

# Funkcionalizacija benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog skeleta reakcijama supstitucije

---

Puček, Ivana

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:050723>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ivana Puček

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ivana Puček

FUNKCIONALIZACIJA BENZOBICIKLO[3.2.1]OKTADIENSKOG  
SKELETA REAKCIJAMA SUPSTITUCIJE

ZAVRŠNI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Irena Škorić

Neposredni voditelj: Ana Ratković, mag. appl. chem.

Članovi ispitnog povjerenstva: prof. dr. sc. Irena Škorić

doc. dr.sc. Dragana Vuk

izv. prof. dr.sc. Šime Ukić

Zagreb, rujan 2018.

## Sažetak

U cilju funkcionalizacije benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog skeleta provedene su reakcije supstitucije, točnije Buchwald-Hartwigove reakcije. U tim reakcijama, supstitucijom na početnom klorovom derivatu *endo-1* biciklo[3.2.1]oktadienske strukture, s nizom primarnih benzilnih amina, sintetizirani su novi derivati *endo-2-16* i *17-19*. Sve reakcije provedene su u dioksanu kao otapalu, s paladijem kao katalizatorom i BrettPhos ligandom, a korištena baza bila je kalijev *tert*-butoksid. Iskorištenje provedenih reakcija, između ostalog, ovisi o steričkim smetnjama koje su posljedica neplanarne strukture početnog spoja *endo-1*, te o vrsti i položaju supstituenta korištenog primarnog benzilnog amina. Očekivani derivati *endo-2-16* nastali C-N unakrsnim povezivanjem nisu jedini izolirani spojevi. Uz njih, izolirani su i produkti *17-19* kod kojih je, osim očekivanog mehanizma reakcije, došlo i do alilnog pregrađivanja. Svi sintetizirani derivati *endo-2-16* i *17-19* u potpunosti su okarakterizirani modernim spektroskopskim metodama.

**Ključne riječi:** sinteza amina, arilni kloridi, benzobiciklo[3.2.1]oktadieni, BrettPhos, Buchwald-Hartwigova aminacija

## Summary

### Functionalization of the Benzobicyclo[3.2.1]octadiene Skeleton *via* Substitution Reactions

For the purpose of functionalization benzobicyclo[3.2.1]octadiene skeleton, substitution reactions were performed, more precisely Buchwald-Hartwig's reaction. In these reactions, new *endo*-**2-16** and **17-19** derivatives were synthesized by replacing the starting chlorine derivative on the bicyclo[3.2.1]octadiene derivative *endo*-**1** with a series of primary benzylic amines. All reactions were carried out in dioxane as a solvent, with palladium as a catalyst and BrettPhos as a ligand, with potassium *tert*-butoxide as a base. The yields of the reactions, among other things, depends on the steric disturbances resulting from the nonplanar structure of the *endo*-**1** starting compound, and on the type and position of the substituent used in the primary benzylic amine. Expected derivatives *endo*-**2-16**, which were obtained by C-N cross-coupling reactions are not the only isolated compounds. In addition, products **17-19** were isolated in which, apart from the expected reaction mechanism, also allylic rearrangement occurred. All synthesized derivatives *endo*-**2-16** and **17-19** were fully characterized by modern spectroscopic methods.

**Key words:** amine synthesis, aryl chloride, benzobicyclo[3.2.1]octadiene, BrettPhos, Buchwald-Hartwig amination

*Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Ireni Škorić na stručnom vodstvu, danim savjetima i pruženoj potpori tijekom izrade završnog rada. Zahvaljujem neposrednoj voditeljici Ani Ratković, mag. appl. chem. na susretljivosti, uloženom trudu i strpljivosti u prenošenju znanja za vrijeme izrade ovog rada.*

*Također, hvala svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju na ugodnom radnom okruženju i pruženoj pomoći.*

*Hvala mojoj obitelji koja je uvijek vjerovala u mene i bila čvrst oslonac za daljnji napredak, te hvala mojim prijateljima, posebice Luki na podršci i potpori u svim trenucima mog školovanja.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. OPĆI DIO.....	2
2.1. Primjena reakcija C-N unakrsnog povezivanja .....	2
2.1.1. Primjena reakcija C-N unakrsnog povezivanja u kojoj sudjeluju primarni alkilni amini .....	3
2.2. Buchwaldova reakcija.....	4
2.2.1 Odabir liganda u paladijem kataliziranoj reakciji .....	5
2.2.2. Uloga vode .....	6
2.2.3. Uloga baze .....	8
3. REZULTATI I RASPRAVA .....	9
3.1. Uvod .....	9
3.2. Buchwald-Hartwigova reakcija .....	10
3.3. Sinteza i spektroskopska svojstva spojeva <i>endo-2-16</i> i <i>17-19</i> .....	13
3.3.1. Spojevi <i>endo-2-5</i> .....	13
3.3.2. Spojevi <i>endo-6-8</i> .....	14
3.3.3. Spojevi <i>endo-9-11</i> .....	15
3.3.4. Spojevi <i>endo-12-14</i> .....	16
3.3.5. Spojevi <i>endo-15</i> i <i>endo-16</i> .....	17
3.3.6. Spojevi <i>17-19</i> .....	19
4. EKSPERIMENTALNI DIO .....	22
4.1. Opće Napomene .....	22
4.2. Priprava amina Buchwald-Hartwigovom reakcijom .....	23
5. ZAKLJUČAK .....	35
6. LITERATURA.....	36
ŽIVOTOPIS .....	38

## 1. UVOD

Spojevi biciklo[3.2.1]-skeleta pojavljuju se kao prirodni produkti, te je njihova bioaktivnost proučavana kroz brojna istraživanja. Ta im bioaktivnost daje prednost kod primjene u medicinskoj kemiji. Raširenost spojeva biciklo[3.2.1]-skeleta, te mogućnost njihove primjene dala je poticaj za razvoj ovog područja i istraživanja mogućnosti njihove sinteze. Jedna od metoda funkcionalizacije bicikličke strukture je reakcija supstitucije. U ovom radu provedene su Buchwald-Hartwigove reakcije supstitucije na benzobiciklo[3.2.1]oktadienskom skeletu početnog spoja sa nizom primarnih benzilnih amina. Položaj supstitucije i stvaranja nove veze određen je *para* položajem klora na benzenskom prstenu početnog spoja. Buchwald-Hartwigova reakcija aminacije temelji se na paladij kataliziranom stvaranju C-N veze, uz BrettPhos kao napogodniji ligand uz dodatak vode za aktivaciju kompleksa, te korištenjem odgovarajućeg otapala i baze. Kroz ovaj rad je ispitivan utjecaj korištenih primarnih benzil amina, s obzirom na vrstu i položaj supstituenta na njegovom benzenskom prstenu na tijek reakcije. Strukture novih sintetiziranih spojeva određene su spektroskopskim metodama koje se koriste u istraživanjima u organskoj kemiji. Korištene su jednodimenzionalne i dvodimenzionalne  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  tehnike, te masena spektrometrija.



## 2. OPĆI DIO

### 2.1. Primjena reakcija C-N unakrsnog povezivanja

Reakcije unakrsnog povezivanja, uz upotrebu paladija kao katalizatora, u kojima dolazi do stvaranja veze između ugljika i dušika i dobivanja aromatskih amina, koriste se u mnogim područjima istraživanja, te je njihova primjena vrlo raširena. Korištenjem lako dostupnih početnih spojeva u reakcijama *N*-ariliranja, te detaljnim izučavanjem mehanizma paladijem katalizirane reakcije uz odabir odgovarajućih liganda i optimizacijom cjelokupnog procesa omogućeno je iznošenje općenitih reakcijskih uvjeta. Reakcije katalizirane paladijem postale su povoljnijim metodama u odnosu na klasični sintetski pristup.<sup>[1]</sup>

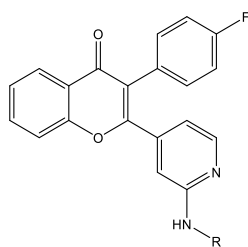
Brz razvoj paladijem kataliziranih reakcija *N*-ariliranja ostvaren je identifikacijom nekoliko skupina fosfinskih liganada, a među njima se kao najčešće upotrebljavani ističu: BINAP i Xantphos. Biarildialkilfosfinski ligandi su također često korišteni u ovim reakcijama,<sup>[2]</sup> a njihova im strukturna promjenjivost daje mogućnost ostvarivanja željene reaktivnosti i/ili selektivnosti.

Reakcije stvaranja C-N veze primjenjuju se u sintezi heterocikla, medicinskoj i procesnoj kemiji, zatim u sintezi prirodnih spojeva, kemiji materijala i kemijskoj biologiji, te sintezi liganada i katalizatora. Veliki broj heterocikličkih spojeva koji sadrže dušik sintetizirani su paladijem kataliziranim reakcijama, a prednost koju one pružaju je jednostavnije provođenje reakcija. S obzirom na veliki broj biološki aktivnih tvari koje sadrže dušik, brz razvoj paladijem kataliziranih reakcija C-N unakrsnog povezivanja, imao je pozamašan utjecaj u farmaceutskoj industriji. Reakcije C-N unakrsnog povezivanja česta su tema procesnih kemičara posebno jer ove reakcije omogućuju izbjegavanje dugih sintetskih puteva. Mnogi heterociklički spojevi su sastavni dio prirodnih spojeva, pa se reakcije stvaranja C-N veze koriste i za uvođenje dušika koji sadrži zaštitnu skupinu, te se koristi za daljnju funkcionalizaciju spoja. Velik broj konjugiranih sustava i donorskih funkcionalnih skupina koje sadrže dušik razlog je čestog korištenja reakcija C-N unakrsnog povezivanja. Upotreba reakcija C-N unakrsnog povezivanja uključuje korištenje arilnih halogenida s nekoliko reakcijskih centara ili reaktanata s više nukleofilnih dušika. Zbog svoje mogućnosti koordiniranja s prijelaznim metalima, dušik ima čestu primjenu u sintezi liganada, a *N*-ariliranje je često korišteni proces u sintezi katalizatora koji sadrže amine, a za primjenu u enantioselektivnim katalizama.<sup>[1]</sup>

### 2.1.1. Primjena reakcija C-N unakrsnog povezivanja u kojoj sudjeluju primarni alkilni amini

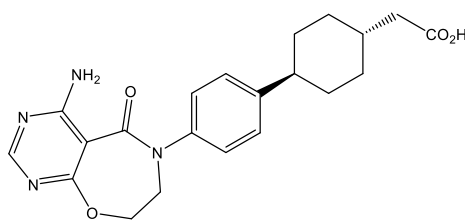
*N*-ariliranje primarnih amina je najopsežnije istražena paladijem katalizirana reakcija C-N unakrsnog povezivanja. Glavni izazov ove pretvorbe je izbjegavanje nastajanja neželjenih tercijarnih amina, kao rezultat kompetitivne reakcije diarilacije.<sup>[1]</sup> Korištenje paladijevih katalizatora u C-N povezivanju među prvima su objavili Wolf i Buchwald<sup>[3]</sup> i Hartwig<sup>[4,5]</sup> sa suradnicima.

Dobivanje primarnih alkilnih amina također pronalazi svoju primjenu u sintezi heterocikla. Jørgensen i suradnici opisali su pripremu heterocikla koji u svojoj strukturi imaju dušik pomoću paladijem katalizirane reakcije unakrsnog C-N povezivanja.<sup>[1]</sup> Ova metoda koristi se i u proizvodnji aktivnih supstanci lijekova. Grøtli i suradnici proveli su sintezu nekoliko derivata 1,4-benzopirona čiji su produkti (**1a** i **1b**) istraživani za liječenje raka dojke. DGTA-1 inhibitor (**2**) sintetizirali su Dow i suradnici, a korišten je za istraživanje liječenja pretilosti i dijabetesa tipa II. George i suradnici pripremili su spoj (**3**) koji predstavlja inhibitor proteina kinaze *Cθ* za liječenje autoimunih bolesti. Huang i suradnici pripremu niza derivata indazol-4-ona dali su kao alternativu nukleofilnoj aromatskoj supstituciji. Paladijem katalizirane C-N reakcije pronašle su svoju primjenu i u sintezi prirodnih produkata. Ove reakcije uz ciklizaciju dovode do stvaranja željenog produkta. U području kemije materijala povezivanje primarnih alkilnih amina dovodi do stvaranja monomera za sintezu samoobnavljajućih polimera i kolorimetrijskih molekulskih senzora za Hg<sup>2+</sup>. Korištenje paladijem katalizirane reakcije unakrsnog vezanja primarnih alkilnih amina za dobivanje NHC liganada pokazalo se vrlo značajnim zbog stvaranja i dobivanja novih strukturalnih i katalitičkih svojstava.<sup>[1]</sup>

