

Totalna sinteza kodeina

Duvnjak, Mirko

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:241923>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Mirko Duvnjak

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Totalna sinteza kodeina

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Nikola Cindro

Zagreb, 2021.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

16. srpnja 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

10. rujna 2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Nikola Cindro

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Početci organske sinteze	1
1.2. Kodein	2
1.2.1. Izolacija, primjena i povijest kodeina i njegovih derivata	2
1.2.2. Struktura i svojstva kodeina	3
1.2.3. Mehanizam djelovanja kodeina.....	4
§ 2. TOTALNE SINTEZE KODEINA	6
2.1. T. Hudlicky <i>et al.</i> (2009.): Kemoenzimatska enantiodivergentna totalna sinteza (+)- i (-)-kodeina.....	7
2.2. Q. Li i H. Zhang (2015.): Primjena nukleofilne kaskadne ciklizacije i paladijem katalizirane C–H olefinacije u sintezi prirodnih spojeva	13
2.3. T. Fukuyama <i>et al.</i> (2017.): Primjena uvođenja funkcionalnih skupina posredovano singletnim kisikom	18
2.4. L. Barriault <i>et al.</i> (2019.): Konstrukcija fenantrofuranske jezgre sekvencijom Diels-Alderove, Claisenove i Friedel-Craftsove reakcije.....	21
2.5. Q. Zhang <i>et al.</i> (2019.): Enantioselektivna sinteza <i>cis</i> -hidrobenzofurana s kvaternim ugljikovim stereocentrom.....	24
§ 3. ZAKLJUČAK	28
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	XXIX

§ Sažetak

Kodein pripada skupini morfinskih alkaloida izoliranih iz opijumskog maka. Najšire je korišten opioid te je zajedno s morfinom uvršten u Listu osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije. Koristi se za ublažavanje boli i smirivanje kašlja. Zbog njegove složene strukture predstavlja izazov sintetskim organskim kemičarima. Od prve totalne sinteze kodeina 1952. do danas objavljeni su deseci različitih totalnih i formalnih sinteza, a u ovom su radu opisane neke modernije sinteze provedene u 21. stoljeću zajedno s pripadnim retrosintetskim analizama. Unatoč tomu, još ne postoji dovoljno učinkovit način pripreve kodeina u laboratoriju zbog čega se i dalje izolira iz prirodnih izvora te ostaje zanimljiva meta sintetske organske kemije.

§ 1. UVOD

1.1. Početci organske sinteze

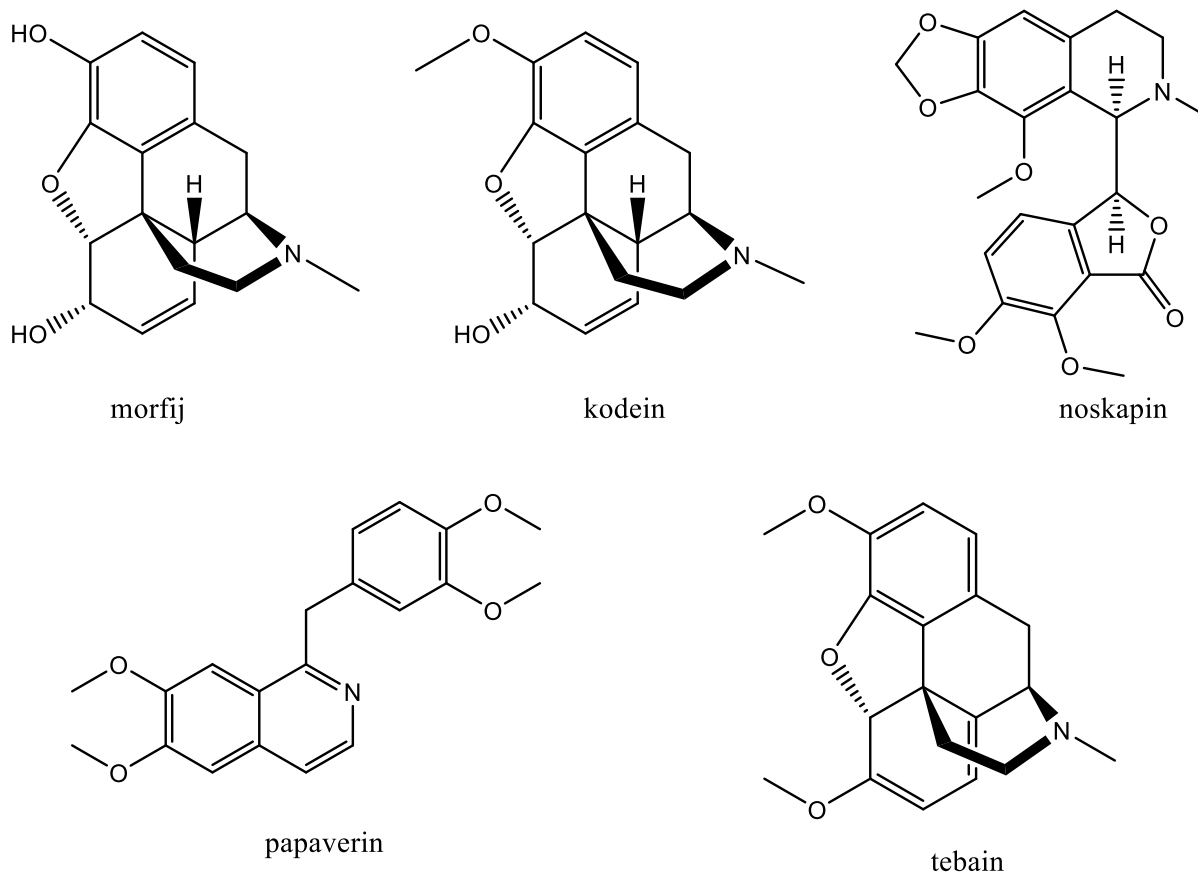
Prije 19. stoljeća uvelike se smatralo da su tvari izolirane iz živih organizama prožete tzv. „životnom silom“ koja ih razlikuje od anorganskih tvari. Prema teoriji vitalizma sinteza organskih spojeva iz anorganskih bila bi nemoguća za što danas znamo da nije slučaj. U prvoj polovici 19. stoljeća sustavno su istraživani neki organski spojevi, a najznačajnije je otkriće bilo da se urea može prirediti iz amonijeva cijanata (Wöhler 1828.). Wöhlerova se sinteza uree danas smatra početkom organske kemije. Dodatna potvrda da se organske tvari podvrgavaju istim fizikalno-kemijskim zakonitostima kao i anorganske bila je i sinteza octene kiseline iz elementarnog ugljika (Kolbe 1845.) nakon čega je vitalizam počeo gubiti potporu u znanstvenim krugovima.^{1,2}

Totalna sinteza označava pripremu konačnog spoja iz relativno jednostavnih i lako dostupnih reagensa i vrlo je moćan alat kemičara. Izolacija raznih prirodnih spojeva potaknula je kemičare da te spojeve pokušaju prirediti u laboratoriju iz brojnih razloga; primjerice postupak sinteze indigo boje koju je opisao Adolf von Baeyer 1882. znatno je smanjio potrebu izolacije indiga iz biljnih izvora.³ Otkriće novih vrsta reakcija u organskoj kemiji te razvitak naprednijih analitičkih metoda omogućilo je totalnu sintezu prirodnih spojeva vrlo složene strukture te dan danas ostaje zanimljiva i primamljiva grana organske kemije.

1.2. Kodein

1.2.1. Izolacija, primjena i povijest kodeina i njegovih derivata

Kodein je prvi izolirao francuski kemičar Pierre Jean Robiquet (tada već poznat za izolaciju alizarina) 1832. godine iz osušenog lateksa opijumskog maka (*Papaver somniferum*). Iz opijuma je izolirano preko 40 alkaloida, a kodein (zajedno s morfijem, noskapinom, papaverinom i tebainom) sačinjava većinu alkaloidnog sastava opijuma (Slika 1.) te ga se u njemu prosječno nalazi 2,5 – 3,5%.^{4,5}

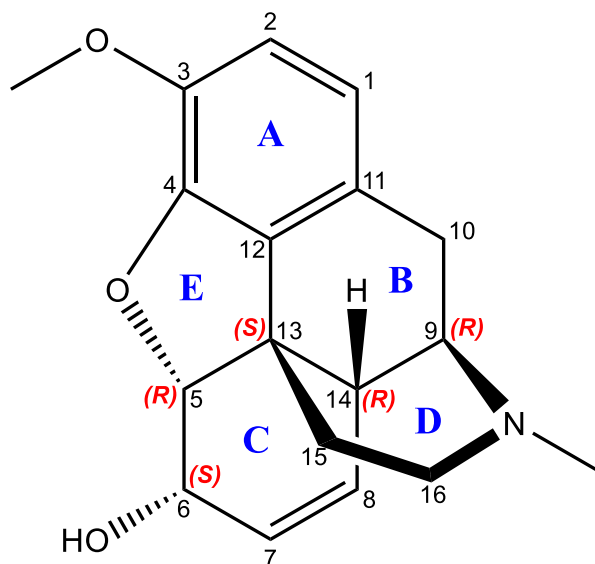


Slika 1. Alkaloidi izolirani iz opijuma koji čine njegov većinski sastav

U povijesti je opijum imao vrlo široku uporabu kako u medicini tako i u rekreacijske svrhe. Izolacijom pojedinih alkaloida u sastavu opijuma otvorila su se vrata prema poboljšanju njihove sigurnosti i regulacije budući da izazivaju ovisnost. Kodein, koji je znatno slabiji analgetik i manje sedativan od morfija, danas je najšire korišten opioid. Svoju primjenu nalazi kao lijek za primjerice ublažavanje boli i smirivanje kašlja te je uvršten na Listu osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije.^{6,7}

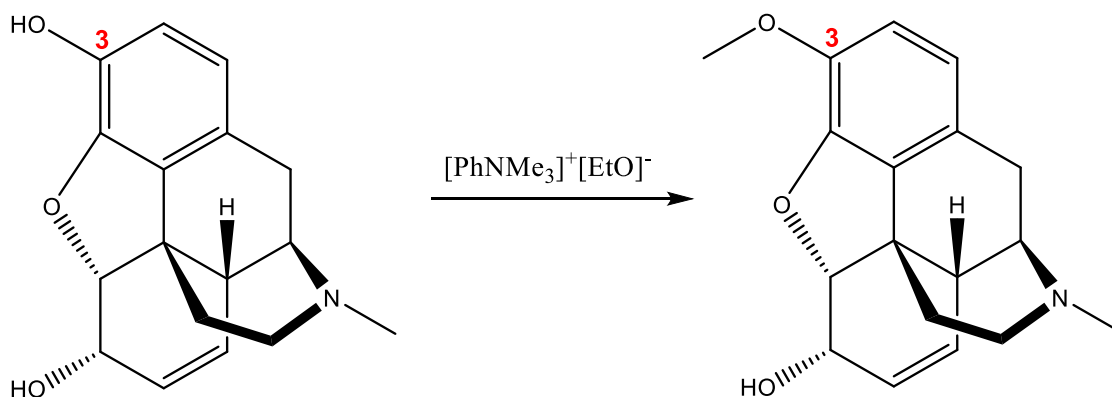
1.2.2. *Struktura i svojstva kodeina*

Kodein (Slika 2.) spoj je kemijske formule $C_{18}H_{21}NO_3$ ($M_r = 299,4$). Bezbojna je ili bijela krutina, bez mirisa i gorkog je okusa. Tali se pri $157 - 158,5$ °C. Topljiv je u alkoholu, eteru i vodi. Gustoća mu je $1,32$ g cm^{-3} , pH zasićene otopine iznosi 9,8. Budući da je kiralan spoj, zakreće ravninu linearno polarizirane svjetlosti te mu specifična rotacija iznosi $[\alpha]_D^{15} = -112^\circ$ ($c = 2,0$ mol dm^{-3} u $CHCl_3$) pri 15 °C koristeći natrijevu D liniju.⁸



Slika 2. Struktura kodeina s uobičajenim numeriranjem ugljikovih atoma te oznakama prstenova (plavo) i apsolutnih konfiguracija kiralnih ugljikovih atoma (crveno)

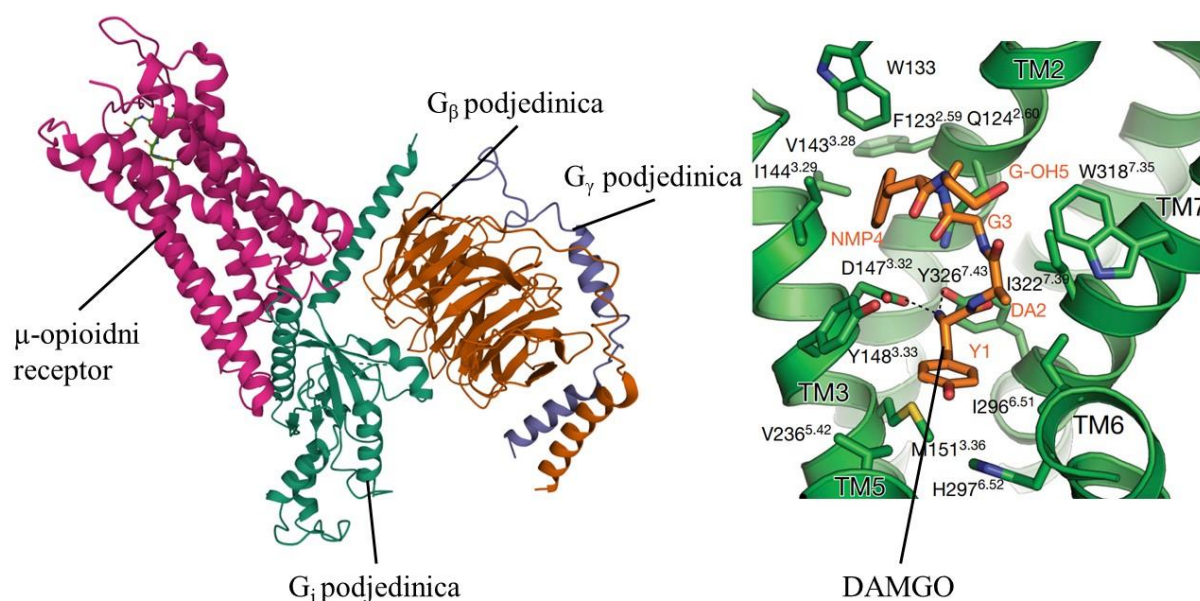
Problem rješavanja strukture kodeina kao i ostalih morfinanskih opijata bio je dugogodišnji pothvat koji je započeo elementnom analizom morfina i nizom istraživanja koji su proveli Robinson, Schöpf i drugi, a svoj je vrhunac doživio kada su 1925. Gulland i Robinson nizom reakcija degradacije i pregradnje došli do točne strukture kodeina i njegovih derivata. Prvi je put kodein pripremljen metilacijom morfina metil-jodidom pri čemu je nastajala njegova kvaterna amonijeva sol. Iako se kodein može izolirati iz opijuma, zbog velikih potreba u farmaceutskoj industriji danas se uglavnom dobiva reakcijom morfina i trimetilfenilamonijeve soli (Slika 3.) pri čemu se metilira fenolna skupina na C_3 atomu morfina što je prednost jer ne dolazi do procesa *N*-metilacije kao u slučaju reakcije s metil-jodidom.⁹⁻¹¹



