis in Natural Product Synthesis. *Chem. Rev.* **2022**, 122 (2), 1717–1751.
- (69) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. The Application of Cyclobutane Derivatives in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, 103 (4), 1485–1538.
- (70) Chen, K.; Sun, R.; Xu, Q.; Wei, Y.; Shi, M. Thermal Induced Intramolecular [2 + 2] Cycloaddition of Allene-ACPs. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (24), 3949–3953.
- (71) Siebert, M. R.; Osbourn, J. M.; Brummond, K. M.; Tantillo, D. J. Differentiating Mechanistic Possibilities for the Thermal, Intramolecular [2 + 2] Cycloaddition of Allene–Ynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (34), 11952–11966.
- (72) Ovaska, T. V.; Kyne, R. E. Intramolecular Thermal Allenyne [2+2] Cycloadditions: Facile Construction of the 5–6–4 Ring Core of Sterpurene. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (2), 376–378.
- (73) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Redondo, M. C.; Torres, M. R. Synthesis of Strained Tricyclic β -Lactams by Intramolecular [2+2] Cycloaddition Reactions of 2-Azetidinone-Tethered Enallenols: Control of Regioselectivity by Selective Alkene Substitution. *Chem. – Eur. J.* **2006**, 12 (5), 1539–1546.
- (74) Brummond, K. M.; Chen, D. Microwave-Assisted Intramolecular [2 + 2] Allenic Cycloaddition Reaction for the Rapid Assembly of Bicyclo[4.2.0]Octa-1,6-Dienes and Bicyclo[5.2.0]Nona-1,7-Dienes. *Org. Lett.* **2005**, 7 (16), 3473–3475.
- (75) Jiang, X.; Ma, S. Intramolecular [2+2]-Cycloaddition of Propargylic 2,3-Allenates for the Efficient Synthesis of 3-Oxabicyclo[4.2.0]Octa-1(8),5-Dien-4-Ones: A Dramatic Substituent Effect. *Tetrahedron* **2007**, 63 (32), 7589–7595.

- (76) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. Exploiting [2+2] Cycloaddition Chemistry: Achievements with Allenes. *Chem Soc Rev* **2010**, 39 (2), 783–816.
- (77) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. Structurally Novel Bi- and Tricyclic β -Lactams via [2 + 2] Cycloaddition or Radical Reactions in 2-Azetidinone-Tethered Enallenes and Allenynes. *Org. Lett.* **2003**, 5 (21), 3795–3798.
- (78) Loukova, G. V.; Starodubova, S. E.; Smirnov, V. A. The Energies of Triplet Levels of Olefins and Dienes. *High Energy Chem.* **2007**, 41 (5), 381–384.
- (79) Zhan, K.; Li, Y. Visible-Light Photocatalytic E to Z Isomerization of Activated Olefins and Its Application for the Syntheses of Coumarins. *Catalysts* **2017**, 7 (11), 337.
- (80) Corpas, J.; Mauleón, P.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *E/Z* Photoisomerization of Olefins as an Emergent Strategy for the Control of Stereodivergence in Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364 (8), 1348–1370.
- (81) Lu, Z.; Yoon, T. P. Visible Light Photocatalysis of [2+2] Styrene Cycloadditions by Energy Transfer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (41), 10329–10332.
- (82) Blum, T. R.; Miller, Z. D.; Bates, D. M.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. Enantioselective Photochemistry through Lewis Acid–Catalyzed Triplet Energy Transfer. *Science* **2016**, 354 (6318), 1391–1395.
- (83) Serafino, A.; Balestri, D.; Marchiò, L.; Malacria, M.; Derat, E.; Maestri, G. Orthogonal Syntheses of 3.2.0 Bicycles from Enallenes Promoted by Visible Light. *Org. Lett.* **2020**, 22 (16), 6354–6359.
- (84) James, M. J.; Schwarz, J. L.; Strieth-Kalthoff, F.; Wibbeling, B.; Glorius, F. Dearomative Cascade Photocatalysis: Divergent Synthesis through Catalyst Selective Energy Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (28), 8624–8628.
- (85) Rolka, A. B.; Koenig, B. Dearomative Cycloadditions Utilizing an Organic Photosensitizer: An Alternative to Iridium Catalysis. *Org. Lett.* **2020**, 22 (13), 5035–5040.
- (86) Chiminelli, M.; Serafino, A.; Ruggeri, D.; Marchiò, L.; Bigi, F.; Maggi, R.; Malacria, M.; Maestri, G. Visible-Light Promoted Intramolecular *Para* -Cycloadditions on Simple Aromatics. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62 (12), e202216817.
- (87) Lledó, A.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. Allenes, Versatile Unsaturated Motifs in Transition-Metal-Catalysed [2+2+2] Cycloaddition Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45 (8), 2010–2023.
- (88) Perego, L. A.; Bonilla, P.; Melchiorre, P. Photo-Organocatalytic Enantioselective Radical Cascade Enabled by Single-Electron Transfer Activation of Allenes. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362 (2), 302–307.
- (89) Pagire, S. K.; Föll, T.; Reiser, O. Shining Visible Light on Vinyl Halides: Expanding the Horizons of Photocatalysis. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53 (4), 782–791.
- (90) Tavakkoli, Z.; Goljani, H.; Sepehrmansourie, H.; Nematollahi, D.; Zolfigol, M. A. New Insight into the Electrochemical Reduction of Different Aryldiazonium Salts in Aqueous Solutions. *RSC Adv.* **2021**, 11 (42), 25811–25815.
- (91) Raicopol, M.; Necula, L.; Ionita, M.; Pilan, L. Electrochemical Reduction of Aryl Diazonium Salts: A Versatile Way for Carbon Nanotubes Functionalisation. *Surf. Interface Anal.* **2012**, 44 (8), 1081–1085.
- (92) Hari, D. P.; König, B. The Photocatalyzed Meerwein Arylation: Classic Reaction of Aryl Diazonium Salts in a New Light. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (18), 4734–4743.
- (93) Kim, Y. H.; Kim, D. B.; Jang, S. S.; Youn, S. W. Pd-Catalyzed Regioselective Intramolecular Allylic C–H Amination of 1,1-Disubstituted Alkenyl Amines. *J. Org. Chem.* **2022**, 87 (11), 7574–7580.
- (94) Wang, W.; Gao, S.; Ding, Z.; Zhu, W.; Xing, S.; Zhao, S.; Shao, X.; Wang, S. Visible Light-Promoted Carbodi(Tri)Fluoromethylthiolation of Alkenes. *J. Fluor. Chem.* **2022**, 254, 109949.