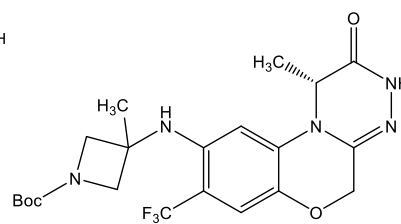


**1a**: R = *i*-Pr; 49%

**1b**: R = Cy; 61%



**2**



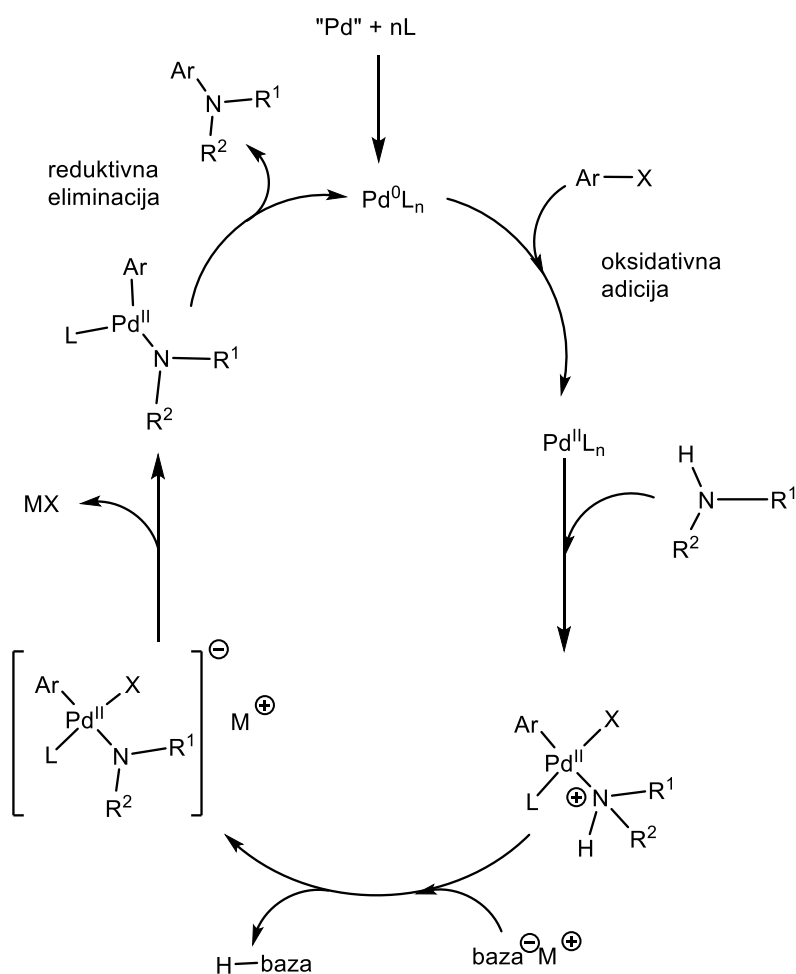
**3**

Slika 2.1. Prikaz spojeva **1** - **3**

## 2.2. Buchwaldova reakcija

Reakciju formiranja C-N veze prvi su put predstavili Kosugi, Kemeyama i Magita 1983. godine. Bila je to reakcija u kojoj je korišten 1 mol%  $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{o-Tolyl})_3)_2$  s arilnim bromidima i *N,N*-dietilamino-tributilstanatom u toluenu zagrijavana na  $100^\circ\text{C}$  kroz 3 sata. Nakon deset godina, Hartwig je identificirao i okarakterizirao nekoliko intermedijera u paladijem kataliziranom stvaranju C-N veze.<sup>[6]</sup>

Predloženi reakcijski mehanizam (shema 2.1.) započinje redukcijom  $\text{Pd}^{\text{II}}$  u  $\text{Pd}^0$  korištenjem odgovarajućeg liganda. Prvi stupanj katalitičkog ciklusa je oksidativna adicija  $\text{Pd}^0$  u vezu ugljika i halogena, unutar aril-halogenida, kojom nastaje  $\text{Pd}^{\text{II}}$  kompleks. Amin kao nukleofil napada kompleks, te se koordinira prema paladiju. Sudjelovanjem baze dolazi do deprotoniranja i otpuštanja halogena. Nastali kompleks ulazi u proces reduktivne eliminacije, kojom se izdvaja željeni produkt s formiranom C-N vezom. Istovremeno se ponovno stvara aktivni katalizator  $\text{Pd}^0$ , čime je zatvoren katalitički ciklus.

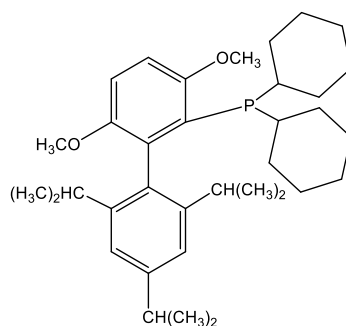


Shema 2.1.

### 2.2.1 Odabir liganda u paladijem kataliziranoj reakciji

Biarildialkilfosfinski ligandi pokazuju velike prednosti u odnosu na druge ligande korištene u paladijem kataliziranim reakcijama C-N unakrsnog vezanja. Ističu se iznimnom reaktivnošću i stabilnošću, te pokazuju selektivnost prema monoarilaciji primarnih amina uz brzo nastajanje aktivnog katalizatora.

Ove karakteristike liganda biarildialkilfosfinske strukture poboljšavane su supstitucijama na arenu na kojem se nalazi fosfinska skupina. Jedan od tako dobivenih liganada je i BrettPhos (slika 2.2.), kod kojeg su uvedene dvije metoksi skupine. Buchwald je predložio opću strategiju dizajna liganada prikazanu ispod.

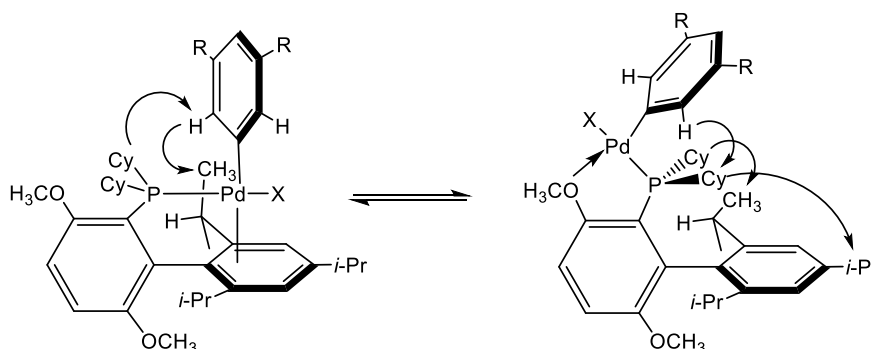


Slika 2.2. BrettPhos

Reakcije unakrsnog vezanja C-N u kojima je korišten BrettPhos, provedene su korištenjem raznih izvora paladija kako bi se pronašao izvor koji daje zadovoljavajuće rezultate i najbolje iskorištenje. Neki od upotrebljivanih načina za dobivanje aktivnog kompleksa  $\text{Pd}^0\text{L}_n$  korištenjem izvora  $\text{Pd}^0$  su:  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $(\text{PdCl})_2$ , redukcija  $\text{Pd}^{\text{II}}$  soli (npr.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ),  $\text{PhB}(\text{OH})_2$ , tercijarni amini, tercijarni fosfini ili aminski supstrati, ili neki od predkatalizatora.<sup>[3]</sup> Korištenje  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  zamijenjeno je s  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , jer u tom slučaju ne postoji dba koji bi se natjecao za stvaranje veze na centralnom paladiju.<sup>[7]</sup>

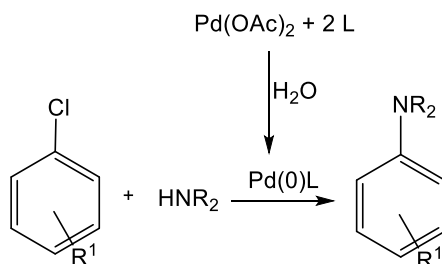
BrettPhos pokazuje selektivnost prema primarnim aminima. Prednost BrettPhos-a, pred drugim ispitivanim ligandima u reakcijama C-N unakrsnog vezanja, je njegova biarilna struktura i supstituirane metoksi skupine. To se objašnjava postojanjem kompleksa između BrettPhos-a,  $\text{Pd}^{\text{II}}$  i aromatskog halogenida. Taj kompleks se javlja u dvije dobro definirane konformacije.(Shema 2.3.)<sup>[8]</sup> Ravnoteža je pomaknuta prema monomernoj strukturi, u kojoj metoksi skupine ne sprječavaju rotaciju oko veze između fosfora i aromatskog ugljika. Dokazano je i da ta rotacija utječe na postupak katalize.<sup>[9]</sup> Izolacijom i određivanjem kristalne

strukture ovog izomernog kompleksa nastalog oksidativnom adicijom, koja predstavlja prvi stupanj mehanizma C-N unakrsnog vezanja, ustanovljena je uloga njegove strukture u cjelokupnoj reakciji.<sup>[8]</sup>



Shema 2.3.

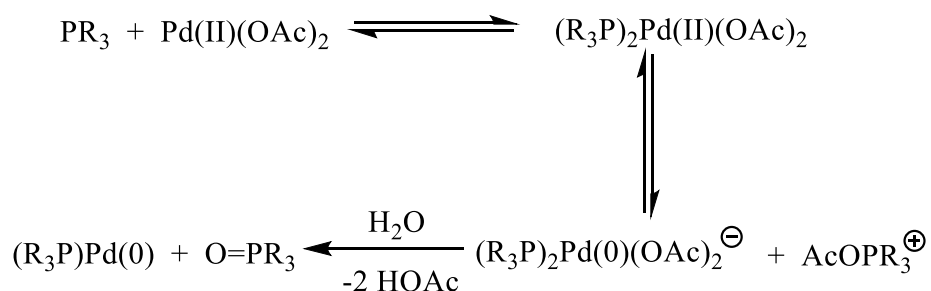
### 2.2.2. Uloga vode



Shema 2.4.

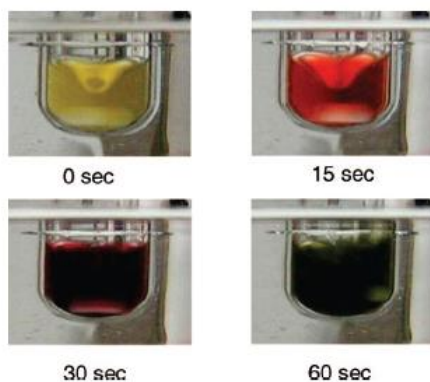
Za dobivanje aktivnog kompleksa,  $\text{Pd}^0\text{L}_n$  od kojeg počinje reakcijski mehanizam C-N unakrsnog vezanja, najučinkovitiji se pokazao  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Uvođenje vode u proces redukcije paladija razriješilo je nedostatke dotada provedenih načina dobivanja aktivnog kompleksa,  $\text{Pd}^0\text{L}_n$ .<sup>[7]</sup> Uloga vode u paladijem kataliziranoj reakciji C-N unakrsnog povezivanja prikazano je na shemi 2.4.. Upotreba aktivacije katalizatora vodom, uz BrettPhos i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , dalo je željeni produkt s iskorištenjem od 99%.<sup>[9]</sup>

Ozawa i Hayashi prvi su 1992. godine proveli ovaj način aktivacije katalizatora i otkrili kako se dodatkom vode aktivacija može ubrzati.<sup>[10]</sup> Ulogu vode u nastajanju aktivnog katalizatora  $\text{Pd}^0$  opisali su Amatore i Jutand (shema 2.5.).



Shema 2.5.

U istraživanju su otkrili da voda pridonosi pretvorbi intermedijera fosfonijeve soli u odgovarajući fosfonijev oksid i redukciji Pd(OAc)<sub>2</sub>. Otkriveno je da vrlo aktivan katalizator nastaje grijanjem Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol %), vode (4 mol %), i XPhos-a (3 mol %) u trajanju od 1 minute na 80 °C u 1,4-dioksanu. Aktivacija se može vizualno pratiti postupnom promjenom boje u zelenu.<sup>[7]</sup>



Slika 2.3 Vizualizacija aktivacije vodom. Uvjeti: Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.01 mmol), XPhos (0.03 mmol), H<sub>2</sub>O (0.04 mmol), 1 mL 1,4-dioksana, 80°C (Izvor: B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S.L. Buchwald, *Water-Mediated Catalyst Preactivation: An Efficient Protocol for C-N Cross-Coupling Reactions*, 2008.)

### 2.2.3. Uloga baze

Baza ima ulogu deprotoniranja kompleksa između  $\text{Pd}^{\text{II}}$  i amina, u reakcijama C-N unakrsnog povezivanja, kataliziranih paladijem. Očigledno je iz relativnih vrijednosti  $\text{p}K_{\text{a}}$  da amin može biti deprotoniran korištenjem uobičajenih baza kao što su alkoksidi samo ako je amin već aktiviran koordinacijom s metalom.<sup>[11]</sup>

Reakcijski put razlikuje se ako se primjenjuje alkoksidna baza u nepolarnom otapalu, u odnosu na reakciju provedenu s istom bazom ali u polarnom aprotoskom otapalu. Na slobodno mjesto u kompleksu, nastalom oksidativnom adicijom aromatskog halogenida na aktivirani katalizator  $\text{Pd}^0\text{L}_n$ , vezat će se amin. Zatim bi uslijedila disocijacija halogenida, a potom reduktivna eliminacija. U nepolarnom otapalu disocijacija halogenida nije favorizirana, uslijed nespontanosti tog procesa. Vezanje alkoksidne baze vodikovom vezom je favorizirano i ključno za cjelokupni mehanizam. Iz takvog kompleksa se prvo spontanim procesom izdvaja halogenid, a vodikova veza ostaje. Zatim dolazi do disocijacije protonirane baze, te dobivanja željenog kompleksa za nastavak reakcijskog mehanizma.

Reakcijski put u polarnom aprotoskom otapalu je sličan, ali su razlike u slobodnim energijama intermedijera tih stupnjeva reakcije drugačije. Koordinacija amina u kompleks s paladijevim katalizatorom je i dalje laka. U ovom slučaju otpuštanje halogenida i dobivanje kationskog kompleksa ne predstavlja problem. Nakon uspostavljanja vodikove veze s bazom, dolazi do deprotoniranja i to sa znatno manjim utroškom energije, u odnosu na prethodni slučaj. U konačnici korištenjem alkoksidne baze u polarnom aprotoskom otapalu, energetski povoljnije dolazimo do formiranja kompleksa koji ulazi u proces reduktivne eliminacije.