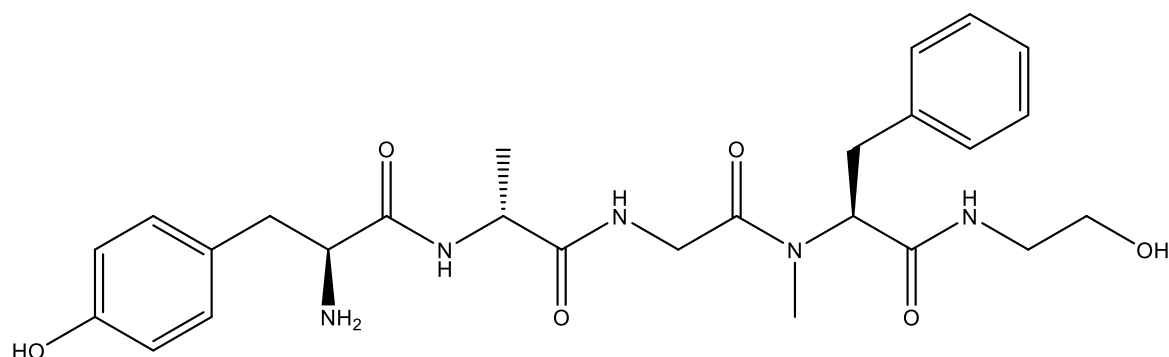
Slika 3. Industrijski proces dobivanja kodeina metilacijom morfina

1.2.3. Mehanizam djelovanja kodeina

Ulaskom kodeina u organizam dolazi do njegove akumulacije u središnjem živčanom sustavu budući da lako prelazi preko krvno-moždane barijere zbog svog relativno visokog stupnja nepolarnosti. Kodein pripada skupini opioida te je selektivni agonist μ -opioidnog receptora. Međutim, pokazano je da se kodein za receptor veže relativno slabim afinitetom te da mu se učinak očituje njegovim metabolizmom u morfin i kodein-6-glukoronid koji su znatno bolji agonisti μ -opioidnog receptora. μ -opioidni receptor pripada velikoj skupini receptora spregnutih s G-proteinom, a struktura je ovog supramolekuskog kompleksa određena 2018. godine krio-elektronskom mikroskopijom (Slika 4.).^{12,13}



Slika 4. Struktura supramolekuskog kompleksa μ -opioidnog receptora (ružičasto) i G-proteina koji je trimerni protein građen od G_i podjedinice (zeleno), G_β podjedinice (narančasto) i G_γ podjedinice (plavo) (PDB ID 6DDF). Desno je uvećani prikaz ortosteričkog veznog mjesta za opioid zauzet sintetičkim agonistom H-Tyr-D-Ala-Gly-N-MePhe-Gly-ol (DAMGO). (Prilagođeno prema: *Structure of the μ -opioid receptor- G_i protein complex*, str. 548)¹³



Slika 5. Struktura H-Tyr-D-Ala-Gly-N-MePhe-Gly-ola (DAMGO), sintetskog peptida koji se veže na μ -opioidni receptor velikim afinitetom

Vežanje opioida na receptor ima dva glavna učinka koji su odgovorni za njihova analgetska svojstva: deaktivacija aferentnog (uzlaznog) i aktivacija eferentnog (silaznog) puta signalizacije između živčanih stanica. Vežanje na opioidni receptor u predsinaptičkom neuronu aferentnog puta uzrokuje disocijaciju G_i podjedinice i $G_{\beta\gamma}$ dimera. $G_{\beta\gamma}$ podjedinica veže se na Ca^{2+} kanale ovisne o naponu što sprječava njihovo otvaranje te za posljedicu ima spriječen influks kalcijevih iona u stanicu. Ukoliko nema influksa kalcijevih iona, ne dolazi do oslobađanja neurotransmitera (primjerice glutamata) u sinapsu te se zaustavlja prijenos signala. U postsinaptičkom neuronu $G_{\beta\gamma}$ podjedinica veže se na K^+ kanale spregnute s G-proteinom što uzrokuje njihovo otvaranje. U ovom slučaju, čak i kada bi dolazilo do oslobađanja neurotransmitera i depolarizacije neurona, nastali pozitivni naboj u postsinaptičkom neuronu gubio bi se efluksom kalijevih iona što za posljedicu ima sprječavanje nastanka akcijskog potencijala. U eferentnom putu predsinaptički inhibicijski interneuroni luče neurotransmiter γ -aminomaslačnu kiselinu (GABA) koja zaustavlja prijenos akcijskog potencijala. Vežanjem opioida na receptore tih interneurona sprječava se lučenje GABA-e te se time zaustavlja inhibicija eferentnog puta. Ovime se aktiviraju interneuroni koji luče endogene opioide koji na već opisani način zaustavljaju komunikaciju između stanica. G_i podjedinica interakcijom s adenilil ciklazom inhibira sintezu cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) koji je važan sekundarni glasnik u raznim signalnim putevima unutar stanice.^{14,15}

Kao i kod većine drugih receptora spregnutih s G-proteinom, zaustavljanje signalizacije μ -opioidnog receptora, odnosno njegova desensitizacija, događa se asocijacijom proteina β -arrestina čija su regulacija i genska ekspresija povećani kroničnom uporabom opijata. Za posljedicu to ima povećanje tolerancije na opioide.¹⁶

§ 2. TOTALNE SINTEZE KODEINA

Molekula kodeina ima pet kiralnih centara, no zbog steričkih ograničenja (prisutnosti etilenaminskog mosta) struktura je rigidna te je broj izomera koji kodein može imati ograničen na 16. Prvu je totalnu sintezu kodeina i morfina osmislio i proveo Marshall D. Gates, Jr. još davne 1952. godine čime je potvrđena struktura morfina i njegovih derivata koju su predložili Robinson i Gulland. 1980. godine Kenner C. Rice objavio je biomimetičku racemičnu sintezu koja je do danas jedna od najefikasnijih sinteza te ide u prinosu od 30 %. Kodein se zbog svoje postojanosti na zraku i relativne stabilnosti odabire kao ciljna molekula totalnih sinteza morfina jer se relativno jednostavnim procesom *O*-demetilacije lako prevodi u morfin.¹⁷⁻¹⁹

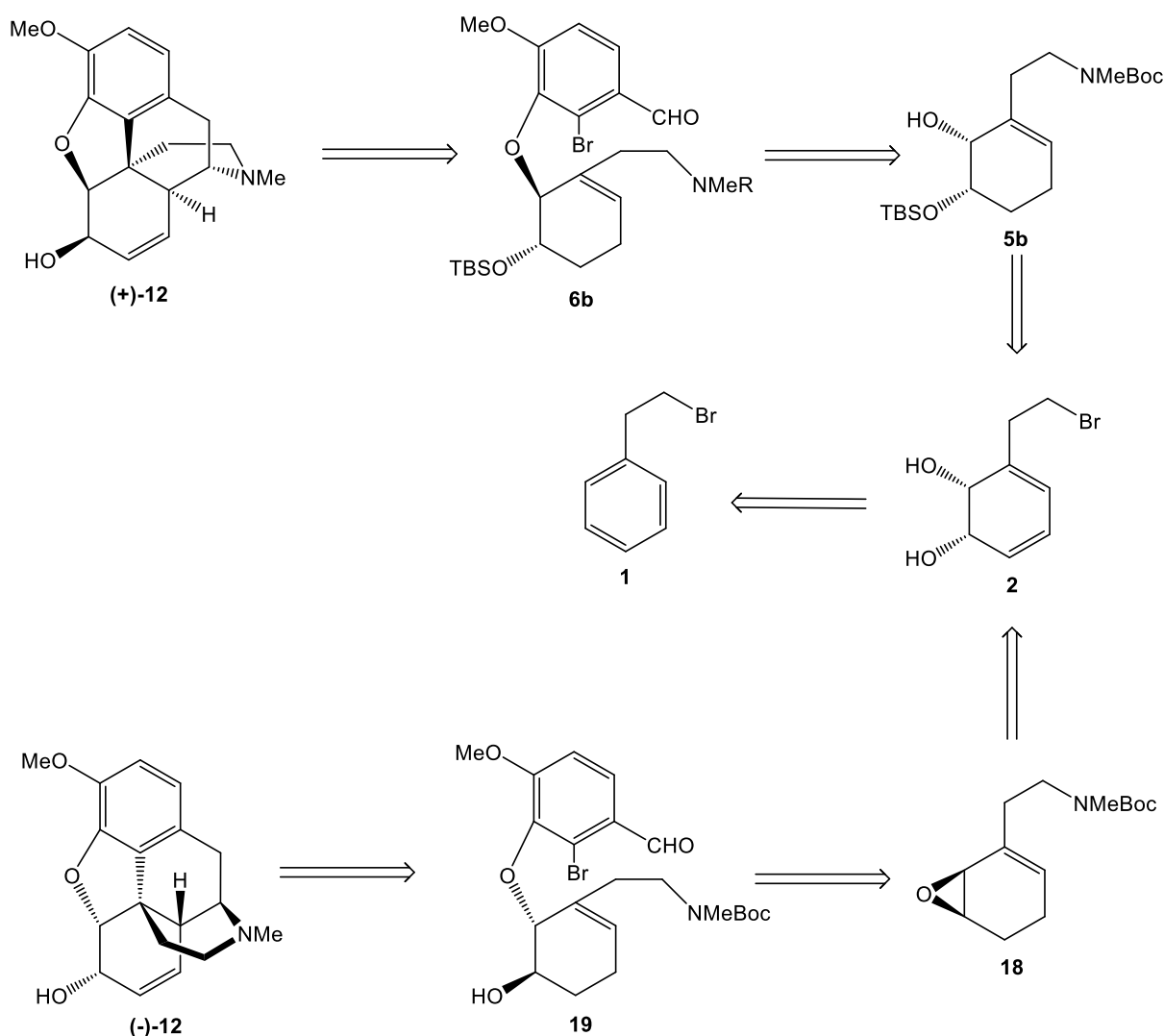
Od 1952. do danas objavljene su brojne totalne sinteze morfinskih alkaloida, kako racemične tako i enantioselektivne. Glavni problem totalnih sinteza morfinana uključuje nastajanje napetog pentacikličkog ugljikovog skeleta s ispravnim apsolutnim konfiguracijama na pet susjednih kiralnih ugljikovih atoma, od kojih je jedan kvaterni ugljikov atom. Upravo iz ovog razloga, izuzevši akademski značaj dosad provedenih sinteza, opisane sinteze većinom idu u relativno malom prinosu zbog čega nemaju industrijskog značaja u pripravi morfinskih alkaloida na većoj skali.²⁰

U ovom je radu opisano pet odabranih sinteza provedenih u 21. stoljeću u kojima su autori vrlo domišljatim metodama pripravili ili optički čist (–)-kodein (Hudlicky 2009., Fukuyama 2017., Zhang 2019.), koji se pojavljuje u prirodi, ili racemičnu smjesu (±)-kodeina (Li i Zhang 2015., Barriault 2019.).

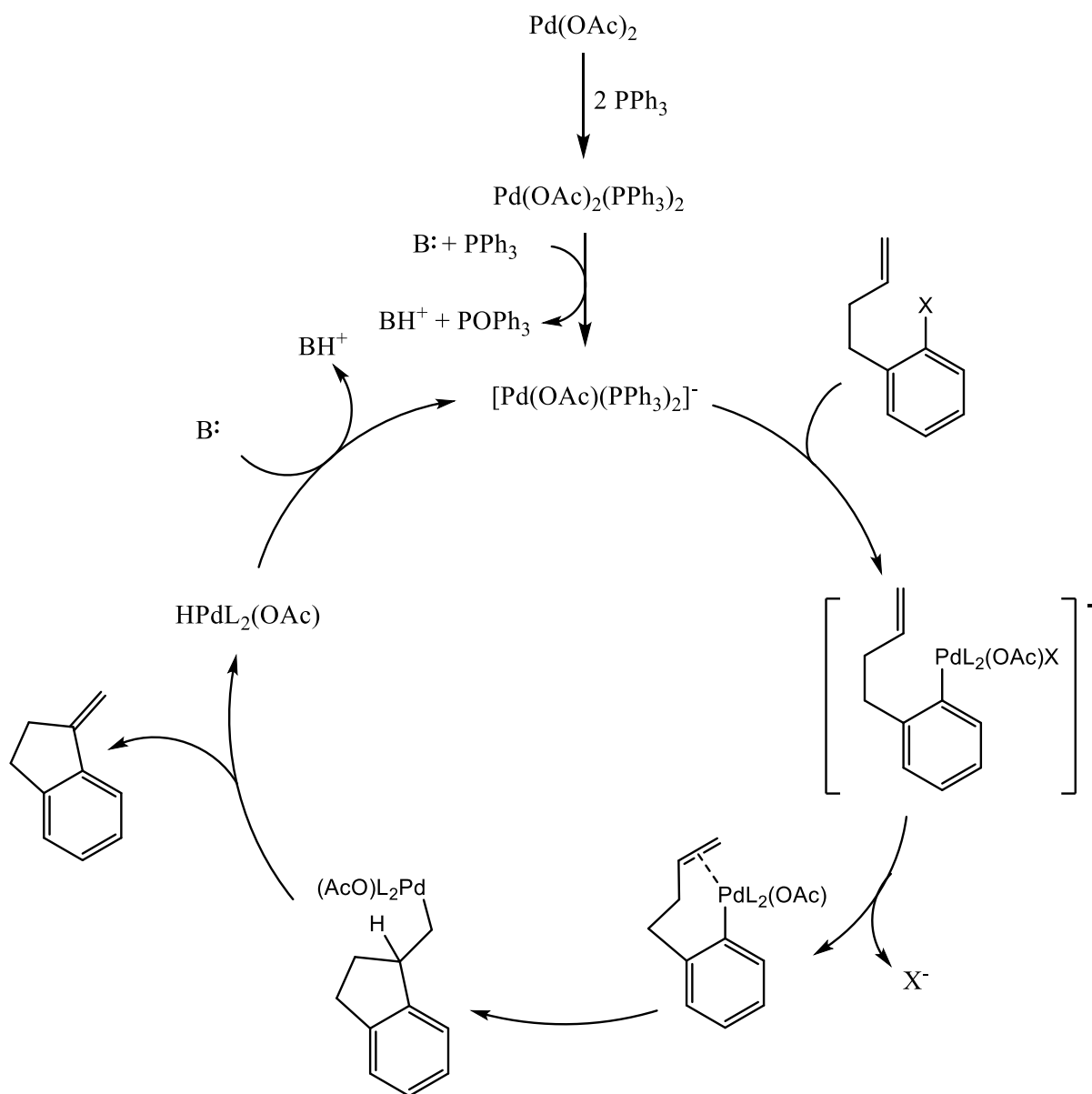
2.1. T. Hudlicky *et al.* (2009.): Kemoenzimatska enantiodivergentna totalna sinteza (+)- i (-)-kodeina

2009. predložena je sinteza u kojoj se enzimatskom dihidroksilacijom β -brometilbenzena dobije optički čist dien-diol **2** čiji bočni ogranak supstitucijom postaje etilenaminski most kodeina. Retrosintetska analiza temelji se na činjenici da apsolutna konfiguracija na C_5 kiralnom centru služi kao predložak za stereokemiju svih budućih reakcija u kojima nastaje ugljik-ugljik veza. Ključni su koraci mahom Mitsunobu reakcije u kojima se kontrolira stereokemija produkata i dvije intramolekulske Heckove ciklizacije (Slika 7.) u kojima se zatvaraju prsteni kodeina.²¹

Hudlickyjeva sinteza započinje dihidroksilacijom β -brometilbenzena (**1**) pomoću rekombinantnog soja bakterije *Escherichia coli* JM109 koja nadeksprimira gen za toluendioksigenu čime se dobiva pripadajući diol **2**. Dobiveni diol služi kao polazni materijal za sintezu prirodnog (-)-kodeina i njegovog enantiomera (+)-kodeina (Slika 6.).²²