- (95) Lan, J.; Chen, R.; Duo, F.; Hu, M.; Lu, X. Visible-Light Photocatalytic Reduction of Aryl Halides as a Source of Aryl Radicals. *Molecules* **2022**, *27* (17), 5364.
- (96) Kim, H.; Lee, C. Visible-Light-Induced Photocatalytic Reductive Transformations of Organohalides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (49), 12303–12306.
- (97) Singh, J.; Singh, N.; Sharma, A. Visible Light Induced Photocatalyst-Free C–X (X=B, C, O, P, S, Se) Bond Formation of Aryl Halides. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366.
- (98) D. Bell, J.; A. Murphy, J. Recent Advances in Visible Light-Activated Radical Coupling Reactions Triggered by (I) Ruthenium, (II) Iridium and (III) Organic Photoredox Agents. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (17), 9540–9685.
- (99) Roth, H.; Romero, N.; Nicewicz, D. Experimental and Calculated Electrochemical Potentials of Common Organic Molecules for Applications to Single-Electron Redox Chemistry. *Synlett* **2015**, 27 (05), 714–723.
- (100) Zhou, Y.; Yang, W.-H.; Dai, N.-N.; Feng, J.-Y.; Yang, M.-Q.; Gao, W.; Li, Q.; Deng, C.; Lu, Z.; Wei, W.-T. Dual Nickel/Photoredox-Catalyzed Arylsulfonylation of Allenes. *Org. Lett.* **2024**, *26* (24), 5074–5081.
- (101) Hwang, J. Y.; Baek, J. H.; Shin, T. I.; Shin, J. H.; Oh, J. W.; Kim, K. P.; You, Y.; Kang, E. J. Single-Electron-Transfer Strategy for Reductive Radical Cyclization: Fe(CO)₅ and Phenanthroline System. *Org. Lett.* **2016**, *18* (19), 4900–4903.
- (102) van der Kolk, M. R.; Janssen, M. A. C. H.; Rutjes, F. P. J. T.; Blanco-Ania, D. Cyclobutanes in Small-Molecule Drug Candidates. *ChemMedChem* **2022**, *17* (9), e202200020.
- (103) Hamilton, D. J.; Beemsterboer, M.; Carter, C. M.; Elsayed, J.; Huiberts, R. E. M.; Klein, H. F.; O'Brien, P.; de Esch, I. J. P.; Wijtmans, M. Puckering the Planar Landscape of Fragments: Design and Synthesis of a 3D Cyclobutane Fragment Library. *ChemMedChem* **2022**, *17* (9), e202200113.
- (104) Wang, C.; Lu, Z. Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition of 1,4-Dihydropyridines with Olefins via Energy Transfer. *Org. Lett.* **2017**, *19* (21), 5888–5891.
- (105) Ohno, H.; Mizutani, T.; Kadoh, Y.; Aso, A.; Miyamura, K.; Fujii, N.; Tanaka, T. A Highly Regio- and Stereoselective Formation of Bicyclo[4.2.0]Oct-5-Ene Derivatives through Thermal Intramolecular [2 + 2] Cycloaddition of Allenes. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (12), 4378–4389.
- (106) Jia, M.; Monari, M.; Yang, Q.-Q.; Bandini, M. Enantioselective Gold Catalyzed Dearomative [2+2]-Cycloaddition between Indoles and Allenamides. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (12), 2320–2323.
- (107) Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. Gold(I)-Catalyzed [2 + 2]-Cycloaddition of Allenenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (41), 12402–12403.
- (108) Noucti, N. N.; Alexanian, E. J. Stereoselective Nickel-Catalyzed [2+2] Cycloadditions of Ene-Allenenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (18), 5447–5450.
- (109) Gulías, M.; Collado, A.; Trillo, B.; López, F.; Oñate, E.; Esteruelas, M. A.; Mascareñas, J. L. Ruthenium-Catalyzed (2 + 2) Intramolecular Cycloaddition of Allenenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (20), 7660–7663.
- (110) ALLINGER, N. L.; ZALKOW, V. Conformational Analysis. IX. The Gem-Dimethyl Effect^{1,2}. *J. Org. Chem.* **1960**, *25* (5), 701–704.
- (111) Sheldrick, G. M. *SHELXT* – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallogr. Sect. Found. Adv.* **2015**, *71* (1), 3–8.
- (112) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71* (1), 3–8.
- (113) Wu, S.; Ma, H.; Iya, P.; David, S.; Pasa-Tolic, L. *The Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry, 3rd Edition*; 2017.

