

Stereoselektivna arilacija diaril-ketimina katalizirana kiralnim Brønstedovim kiselinama

Zubčić, Gabrijel

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:149:113171>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Gabrijel Zubčić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Gabrijel Zubčić

STEREOSELEKTIVNA ARILACIJA DIARIL-KETIMINA
KATALIZIRANA KIRALNIM BRØNSTEDOVIM KISELINAMA

DIPLOMSKI RAD

Mentori rada: Dr. sc. Matija Gredičak, viši znanstveni suradnik,
Institut Ruđer Bošković

Prof. dr. sc. Irena Škorić

Članovi Ispitnog povjerenstva:

- 1. Prof. dr. sc. Irena Škorić**
- 2. V. Pred. dr. sc. Lidija Furač**
- 3. Dr. sc. Matija Gredičak, viši znanstveni suradnik**

Zagreb, rujan 2020.

Zahvaljujem svom mentoru dr. sc. Matiji Gredičaku što mi je omogućio izradu diplomskog rada, brojim korisnim savjetima i prenesenom znanju iz područja stereoselektivne organokatalize koja je danas vrlo aktualno područje istraživanja u sintetskoj organskoj kemiji.

Zahvaljujem svojoj komentorici prof. dr. sc. Ireni Škorić što mi je povjerila izradu diplomskog rada i na pomoći oko pronalaska odgovarajuće tematike.

Također zahvaljujem neposrednom voditelju Arbenu Beriši, mag.appl.chem. na pomoći pri izradi eksperimentalnog dijela ovog rada, prenesenom znanju, proslijeđenoj literaturi i korisnim savjetima.

Zahvaljujem na uputama i pomoći pri radu u laboratoriju Mateji Matišić, mag.chem.

Zahvaljujem dr. sc. Nikoli Topolovčanu na prenesenom znanju te odličnim rasprava o temama iz organske kemije.

Zahvaljujem svojoj obitelji, osobito ocu i djevojci koji su mi bili potpora tijekom dosadašnjeg dijela studija.

Ovaj rad izrađen je u Laboratoriju za biomimetičku kemiju Zavoda za organsku kemiju i biokemiju Instituta Ruđer Bošković pod vodstvom dr. sc. Matije Gredičaka (mentor: prof. dr. sc. Irena Škorić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu), akademske godine 2019./2020.

SAŽETAK RADA

Stereoselektivna arilacija diaril-ketimina katalizirana kiralnim Brønstedovim kiselinama

U sklopu ovog rada pripremljeni su α -(diaril) izoindolinonski alkoholi (**1-5**) koji su poslužili kao polazni supstrati za pripravu racemičnih (**6-12**) i kiralnih (**13-19**) α -kvaternih triarilmetanamina primjenom formalne Bettijeve reakcije.

Provedena je priprava 3-supstituiranih-3-hidroksiizoindolinona upotrebom organometalnih reagensa. Fenilni supstituenti s elektron-donirajućim skupinama (**1-2**) reagirali su s ftalimidom u Grignardovoj reakciji, dok su elektron-odvlačeće skupine (**3-4**) zahtijevale litij-brom izmjenu. Izoindolinonski alkohol s tiofenskim supstuentom (**5**) je sintetiziran strategijom izravne litijacije. Ostali upotrijebljeni alkoholi su već prethodno sintetizirani u Laboratoriju i njihova sinteza nije dio ovog rada.

Usljedila je provedba racemične formalne Bettijeve reakcije, koja uključuje adiciju 2,6-dimetilfenola na *in situ* generirani α -(diaril)-*N*-(acil)ketimin iz 3-aril-3-hidroksiizoindolinona (**1-5**) uz *para*-toluensulfonsku kiselinu kao katalizator. Dobiveni α -kvaterni triarilmetanamini (**6-12**) izolirani su u slabim do izvrsnim prinosima. U stereoselektivnoj verziji reakcije kao izvor kiralnosti koristila se kiralna fosforna kiselina (**CPA**) s binaftilnom okosnicom. Nastali Bettijevi produkti (**13-19**) izolirani su u slabim do izvrsnim prinosima i umjerenim do visokim vrijednostima enantioselektivnosti.

Ključne riječi: α -kvaterni triarilmetanamini, 3-supstituirani-3-hidroksiizoindolinoni, *para*-toluensulfonska kiselina, kiralna fosforna kiselina, α -(diaril)-*N*-(acil)ketimin.

SUMMARY

Stereoselective arylation of diaryl-ketimines catalyzed by chiral Brønsted acids

Within this work α -(diaryl) isoindolinone alcohols (**1-5**) have been prepared and used as initial substrates for the preparation of racemic (**6-12**) and chiral (**13-19**) α -quaternary triarylmethanamines through formal Betti reaction.

Preparation of 3-substituted-3-hydroxyisoindolinones was carried out by using organometallic reagents. Phenyl substituents with electron-donating groups (**1-2**) reacted with phthalimide *via* the Grignard reaction, while the electron-withdrawing groups required bromine-lithium exchange (**3-4**). Isoindolinone alcohol with a thiophene substituent was synthesized by direct lithiation strategy (**5**). Other alcohols were synthesized beforehand in the Lab and their synthesis was not part of this work.