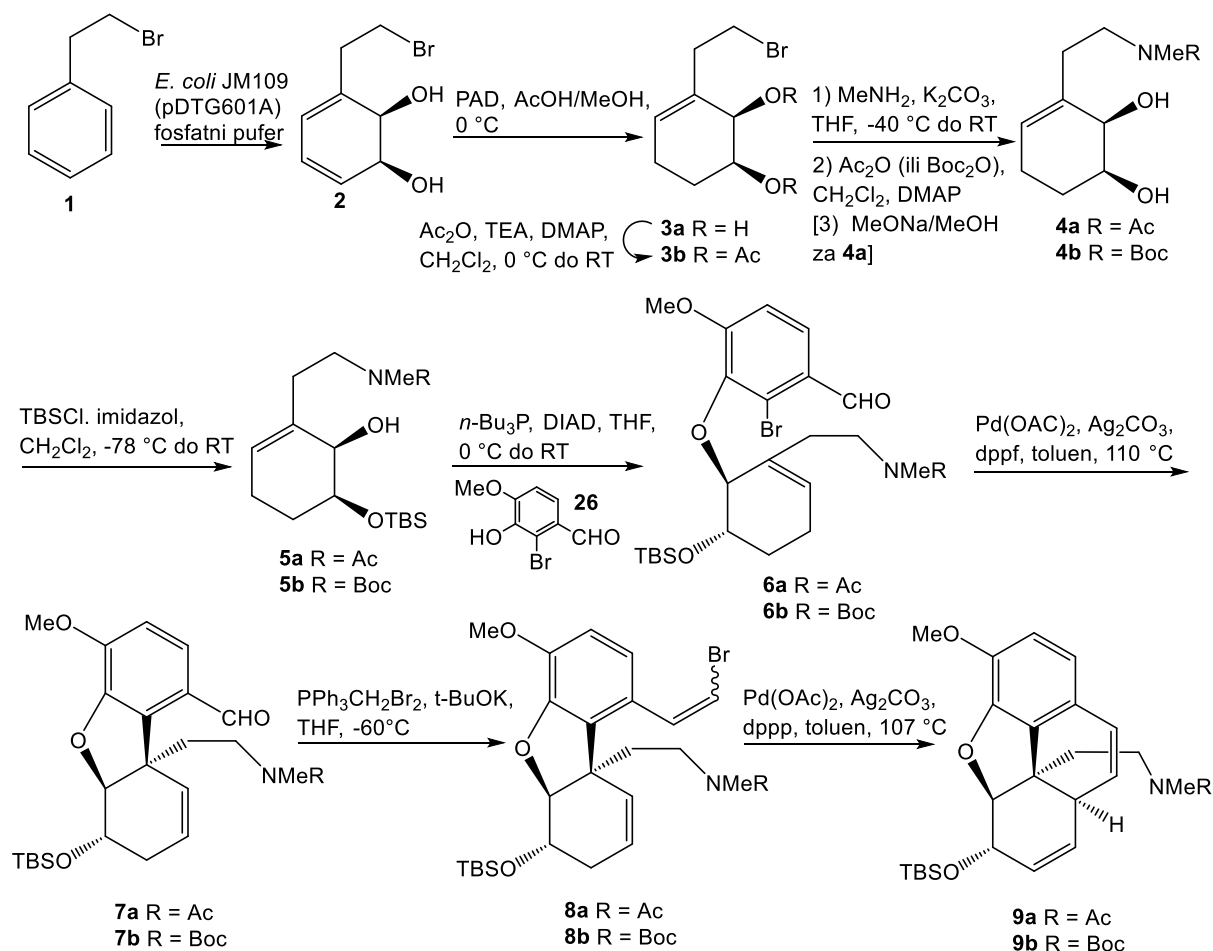
Slika 6. Retrosintetska analiza enantiodivergentne Hudlickyjeve sinteze (+)- i (-)-kodeina iz optički čistog diola **2**



Slika 7. Mehanizam anionske intramolekulske Heckove ciklizacije

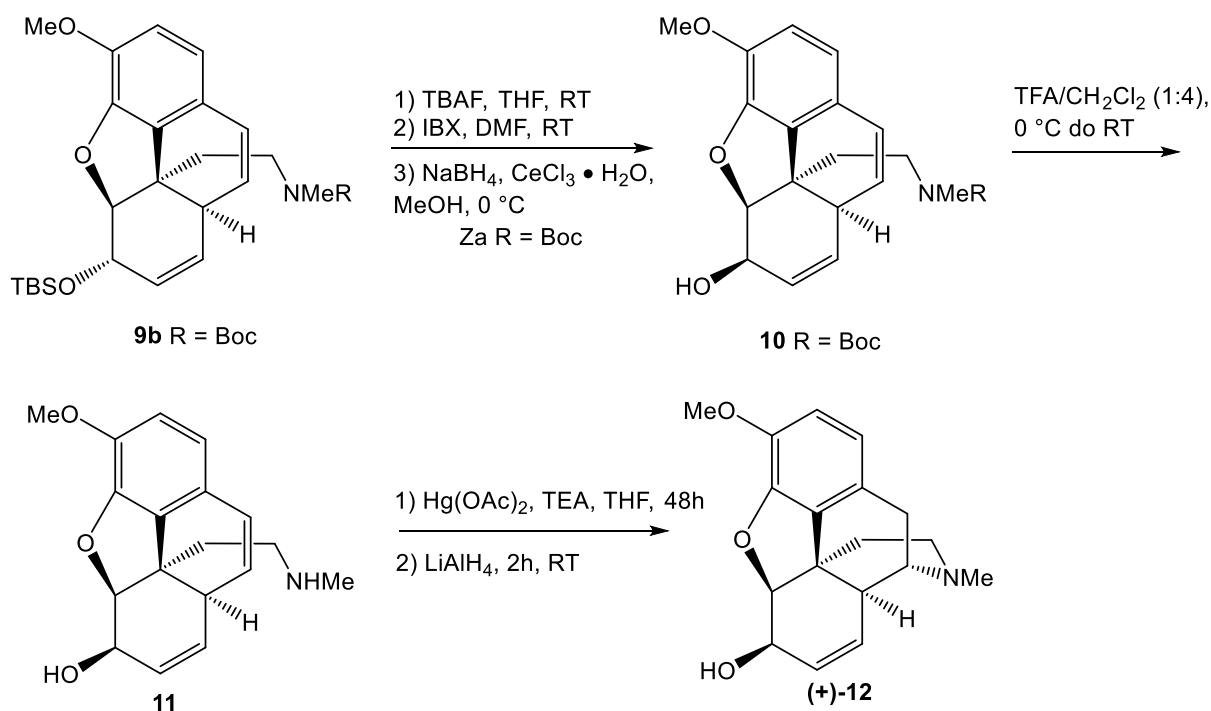
Na Slici 7. prikazan je mehanizam anionske Heckove reakcije, jedan od tri moguća puta uz kationsku i neutralnu Heckovu reakciju. Paladijev(II) acetat s fosfinskim ligandima daje kompleks koji, u prisutnosti baze, može oksidirati fosfinski spoj pri čemu nastaje anionski kompleks paladija(0). Oksidativnom adicijom u sljedećem koraku nastaje anionski organometalni spoj paladija koji gubitkom halogenida daje neutralni spoj u kojem je dvostruka veza koordinirana na metalni centar. Inercijom alkena u paladij-ugljik vezu nastaje nova C–C veza. Eliminacijom β -hidrida nastaje konačni supstituirani alken i hidrido-kompleks paladija(II) koji redukcijom u prisutnosti baze ponovno daje paladij(0) čime se zatvara krug i može započeti sljedeći ciklus.^{41,42}

Sinteza (+)-kodeina započinje enzimatskom dihidroksilacijom β -brometilbenzena pri čemu se sustav dearomatizira i nastaje *cis* diol **2**. Zasićenjem *cis* dvostruke veze u dien-diolu **2** pomoću kalijevo azidkarboksilata (PAD) nastaje diol **3a**. Nastali se diol **3a** u reakciji s acetanhidridom prevodi u diacetat **3b**. Reakcijom produkta **3b** s metilaminom u alkalnim uvjetima dolazi do supstitucije bromida i bazom katalizirane hidrolize diacetata pri čemu se uklanjaju zaštitne skupine na diolu. U drugom se koraku *N*-metilaminska vrsta zaštiti u obliku acetamida iscrpnom acetilacijom praćenom bazom kataliziranom hidrolizom diacetata (pomoću otopine natrijeva metoksida u metanolu). Nastali **4a** u reakciji s *tert*-butildimetilsilil-kloridom (TBSCl) daje **5a** kojemu je distalna hidroksilna skupina zaštićena u obliku TBS-etera. Mitsunobuovom reakcijom 2-bromoizovanilina (**26**) i produkta **5a** uz *n*-Bu₃P ostvorena je veza između prstena A i C₅ ugljika ciljnog produkta. Dobiveni se **6a** podvrgne prvoj Heckovoj ciklizaciji u kojoj se Pd(0) generira *in situ* te u prisutnosti 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocena (dppf) kao slobodnog liganda i srebrova karbonata kao baze. Ovom reakcijom dobiven je **7a** kojem su oformljeni prstenovi A, E i C ciljnog spoja. Wittigovom reakcijom **7a** prevodi se u vinil-bromid **8a** koji u idućoj Heckovoj reakciji daje tetraciklički **9a** pri čemu je zatvoren prsten B fenantrofuranske jezgre kodeina. Budući da nije bilo moguće ukloniti acetamidnu zaštitu s dobivenog **9a** bez promjena u strukturi ostatka molekule, sinteza je ponovljena s *tert*-butiloksikarbonilnom zaštitom (Boc). Iz spoja **3b** reakcijom s metilaminom te u idućem koraku s Boc-anhidridom dobiven je amid **4b** koji se istim nizom već opisanih reakcija prevodi u produkt **9b** (Slika 8.).²¹



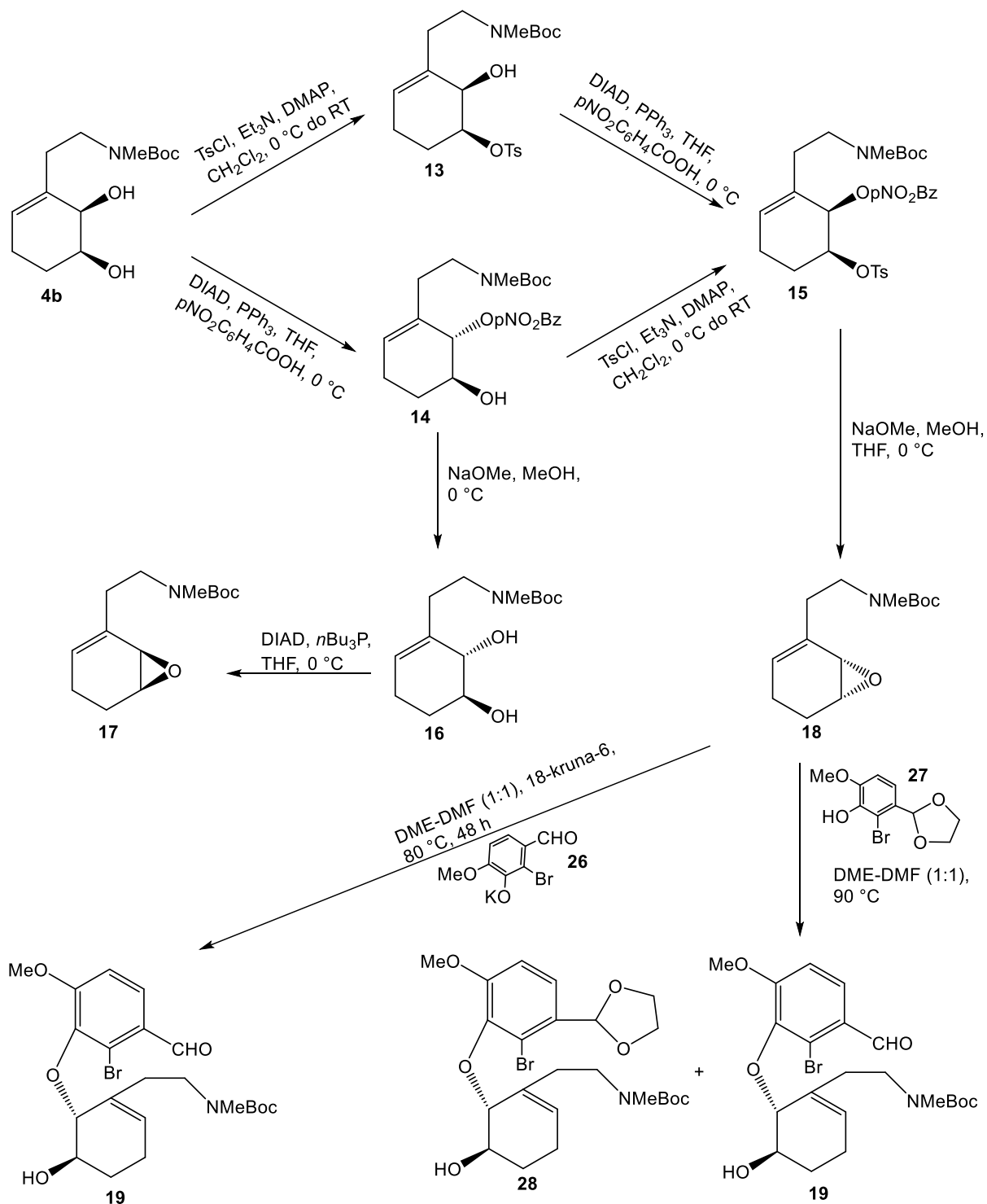
Slika 8. Reakcije dobivanja tetracikličkog spoja **9** prema Hudlickyjevoj sintezi

U zadnjim se koracima spoj **9b** podvrgne uklonjanju TBS zaštite pomoću tetra-*n*-butilamonijeva fluorida (TBAF), oksidaciji pomoću 2-jodoksibenzojeve kiseline (IBX) i redukciji natrijevim tetrahidridoboratom uz Lewisovu kiselinu pri čemu je dobiven alilni alkohol **10** s ispravnom konfiguracijom na C₆ ugljikovom atomu. Uklanjanjem Boc zaštite na dušikovom atomu pomoću trifluoroctene kiseline (TFA) dobiven je sekundarni amin **11** kojemu se oksimerkuracijom i redukcijom pomoću litijeva tetrahidridoaluminata zatvara prsten D te se dobiva konačni produkt (+)-kodein ((+)-**12**) (Slika 9.). Time je završena sinteza jednog enantiomera kodeina u ukupno 15 koraka iz komercijalno dostupnog β-brometilbenzena.²¹