- (114) Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 1st ed.; Wiley, 2001.
- (115) Bokarev, S. I.; Bokareva, O. S.; Kühn, O. Electronic Excitation Spectrum of the Photosensitizer [Ir(Ppy)₂(Bpy)]⁺. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136* (21), 214305.
- (116) Bokarev, S. I.; Bokareva, O. S.; Kühn, O. A Theoretical Perspective on Charge Transfer in Photocatalysis. The Example of Ir-Based Systems. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *304–305*, 133–145.
- (117) You, Y.; Nam, W. Photofunctional Triplet Excited States of Cyclometalated Ir(III) Complexes: Beyond Electroluminescence. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (21), 7061–7084.
- (118) Mele, F.; Aquilini, A.; Constantin, A. M.; Pancrazzi, F.; Righi, L.; Porcheddu, A.; Maggi, R.; Cauzzi, D. A.; Maestri, G.; Motti, E.; Capaldo, L.; Ca', N. D. NaHCO₃ as CO₂ solid surrogate for carboxylation reactions under mechanochemical conditions. ChemRxiv July 23, **2024**.
- (119) Ramesh, K.; Kim, H. Y.; Oh, K. Catalytic Aerobic N-Nitrosation by Secondary Nitroalkanes in Water: A Tandem Diazotization of Aryl Amines and Azo Coupling. *Org. Lett.* **2023**, *25* (2), 449–453.
- (120) Ke, S.; Liao, H.; Qin, H.; Wang, Y.; Li, Y. Access to Benzocyclic Boronates via Light-Promoted Intramolecular Arylborylation of Alkenes. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (9), 6237–6246.
- (121) Dherange, B. D.; Yuan, M.; Kelly, C. B.; Reiher, C. A.; Grosanu, C.; Berger, K. J.; Gutierrez, O.; Levin, M. D. Direct Deaminative Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (1), 17–24.
- (122) Yang, H.; Rajeshkumar, T.; Liu, S.; Cong, H.; Yu, G.; Wang, L.; Chen, Z.-Y.; Wei, B.; Maron, L.; Chen, Y.-H. Homoleptic Organolanthanum-Catalyzed Carbohalogenation. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146* (36), 25361–25370.
- (123) Tang, X.; Zhu, C.; Cao, T.; Kuang, J.; Lin, W.; Ni, S.; Zhang, J.; Ma, S. Cadmium Iodide-Mediated Allenylation of Terminal Alkynes with Ketones. *Nat. Commun.* **2013**, *4* (1), 2450.
- (124) Das, A.; Kumaran, S.; Ravi Sankar, H. S.; Premkumar, J. R.; Sundararaju, B. A Dual Cobalt-Photoredox Catalytic Approach for Asymmetric Dearomatization of Indoles with Aryl Amides via C–H Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63* (40), e202406195.
- (125) Lautens, M.; Tayama, E.; Herse, C. Palladium-Catalyzed Intramolecular Coupling between Aryl Iodides and Allyl Moieties via Thermal and Microwave-Assisted Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 72–73.
- (126) Ueno, Y.; Chino, K.; Okawara, M. Carbocyclization by Homolytic Substitution (SH' Process). A New Route to Dihydroindole or Dihydrobenzofuran. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (25), 2575–2576.
- (127) Kaicharla, T.; Jacob, A.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. AgOTf-Catalyzed Dehydrative [3+2] Annulation of Aziridines with 2-Naphthols. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (58), 8219–8222.
- (128) Liu, X.-G.; Zhou, C.-J.; Lin, E.; Han, X.-L.; Zhang, S.-S.; Li, Q.; Wang, H. Decarboxylative Negishi Coupling of Redox-Active Aliphatic Esters by Cobalt Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (40), 13096–13100.
- (129) Takasu, K.; Ohsato, H.; Kuroyanagi, J.; Ihara, M. Novel Intramolecular [4 + 1] and [4 + 2] Annulation Reactions Employing Cascade Radical Cyclizations. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (17), 6001–6007.
- (130) Ozawa, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. Manganese Porphyrin Catalyzed Cycloisomerization of Enynes. *Org. Lett.* **2012**, *14* (12), 3008–3011.
- (131) Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. Hydrazines and Azides via the Metal-Catalyzed Hydrohydrazination and Hydroazidation of Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (35), 11693–11712.