### 3. REZULTATI I RASPRAVA

#### 3.1. Uvod

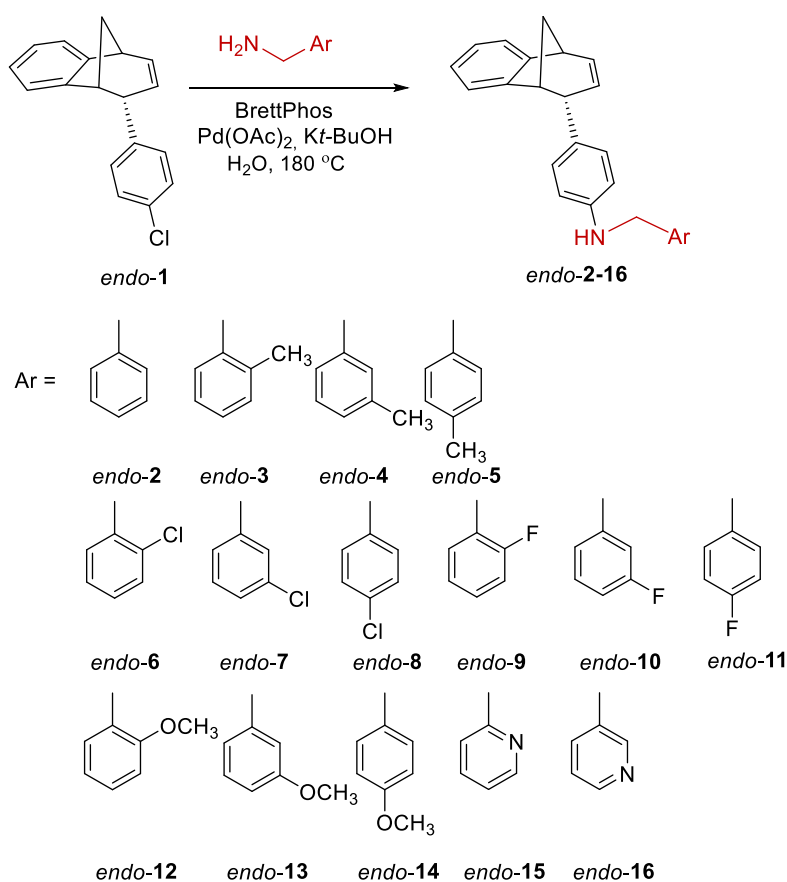
Biciklo[3.2.1]-skeleton je sastavni dio brojnih prirodnih produkata. Zbog svoje rigidne strukture ima mogućnost koordinacije s dva ili više liganada, što mu daje veliku prednost u istraživanju bioaktivnosti u području medicinske kemije.<sup>[12-15]</sup> Spojevi s biciklo[3.2.1]-skeletonom predstavljaju snažne inhibitore transportera dopamina i serotonina, a također imaju ključnu ulogu u liječenju središnjeg živčanog sustava (CNS) i Alzheimerove bolesti.<sup>[16,17]</sup> Sinteza spojeva koji sadrže biciklo[3.2.1]oktadiensku jezgru opisana je u literaturi. Jedan od mogućih sintetskih putova za dobivanje benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog skeleta je fotokemijski pristup koji je razvijen u našem laboratoriju.<sup>[18-22]</sup> Fotokemijski inducirane organske reakcije predstavljaju važan put za dobivanje složenih produkata polazeći iz jednostavnijih materijala.

U svrhu daljnjeg istraživanja ovakvih sustava provedene su reakcije supstitucije na početnom spoju *endo-1* s biciklo[3.2.1]oktadienskom strukturom s nizom primarnih benzilnih amina, te su u ovom poglavlju opisani dobiveni derivati *endo-2-16* i *17-19*.

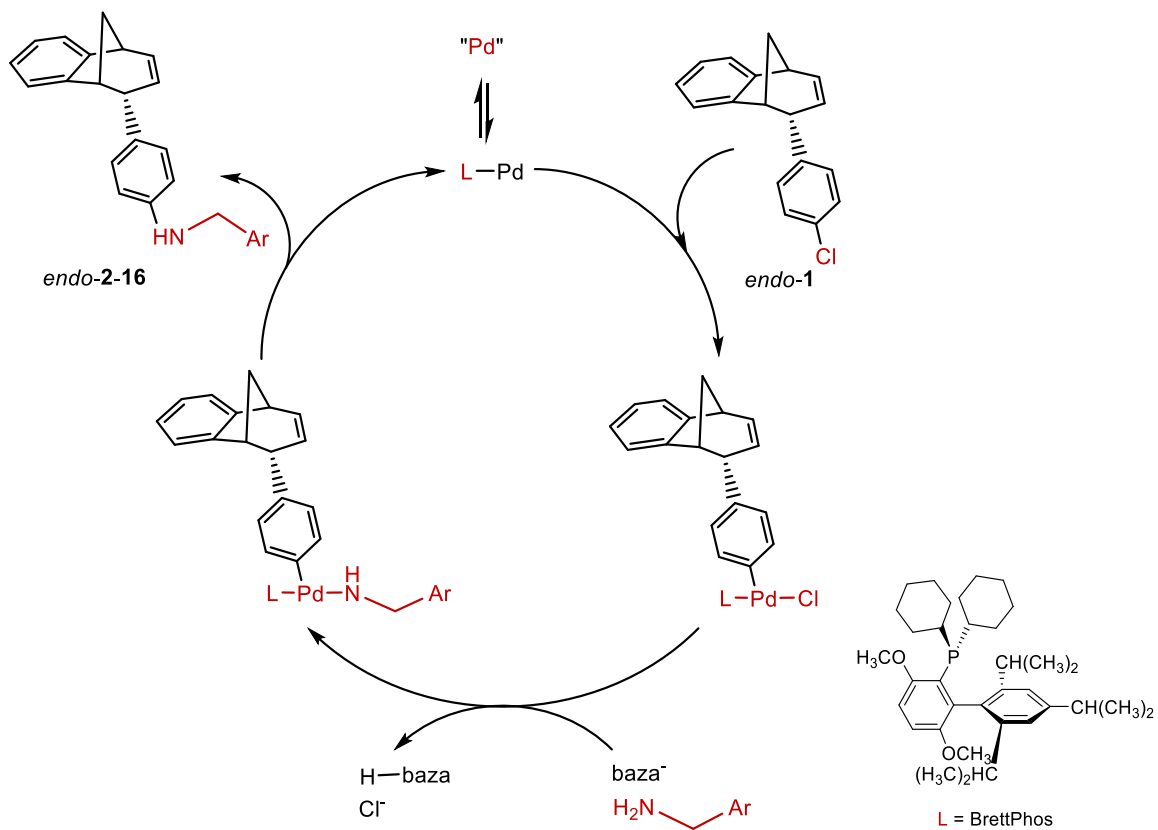


### 3.2. Buchwald-Hartwigova reakcija

Reakcija formiranja C-N veze uz korištenje paladija kao katalizatora naziva se Buchwald-Hartwigova reakcija aminacije. Ovom su reakcijom dobiveni derivati *endo-2-16* i *17-19*. Supstitucija se odvija između klora koji je smješten u *para* položaju benzenskog prstena u odnosu na njegovu vezu s biciklo[3.2.1]oktadienskim skeletom i dušika iz odgovarajućeg primarnog benzilnog amina. Tako dolazi do formiranja veze između ugljika i dušika i nastanka odgovarajućeg amino derivata.

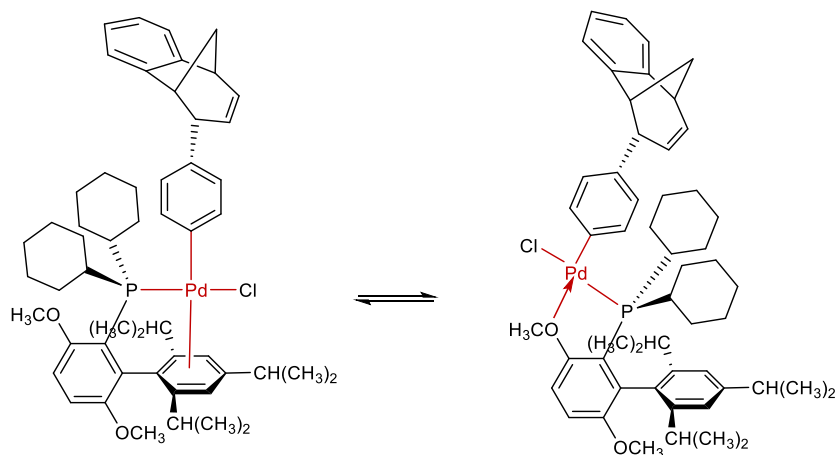


Shema 3.1.



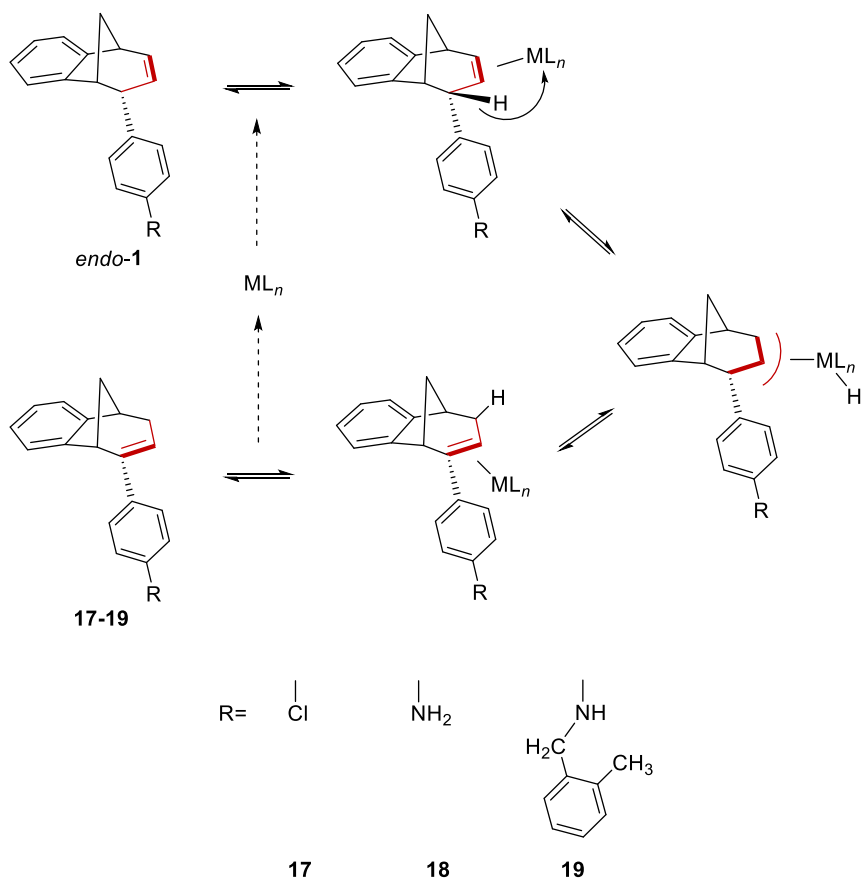
**Shema 3.2.** Mehanizam Buchwald- Hartwigove reakcije

Ključni segmenti u provođenju ove reakcije su odabir povoljnog otapala, katalizatora i liganda, te baze. Sve reakcije provedene su u dioksanu kao otapalu. U ovom radu korišteni ligand je BrettPhos, ligand biarildialkilfosfinske strukture sa supstituiranim metoksi skupinama, kao jedan od najpogodnijih liganada za ovu vrstu reakcije. Prednost pri odabiru daje mu i njegova selektivnost prema primarnim aminima. Kompleks koji tvore BrettPhos, Pd<sup>II</sup> i aromatski halogenid za slučaj reakcija provedenih u ovom radu, prikazan je na shemi 3.3. Biciklo[3.2.1] struktura spoja nije planarna, stoga je korak u kojem dolazi do formiranja ovog kompleksa izuzetno važan u cijelom ciklusu. Zbog steričkih smetnji može doći do otežanog stvaranja ovog kompleksa.



**Shema 3.3.** Kompleks u Buchwald- Hartwigovom mehanizmu

Korištena baza u ovim reakcijama koja je zadužena za deprotoniranje nastalog kompleksa je kalijev *tert*-butoksid. Također, osim željenih produkata u provedenim reakcijama aminacije izolirani su i produkti kod kojih je došlo do alilnog pregrađivanja. Mehanizam je prikazan na shemi 3.4.



**Shema 3.4.** Mehanizam alilnog pregrađivanja

### 3.3. Sinteza i spektroskopska svojstva spojeva *endo-2-16* i *17-19*

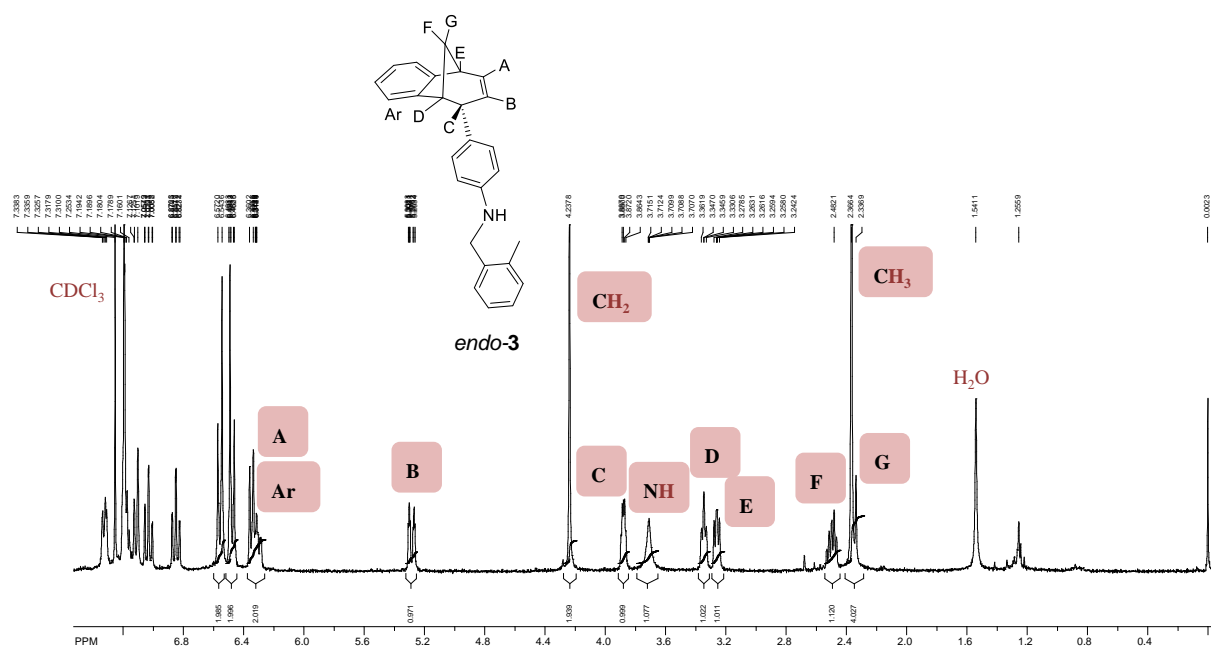
Produkti *endo-2-16* i *17-19* izolirani su iz sirove smjese uzastopnim kromatografskim odjeljivanjem na silikagelu i kombiniranom preparativnom tankoslojnom kromatografijom na silikagelu. Strukture svih dobivenih spojeva potvrđene su  $^1\text{H}$  NMR spektroskopijom.