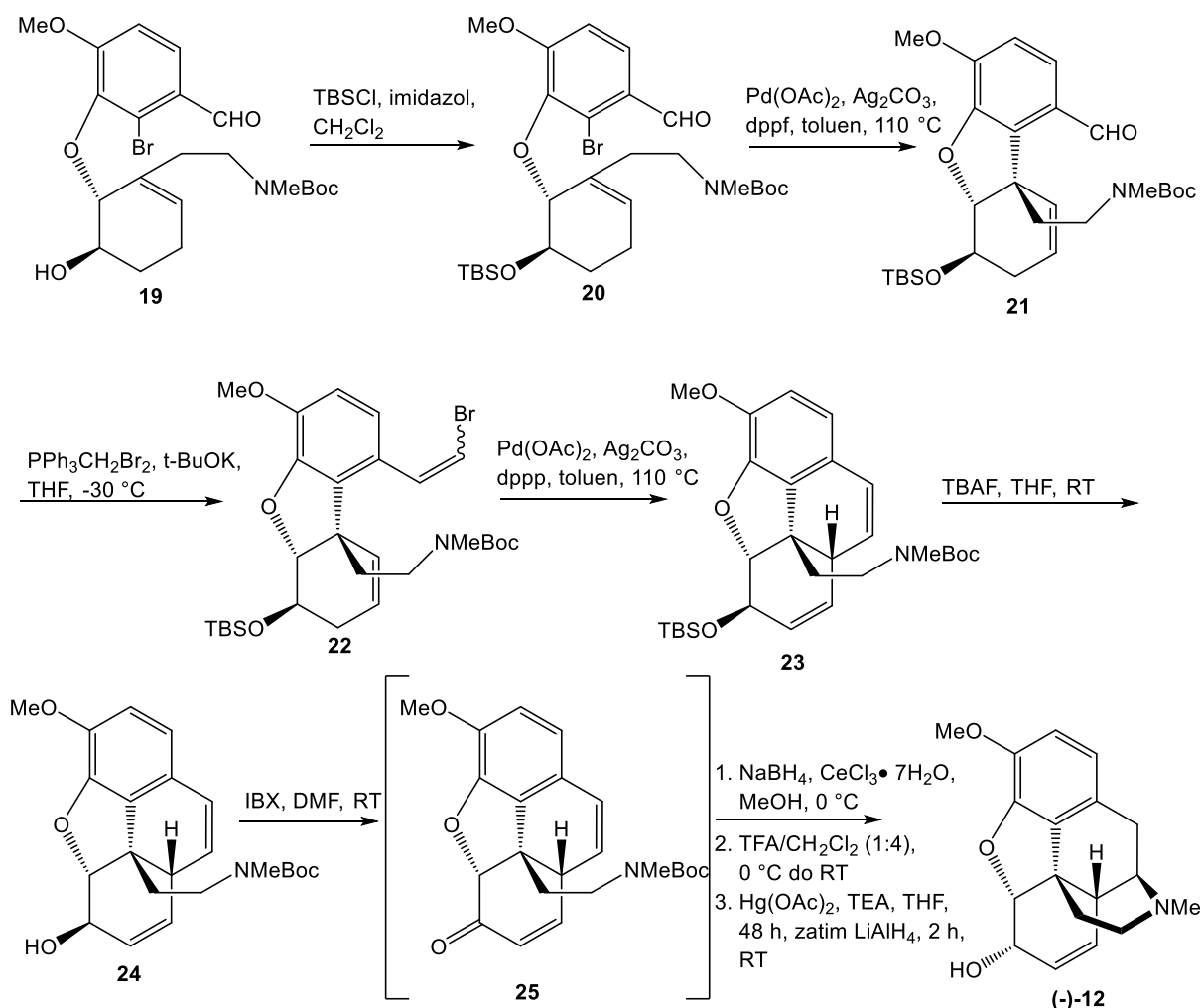
Slika 9. Reakcije dobivanja (+)-kodeina iz tetracykličkog **9b** prema Hudlickyjevoj sintezi

Da bi sintetizirali drugi enantiomer, prvi je korak bio sinteza epoksida **18**. **4b** se u Mitsunobu reakciji s *p*-nitrobenzojevom kiselinom prevodi isključivo u **14** kojemu je proksimalna hidroksilna skupina esterificirana. Hidrolizom nastalog produkta nastaje *trans*-diol **16** koji se još jednom Mitsunobu reakcijom može prevesti u epoksid **17**. Nastali epoksid može poslužiti u sintezi (+)-kodeina. Tosilacijom **4b** dobiven je **13** koji esterifikacijom s *p*-nitrobenzojevom kiselinom daje **15**, a isti je produkt dobiven i tosilacijom spoja **14**. Dobiveni spoj **15** u reakciji s natrijevim metoksidom u metanolu daje epoksid **18** koji se dalje može kondenzirati s 2-bromoizovanilinom. Budući da **18** u reakciji s acetalom 2-bromoizovanilina (**27**) daje hidrolizirani produkt **19** sa slobodnim aldehydom uz acetal **28**, autori su optimizacijom postupka dodatkom 18-kruna-6-etera u smjesu dobili isključivo **19** (Slika 10.).²¹



Slika 10. Reakcije dobivanja epoksida **17** i njegova enantiomera **18** koji se dalje koristi za sintezu (-)-kodeina

Analogno sintezi (+)-kodeina iz alkohola **19** dobije se TBS-zaštićeni eter **20** koji Heckovom ciklizacijom daje triciklički spoj **21**. Wittigovom se reakcijom **21** prevodi u vinil-bromid **22** koji u idućoj Heckovoj reakciji daje fenantrenski spoj **23**. Uklanjanjem sililnog etera, IBX oksidacijom i redukcijom nastalog ketona dobivena je ispravna konfiguracija na C₆ ugljikovom atomu. Skidanjem Boc zaštite i već opisanim postupkom oksimerkuracije dobiven je drugi enantiomer: (-)-kodein ((-)-**12**).²¹



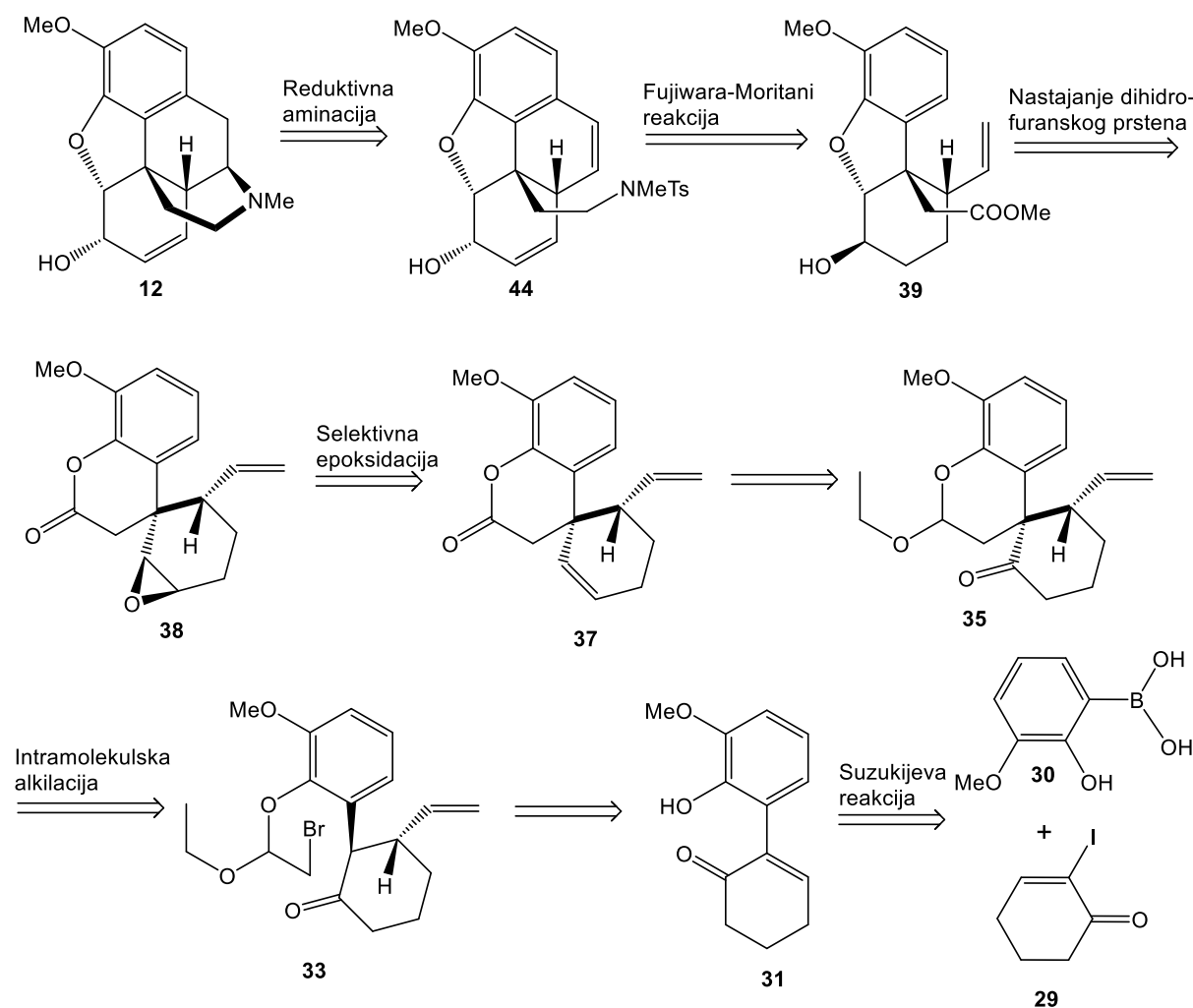
Slika 11. Reakcije dobivanja (-)-kodeina iz spoja **19** prema Hudlickyjevoj sintezi

2.2. Q. Li i H. Zhang (2015.): Primjena nukleofilne kaskadne ciklizacije i paladijem katalizirane C–H olefinacije u sintezi prirodnih spojeva

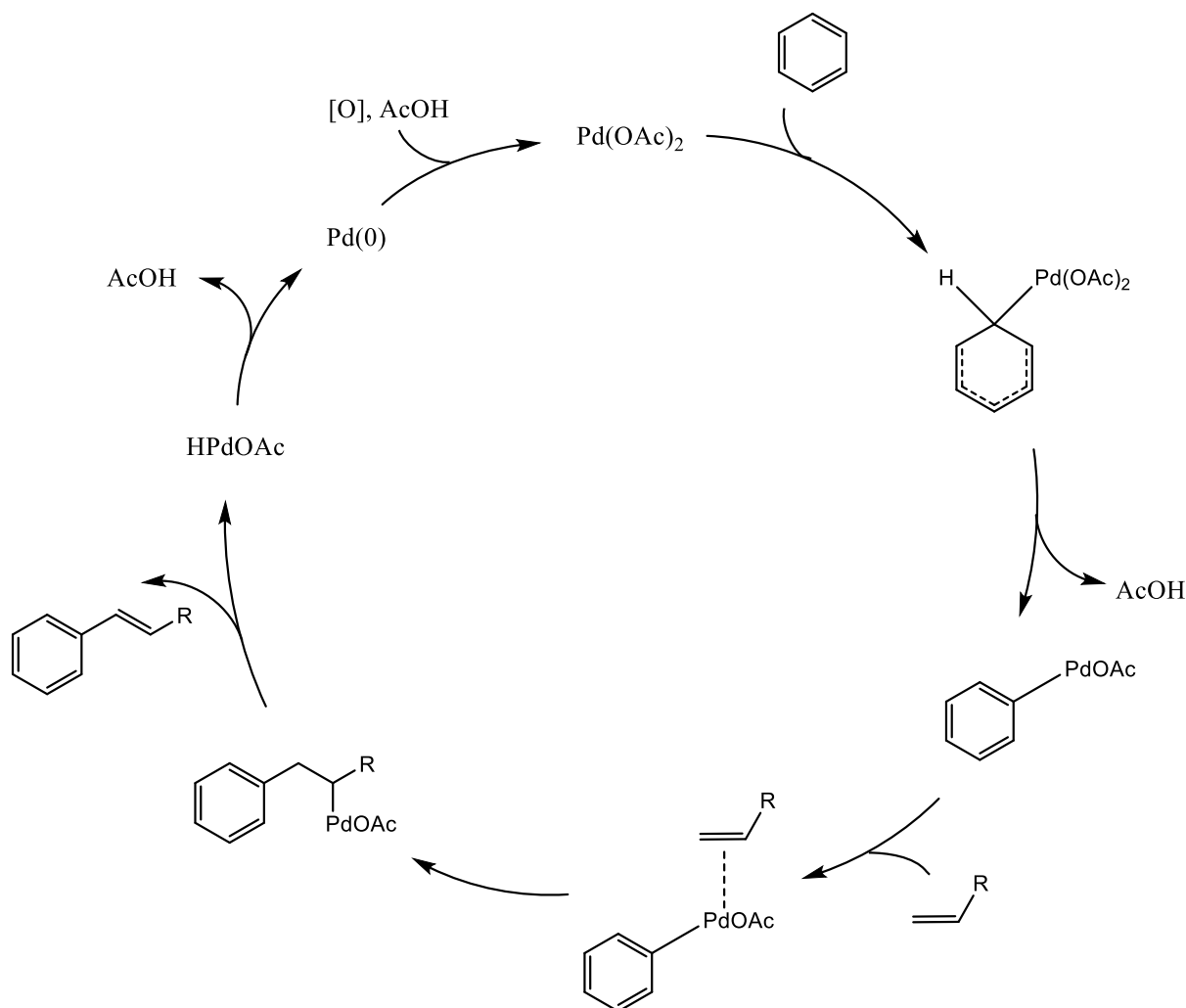
Kaskadne reakcije, također poznate kao domino ili tandem reakcije, reakcije su koje se odvijaju u barem dva uzastopna koraka, a u kojima je svaka pretvorba rezultat funkcionalnosti skupina nastalih stvaranjem ili kidanjem veza u prethodnom koraku. Treba ih razlikovati od slijeda reakcija u kojima se nakon prve promjene dodaje drugi reagens koji vodi konačnome produktu, bez izolacije produkta nastalog u prvom koraku.²³

Aktivacija inertnih C–H veza katalizirana prijelaznim metalima pokazala se kao vrlo koristan alat u konstrukciji novih ugljik-ugljik veza i danas se široko primjenjuje u sintetskoj organskoj kemiji. Upravo su C–H olefinacije ponajviše istražene zbog opsega i svestranosti nezasićenih spojeva i njihove prisutnosti u brojnom prirodnom materijalu.²⁴

Kodein (**12**) može se pripraviti iz **44** reduktivnom aminacijom pri čemu nastaje C₉–N veza. Intramolekulska Fujiwara-Moritani reakcija, koja je primjer C–H olefinacije (Slika 13.), daje **44** pri čemu se zatvara prsten B kodeina. Otvaranje laktonskog prstena i zatvaranje furanskog prstena daje **39**, a **38** se može prirediti selektivnom epoksidacijom alkena **37**. Intramolekulskom alkilacijom ketona **33** dobiva se spiro-spoj **35**, a pripadajući enon **31** može se dobiti Suzukijevom reakcijom iz komercijalno dostupnih **29** i **30** (Slika 12.).²⁵