- (132) Hussain, H.; Al-Harrasi, A.; Green, I. R.; Ahmed, I.; Abbas, G.; Rehman, N. U. Meta-Chloroperbenzoic Acid (mCPBA): A Versatile Reagent in Organic Synthesis. *RSC Adv.* **2014**, *4* (25), 12882–12917.
- (133) Bieniek, M.; Bujok, R.; Cabaj, M.; Lugan, N.; Lavigne, G.; Arlt, D.; Grela, K. Advanced Fine-Tuning of Grubbs/Hoveyda Olefin Metathesis Catalysts: A Further Step toward an Optimum Balance between Antinomic Properties. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (42), 13652–13653.
- (134) Das, A.; Buzzetti, L.; Puriñš, M.; Waser, J. Palladium-Catalyzed Trans-Hydroalkoxylation: Counterintuitive Use of an Aryl Iodide Additive to Promote C–H Bond Formation. *ACS Catal.* **2022**, *12* (13), 7565–7570.
- (135) Joyce, L. M.; Drew, M. A.; Tague, A. J.; Thaima, T.; Gouranourimi, A.; Ariaferd, A.; Pyne, S. G.; Hyland, C. J. T. A Rare Alder-Ene Cycloisomerization of 1,6-Allenynes. *Chem. – Eur. J.* **2022**, *28* (12), e202104022.
- (136) Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M.-T. R.; Tran, P. T.; Crabbé, P. Observation on the Synthesis of Allenes by Homologation of Alk-1-Ynes. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1984**, No. 0, 747–751.
- (137) Montgomery, S. L.; Mangas-Sanchez, J.; Thompson, M. P.; Aleku, G. A.; Dominguez, B.; Turner, N. J. Direct Alkylation of Amines with Primary and Secondary Alcohols through Biocatalytic Hydrogen Borrowing. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (35), 10491–10494.
- (138) Vani, D.; Chahal, K.; Preethi, P.; Balasubramanian, S.; Rajender Reddy, K. Synthesis of Substituted Pyrano[3,4-b]Quinolines by Silver-Catalyzed Regioselective Intramolecular Cyclization of 3-Alkynylquinoline Aldehydes. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11* (3), e202100740.
- (139) Grams, R. J. Organocatalytic Trans Semireduction of Primary and Secondary Propiolamides: Substrate Scope and Mechanistic Studies. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364* (1), 172–178.
- (140) *CrysAlis Pro / Rigaku Global Website*. <https://www.rigaku.com/products/crystallography/crystalis> (accessed 2023-03-29).
- (141) Hübschle, C. B.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B. *ShelXle*: A Qt Graphical User Interface for *SHELXL*. *J. Appl. Crystallogr.* **2011**, *44* (6), 1281–1284.
- (142) Spek, A. L. Structure Validation in Chemical Crystallography. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **2009**, *65* (2), 148–155.
- (143) Cottrell, S. J.; Olsson, T. S. G.; Taylor, R.; Cole, J. C.; Liebeschuetz, J. W. Validating and Understanding Ring Conformations Using Small Molecule Crystallographic Data. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52* (4), 956–962.
- (144) Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A. Mercury 4.0: From Visualization to Analysis, Design and Prediction. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53* (1), 226–235.
- (145) *Rev. A.03 Citation / Gaussian.com*. https://gaussian.com/citation_a03/ (accessed 2024-08-18).
- (146) Stanton, J. F. A Chemist's Guide to Density Functional Theory By Wolfram Koch (German Chemical Society, Frankfurt Am Main) and Max C. Holthausen (Humbolt University Berlin). Wiley-VCH: Weinheim. 2000. Xiv + 294 Pp. \$79.95. ISBN 3-527-29918-1. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (11), 2701–2701.
- (147) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37* (2), 785–789.
- (148) Becke, A. D. A New Mixing of Hartree–Fock and Local Density-functional Theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (2), 1372–1377.