Promatrajući područje  $^1\text{H}$  NMR spektra spojeva *endo-2-16* i *17-19* u kojem se prikazuju aromatski protoni nema značajnih razlika u odnosu na  $^1\text{H}$  NMR spektar početnog spoja *endo-1*. Kod većine se derivata javlja dublet u području oko 6,35 ppm aromatskog protona koji je zbog anizotropnog efekta zasjenjeniji naspram ostalih aromatskih protona ovih spojeva. Često se dublet koji pokazuje taj aromatski proton preklapa s multipletom protona  $\text{H}_A$ . U  $^1\text{H}$  NMR spektrima početnog spoj *endo-1* i većine derivata *endo-2-16* i *17-19* vidljiva su dva dubleta s integralom od po 2H, koji predstavljaju karakteristične signale protona na *para*-supstituiranom benzenskom prstenu. Također, kod tih se signala često uočava efekt „ukošenih“ multipleta. Geminalni vodici  $\text{H}_F$  i  $\text{H}_G$  međusobno se sprežu konstantom sprege koja je kod dobivenih derivata u rasponu od 8,2 do 10,1 Hz, što ne ukazuje na znatnu razliku u odnosu na njihovu konstantu sprege u početnom spoju *endo-1*, koja iznosi 10,0 Hz. Vodik  $\text{H}_G$  daje dublet, koji se kod svih derivata *endo-2-16* i *17-19* i kod početnog spoja *endo-1* javlja između 2,39 i 2,26 ppm. Vodik  $\text{H}_F$  daje multiplet jer je u interakciji i s drugim protonima, te se on javlja u području od 2,57 do 2,36 ppm. Protoni na dvostrukoj vezi,  $\text{H}_A$  i  $\text{H}_B$  pokazuju interakciju s više protona.  $\text{H}_A$  se pojavljuje kao multiplet na 6,40-6,35 ppm kod početnog spoja *endo-1*, dok se kod derivata *endo-2-16* on nalazi u malo zasjenjenijem području od 6,35 do 6,21 ppm. Kod *endo-1* proton  $\text{H}_B$  daje dublet-dublet-dubleta na 5,25 ppm, a kod derivata *endo-2-16* i *17-19* oblik signala se razlikuje, ali se javlja u području od 5,43 do 5,19 ppm. Protoni  $\text{H}_C$ ,  $\text{H}_D$  i  $\text{H}_E$  kod početnog spoja *endo-1* pojavljuju se kao multiplet u području od 3,96-3,92 ppm, triplet na 3,34 ppm i dublet-dubleta na 3,29 ppm. Kod većine derivata *endo-2-16* protoni  $\text{H}_C$ ,  $\text{H}_D$  i  $\text{H}_E$  pojavljuju se kao multipleti u karakterističnom dijelu spektra u području od 3,93 do 3,76 ppm, tripleti u području od 3,37 do 3,24 ppm i još jednim signalom čiji se oblik i kemijski pomak razlikuju ovisno o promatranom derivat.

#### 3.3.1. Spojevi *endo-2-5*

Spoj *endo-2* dobiven je supstitucijom s benzilnim aminom, a spojevi *endo-3-5* s benzilnim aminom na kojem je vezana metilna skupina u odgovarajućem položaju (*ortho*-, *meta*- i *para*) benzenskog prstena. Signali za vodike na metano mostu  $\text{H}_F$  i  $\text{H}_G$  i za vodik na dvostrukoj vezi

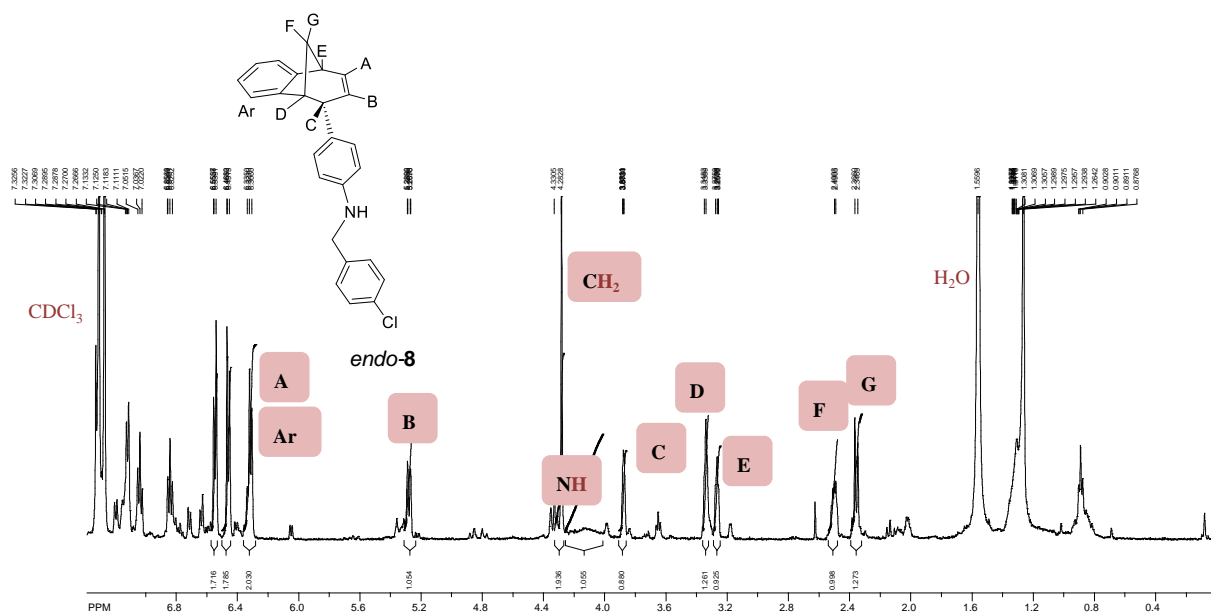
$H_A$  kod spojeva *endo-2-5* su u opisanom karakterističnom području. Drugi vodik na dvostrukoj vezi  $H_B$  kod spoja *endo-2* pojavljuje se u opisanom karakterističnom području kao dublet-dublet-dubleta, dok se kod spojeva *endo-3-5* on pojavljuje kao triplet-dubleta (Slika 3.1.). Protoni  $H_C$ ,  $H_D$  i  $H_E$  pojavljuju se u područjima koja su karakteristična za sve derivate, samo se kod spojeva *endo-4* i *endo-5* pojavljuje triplet na 3,23 ppm umjesto dublet-dubleta.



Slika 3.1.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja *endo-3*

### 3.3.2. Spojevi *endo-6-8*

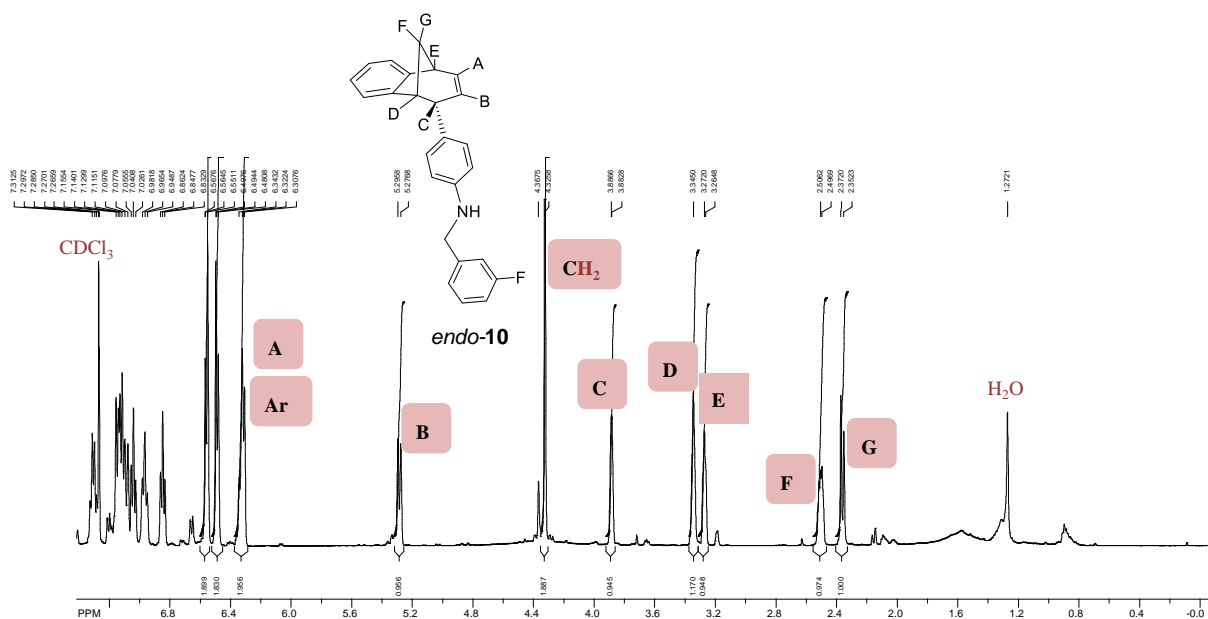
Spojevi *endo-6-8* su derivati početnog spoja *endo-1* dobiveni supstitucijom sa benzilnim aminom na kojem je u *ortho*-, *meta*- ili *para*- položaju vezan halogen, klor. Spoj *endo-6* nastao je u tragovima, te njegova struktura nije potvrđena  $^1\text{H}$  NMR spektroskopijom. Signali za vodike na metano mostu  $H_F$  i  $H_G$  i za vodike na dvostrukoj vezi  $H_A$  i  $H_B$  kod spojeva *endo-7* i *endo-8* su u opisanom karakterističnom području, a  $H_B$  se kod oba spoja pojavljuje kao dublet. Signali za protone  $H_C$ ,  $H_D$  i  $H_E$  nalaze se u opisanim karakterističnim područjima kod spoja *endo-7*, dok se kod spoja *endo-8* oni pojavljuju kao multiplet i triplet u opisanom karakterističnom području, te singlet na 3,34 ppm (Slika 3.2.).



Slika 3.2.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja *endo-8*

### 3.3.3. Spojevi *endo-9-11*

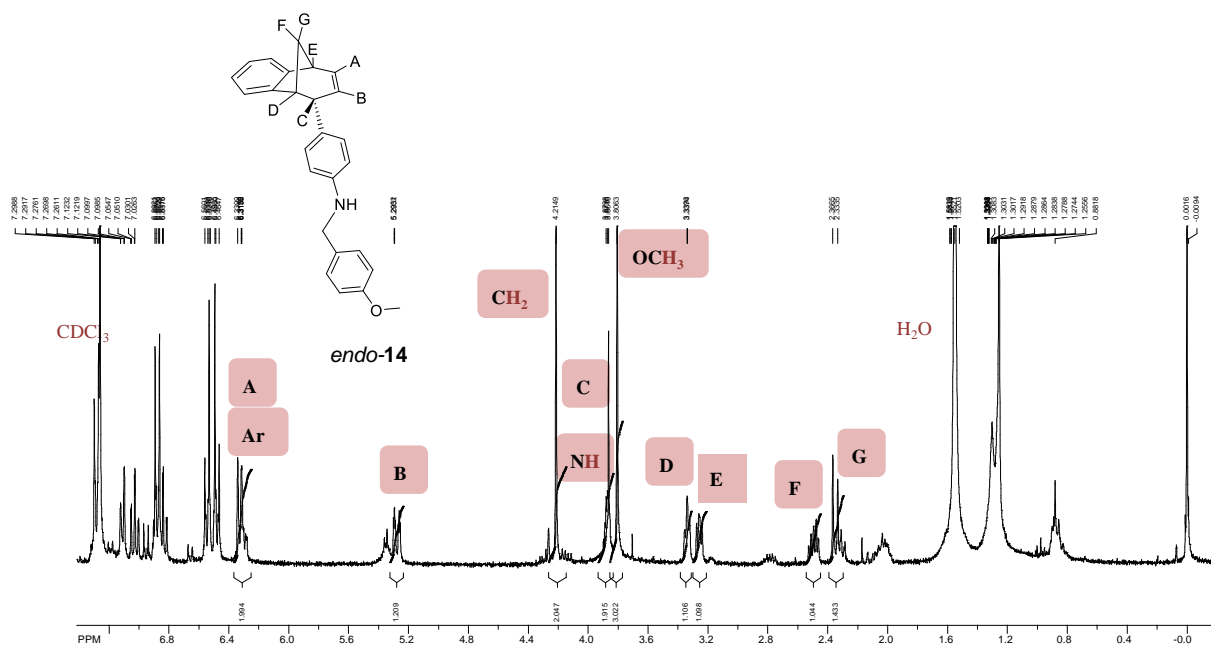
Supstitucijom na početnom spoju *endo-1* sa benzilnim aminom kod kojeg je u položaju 2, 3 ili 4 benzenskog prstena vezan halogen, fluor dobiveni su derivati *endo-9-11*. Protoni koji se nalaze na metano mostu  $\text{H}_\text{F}$  i  $\text{H}_\text{G}$  i oba protona na dvostrukoj vezi  $\text{H}_\text{A}$  i  $\text{H}_\text{B}$  prikazuju se na karakterističan način u opisanom području. Oblik signala protona  $\text{H}_\text{B}$  kod spojeva *endo-9* i *endo-10* je dublet, dok je kod spoja *endo-11* to triplet-dubleta. Kod spojeva *endo-9* i *endo-11* vodici  $\text{H}_\text{C}$ ,  $\text{H}_\text{D}$  i  $\text{H}_\text{E}$  pojavljuju se kao multiplet i dva tripleta u području koja su za njih karakteristična. Ti vodici se kod spoja *endo-10* javljaju kao dva singleta, na 3,89 ppm i na 3,35 ppm, te triplet na 3,27 ppm (Slika 3.3.).



Slika 3.3.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja *endo-10*

### 3.3.4. Spojevi *endo-12-14*

Spojevi *endo-12-14* su derivati početnog spoja *endo-1* dobiveni supstitucijom sa benzilnimaminom na kojem je u *ortho*-, *meta*- ili *para*-položaju vezana metoksi-skupina. Signali za vodike na metano mostu  $\text{H}_\text{F}$  i  $\text{H}_\text{G}$ , te za vodike na dvostrukoj vezi  $\text{H}_\text{A}$  i  $\text{H}_\text{B}$  prikazuju se u opisanom karakterističnom području. Oblik signala za vodike  $\text{H}_\text{F}$ ,  $\text{H}_\text{G}$  i  $\text{H}_\text{A}$  je također karakterističan, kao što je opisano, dok se on za vodik  $\text{H}_\text{B}$  razlikuje. Kod spojeva *endo-12* i *endo-13* vodik  $\text{H}_\text{B}$  se prikazuje kao triplet-dubleta, a kod spoja *endo-14* kao dublet. Protoni  $\text{H}_\text{C}$ ,  $\text{H}_\text{D}$  i  $\text{H}_\text{E}$  pojavljuju se u opisanom karakterističnom području kao multiplet i dva tripleta. Kod spojeva *endo-12* i *endo-14* uočava se pomak jednog tripleta prema višem polju, odnosno zasjenjenijem području (kod spoja *endo-12* na 3,17 ppm, a kod spoja *endo-14* na 3,19 ppm) (Slika 3.4.).