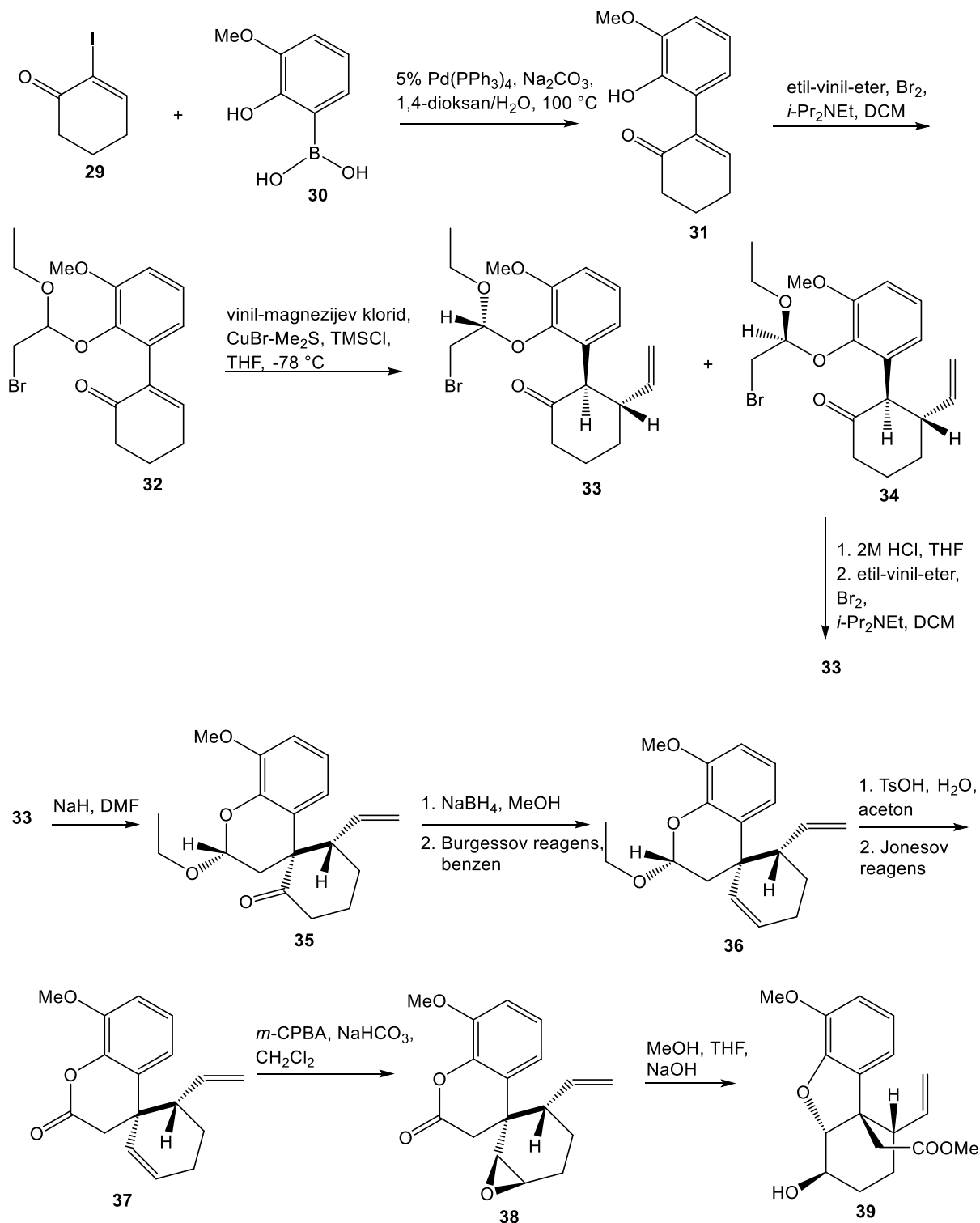


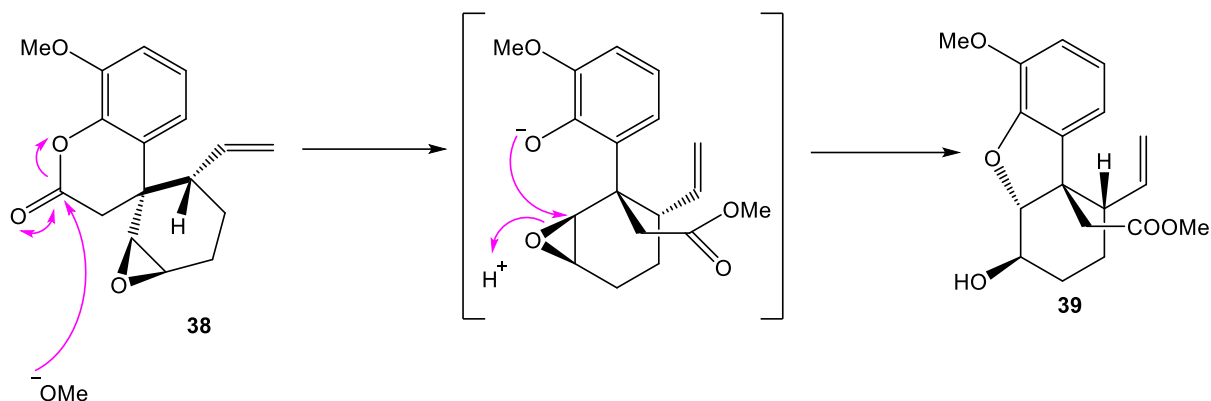
Slika 12. Retrosintetska analiza dobivanja kodeina prema sintezi koju su proveli Li i Zhang



Slika 13. Predloženi mehanizam Fujiwara-Moritani reakcije. Ciklus započinje nastajanjem paladij-aril kationskog kompleksa koji eliminacijom octene kiseline daje organometalnu vrstu paladija(II). Nezasićeni se spoj zatim koordinira na paladij te u sljedećem koraku nastaje C–C veza. Eliminacijom β -hidrida nastaje konačni produkt, a reduktivnom eliminacijom octene kiseline nastaje elementarni paladij koji se pomoću nekog oksidansa (primjerice bakra(II)) lako ponovno oksidira u paladij(II) čime se zatvara ciklus.²⁷

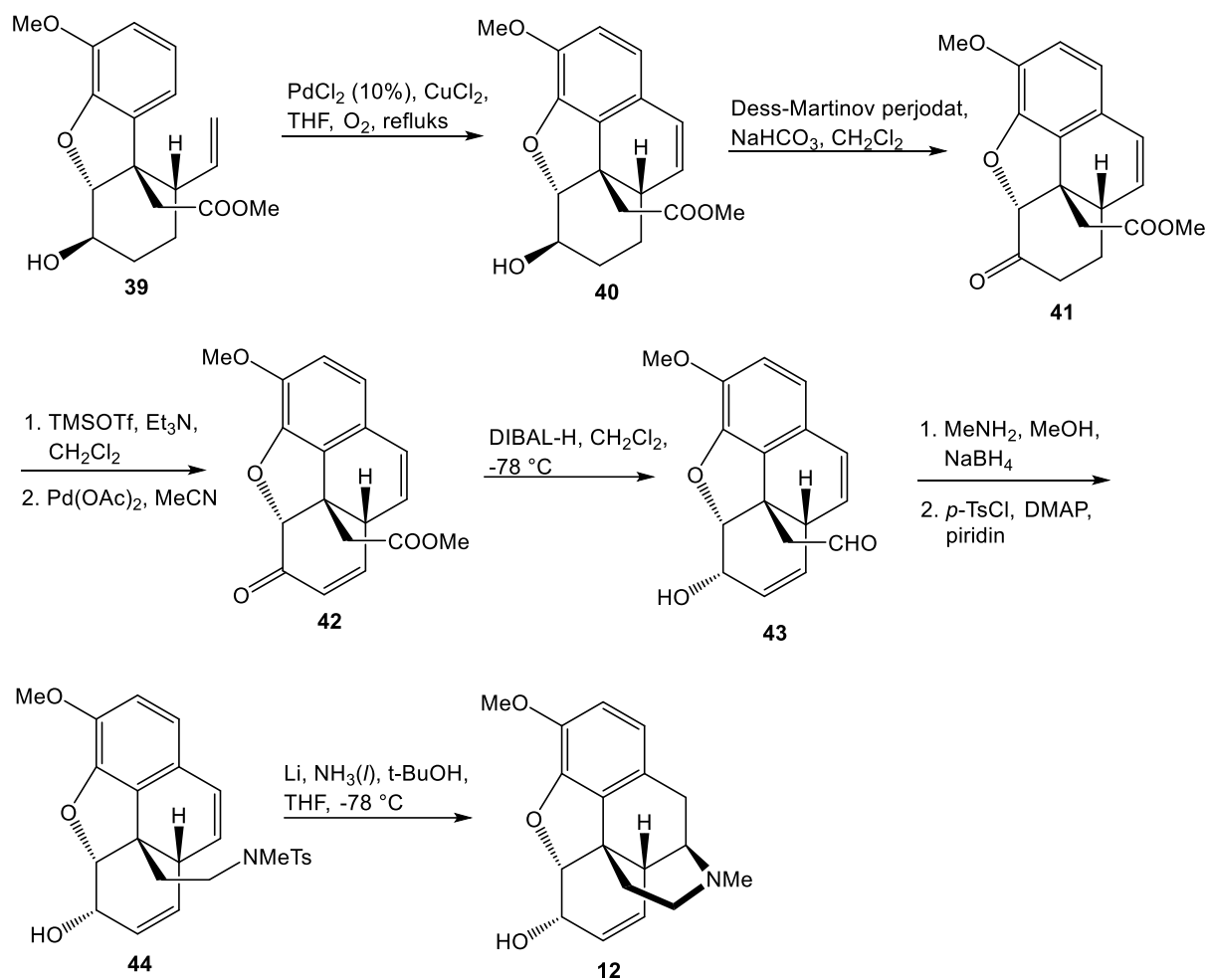
Sinteza započinje Suzukijevom reakcijom 2-jodcikloheks-2-en-1-ona (**29**) i arilborne kiseline **30** pri čemu je dobiven **31**. Reakcija fenola **31** s etil-vinil-eterom i bromom daje **32** koji Michaelovom reakcijom s vinil-magnezijevim kloridom daje smjesu diastereomera **33** i **34**. Kiselinom-kataliziranom hidrolizom i reakcijom s etil-vinil-eterom **34** se može prevesti u **33**. Izlaganjem spoja **33** natrijevom hidridu intramolekulskom alkilacijom nastaje spiro-spoj **35**. Redukcijom ketona natrijevim tetrahidridoboratom i eliminacijom vode nastaje alken **36**. **36** u reakciji s *p*-toluensulfonskom kiselinom (*p*-TsOH) u acetonu i oksidacijom pomoću Jonesovog reagensa (CrO_3 u H_2SO_4) daje lakton **37** koji epoksidacijom pomoću *m*-klorperbenzojeve kiseline (*m*-CPBA) daje epoksid **38**. U sljedećem se koraku kaskadnom ciklizacijom dobiva **39** koji sadrži prstene A, E i C kodeina (Slika 14.). Otvaranje laktonskog prstena i zatvaranje dihidrofuranskog prstena prikazano je na Slici 15.²⁵

Slika 14. Priprava dihidrofuranskog spoja **39** prema sintezi koju su proveli Li i Zhang



Slika 15. Mehanizam nukleofilne kaskadne reakcije otvaranja laktorskog prstena u spoju **38** i zatvaranja dihidrofuranskog prstena spoja **39**.

U idućem se koraku **39** u intramolekularnoj Fujiwara-Moritani reakciji kataliziranoj paladijevom(II) soli uz bakrov(II) klorid i u atmosferi suhog kisika prevodi u **40** koji oksidacijom C₆ alkohola pomoću Dess-Martinova perjodinana daje keton **41**. α,β -nezasićena veza u enonu **42** uvodi se Saegusa-Ito oksidacijom prevođenjem u sililni-enolni eter te oksidacijom pomoću paladijeva(II) acetata. Reakcijom s DIBAL-H dolazi do redukcije ketonske funkcionalne skupine na C₆ 1,2-nukleofilnom adicijom i redukcije estera do aldehida **43**. Reduktivnom aminacijom **43** i uvođenjem *N*-zaštite pomoću tosil-klorida dobiva se amid **44** koji u zadnjem koraku prema proceduri koju je opisao Guillou daje kodein (**12**) (Slika 16.).^{25,26}



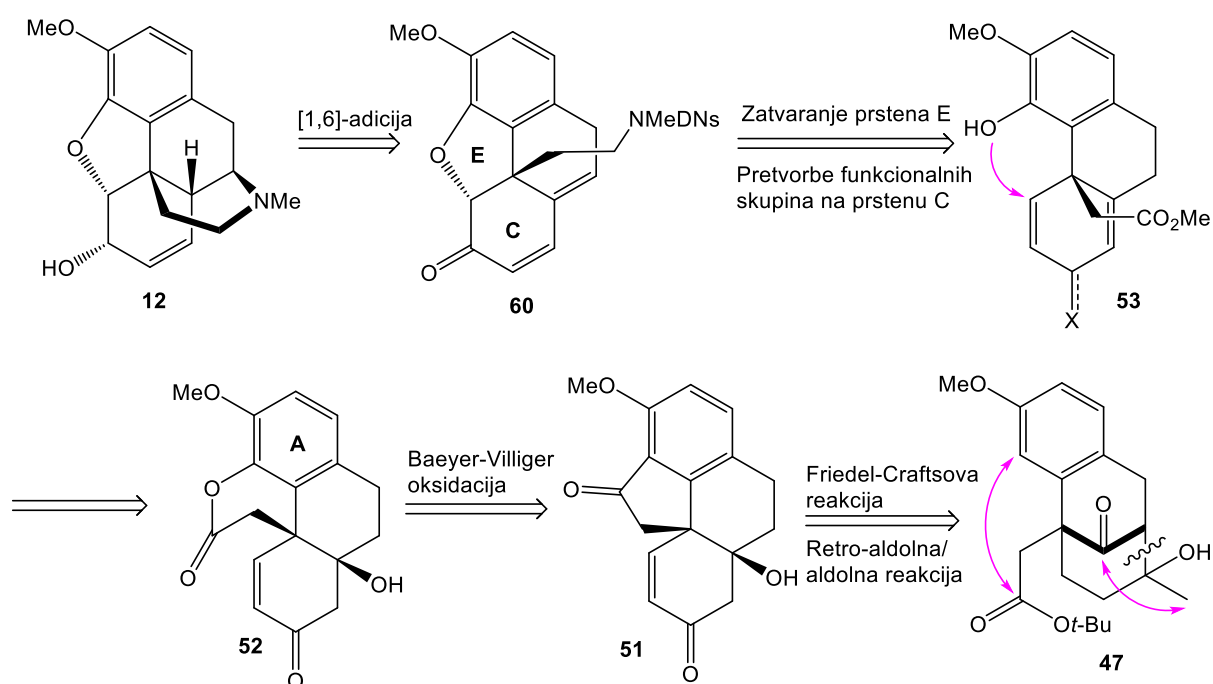
Slika 16. Reakcije dobivanja (\pm)-kodeina **12** iz dihidrofuranskog spoja **39** prema sintezi koju su proveli Li i Zhang

Ovim je postupkom u 15 koraka počevši iz 2-jodcikloheksenona i 2-hidroksi-3-metoksifenilborne kiseline dobivena racemična smjesa (\pm)-kodeina. Primjena reakcija nukleofilne organske kaskade i Fujiwara-Moritani C–H olefinacije omogućilo je autorima domišljate diskonekcije u retrosintetskoj analizi i smanjenje broja koraka u totalnoj sintezi kompleksnih prirodnih spojeva.