- (149) Kruse, H.; Grimme, S. A Geometrical Correction for the Inter- and Intra-Molecular Basis Set Superposition Error in Hartree-Fock and Density Functional Theory Calculations for Large Systems. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136* (15), 154101.
- (150) Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32* (7), 1456–1465.
- (151) *Modern Theoretical Chemistry*. Springer. <https://www.springer.com/series/10920> (accessed 2024-08-18).
- (152) Hay, P. J.; Wadt, W. R. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for the Transition Metal Atoms Sc to Hg. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82* (1), 270–283.
- (153) Hay, P. J.; Wadt, W. R. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for K to Au Including the Outermost Core Orbitals. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82* (1), 299–310.
- (154) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113* (18), 6378–6396.
- (155) Fukui, K. Formulation of the Reaction Coordinate. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74* (23), 4161–4163.
- (156) Fukui, K. The Path of Chemical Reactions - the IRC Approach. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14* (12), 363–368.

Biografski podaci o kandidatu:

Miloš Jovanović je rođen u Prokuplju 1991. godine, gde je završio osnovnu i srednju školu kao nosilac Vukove diplome. Na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu završio je osnovne studije, u roku, 2015. godine sa prosekom 9.12, a potom doktorirao 2020. godine na istom fakultetu. 2019. godine upisao je i doktorske studije na Hemijskom fakultetu u Beogradu, studijski program Hemija.

Miloš Jovanović je angažovan kao saradnik u nastavi na Katedri za organsku hemiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu od 2018. godine. U zvanje asistenta izabran je 2020. godine. Miloš Jovanović se bavi istraživanjima u oblasti medicinske hemije i organske sinteze, sa trenutnim fokusom na razvoj novih sintetskih metodologija u oblasti fotohemije i organometalne hemije. Ova istraživanja rezultovala su publikovanjem 9 radova u međunarodnim časopisima i to (4 rada kategorije M21, 4 rada kategorije M22 i 1 rad kategorije M23). Osim toga objavio je i 1 saopštenje na međunarodnim skupovima i 3 saopštenja na domaćim skupovima sa međunarodnim učešćem.

Član je Srpskog hemijskog društva i Kluba mladih hemičara Srbije.

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: **Miloš Jovanović**

Broj indeksa: **DH02/2019**

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom:

Fotohemijski katalizovane ciklizacije i intramolekulske [2+2] cikloadicije alena

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis autora

U Beogradu, _____

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: **Miloš Jovanović**

Broj indeksa: **DH02/2019**

Studijski program: **Hemija**

Naslov rada: **Fotohemijski katalizovane ciklizacije i intramolekulske [2+2] cikloadicije alena**

Mentor **dr Veselin Maslak, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta**

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjenja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis autora

U Beogradu, _____

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Fotohemijski katalizovane ciklizacije i intramolekulske [2+2] cikloadicije alena

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)

2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)

5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

1. **Autorstvo.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.