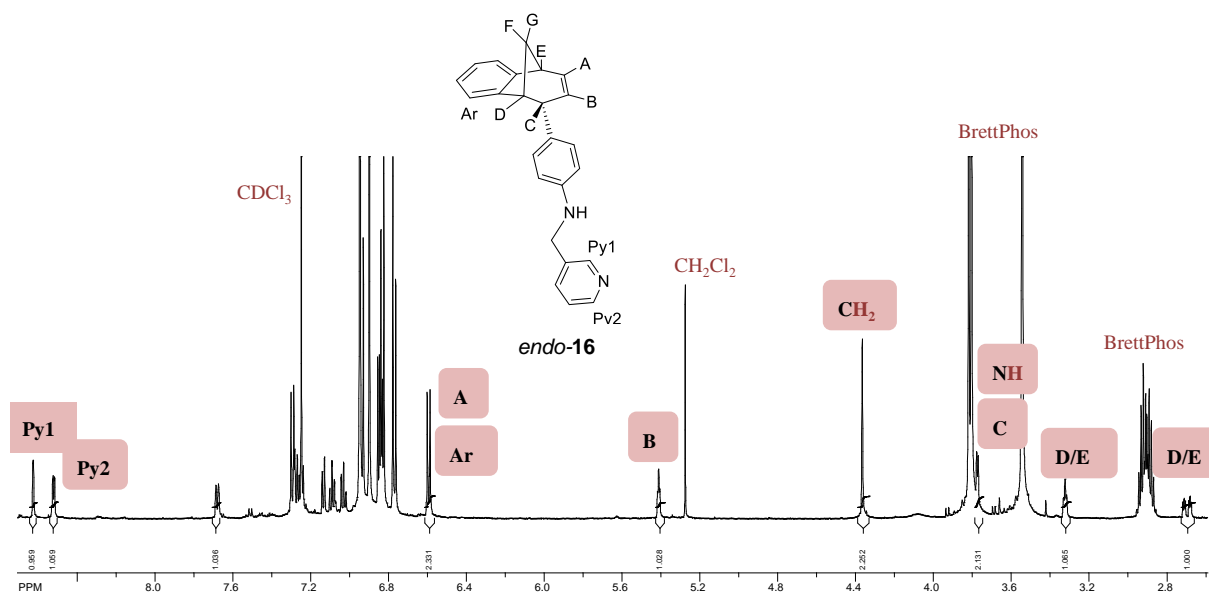


Slika 3.4.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja *endo-14*

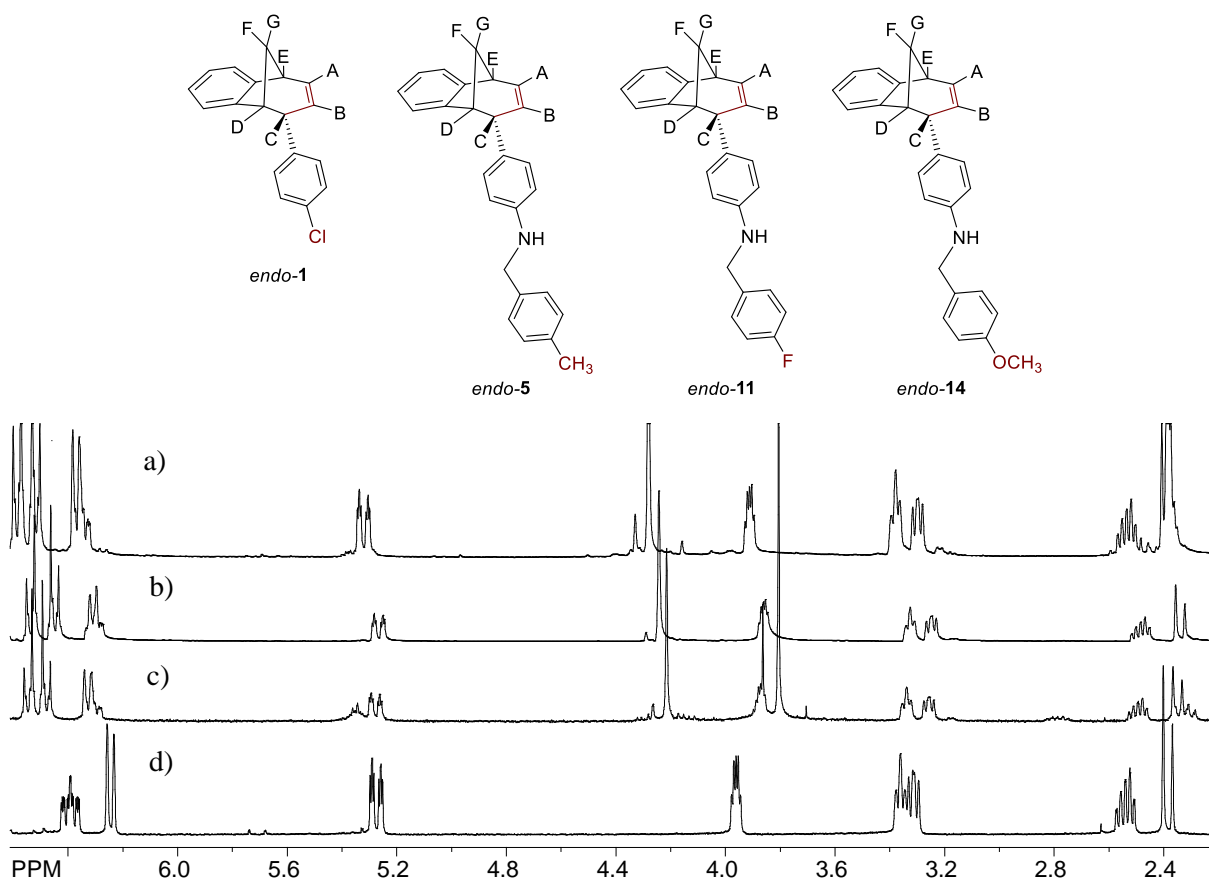
### 3.3.5. Spojevi *endo-15* i *endo-16*

Spojevi *endo-15* i *endo-16* derivati su početnog spoja *endo-1* nastali supstitucijom sa određenim piridinskim aminom kako je prikazano na shemi 3.2. Spoj *endo-15* nastao je u tragovima, te njegova struktura nije potvrđena  $^1\text{H}$  NMR spektroskopijom, samo su se nazirali karakteristični signali za supstituirani produkt. Signali za geminalne vodike na metano mostu  $\text{H}_\text{F}$  i  $\text{H}_\text{G}$  kod spoja *endo-16* ne mogu se asignirati zbog prisutnosti BrettPhos-a (Slika 3.5.). Vodik na dvostrukoj vezi,  $\text{H}_\text{A}$  pojavljuje se kao multiplet u području od 6,60 do 6,58 ppm, što predstavlja određeni pomak prema nižem polju, odnosno nezasjenjenom području u odnosu na područje pojave tog signala kod početnog spoja *endo-1* i ostalih derivata. Oblik signala drugog vodika na dvostrukoj vezi, vodika  $\text{H}_\text{B}$ , je triplet u području koje je karakteristično za većinu derivata *endo-2-16*. Protoni  $\text{H}_\text{C}$ ,  $\text{H}_\text{D}$  i  $\text{H}_\text{E}$  javljaju se kao multiplet i triplet u opisanom karakterističnom području, te triplet-dubleta na 2,69 ppm.





Slika 3.5. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja *endo-16*



Slika 3.6. Dijelovi <sup>1</sup>H NMR spektara spojeva a) *endo-5*, b) *endo-11*, c) *endo-14* i d) *endo-1*

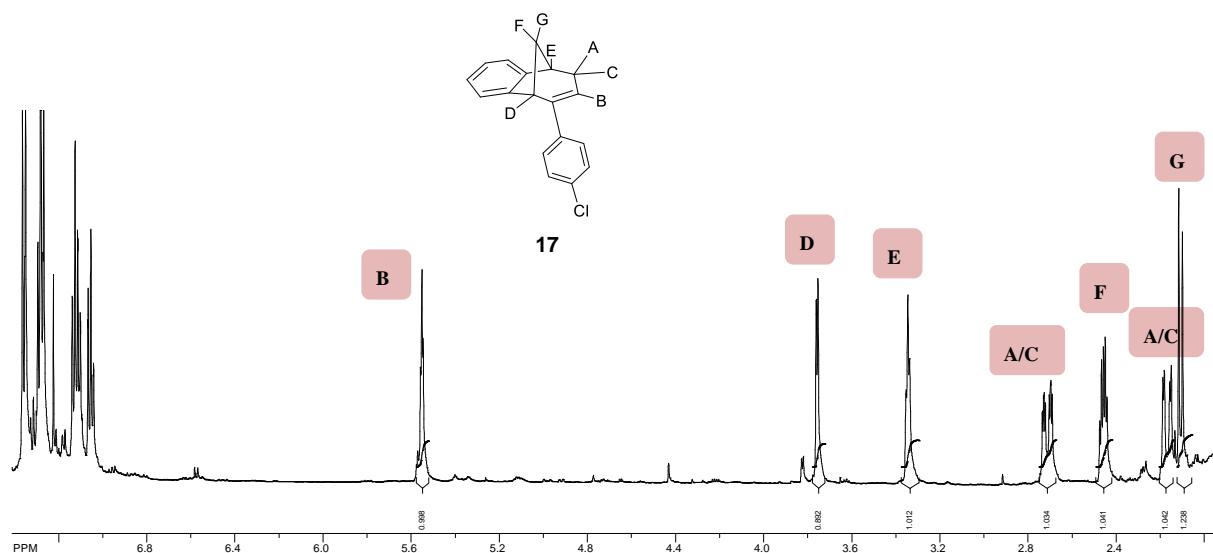
Uspoređujući NMR spektre izoliranih produkata provedenih Buchwald-Hartwigovih reakcija aminacije i NMR spektra početnog spoja *endo-1*, uočene su razlike u obliku i pomaku signala (Slika 3.6.). U odnos su stavljeni produkti reakcija sa benzilnim aminima u kojima je

benzenski prsten supstituiran u položaju 4, i to sa metilnom skupinom (*endo-5*), fluorom (*endo-11*) i metoksi skupinom (*endo-14*). Vidljivo je kako se kod svih uspoređivanih spojeva proton H<sub>A</sub> pojavljuje kao multiplet, isto kao što je to i kod početnog spoja *endo-1*. Drugi vodik na dvostrukoj vezi kod spojeva *endo-5* i *endo-11* iskazuje se u obliku tripleta-dubleta, a kod spoja *endo-14* kao dublet, što ukazuje na razliku s obzirom na početni spoj *endo-1* kod kojeg se taj proton prikazuje kao dublet-dublet-dubleta. U području oko 4,20 ppm kod uspoređivanih derivata početnog spoja javlja se očekivani singlet s integralom 2H, koji je iskaz provedene aminacije sa određenim benzilnim aminom. Također, kod spojeva sa metilnom i metoksi skupinom vidljiv je singlet s integralom 3H (kod spoja *endo-5* na 2,38 ppm, a kod spoja *endo-14* na 3,75 ppm). Signali za vodike H<sub>C</sub>, H<sub>D</sub> i H<sub>E</sub> kod uspoređivanih derivata prikazuju se kao multiplet i dva tripleta, dok se oni kod početnog spoja prikazuju kao multiplet, triplet i dublet-dubleta. Protoni na metano mostu, H<sub>F</sub> i H<sub>G</sub> kod ovih se derivata i kod početnog spoja prikazuju kao multiplet i dublet.

### 3.3.6. Spojevi 17-19

Spojevi kod kojih je došlo do alilnog pregrađivanja pokazuju veće razlike asigniranih signala protona s obzirom na početni spoj *endo-1*. Ključno je to što prilikom alilnog pregrađivanja dolazi do premještanja dvostruke veze, te tako veza između ugljika na kojem je vezan benzenski prsten, oko kojeg se i provodi ciljana supstitucija, i susjednog ugljika na kojem je vezan vodik nazvan H<sub>B</sub> postaje nezasićena.. Derivat **17** ciljano je trebao biti derivat spoja *endo-1* nastao supstitucijom s 2-klor-benzilaminom, no u toku reakcije došlo je do alilnog pregrađivanja, te je nastao spoj koji u svojoj strukturi ima iste atome kao i početni spoj *endo-1*, a razlika je u premještenoj dvostrukoj vezi i rasporedu protona. Razlika strukture spoja **18** u odnosu na spoj **17** je u tome što se na benzenskom prstenu u *para*- položaju nalazi amino skupina umjesto klora, a nastao je u slučaju reakcije s 3-piridinskim aminom djelomičnom deprotekcijom benzilne skupine u nastalom aminu *endo-16*, te alilnim pregrađivanjem nastalog anilinskog derivata. Spoj **19** nastao je prilikom supstitucije početnog spoja *endo-1* s 2-metil-benzilaminom, što je vidljivo iz njegove strukture. Vodik na metano mostu H<sub>F</sub>, kao i kod ostalih sintetiziranih derivata javlja se kao multiplet zbog svoje interakcije i s drugim protonima, te je on kod spojeva **17-19** asigniran u opisanom karakterističnom području. Drugi vodik na metano mostu H<sub>G</sub> javlja se na način karakterističan i za ostale derivate *endo-2-16*, kao dublet, ali je kod spojeva **17-19** uočen pomak tog signala prema višem polju, odnosno zasjenjenijem području. Tako se kod spoja **17** i **19** taj dublet javlja na 2,11 ppm, a kod spoja **18** na 2,07 ppm. Signal za, ovdje jedini, vodik na dvostrukoj vezi H<sub>B</sub> se javlja kao triplet. Kod

spoja **17** uočava se pomak prema nižem polju, manje zasjenjenom području, dok je triplet za vodik H<sub>B</sub> kod spojeva **18** i **19** u opisanom karakterističnom području. Signali za vodike H<sub>D</sub> i H<sub>E</sub> u spoju **17** određeni su iz dvodimenzijuskog spektra, te se vodik H<sub>D</sub> javlja kao dublet na 3,79 ppm, a vodik H<sub>E</sub> kao triplet na 3,38 ppm. Prilikom asigniranja spektara spojeva **17-19** vidljiv je dodatni signal u području u kojem vodici vezani na sp<sup>3</sup> ugljike daju signal, a istovremeno izostanak multiplleta koji se kod derivata *endo-2-16* pripisivao vodiku H<sub>A</sub>. Kod spoja **17** vodici H<sub>A</sub> i H<sub>C</sub> prikazuju se kao dublet-dublet-dubleta na 2,75 ppm i kao dublet-dubleta na 2,17 ppm (Slika 3.7.). Vodici H<sub>A</sub>, H<sub>C</sub>, H<sub>D</sub> i H<sub>E</sub> spojeva **18** i **19** javljaju se redom kao dublet u području od 3,81 ppm do 3,75 ppm, triplet unutar područja 3,34-3,29 ppm, dublet između 2,18 i 2,17 ppm, te u području od 2,72 do 2,66 ppm kao triplet-dubleta kod spoja **18** i kao dublet-dublet-dubleta kod spoja **19**.