2.3. T. Fukuyama *et al.* (2017.): Primjena uvođenja funkcionalnih skupina posredovano singletnim kisikom

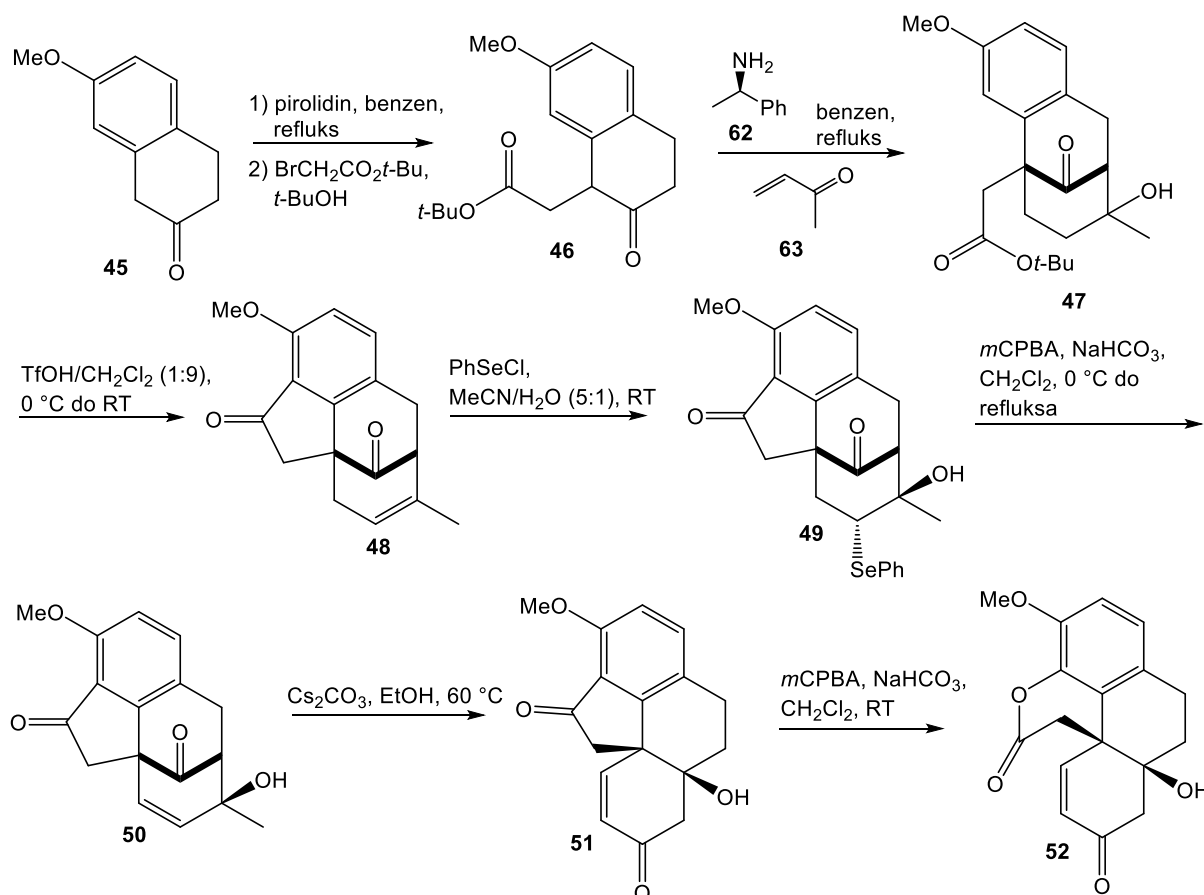
Istraživačka je grupa Tohrua Fukuyame objavila 2006. godine racemičnu totalnu sintezu kodeina i morfina, a zatim 2010. enantioselektivnu totalnu sintezu. 2017. godine objavljena je i treća asimetrična totalna sinteza ove grupe kojoj je glavna karakteristika da u svim koracima koristi relativno jednostavne i lako dostupne reagense.²⁸⁻³⁰

Kodein (**12**) zatvaranjem prstena D može se dobiti [1,6]-adicijom iz **60** koji je produkt zatvaranja prstena E te uvođenja i manipulacije funkcionalnih skupina na prstenu C spoja **53**. **52** se Baeyer-Villigerovom oksidacijom može prirediti iz ketona **51** pri čemu se uvodi funkcionalnost na arilni prsten A. Kombinacijom Friedel-Craftsove acilacije i retro-aldolne/aldolne reakcije **51** se može dobiti iz kiralnog **47** čija je sinteza već opisana ranije u literaturi (Slika 17.).^{30,31}



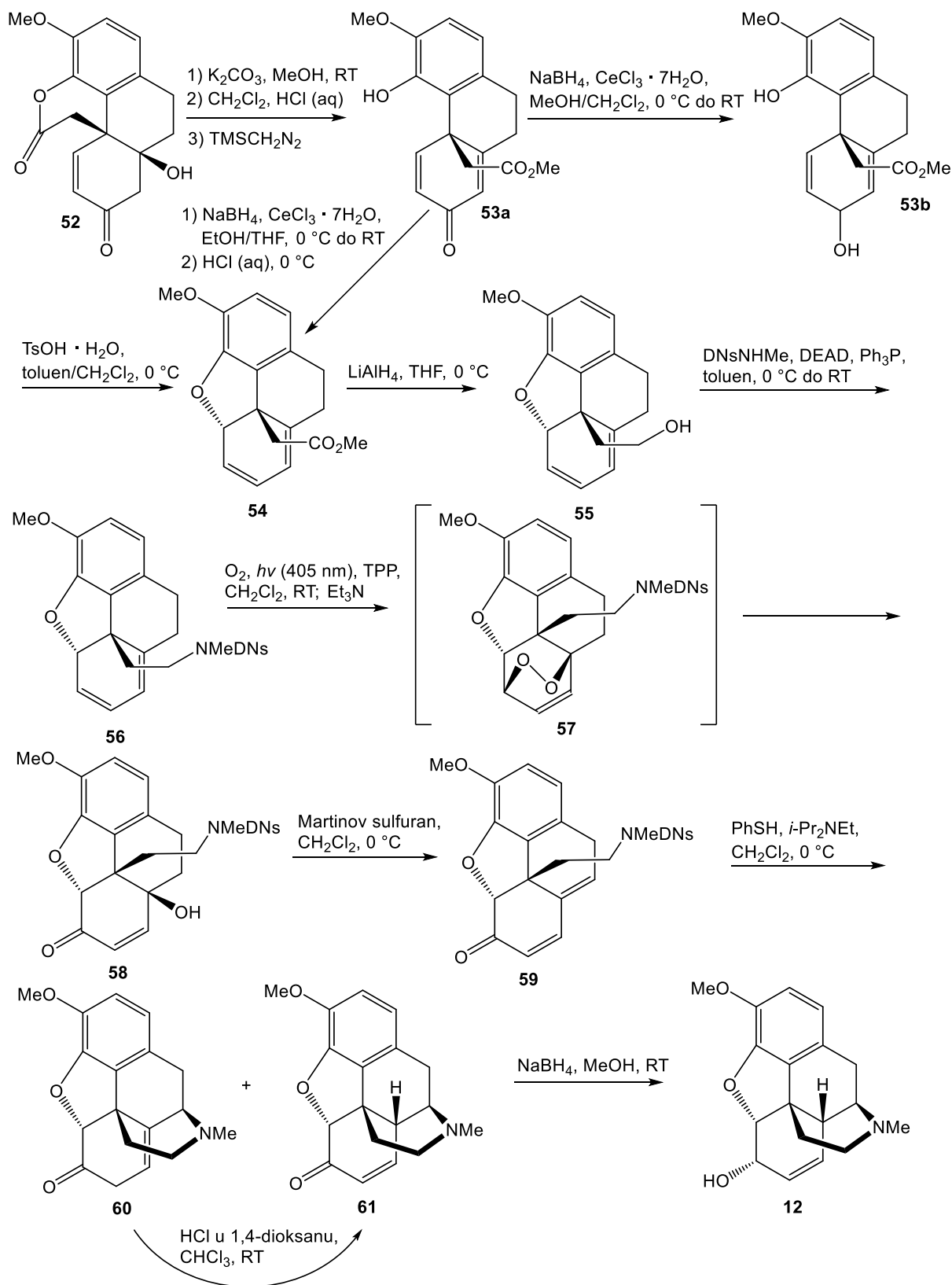
Slika 17. Retrosintetska analiza dobivanja kodeina prema Fukuyaminoj sintezi

Sinteza započinje pripremom kiralnog spoja **47** iz tetralona **45** koju je opisao J. d'Angelo još 1990. U reakciji s pirolidinom **45** tvori enamin koji alkilacijom daje *tert*-butilni keto-ester **46** (Storkova reakcija). Reakcijom s (*R*)-1-feniletilaminom (**62**) nastaje enamin koji dijastereoselektivnom Michaelovom konjugiranom adicijom s metil-vinil-ketonom (**63**) daje željeni **47**. U reakciji s trifluormetansulfonskom kiselinom (TfOH) dolazi do hidrolize *tert*-butilnog estera, Friedel-Craftsove acilacije na arilnom prstenu A i dehidratacije tercijarnog alkohola pri čemu nastaje **48**. Hidroksiselenacijom nastalog alkena nastaje selenid **49** koji oksidacijom pomoću *m*-CPBA i eliminacijom selenoksida zagrijavanjem daje alilni alkohol **50**. U alkalnoj otopini cezijeva karbonata u etanolu **50** retro-aldolnom i ponovnom aldolnom reakcijom kao produkt daje konjugirani enon **51**. Baeyer-Villigerova oksidacijom ketonske skupine na peteročlanom prstenu spoja **51** nastaje lakton **52** (Slika 18.).^{30,31}

Slika 18. Slijed reakcija dobivanja laktona **52** prema Fukuyaminoj sintezi

Metanolizom laktona **52** dolazi do otvaranja laktonskog prstena i dehidratacije pri čemu nastaje slobodna karboksilna kiselina koja u reakciji s trimetilsilildiazometanom (TMSCH_2N_2), koji je jak metilirajući reagens, daje pripadni metilni ester dienona **53a**. Regioselektivnom redukcijom α,β -nezasićenog ketona natrijevim tetrahidridoboratom uz $\text{Ce}(\text{III})$ nastaje pripadajući alilni alkohol **53b** koji se pomoću $p\text{-TsOH}$, preko nastajanja alilnog karbokationa eliminacijom vode, prevodi u **54** pri čemu dolazi do zatvaranja dihidrofuranskog prstena E. **53a** se također može prevesti direktno u **54** redukcijom praćenom reakcijom s klorovodičnom kiselinom. Dalje se tetraciklički spoj **54** nizom reakcija u kojima se modificiraju funkcionalne skupine na prstenu C lako prevodi u ciljni produkt. Redukcijom pomoću litijeveg tetrahidridoaluminata nastaje alkohol **55** koji se u Mitsunobu reakciji s DNsNHMe ($\text{DNs} = 2,4\text{-dinitrobenzensulfonil}$) prevodi u amid **56**. Osvjetljenjem otopine spoja **56** u oksigeniranom diklormetanu uz tetrafenilporfirin (TPP) kao fotosenzibilizator dolazi do nastajanja singletnog kisika koji može reagirati s dienskim sustavom Diels-Alderovom [4+2] cikloadicijom pri čemu nastaje endoperoksid **57**. Raspadom peroksida nastaje enon **58** koji u reakciji s Martinovim sulfuranom ($\text{Ph}_2\text{S}[\text{OC}(\text{CF}_3)_2\text{Ph}]_2$), koji služi kao dehidratacijsko sredstvo, daje dienon **59**. Uklanjanjem DNs zaštite pomoću tiofenola (PhSH) nastaje sekundarni amin koji adicijom na dvostruku vezu daje smjesu neopinona (**60**) i kodeinona (**61**). Dodatkom kiseline u smjesu produkata neopinon prelazi u kodeinon koji redukcijom daje (–)-kodein (Slika 19.).^{30,32,33}

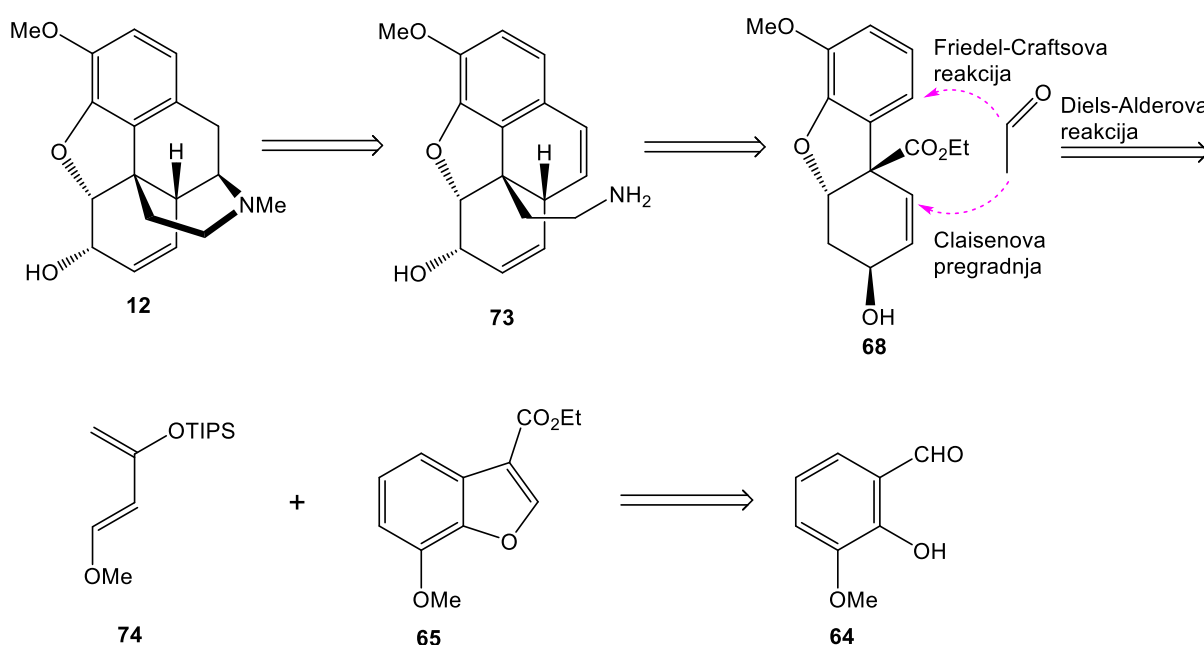
Autori su u najviše 20 koraka uspjeli sintetizirati jedan enantiomer kodeina iz lako pripravljivog kiralnog spoja **47**. Uvođenje funkcionalnih skupina u molekulu reakcijom sa singletnim kisikom dalo je novu perspektivu totalnoj sintezi prirodnih spojeva.

Slika 19. Dobivanje (-)-kodeina iz laktona **52** prema Fukuyaminoj sintezi

2.4. L. Barriault *et al.* (2019.): Konstrukcija fenantrofuranske jezgre sekvencijom Diels-Alderove, Claisenove i Friedel-Craftsove reakcije

2019. godine objavljene su dvije sinteze kodeina koje su ujedno i zadnje dosad provedene sinteze morfinanskih alkaloida. Sinteza koju su proveli Louis Barriault i suradnici racemična je formalna sinteza koja je do danas najkraća i u svega devet koraka može se prirediti produkt čija je pretvorba u kodein i morfin već opisana u literaturi. Glavna je karakteristika ove sinteze da ne koristi zaštitne skupine i većina se reakcija može provoditi bez izolacije međuprodukata (tzv. „one-pot reactions“) što uvelike smanjuje potreban broj koraka u sintezi ciljnog spoja.³⁴

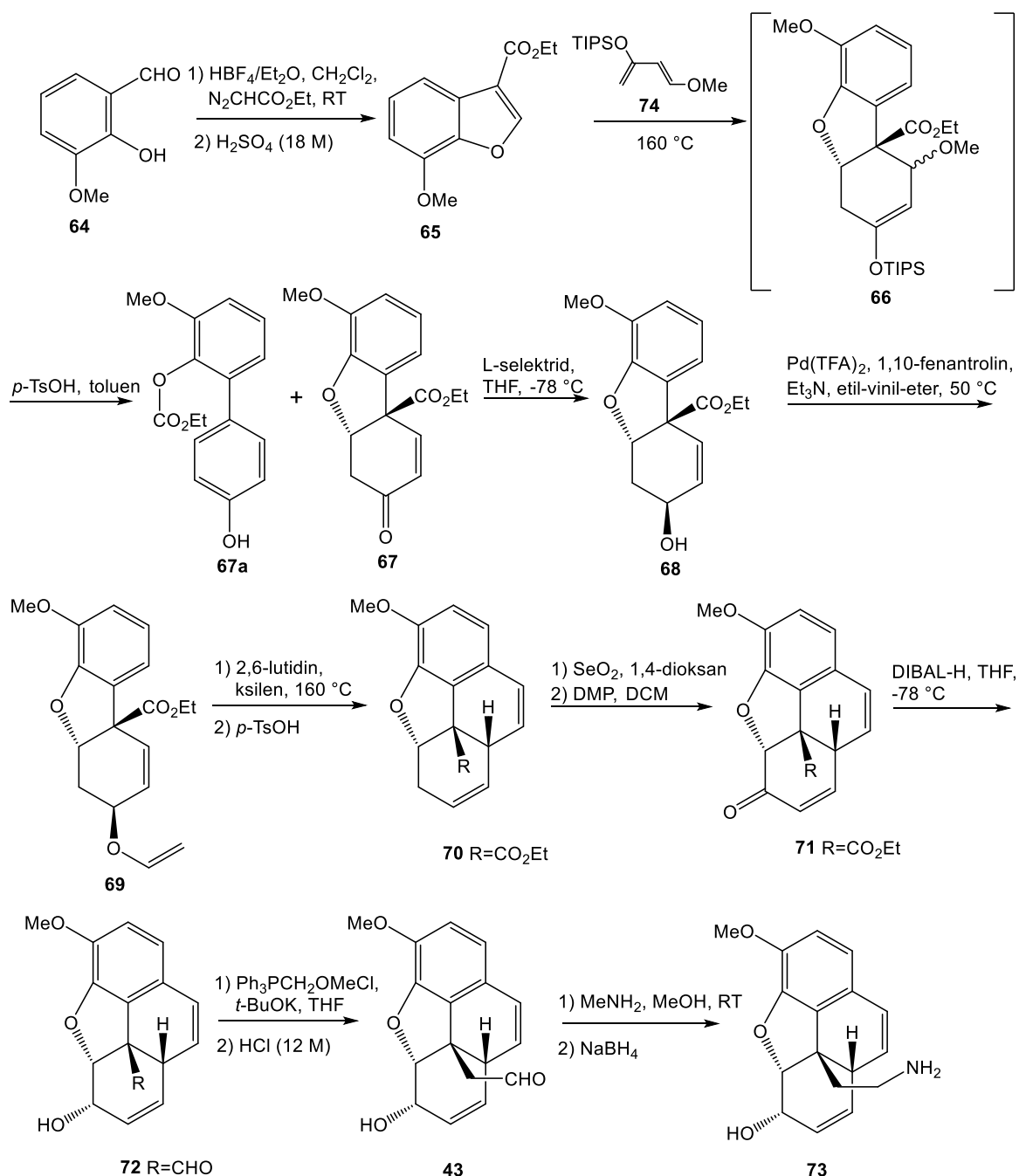
Retrosintetska analiza temelji se na pripravi spoja **73** koji je već otprije poznat međuprodukt i lako se prevodi u kodein (**12**). **73** se može dobiti iz **68** pretvorbom u alil-vinil-eter koji Claisenovom pregradnjom daje spoj koji je supstrat za Friedel-Craftsovu reakciju čime se zatvara fenantrofuranska jezgra konačnog spoja. **68** se Diels-Alderovom reakcijom može prirediti iz Danishefskijevog diena **74** i benzofurana **65** koji se lako dobiva kondenzacijom *o*-vanilina (**64**) i etil-diazoacetata (Slika 20.).^{25,34}



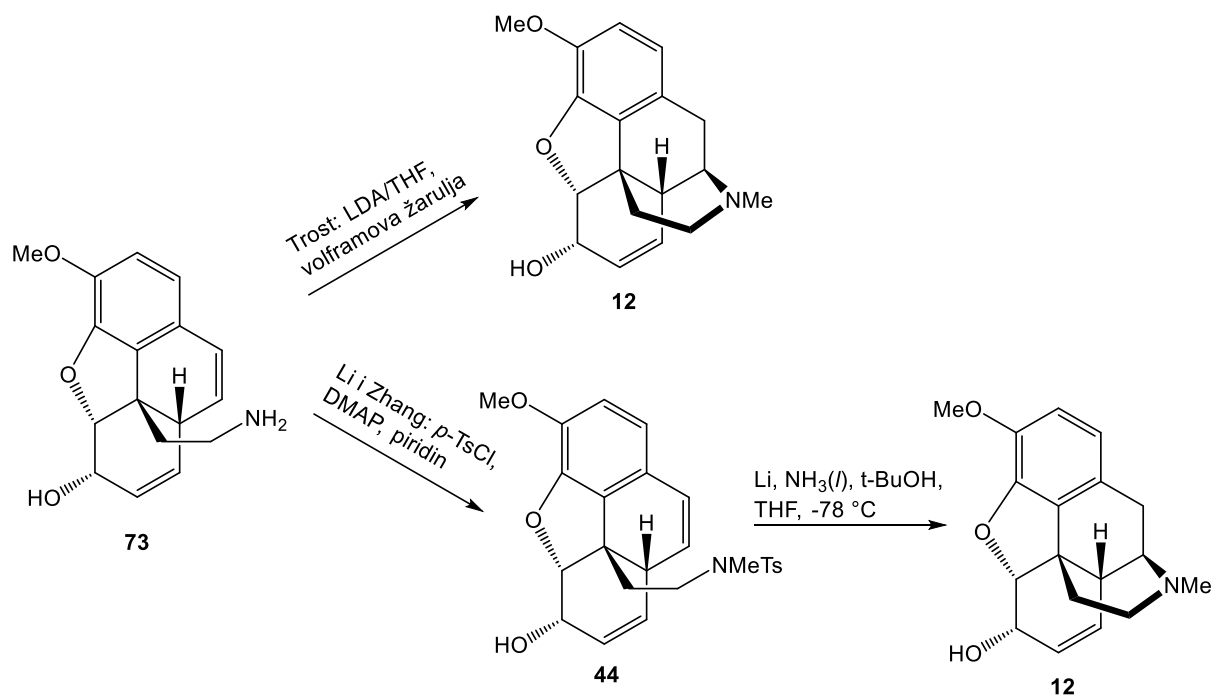
Slika 20. Retrosintetska analiza dobivanja kodeina prema Barriaultovoj sintezi

Sinteza započinje kondenzacijom *o*-vanilina (**64**) i etil-diazoacetata pri čemu obradom pomoću sumporne kiseline nastaje 3-supstituirani benzofuran **65**. Diels-Alderova reakcija **65** s *O*-zaštićenim dienom **74** (TIPS = triizopropilsilil) daje cikloadukt **66**. Budući da se u idućem koraku eliminira metoksilna skupina, u ovom koraku nije bilo potrebno kontrolirati stereokemiju na C₁₄ ugljiku produkta. Dodatkom *p*-toluensulfonske kiseline u reakcijsku smjesu nastaje enon **67** uz male količine fenola **67a** kao nusprodukta. U ovom su trenutku oformljeni prsteni A, C i E konačnog produkta te je dobivena ispravna konfiguracija na C₅ i C₁₄ ugljikovim atomima. Redukcijom enona **67** u alilni alkohol **68** pomoću sterički ometenog reducensa L-selektrida i reakcijom s etil-vinil-eterom uz paladij kao katalizator nastaje vinilni eter **69**. U sljedećem koraku zagrijavanjem otopine spoja **69** Claisenovom pregradnjom nastaje γ,δ -nezasićeni aldehid koji dodatkom *p*-toluensulfonske kiseline intramolekulskom Friedel-Craftsovom alkilacijom daje tetraciklički spoj **70**.^{34,35}

U sljedećim je reakcijama cilj bio uvesti hidroksilnu skupinu s ispravnom konfiguracijom na C₆ ugljikovom atomu. Alilnom oksidacijom spoja **70** pomoću selenijeva dioksida te dodatkom Dess-Martinova perjodinana (DMP) nastaje enon **71** koji redukcijom pomoću DIBAL-H daje alilni alkohol **72**. Zbog steričkih smetnji i reakcijskih uvjeta redukcija enona odvija se kinetički kontroliranom 1,2-adicijom na manje ometenoj strani zbog čega nastaje isključivo jedan diastereomer s ispravnom konfiguracijom na C₆. Wittigovom reakcijom nastaje pripadajući enolni eter koji kiselom hidrolizom daje aldehyd **43**. Reduktivnom aminacijom spoja **43** nastaje sekundarni amin **73** (Slika 21.) koji se već opisanim postupkom formalno prema sintezi koju su proveli Li i Zhang ili Trostovim postupkom lako prevodi u konačni produkt (Slika 22.).^{25,34,36}



Slika 21. Slijed reakcija dobivanja spoja **73** prema Barriaultovoj formalnoj sintezi (±)-kodeina

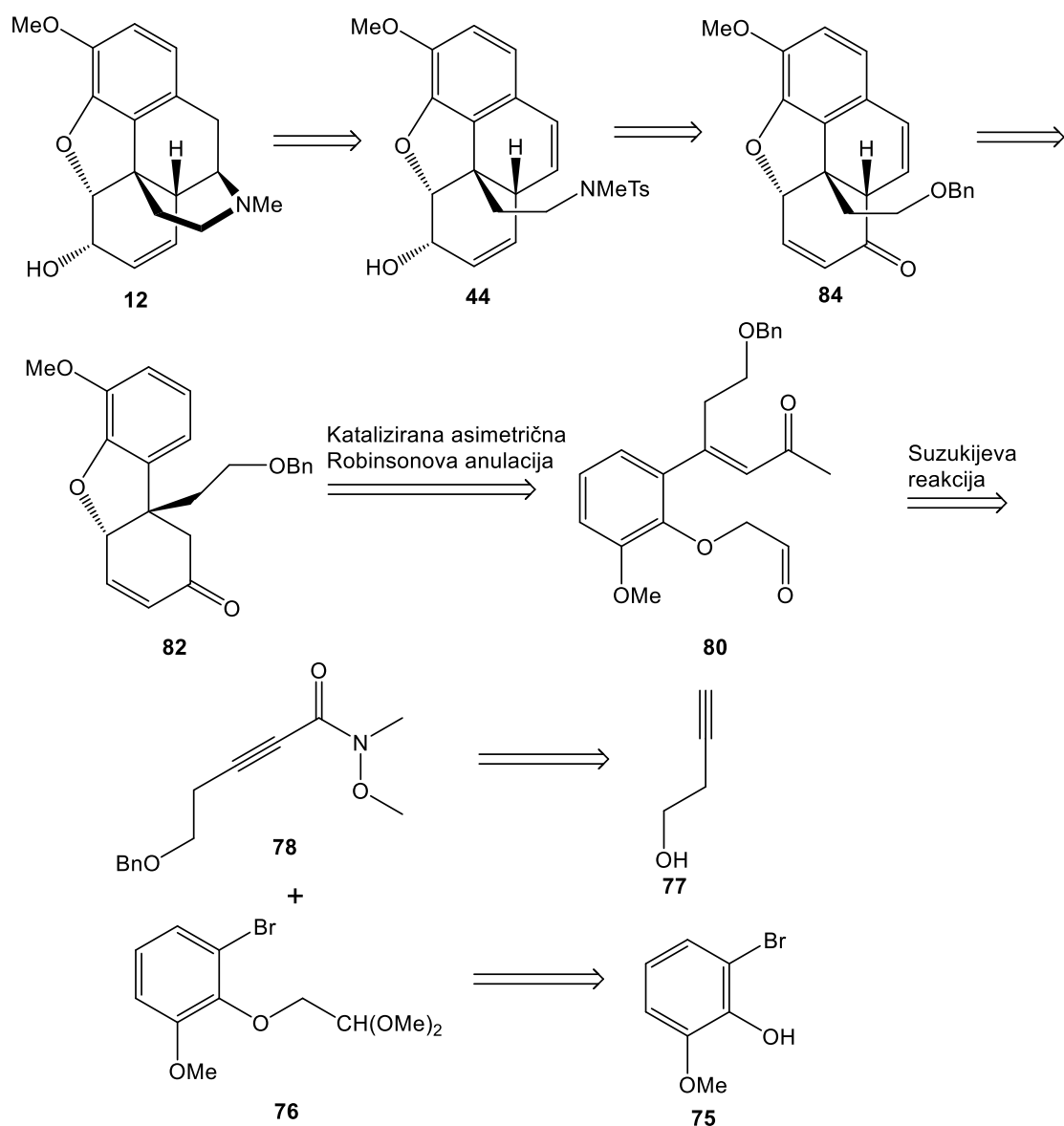


Slika 22. Reakcije dobivanja kodeina (**12**) iz sekundarnog amina **73** prema sintezama koje su proveli Trost te Li i Zhang

U ukupno devet koraka iz komercijalno dostupnog *o*-vanilina dobiven je produkt koji se formalno u jednom (Trost, 2002.) ili dva koraka (Li i Zhang, 2015.) prevodi u ciljni kodein. Genijalnim nizom [4+2] cikloadicijske reakcije, [3+3] sigmatropne pregradnje i Friedel-Craftsove alkilacije autori su uspjeli znatno smanjiti broj koraka u dobivanju kodeina u usporedbi s prije objavljenim sintezama. Međutim, iako je broj koraka manji, većina reakcija ide u relativno malom prinosu i konačni je produkt racemičan što uvelike ograničava mogućnost upotrebe ovog postupka u sintezi morfinanskih alkaloida na industrijskoj skali.

2.5. Q. Zhang *et al.* (2019.): Enantioselektivna sinteza *cis*-hidrobenzofurana s kvaternim ugljikovim stereocentrom

Druga sinteza koja je objavljena 2019. godine enantioselektivna je totalna sinteza kojoj je ključna pretvorba asimetrična Robinsonova anulacija katalizirana spiro-pirolidinskih katalizatorom pri čemu nastaje vrlo funkcionalizirana tetraciklička *cis*-hidrodibenzofuranska okosnica s kvaternim kiralnim ugljikovim atomom. Ova je sinteza prvi primjer u kojoj je iz akiralnih reaktanata dobiven takav stereocentar. Primjenu spiro-pirolidinskih katalizatora autori su istražili još 2015. godine u konstruiranju kvaternih stereocentara asimetričnom Michaelovom adicijom.^{37,38}

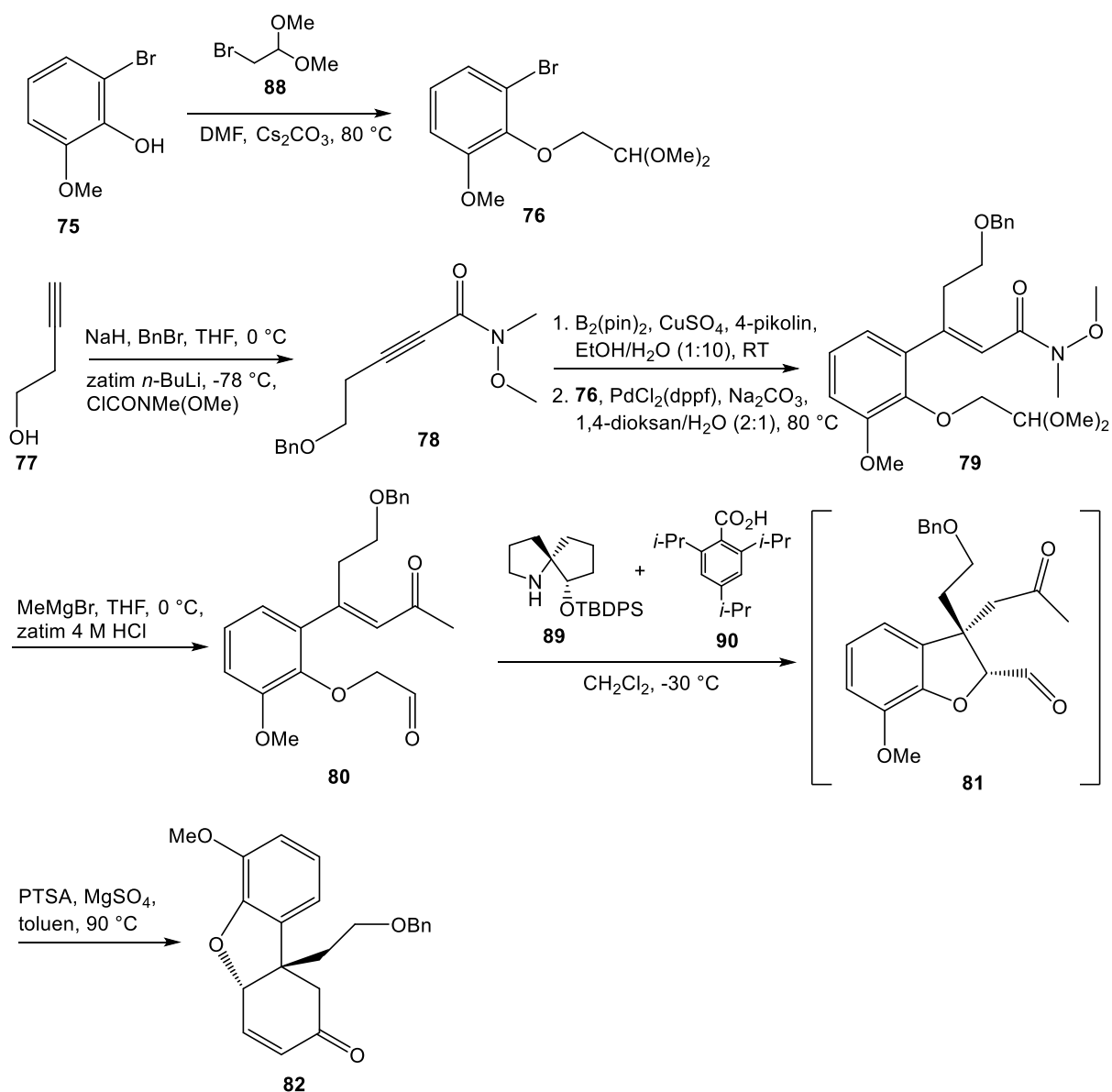


Slika 23. Retrosintetska analiza dobivanja (-)-kodeina prema sintezi koju su proveli Q. Zhang i suradnici