Slika 3.7. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **17**

Iskorištenja izoliranih produkata dobivenih u reakcijama Buchwald-Hartwigove aminacije ovisne o prirodi i položaju supstituenta korištenih benzilnih amina. Najbolje su se pokazali benzilni amini kod kojih je supstituent smješten u položaju 3 benzenskog prstena (produkti *endo-4*, *endo-7* i *endo-13*), osim kod benzilnih amina sa supstituiranim fluorom na benzenskom prstenu, u čijem slučaju najveće iskorištenje reakcije daje benzilni amin sa fluorom u položaju 4 (produkt *endo-11*). Produkti sa slabijim iskorištenjem dobiveni su u reakciji s benzilnim aminima kod kojih se supstituent nalazi u položaju 2 na benzenskom prstenu (produkti *endo-3*, *endo-9* i *endo-12*), s time da je produkt dobiven aminacijom benzilnim aminom sa supstituiranim klorom u tom položaju (produkt *endo-6*) nastao u tragovima. Najslabije iskorištenje reakcije utvrđeno je kod primjene benzilnih amina koji u

položaju 4 benzenskog prstena imaju odgovarajući supstituent (produkti *endo-5*, *endo-8* i *endo-14*), dok je pri korištenju benzilnih amina sa supstituiranim fluorom najmanje iskorištenje utvrđeno kada je on smješten u položaju 3 (produkt *endo-10*). Promatrajući vrstu supstituenta koji se nalaze na benzenskom prstenu korištenih benzilnih amina, najbolja iskorištenja ostvaruju produkti koji su dobiveni aminacijom u kojoj su korišteni benzilni amini sa supstituiranom metilnom skupinom (produkti *endo-3-endo-5*). Nešto manja iskorištenja imaju produkti reakcija sa benzilnim aminima supstituirani metoksi skupinom (produkti *endo-12-endo-14*), a nakon njih oni koji su supstituirani fluorom (produkti *endo-9-endo-11*). Reakcije sa benzilnim aminima supstituirani s klorom daju produkte koji imaju najmanja iskorištenja (produkti *endo-6-endo-8*). Produkti reakcija u kojima su korišteni piridinski amini dobiveni su u tragovima (produkt *endo-15*), odnosno s vrlo niskim iskorištenjem (produkt *endo-16*).

## 4. EKSERIMENTALNI DIO

### 4.1. Opće napomene

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka 0,063-0,2 nm).

Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištene su: nuklearna magnetska rezonancija ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR) i masena spektrometrija (MS). Spektri  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR snimljeni su na instrumentima Bruker AV-600 te AV-300 spektrometru, koji rade na frekvenciji od 600 MHz i 300 MHz za  $^1\text{H}$  jezgre i frekvenciji od 150 MHz te 75 MHz za  $^{13}\text{C}$  jezgre na Institutu Ruđer Bošković. NMR spektri snimani su u  $\text{CDCl}_3$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao unutarnji standard. Za asignaciju signala korištene su dodatne tehnike: 2D-HH-COSY i NOESY. HRMS spektri dobiveni su na masenom spektrometru 6540 UHD Q-TOF LC/MS.

Otapala su pročišćena destilacijom. Svi korišteni primarni benzilni amini su kupovne kemikalije, a početni spoj **1** je priređen u laboratoriju.<sup>[23]</sup>

## 4.2. Priprava amina Buchwald-Hartwigovom reakcijom

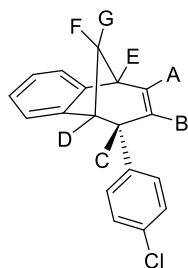
Spojevi *endo-2-16* i *17-19* pripremljeni su iz odgovarajućih primarnih benzilnih amina i početnog bicikličkog spoja **1** Buchwald-Hartwigovom reakcijom.

BrettPhos (0,037 mmol, 0,1 ekv) i Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,019 mmol, 0,05 ekv) otope se u dioksanu (6 mL), te se u *sealed tube* posudi doda 10 µL destilirane vode. Smjesa se zagrijava na 120 °C kroz 2 min. Promjena boje reakcijske smjese je iz svijetlo žute, preko tamno crvene do tamno zelene. Zatim se dodaju početni biciklički spoj **1** (100 mg, 0,37 mmol), odgovarajući primarni benzilni amin (0,74 mmol, 2 ekv) i KOtBu (0,518 mmol, 1,4 ekv). Reakcijska smjesa se zagrijava preko noći (20 h) na 180 °C.

Reakcijska smjesa se upari do suha na rotacionom uparivaču. Suha reakcijska smjesa pročišćava se uzastopnim kromatografskim odjeljivanjem na silikagelu. Prva kolona provodi se uz smjesu petroleter/diklormetan promjenjivog omjera. Udio diklormetana za spojeve *endo-7*, *endo-9* i *endo-16* povećava se od 0 do 2%, za spoj *endo-14* od 0 do 4%, za spojeve *endo-2*, *endo-4-6*, *endo-10* i *endo-12* od 0 do 50%, a za spojeve *endo-3*, *endo-8*, *endo-11*, *endo-12* i *endo-14* od 0 do 100%. Prvom kolonom uklonjeni su eventualni nusprodukti i neizreagirani spojevi. U postupku kromatografskog odjeljivanja određenih spojeva korišten je petroleter/dietil-eter kao eluens, a udio dietil-etera različit je za pojedine spojeve. Tako se za spojeve *endo-7*, *endo-8*, *endo-11*, *endo-12* udio dietil-etera povećava u rasponu od 0 do 4%, za spoj *endo-2* u rasponu od 0 do 5%, za spojeve *endo-13* i *endo-16* od 0 do 10%, zatim za spoj *endo-10* u rasponu od 0 do 15%, a za spojeve *endo-5* i *endo-14* od 0 do 20%.

Time su izolirani željeni produkti provedene reakcije u prvim frakcijama, a dobivene mase i iskorištenja na izoliranim spojevima dana su za svaki spoj zasebno.

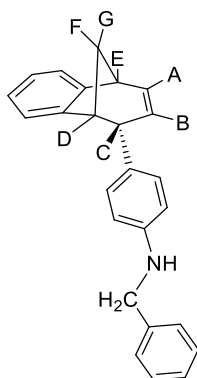
### (5*R*,6*S*,9*S*)-6-(4-klorofenil)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen (*endo-1*)



*endo-1*: lit.<sup>[23]</sup> 77.0%; HRMS (-H<sup>+</sup>) za C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl: M<sup>+</sup><sub>izrač.</sub> 265.0789; M<sup>+</sup><sub>pronađeno</sub> 265.0786. R<sub>f</sub> (petroleter / diklormetan = 9 : 1) = 0.66; bezbojno ulje; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ/ppm:

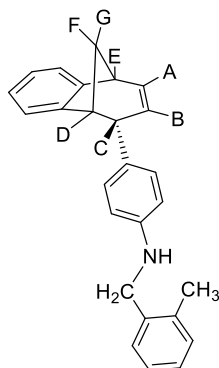
7,14 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,12 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,03 (dt, 1H,  $J = 7,4; 1,0$  Hz), 6,84 (dt, 1H,  $J = 7,4; 1,0$  Hz), 6,65 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 6,40–6,35 (m, 1H, H<sub>A</sub>), 6,23 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz, H<sub>ar</sub>), 5,25 (ddd, 1H,  $J = 9,6; 4,0; 1,9$  Hz, H<sub>B</sub>), 3,96–3,92 (m, 1H, H<sub>C/D/E</sub>), 3,34 (t, 1H,  $J = 4,7$  Hz, H<sub>C/D/E</sub>), 3,29 (dd, 1H,  $J = 6,1; 4,7$  Hz, H<sub>C/D/E</sub>), 2,54–2,50 (m, 1H, H<sub>F</sub>), 2,37 (d, 1H,  $J = 10,0$  Hz, H<sub>G</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 140,6 (s), 137,3 (s), 132,9 (s), 130,9 (s), 134,7 (d), 129,2 (2d), 127,3 (d), 125,7 (d), 125,6 (d), 125,4 (2d), 124,7 (d), 119,7 (d), 48,0 (d), 45,3 (d), 43,7 (t), 39,9 (d); MS  $m/z$  (ED): 266 (100, M<sup>+</sup>).

***N*-benzil-4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)anilin (*endo*-2)**



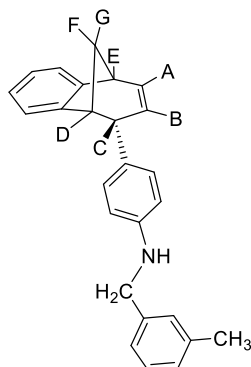
*endo*-2: 40 mg (32,3% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / dietil-eter (5%)) = 0,48; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,38–7,25 (m, 5H), 7,10 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 7,02 (dt, 1H,  $J = 7,4; 1,1$  Hz), 6,83 (dt, 1H,  $J = 7,4; 1,1$  Hz), 6,54 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,47 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,32 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz, H<sub>ar</sub>), 6,32–6,27 (m, 1H, H<sub>A</sub>), 5,27 (ddd, 1H,  $J = 9,5; 4,1; 2,1$  Hz, H<sub>B</sub>), 4,28 (s, 2H), 3,89–3,83 (m, 1H, H<sub>C/D/E</sub>), 3,33 (t, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>C/D/E</sub>), 3,25 (dd, 1H,  $J = 6,3; 4,5$  Hz, H<sub>C/D/E</sub>), 2,53–2,45 (m, 1H, H<sub>F</sub>), 2,34 (d, 1H,  $J = 10,1$  Hz, H<sub>G</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 152,1 (s), 146,1 (s), 141,9 (s), 139,1 (s), 133,8 (d), 130,6 (s), 128,6 (2d), 128,1 (d), 128,1 (d), 127,1 (d), 126,7 (2d), 126,0 (d), 125,9 (d), 125,4 (d), 124,4 (d), 119,5 (d), 111,9 (2d), 48,4 (d), 48,2 (t), 45,2 (d), 43,7 (t), 40,0 (d); MS  $m/z$  (ED): 337 (100, M<sup>+</sup>); HRMS (Q-TOF LC/MS) for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N: (M+H)<sup>+</sup><sub>izrač.</sub> = 338.1822, (M+H)<sup>+</sup><sub>mjereno</sub> = 338.1902.

**4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-*N*-(2-metilbenzil)anilin**  
**(endo-3)**



**endo-3:** 45 mg (35,4% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / diklormetan = 4 : 1) = 0,49;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,36-7,30 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,12 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 7,03 (dt, 1H,  $J = 7,4; 1,0$  Hz), 6,85 (dt, 1H,  $J = 7,4; 1,0$  Hz), 6,56 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,48 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,35 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz,  $H_{\text{ar}}$ ), 6,33-6,27 (m, 1H,  $H_{\text{A}}$ ), 5,29 (td, 1H,  $J = 9,6; 1,8$  Hz,  $H_{\text{B}}$ ), 4,24 (s, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H,  $H_{\text{C/D/E}}$ ), 3,71 (s, 1H), 3,35 (t, 1H,  $J = 4,5$  Hz,  $H_{\text{C/D/E}}$ ), 3,26 (dd, 1H,  $J = 6,5; 4,8$  Hz,  $H_{\text{C/D/E}}$ ), 2,54-2,45 (m, 1H,  $H_{\text{F}}$ ), 2,37 (s, 3H), 2,34 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz,  $H_{\text{G}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 152,6 (s), 146,7 (s), 142,4 (s), 137,2 (s), 136,3 (s), 134,4 (d), 131,6 (s), 130,4 (d), 129,2 (2d), 128,3 (d), 127,3 (d), 127,2 (d), 126,4 (d), 126,1 (d), 125,9 (d), 124,9 (d), 120,0 (d), 112,4 (2d), 48,9 (d), 46,6 (t), 45,7 (d), 44,2 (t), 40,5 (d), 18,9 (q); MS  $m/z$  (EI): 351 (100,  $\text{M}^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}$ : ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ <sub>izrač.</sub> = 352.1991, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ <sub>mjereno</sub> = 352.2071.

**4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-*N*-(3-metilbenzil)anilin**  
**(endo-4)**

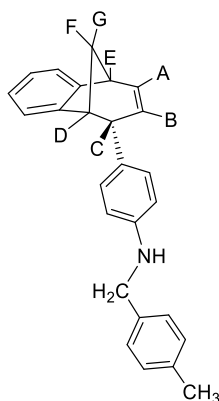


**endo-4:** 113 mg (87,7% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / dietil-eter (4%)) = 0,61;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,30-7,05 (m, 6H), 6,83 (dt, 1H,  $J = 7,2; 1,2$  Hz), 6,54 (d,



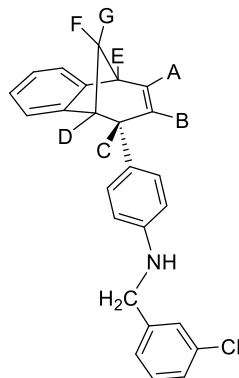
2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,47 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,32 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz,  $H_{ar}$ ), 6,31-6,26 (m, 1H,  $H_A$ ), 5,27 (td, 1H,  $J = 9,3; 1,9$  Hz,  $H_B$ ), 4,23 (s, 2H), 3,89-3,84 (m, 1H,  $H_{C/D/E}$ ), 3,33 (t, 1H,  $J = 4,6$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 3,23 (t, 1H,  $J = 4,6$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 2,53-2,44 (m, 1H,  $H_F$ ), 2,35 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz,  $H_G$ ), 2,34 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta/ppm$ : 152,6 (s), 146,7 (s), 142,4 (s), 139,5 (s), 138,3 (s), 134,4 (d), 131,7 (s), 129,2 (2d), 128,5 (d), 128,4 (d), 128,0 (d), 127,2 (d), 126,5 (d), 126,0 (d), 125,0 (d), 124,7 (d), 120,0 (d), 112,4 (2d), 48,9 (d), 48,7 (t), 45,8 (d), 44,2 (t), 40,5 (d), 21,5 (q); MS  $m/z$  (EI): 351 (100,  $M^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $C_{26}H_{25}N$ :  $(M+H)^+_{izrač.} = 352.1982$ ,  $(M+H)^+_{mjereno} = 352.2062$ .

**4-((5R,6S,9S)-6,9-dihidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-N-(4-metilbenzil)anilin**  
(*endo-5*)



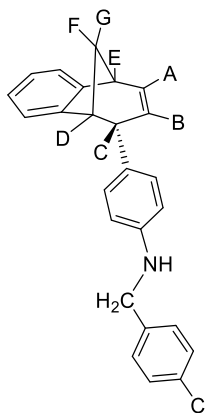
*endo-5*: 32 mg (24,3% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / diklormetan = 4 : 1) = 0,47;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta/ppm$ : 7,29 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,07 (dt, 1H,  $J = 7,3; 1,1$  Hz), 6,88 (dt, 1H,  $J = 7,3; 1,1$  Hz), 6,58 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,51 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,32 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz,  $H_{ar}$ ), 6,31-6,26 (m, 1H,  $H_A$ ), 5,31 (td, 1H,  $J = 9,3; 1,9$  Hz,  $H_B$ ), 4,21 (s, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H,  $H_{C/D/E}$ ), 3,37 (t, 1H,  $J = 4,9$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 3,23 (t, 1H,  $J = 4,9$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 2,57-2,49 (m, 1H,  $H_F$ ), 2,39 (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz,  $H_G$ ), 2,38 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta/ppm$ : 152,6 (s), 146,6 (s), 142,4 (s), 136,8 (s), 136,5 (s), 134,3 (d), 131,7 (s), 129,2 (d), 129,1 (2d), 127,6 (d), 127,2 (2d), 126,5 (d), 125,9 (d), 124,9 (d), 120,0 (d), 112,4 (2d), 48,9 (d), 48,9 (t), 48,5 (d), 45,7 (d), 44,2 (t), 40,5 (d), 21,2 (q); MS  $m/z$  (EI): 351 (100,  $M^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $C_{26}H_{25}N$ :  $(M+H)^+_{izrač.} = 352.1988$ ,  $(M+H)^+_{mjereno} = 352.2068$ .

***N*-(3-klorbenzil)-4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)anilin  
(*endo*-7)**



*endo*-7: 39 mg (28,6 % izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / diklormetan (2%)) = 0,28;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 7,09 (d, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 7,01 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 6,82 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 6,52 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,43 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,33-6,25 (m, 2H,  $H_A, H_{ar}$ ), 5,25 (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz,  $H_B$ ), 4,27 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H,  $H_{C/D/E}$ ), 3,31 (t, 1H,  $J = 4,5$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 3,24 (dd, 1H,  $J = 6,5; 4,5$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 2,51-2,43 (m, 1H,  $H_F$ ), 2,33 (d, 1H,  $J = 10,2$  Hz,  $H_G$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 158,0 (s), 152,5 (s), 142,3 (s), 141,9 (s), 137,0 (s), 134,3 (d), 132,1 (s), 129,8 (d), 129,1 (2d), 127,5 (d), 127,3 (d), 127,1 (d), 126,4 (d), 125,9 (d), 125,5 (d), 124,9 (d), 120,0 (d), 112,4 (2d), 48,9 (d), 48,1 (t), 45,7 (d), 44,1 (t), 40,5 (d); MS  $m/z$  (EI): 371 (100,  $M^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}$ :  $(M+H)^+_{izra\check{c}} = 372.1442$ ,  $(M+H)^+_{mjereno} = 372.1522$ .

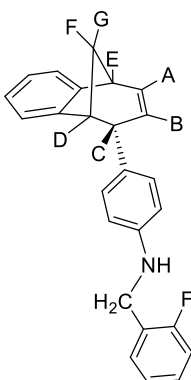
***N*-(4-klorbenzil)-4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)anilin  
(*endo*-8)**



*endo*-8: 35 mg (25,4% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / dietil-eter (4%)) = 0,44;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,31 (s, 4H), 7,12 (d, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 7,04 (t, 1H,  $J = 7,4$

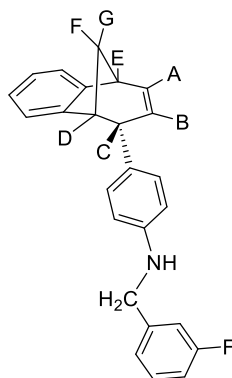
Hz), 6,84 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 6,55 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 6,46 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 6,35-6,29 (m, 2H,  $H_{ar}$ ,  $H_A$ ), 5,28 (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz,  $H_B$ ), 4,28 (s, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H,  $H_{C/D/E}$ ), 3,34 (s, 1H,  $H_{C/D/E}$ ), 3,27 (t, 1H,  $J = 4,7$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 2,53-2,47 (m, 1H,  $H_F$ ), 2,36 (d, 1H,  $J = 9,6$  Hz,  $H_G$ ); MS  $m/z$  (EI): 371 (100,  $M^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $C_{25}H_{22}ClN$ :  $(M+H)^+_{izrač.} = 372.1438$ ,  $(M+H)^+_{mjereno} = 372.1518$ .

**4-((5R,6S,9S)-6,9-dihidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-N-(2-fluorbenzil)anilin (endo-9)**



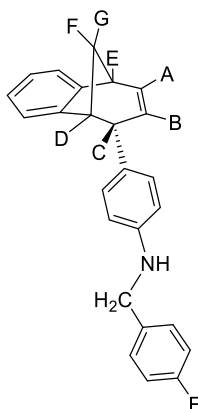
*endo-9*: 43 mg (33,1% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / dietil-eter (4%)) = 0,43;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ ppm: 7,35 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,11-6,97 (m, 4H), 6,80 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 6,52 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,47 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,33-6,25 (m, 1H,  $H_A$ ), 6,27 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz,  $H_{ar}$ ), 5,25 (d, 1H,  $J = 9,3$  Hz,  $H_B$ ), 4,35 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H,  $H_{C/D/E}$ ), 3,31 (t, 1H,  $J = 4,6$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 3,24 (t, 1H,  $J = 4,6$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 2,51-2,43 (m, 1H,  $H_F$ ), 2,32 (d, 1H,  $J = 9,9$  Hz,  $H_G$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$ ppm: 164,1 (s), 152,6 (s), 146,1 (s), 142,2 (s), 141,3 (s), 134,4 (d), 132,3 (s), 129,5 (d), 129,2 (2d), 127,1 (d), 126,4 (d), 125,9 (d), 124,9 (d), 122,9 (d), 120,0 (d), 114,4 (d), 114,1 (d), 112,6 (2d), 48,8 (d), 45,6 (d), 44,2 (t), 42,2 (t), 40,4 (d); MS  $m/z$  (EI): 355 (100,  $M^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $C_{25}H_{22}FN$ :  $(M+H)^+_{izrač.} = 356.1732$ ,  $(M+H)^+_{mjereno} = 356.1812$ .

**4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-*N*-(3-fluorbenzil)anilin**  
**(endo-10)**



*endo*-10: 28 mg (22,5% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / diklormetan = 3 : 1) = 0,52;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,31 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,14 (dd, 2H,  $J = 12,7; 7,3$  Hz), 7,09 (d, 1H,  $J = 9,9$  Hz), 7,04 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 6,97 (t, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 6,85 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 6,56 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 6,49 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 6,35-6,30 (m, 2H,  $H_{\text{ar}}$ ,  $H_{\text{A}}$ ), 5,29 (d, 1H,  $J = 9,5$  Hz,  $H_{\text{B}}$ ), 4,33 (s, 2H), 3,89 (s, 1H,  $H_{\text{C/D/E}}$ ), 3,35 (s, 1H,  $H_{\text{C/D/E}}$ ), 3,27 (t, 1H,  $J = 4,6$  Hz,  $H_{\text{C/D/E}}$ ), 2,53-2,48 (m, 1H,  $H_{\text{F}}$ ), 2,36 (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz,  $H_{\text{G}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 164,1 (s), 152,5 (s), 145,7 (s), 142,3 (s), 142,1 (s), 134,4 (d), 132,3 (s), 129,9 (d), 129,1 (2d), 127,0 (d), 126,4 (d), 125,9 (d), 124,9 (d), 122,9 (d), 120,0 (d), 114,2 (d), 114,1 (d), 112,6 (2d), 48,8 (d), 48,2 (t), 45,6 (d), 44,1 (t), 40,4 (d); MS  $m/z$  (EI): 355 (100,  $\text{M}^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}$ :  $(\text{M}+\text{H})^+_{\text{izrač.}} = 355.1733$ ,  $(\text{M}+\text{H})^+_{\text{mjereno}} = 356.1813$ .

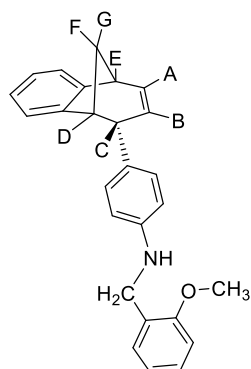
**4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-*N*-(4-fluorbenzil)anilin**  
**(endo-11)**



*endo*-11: 64 mg (49,0% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / diklormetan = 3 : 1) = 0,52;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,35-7,26 (m, 2H), 7,10 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,05-6,97

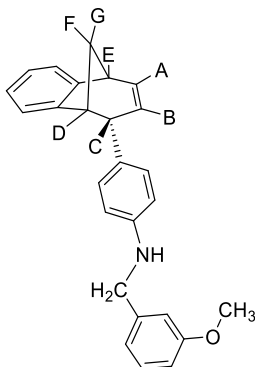
(m, 3H), 6,82 (dt, 1H,  $J = 7,3; 1,2$  Hz), 6,54 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,45 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,34-6,26 (m, 2H,  $H_{ar}$ ,  $H_A$ ), 5,27 (td, 1H,  $J = 9,6; 1,9$  Hz,  $H_B$ ), 4,24 (s, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H,  $H_{C/D/E}$ ), 3,33 (t, 1H,  $J = 4,7$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 3,25 (t, 1H,  $J = 4,7$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 2,53-2,44 (m, 1H,  $H_F$ ), 2,34 (d, 1H,  $J = 10,0$  Hz,  $H_G$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta/ppm$ : 162,3 (s), 152,0 (s), 145,7 (s), 141,9 (s), 138,8 (d), 134,7 (s), 131,5 (s), 128,7 (2d), 128,6 (d), 128,5 (d), 126,6 (d), 125,9 (d), 125,4 (d), 124,4 (d), 119,5 (d), 114,9 (d), 114,8 (d), 111,9 (2d), 48,4 (d), 47,5 (t), 45,2 (d), 43,7 (t), 40,1 (d); MS  $m/z$  (EI): 355 (100,  $M^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $C_{25}H_{22}FN$ :  $(M+H)^+_{izrač.} = 356.1725$ ,  $(M+H)^+_{mjereno} = 356.1805$ .

**4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-*N*-(2-metoksibenzil)anilin**  
(*endo*-12)



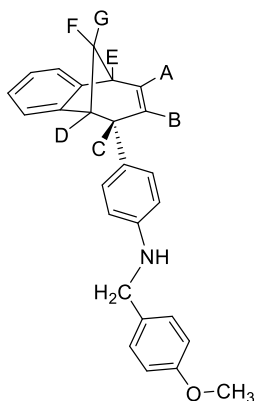
*endo*-12: 41 mg (30,9% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / dietil-eter (4%)) = 0,53;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta/ppm$ : 7,21 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 3H), 6,76 (dt, 1H,  $J = 7,3; 1,2$  Hz), 6,45 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,41 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,24-6,20 (m, 2H,  $H_{ar}$ ,  $H_A$ ), 5,19 (td, 1H,  $J = 9,5; 1,9$  Hz,  $H_B$ ), 4,21 (s, 2H), 3,78-3,77 (m, 1H,  $H_{C/D/E}$ ), 3,77 (s, 3H), 3,24 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 3,17 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 2,42-2,38 (m, 1H,  $H_F$ ), 2,26 (d, 1H,  $J = 9,4$  Hz,  $H_G$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta/ppm$ : 152,5 (s), 146,5 (s), 143,5 (s), 142,4 (s), 134,3 (d), 131,7 (s), 129,0 (d), 128,3 (d), 127,3 (d), 126,5 (d), 125,9 (d), 125,8 (d), 124,9 (d), 120,5 (d), 119,9 (d), 112,9 (d), 112,8 (d), 110,2 (d), 55,3 (d), 48,9 (d), 45,7 (d), 44,2 (t), 43,8 (t), 40,5 (d), 39,8 (q) (1 singlet se ne vidi zbog manje količine uzorka); MS  $m/z$  (EI): 367 (100,  $M^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $C_{26}H_{25}NO$ :  $(M+H)^+_{izrač.} = 368.193$ ,  $(M+H)^+_{mjereno} = 368.201$ .

**4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-*N*-(3-metoksibenzil)anilin**  
**(endo-13)**



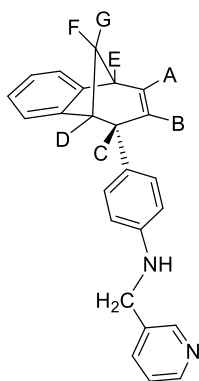
*endo*-13: 80 mg (58,2% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / diklormetan = 5 : 1) = 0,51;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,25 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,11 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,02 (dt, 1H,  $J = 7,2; 1,2$  Hz), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,54 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,47 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,32 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz,  $H_{\text{ar}}$ ), 6,32-6,27 (m, 1H,  $H_A$ ), 5,27 (td, 1H,  $J = 9,5; 2,3$  Hz,  $H_B$ ), 4,27 (s, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H,  $H_{C/D/E}$ ), 3,80 (s, 3H), 3,33 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 3,26 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $H_{C/D/E}$ ), 2,53-2,45 (m, 1H,  $H_F$ ), 2,35 (d, 1H,  $J = 9,9$  Hz,  $H_G$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 152,5 (s), 146,5 (s), 142,3 (s), 141,3 (s), 134,3 (d), 131,7 (s), 129,6 (d), 129,2 (2d), 127,1 (d), 126,4 (d), 125,9 (d), 125,0 (d), 119,9 (d), 119,8 (d), 113,1 (d), 112,5 (d), 112,4 (2d), 55,2 (d), 48,9 (d), 48,6 (t), 45,7 (d), 44,2 (t), 40,5 (q) (1 singlet se ne vidi zbog manje količine uzorka); MS  $m/z$  (EI): 367 (100,  $M^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}$ :  $(M+H)^+_{\text{izrač.}} = 368.1936$ ,  $(M+H)^+_{\text{mjereno}} = 368.2016$ .