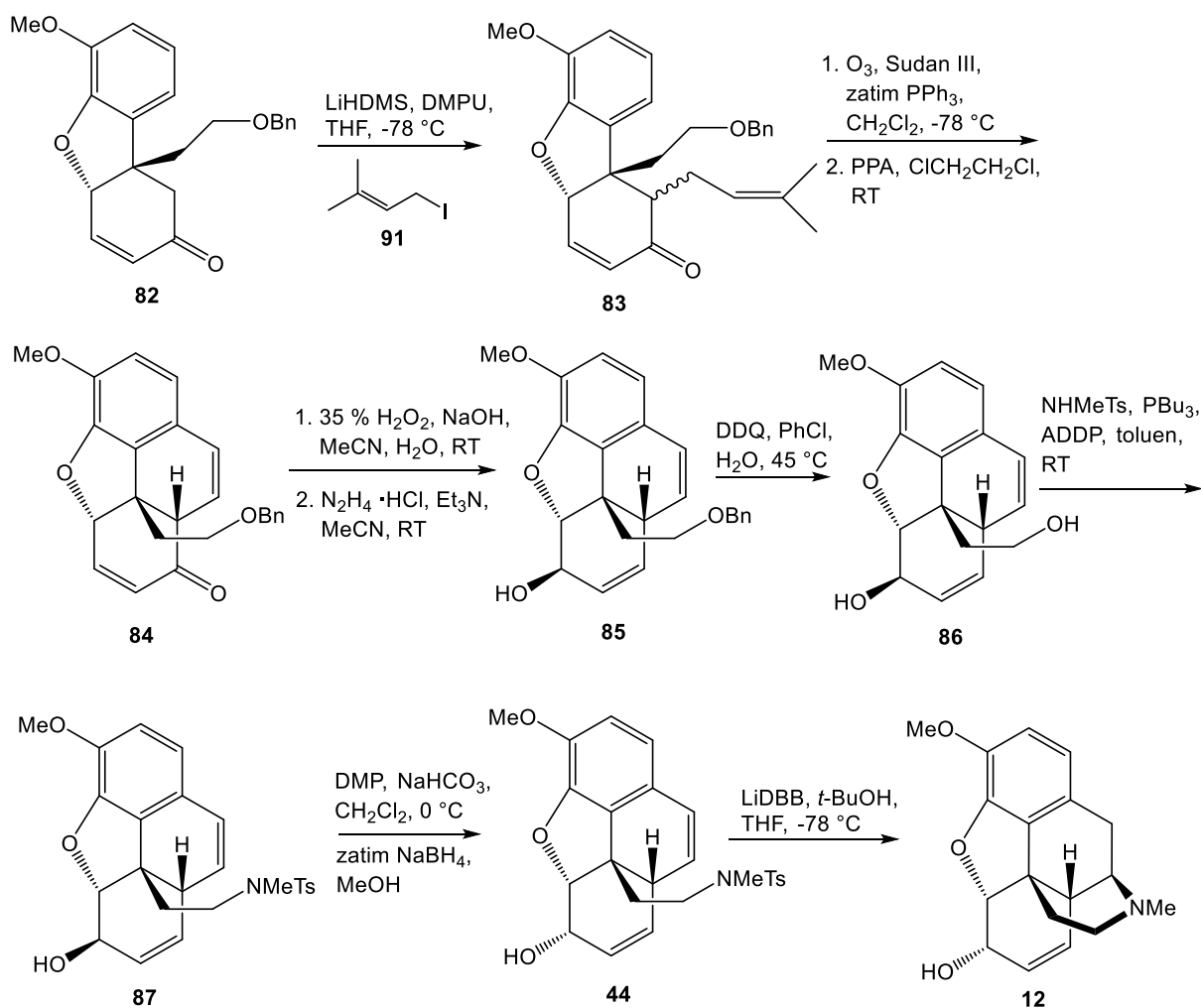
Kodein (**12**) lako se može dobiti hidroaminacijom iz već poznatog prekursora **44** pri čemu se zatvara prsten E, a **44** se uvođenjem novog stereocentra na C₅ ugljikovom atomu lako dobiva iz konjugiranog enona **84**. α -alkilacijom i ciklizacijom enon **84** može se dobiti iz tricikličkog **82** koji je produkt intramolekulske Robinsonove anulacije iz spoja **80**. **80** se može pripremiti iz Weinrebvog amida **78** i bromida **76** Suzukijevom reakcijom, a oba se reaktanta mogu dobiti iz komercijalno dostupnih but-3-in-1-ola (**77**) i 2-brom-6-metoksifenola (**75**) (Slika 23.).³⁷

Prvi je dio sinteze bio usmjeren ka pripremi enona **80**. Počevši iz but-3-in-1-ola (**77**) uvođenjem benzilne zaštitne skupine na hidroksilnoj skupini i alkilacijom pomoću *N*-metil-*N*-metoksikarbamoil-klorida dobiven je Weinrebov amid **78**. Drugi je reaktant za Suzukijevu reakciju dobiven iz fenola **75** i acetala **88**. Boronacija amida **78** i Suzukijeva reakcija s prethodno dobivenim aril-bromidom **75** dala je trisupstituirani produkt **79**, a dodatkom Grignardovog reagensa i zatim zakiseljavanjem otopine nastaje enon **80** kojemu je uklonjena i acetalna zaštita. Velika je prednost ove metode što se izbjegava dvostruka adicija Grignardovog reagensa kao kod ostalih derivata karboksilnih kiselina.^{37,39}

Optimizacijom postupka asimetrične Michaelove adicije autori su najbolja iskorištenja i enantioselektivnost postigli dodatkom spiro-pirolidinskog katalizatora **89** uz trisupstituiranu benzojevu kiselinu **90**. Budući da nisu mogli u jednom koraku provesti Robinsonovu anulaciju, odlučili su prvo enon **80** Michaelovom adicijom prevesti u benzofuranski spoj **81** koji dodatkom *p*-toluensulfonske kiseline aldolnom kondenzacijom prelazi u željeni triciklički produkt **82** u velikom iskorištenju i velike optičke čistoće (Slika 24.). S oformljenim A, E i C prstenima, sljedeći su koraci bili usmjereni prema sastavljanju prstena B. Alkilacijom C₁₄ ugljika pomoću 3,3-dimetilalil-jodida (**91**) dobivena je smjesa diastereomera **83** koja selektivnom ozonolizom i redukcijom pomoću trifenilfosfina daje aldehid te dodatkom katalitičke količine polifosforne kiseline (PPA) Friedel-Craftsovom reakcijom daje fenantrofuran **84** kao jedini diastereomer. Dodatkom vodikovog peroksida nastaje α,β -epoksiketon na sterički manje ometenoj strani, a dodatkom hidrazina dolazi do raspada nastalog hidrazona pri čemu je konačni produkt alilni alkohol **85** (Whartonova reakcija). Oksidativno uklanjanje benzilne zaštite autori su proveli dodatkom 5,6-dicijano-2,3-diklor-1,4-benzokinona (DDQ), a nastali se alkohol **86** prevodi u sulfonamid **87** regioselektivnom Mitsunobu reakcijom. Oksidacijom pomoću Dess-Martinovog perjodinana i redukcijom nastalog ketona dobivena je ispravna konfiguracija na C₆ atomu produkta **44** i na kraju hidroaminacijom **44** daje ciljni produkt kodein (**12**) (Slika 25.).^{37,40}



Slika 24. Priprava enona **80** i enantioselektivna Robinsonova anulacija prema sintezi koju su opisali Q. Zhang i suradnici



Slika 25. Reakcije dobivanja kodeina iz tricikličkog **82** prema sintezi koju su proveli Q. Zhang i suradnici

U ukupno 15 koraka autori su priredili (–)-kodein iz komercijalno dostupnog but-3-in-1-ola. Upotrebom spiro-pirolidinskog katalizatora u asimetričnoj Michaelovoj adiciji i kiselinom kataliziranom intramolekulskom aldolnom kondenzacijom autori su iz akiralnog spoja dobili enantiomer velike čistoće s kvaternim stereocentrom. Dodatna je prednost ovog postupka što se, osim u jednoj Suzukijevoj reakciji, ne koriste prijelazni metali.

§ 3. ZAKLJUČAK

Od prve totalne sinteze kodeina 1952. godine do danas objavljeno je preko 30 novih sinteza. Kodein, iako relativno mala molekula, sadrži vrlo gusto funkcionaliziran skelet što ga čini dobrom metom za ispitivanje sintetskih strategija. Razvitak naprednijih metoda analize i otkriće modernih reakcija poput Heckove ili Fujiwara-Moritani reakcije omogućilo je vrlo maštovite pristupe u totalnoj sintezi prirodnih spojeva.

Upravo iz tog razloga, u 21. su stoljeću kemičari uspjeli znatno smanjiti broj koraka u totalnoj sintezi kodeina pa je tako Barriaultov postupak do danas najkraći (10 koraka), ali je, kao i u Lijevom i Zhangovom postupku, konačni produkt racemičan i velik broj koraka ide u malom prinosu. Upotrebom asimetričnih reakcija Hudlicky i suradnici uspjeli su iz jednog kiralnog međuprodukta (dobivenog enzimskom dihidroksilacijom) sintetizirati optički čist (–)-kodein i njegov enantiomer (+)-kodein, a asimetričnom Robinsonovom anulacijom Q. Zhang i suradnici dobili su ključni kiralni međuprodukt velike optičke čistoće. Međutim, mana je opisanih enantioselektivnih sinteza veći broj potrebnih koraka što ih čini nepraktičnima.

Svim dosad opisanim totalnim sintezama kodeina i ostalih morfinskih opioida nedostaje primjenjivost u industrijskoj proizvodnji; kako zbog velikog broja koraka i skupih reagensa, tako i zbog prinosa u kojima je izoliran konačni produkt. Upravo iz tog razloga većina se potreba za opioidima zadovoljava mahom izolacijom iz prirodnih izvora te kodein i dalje ostaje atraktivna meta sintetske organske kemije. Za očekivati je da će se u budućnosti razvitkom znanosti pojaviti i isplativiji način dobivanja kodeina sintetskim putem što će zamijeniti potrebe izolacije iz opijumskog maka.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. K. C. Nicolau, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 44–122.
2. K. C. Nicolaou, *Proc. R. Soc. A.* **470** (2014) 1–7.
3. A. Baeyer, V. Drewsen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **15** (1882) 2856–2864.
4. L. D. Kapoor, *Opium Poppy: Botany, Chemistry, and Pharmacology*, Food Products Press, New York, 1995, str. 164–175.
5. M. Korman, J. Vindevogel, P. Sandra, *J. Chromatogr. A.* **645** (1993) 366–370.
6. *Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2015, Statistics for 2013*, International Narcotics Control Board, Beč, 2014.
7. *World Health Organization Model List of Essential Medicines: 21st list 2019*, World Health Organization, Ženeva, 2019.
8. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Codeine> (datum pristupa 11. lipnja 2021.).
9. P. L. Schiff Jr., *Am. J. Pharm. Educ.* **66** (2002) 186–194.
10. J. Wisniak, *Educ. Quimica.* **27** (2016), 82–90.
11. Za detaljniju priču o otkrivanju strukture morfinanskih alkaloida: R. H. F. Manske, H. L. Holmes, *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, Vol. II, Academic Press Inc, New York, 1952, str. 3–216.
12. Z. R. Chen, R. J. Irvine, F. Bochner, A. A. Somogyi, *Life Sci.* **46** (1990) 1067–1074.
13. A. Koehl, H. Hu, S. Maeda *et al.*, *Nature* **558** (2018) 547–552.
14. P. Y. Law, Y. H. Wong, H. H. Loh, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **40** (2000) 389–430.
15. A. Manglik, A. Kruse, T. Kobilka *et al.*, *Nature* **485** (2012) 321–326.
16. M. G. Caron, L. M. Bohn, R. R. Gainetdinov, F. T. Lefkowitz, J. Robert, *Nature* **408** (2000) 720–723.
17. M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 1109–1110.
18. K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3135–3137.
19. J. A. Lawson, J. I. DeGraw, *J. Med. Chem.* **20** (1977) 165–166.
20. N. Chida, *Top. Curr. Chem.* **299** (2011) 1–28.
21. T. Hudlicky *et al.*, *Tetrahedron* **65** (2009) 9862–9875.

22. T. Hudlicky, X. Tian, K. Königsberger, R. Maurya, J. Rouden, B. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996), 10752–10765.
23. L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **32** (1993) 131–163.
24. W. Ali, G. Prakash, D. Maiti, *Chem. Sci.* **12** (2021) 2735–2759.
25. Q. Li, H. Zhang, *Chem. Eur. J.* **21** (2015) 16379–16382.
26. M. Verin, E. Barre, B. Iorga, C. Guillou, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 6606–6608.
27. D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 13754–13755.
28. K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **8** (2006) 5311–5313.
29. H. Koizumi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Chem. Asian J.* **5** (2010) 2192–2198.
30. H. Umihara, S. Yokoshima, M. Inoue, T. Fukuyama, *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 6993–6995.
31. H. Sdassi, G. Revial, M. Pfau, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 875–878.
32. D. López, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 5727–5730.
33. A. G. Leach, K. N. Houk, *Chem. Commun.* **12** (2002) 1243–1255.
34. J. Brousseau, A. Xolin, L. Barriault, *Org. Lett.* **21** (2019) 1347–1349.
35. M. E. Dudley, M. M. Morshed, M. M. Hosain, *Org. Synth.* **86** (2009) 172–180.
36. B. M. Trost, W. J. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 14542–14543.
37. Q. Zhang, *et al.*, *Nat. Commun.* **10** (2019) 2507.
38. J.-M. Tian, *Chem. Commun.* **51** (2015) 9979–9982.
39. S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3815–3818.
40. C. Dupuy, J. L. Luche, *Tetrahedron* **45** (1989) 3437–3444.
41. https://en.wikipedia.org/wiki/Intramolecular_Heck_reaction (datum pristupa 12. srpnja 2021.).
42. C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **33** (2000) 314–321.