**4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-*N*-(4-metoksibenzil)anilin**  
**(endo-14)**



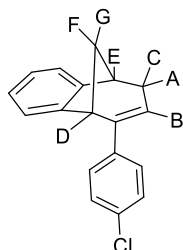
*endo*-**14**: 31 mg (22,9% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / diklormetan = 5 : 1) = 0,51;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,22 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,86-6,74 (m, 3H), 6,48 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,41 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,26 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6,24-6,21 (m, 1H,  $\text{H}_A$ ), 5,21 (d, 1H,  $J = 9,5$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 4,15 (s, 2H), 3,85-3,78 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{C/D/E}}$ ), 3,75 (s, 3H), 3,27 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $\text{H}_{\text{C/D/E}}$ ), 3,19 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $\text{H}_{\text{C/D/E}}$ ), 2,47-2,39 (m, 1H,  $\text{H}_F$ ), 2,28 (d, 1H,  $J = 9,4$  Hz,  $\text{H}_G$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 161.8 (s), 152.5 (s), 146.6 (s), 142.3 (s), 139.9 (s), 134.3 (d), 131.6 (s), 129.1 (2d), 128.9 (2d), 127.1 (d), 126.4 (d), 125.9 (d), 124.9 (d), 119.9 (d), 113.9 (d), 112.4 (2d), 55.3 (d), 48.8 (d), 48.1 (t), 45.7 (d), 44.1 (t), 40.4 (d), 29.7 (q); MS  $m/z$  (EI): 367 (100,  $\text{M}^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}$ :  $(\text{M}+\text{H})^+_{\text{izrač.}} = 368.1924$ ,  $(\text{M}+\text{H})^+_{\text{mjereno}} = 368.2004$ .

**4-((5*R*,6*S*,9*S*)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-*N*-(piridin-3-ilmetil)anilin (*endo*-**16**)**



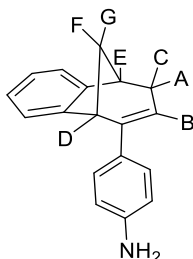
*endo*-**16**: 62 mg (21,2% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (diklormetan) = 0,10;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 8,62 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H,  $J = 5,4$ ; 1,3 Hz), 7,67 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,13 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 7,09 (dt, 1H,  $J = 7,7$ ; 1,2 Hz), 7,03 (dt, 1H,  $J = 7,7$ ; 1,2 Hz), 6,85 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 6,83 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,60-6,58 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $\text{H}_A$ ), 5,41 (t, 1H,  $J = 3,7$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 4,36 (s, 2H), 3,79-3,76 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{C/D/E}}$ , NH), 3,32 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $\text{H}_{\text{C/D/E}}$ ), 2,69 (td, 1H,  $J = 8,3$ ; 1,2 Hz,  $\text{H}_{\text{C/D/E}}$ ), (signali za  $\text{H}_F$  i  $\text{H}_G$  ne mogu se asignirati zbog prisutnosti BrettPhosa); MS  $m/z$  (EI): 338 (100,  $\text{M}^+$ ).

**(5*R*,9*R*)-8-(4-klorfenil)-6,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen (17)**



**17:** 45 mg (32,9% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / diklormetan (2%)) = 0,65;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,35 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,29 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,28 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,13 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,11 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,05 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 5,59 (t, 1H,  $J = 3,4$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 3,79 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz,  $\text{H}_D$ ), 3,38 (t, 1H,  $J = 4,7$  Hz,  $\text{H}_E$ ), 2,75 (ddd, 1H,  $J = 18,5; 4,7; 3,4$  Hz,  $\text{H}_{A/C}$ ), 2,53-2,44 (m, 1H,  $\text{H}_F$ ), 2,17 (dd, 1H,  $J = 18,5; 3,4$  Hz,  $\text{H}_{A/C}$ ), 2,11 (d, 1H,  $J = 10,0$  Hz,  $\text{H}_G$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 149,9 (s), 146,1 (s), 142,6 (s), 138,8 (s), 132,0 (s), 128,0 (d), 125,9 (d), 125,8 (2d), 125,6 (d), 122,7 (d), 120,3 (d), 120,0 (d), 42,9 (d), 40,8 (t), 39,2 (d), 32,3 (d), 31,8 (t); MS  $m/z$  (EI): 266 (100,  $\text{M}^+$ ).

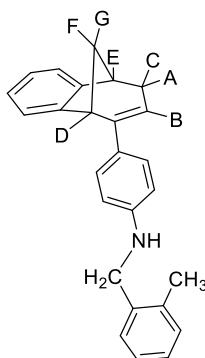
**4-((5*R*,9*R*)-8,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)anilin (18)**



**18:** 20 mg (21,9% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / diklormetan = 3 : 1) = 0,25;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,27-7,23 (m, 2H), 7,13-6,97 (m, 3H), 6,62 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 6,48 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{H}_{ar}$ ), 5,39 (t, 1H,  $J = 3,7$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 3,75 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz,  $\text{H}_D$ ), 3,62 (široki s, 2H), 3,29 (t, 1H,  $J = 5,3$  Hz,  $\text{H}_E$ ), 2,66 (td, 1H,  $J = 18,5; 3,7$  Hz,  $\text{H}_{A/C}$ ), 2,48-2,36 (m, 1H,  $\text{H}_F$ ), 2,17 (dd, 1H,  $J = 18,5; 3,7$  Hz,  $\text{H}_{A/C}$ ), 2,07 (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz,  $\text{H}_G$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 154,7 (s), 147,0 (s), 146,7 (s), 142,1 (s), 139,1 (d), 127,3 (s), 125,9 (2d), 123,0 (d), 120,5 (d), 117,1 (d), 115,0 (d), 43,3 (d), 41,2 (t), 39,8 (d), 32,3 (t), 29,7 (t); MS  $m/z$  (EI): 351 (100,  $\text{M}^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}$ :  $(\text{M}+\text{H})^+_{\text{izrač.}} = 352.198$ ,  $(\text{M}+\text{H})^+_{\text{mjereno}} = 352.206$ .



**4-((5*R*,9*R*)-8,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-*N*-(2-metilbenzil)anilin (19)**



**19:** 45 mg (35,4% izoliranog produkta); ulje;  $R_f$  (petroleter / dietileter = 3 : 1) = 0,47;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,36-7,26 (m, 4H), 7,23-7,01 (m, 6H), 6,61 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 5,43 (t, 1H,  $J = 3,7$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 4,29 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,81 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz,  $\text{H}_{A/C/D/E}$ ), 3,34 (t, 1H,  $J = 4,7$  Hz,  $\text{H}_{A/C/D/E}$ ), 2,72 (ddd, 1H,  $J = 18,4; 5,2; 3,3$  Hz,  $\text{H}_{A/C/D/E}$ ), 2,49–2,41 (m, 1H,  $\text{H}_F$ ), 2,38 (s, 3H), 2,18 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz,  $\text{H}_{A/C/D/E}$ ), 2,11 (d, 1H,  $J = 9,5$  Hz,  $\text{H}_G$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 150,8 (s), 147,2 (s), 146,8 (s), 143,5 (s), 136,9 (s), 136,1 (s), 130,4 (d), 130,2 (s), 128,2 (d), 127,4 (d), 126,2 (d), 126,1 (d), 125,9 (d), 125,9 (2d), 123,0 (d), 120,4 (d), 116,6 (d), 112,5 (2d), 46,4 (t), 43,2 (d), 41,3 (t), 39,8 (d), 32,2 (t), 18,9 (q); MS  $m/z$  (EI): 351 (100,  $\text{M}^+$ ); HRMS (Q-TOF LC/MS) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}$ :  $(\text{M}+\text{H})^+_{\text{izrač.}} = 352,198$ ,  $(\text{M}+\text{H})^+_{\text{mjereno}} = 352,206$ .

## 5. ZAKLJUČAK

Reakcijama Buchwald-Hartwigove aminacije sintetizirani su derivati *endo-2-16* i **17-19**, u cilju funkcionalizacije benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog skeleta početnog spoj *endo-1*. Provedene reakcije u osnovi su reakcije supstitucije na početnom spoju *endo-1* sa nizom benzilnih amina, u kojima ulogu u reakcijskom mehanizmu imaju odabir odgovarajućeg katalizatora i liganda, te povoljnog otapala i baze. U ovim paladij kataliziranim reakcijama formiranje C-N veze korišten je ligand BrettPhos, te aktivacija kompleksa vodom, čije stvaranje može biti otežano zbog steričkih smetnji. Reakcije su provedene u dioksanu, a baza ključna za deprotoniranje bila je kalijev *tert*-butoksid. Korišteni benzilni amini razlikuju se prema prirodi (metilna skupina, klor, fluor, metoksi skupina i pridinski amini) i položaju supstituenta na benzenskom prstenu (*ortho*-, *meta*- i *para*), te su prema tome razmotrena iskorištenja izoliranih produkata. Osim željenih produkata izolirani su i produkti (**17-19**) kod kojih je došlo do alilnog pregrađivanja. Za identifikaciju dobivenih produkata korištene su moderne spektroskopske metode, koje se koriste u organskoj kemiji. Detaljnije su obrađeni signali za vodike na dvostrukoj vezi ( $H_A$  i  $H_B$ ), na metano mostu ( $H_F$  i  $H_G$ ), te  $sp^3$  vodici ( $H_C$ ,  $H_D$  i  $H_E$ ) unutar benzobiciklo[3.2.1]okstadienskog skeleta, te je njihov oblik i kemijski pomak kod spojeva *endo-2-16* i **17-19** uspoređen sa načinom njihova javljanja kod početnog spoja *endo-1*, kako bi se iznijele sličnosti, te karakteristične i specifične razlike za pojedine spojeve. Izneseni rezultati, na temelju eksperimentalno dobivenih spojeva, mogu se iskoristiti za daljnje istraživanje i funkcionalizaciju benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog skeleta, te dobivanje novih zanimljivih struktura produkata.

## 6. LITERATURA

- [1] P. Ruiz-Castillo, S.L. Buchwald, Applications of Palladium-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reactions, 2016.
- [2] Surry, D. S.; Buchwald, D. L. Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47* (34), 6338.-6361.
- [3] Wolf, J. P.; Buchwald, S. L. Scope and Limitations of the Pd/ BINAP-Catalyzed Amination of Aryl Bromides. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (4), 1144-1157.
- [4] Shen, Q.; Shekhar, S.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. Highly Reactive, General, and Long-Lived Catalysts for Coupling Heteroaryl and Aryl Chlorides with Primary Nitrogen Nucleophiles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44* (9), 1371-1375.
- [5] Shen, Q.; Ogata, T.; Hartwig, J. F. Highly Reactive, General and Long-Lived Catalysts for Palladium-Catalyzed Amination of Heteroaryl and Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Scope and Structure-Activity Relationship. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (20), 6586-6596.
- [6] M. Kosugi, M. Kameyama and T. Migita, *Chemistry Letters*, **1983**, *12* (6) 927-928.
- [7] B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S.L. Buchwald, Water-Mediated Catalyst Preactivation: An Efficient Protocol for C-N Cross-Coupling Reactions, 2008.
- [8] B. P. Fors, D. A. Watson, M.R. Biscoe, S. L. Buchwald, A Highly Active Catalyst for Pd-Catalyzed Amination Reactions: Cross-Coupling Reactions Using Aryl Mesylates and the Highly Selective Monoarylation of Primary Amines Using Aryl Chlorides, 2008.
- [9] (a) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177. (b) Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818. (c) Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505.
- [10] Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177.
- [11] Y. Sunesson, E. Limé, S. O. Nilsson Lill, R. E. Meadows, P.-O. Norrby, Role of the Base in Buchwald-Hartwig Amination, 2014.
- [12] Miller, J. A.; Harris, J.; Miller, A. A.; Ullaha, G. M.; Welsh, G. M. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4323-4327.
- [13] Kavitha, C. V.; Nambiar, M.; Narayanaswamy, P. B.; Thomas, E.; Rathore, U., Kumar, C. S. A.; Choudhary, B.; Rangappa, K. S.; Raghavan, S. C. *PlosOne* **2013**, *8*.
- [14] Mascitti, V.; Preville, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2940-2943.
- [15] Thomson, C. G.; Carlson, E.; Chicchi, G. G.; Kulagowski, J. J.; Kurtz, M. M.; Swain, C. J.; Tsao, K. L. C.; Wheeldon, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 811-814.

- [16] Mandzhulo, A. Yu.; Mel'nichuk, N. A.; Fetyukhin, V. N.; Vovka, M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2016**, *52*, 87-91.
- [17] Meltzer, P. C.; Blundell, P.; Yong, Y. F.; Chen, Z.; George, C.; Gonzalez, M. D.; Madras, B. K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2982-2991.
- [18] Šindler-Kulyk, M.; Špoljarić, L.; Marinić, Ž. *Heterocycles* **1989**, *29*, 679-682.
- [19] Vuk, D.; Potroško, D.; Šindler-Kulyk, M.; Marinić, Ž.; Molčanov, K.; Kojić-Prodić, B.; Škorić, I. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1051*, 1-14.
- [20] Vuk, D.; Marinić, Ž.; Škorić, I. *Croat. Chem. Acta* **2014**, *87*, 465-473.
- [21] Škorić, I.; Šmehil, M.; Marinić, Ž.; Molčanov, K.; Kojić-Prodić, B.; Šindler-Kulyk, M. *J. Photochem. Photobiol.* **2009**, *207*, 190-196.
- [22] Šagud, I.; Levačić, M.; Marinić, Ž.; Škorić, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3787-3794.
- [23] Vuk, D.; Potroško, D.; Šindler-Kulyk, M.; Marinić, Ž.; Molčanov, K.; Kojić-Prodić, B.; Škorić, I. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1051*, 1-14.