In a racemic formal Betti reaction, the addition of 2,6-dimethylphenole to *in situ* generated α -(diaryl)-*N*-(acyl)ketimines from 3-aryl-3-hydroxyisoindolinones (**1-5**) was performed by utilizing *para*-toluenesulfonic acid as catalyst. Obtained α -quaternary triarylmethanamines (**6-12**) were isolated in good to excellent yields. In the stereoselective version of the reaction, chiral phosphoric acid (CPA) with binaphthyl framework was used. Obtained Betti products (**13-19**) were isolated in good to excellent yields, and with moderate to excellent enantioselectivity.

Key words: α -quaternary triarylmethane amines, 3-substituted-3-hydroxyisoindolinones, *para*-toluenesulfonic acid, chiral phosphoric acid, α -(diaryl) *N*-(acyl)ketimines.

Sadržaj:

1. Uvod	1
2. Literaturni pregled	2
2.1. Stereoselektivna sinteza	2
2.2. Stereoselektivna kataliza	3
2.3. Kiralnost bez stereocentra	5
2.4. Stereoselektivna kataliza kiralnim Brønstedovim kiselinama	6
2.5. Oblici aktivacije imina kiralnim Brønstedovim kiselinama	7
2.5.1. Jednostruka aktivacija imina	7
2.5.2. Dvostruka aktivacija imina	8
2.5.3. Bifunkcionalna aktivacija imina	10
2.6. Stereoselektivna arilacija	11
2.7. Bettijeva reakcija	12
2.8. Kiralna rezolucija	13
2.8.1. Kiralna rezolucija pomoću visokoučinkovite tekućinske kromatografije	14
3. Eksperimentalni dio	16
3.1. Instrumenti, materijali i metode	16
3.2. Pregleda sintetiziranih spojeva	17
3.3. Polazni spojevi	18
3.3.1. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona adicijom Grignardovih reagensa	18
3.3.2. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona reakcijom izmjene halogenlitij	19
3.3.3. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona direktnom litijacijom	20
3.4. Sinteza racemičnih α-kvaternih triarilmetanamina	21
3.4.1. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-fenilizoindolin-1-on	21
3.4.2. 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-on	21
3.4.3. 3-(4-klorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-on	22

3.4.4. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(2-metoksifenil)izoindolin-1-on	22
3.4.5. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-on	23
3.4.6. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(triflourmetil)fenil)izoindolin-1-on	23
3.4.7. 5,6-dikloro-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-fenilizoindolin-1-on	24
3.5. Kiralni katalizator	25
3.6. Sinteza kiralnih α -kvaternih triarilmetanamina	25
3.6.1. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetil-fenil)-3-fenilzsoindolin-1-on	25
3.6.2. 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-on.....	26
3.6.3. 3-(4-klorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-on	26
3.6.4. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(2-metoksifenil)izoindolin-1-on	26
3.6.5. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-on	27
3.6.6. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(triflourmetil)fenil)izoindolin-1-on	27
3.6.7. 5,6-dikloro-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-fenilizoindolin-1-on.....	28
4. Rezultati i rasprava.....	29
4.1. Priprava izoindolinonskih susprata.....	29
4.1.1. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona adicijom Grignardovih reagensa	29
4.1.2. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona halogen-litij izmjenom i direktnom litijacijom.....	30
4.2. Sinteza racemičnih i kiralnih α -kvaternih triarilmetanamina	31
5. Zaključak.....	40
6. Literaturni izvori	41
7. Prilozi.....	43
7.1. Popis oznaka kratica i simbola	43
7.2. HPLC kromatogrami.	46
8. Životopis	52

1. Uvod

Asimetrična organokataliza prepoznata je kao nezavisno sintetičko područje pored stereoselektivne organometalne i enzimatske katalize za sintezu kiralnih organskih molekula. Brojne prednosti organokatalize u usporedbi s ostala dva katalitička područja doprinijele su ubrzanom razvoju i prihvaćanju organokatalize.^[1] U većini slučajeva, organokatalizatori su netoksični i robusni spojevi, te su komercijalno dostupni ili se mogu jednostavno sintetizirati. Uglavnom su stabilni na zraku, a reakcije ne zahtijevaju rigorozne uvjete, kao npr. inertna atmosfera, visoke temperature, itd.. Vrlo često se reakcije provode pri blagim uvjetima i pri visokim koncentracijama reaktanata, izbjegavajući na taj način upotrebu velikih količina otapala te minimizirajući otpad.^[2] Osim toga, organokatalizatori toleriraju prisutnost velikog broja funkcionalnih skupina te se na taj način izbjegava vremenski zahtjevna manipulacija zaštitnim skupinama. Organokatalizatori mogu aktivirati ili elektrofil, ili nukleofil, stvarajući kiralno okruženje koje je odgovorno za stereoselektivnu indukciju. Mogu se podijeliti u dvije skupine: prvoj skupini pripadaju organokatalizatori koji se povezuju kovalentnom vezom sa supstratom. U drugu skupinu spadaju katalizatori koji tvore nekovalentne interakcije sa supstratom, pri čemu se aktivacija supstrata odvija putem vodikovih veza ili elektrostatskim interakcijama. Uslijed odsutnosti prijelaznih metala, organokatalitičke metode su osobito privlačne za farmaceutsku industriju, gdje su zabranjeni ostaci prijelaznih metala čak i u tragovima.^[1,3]

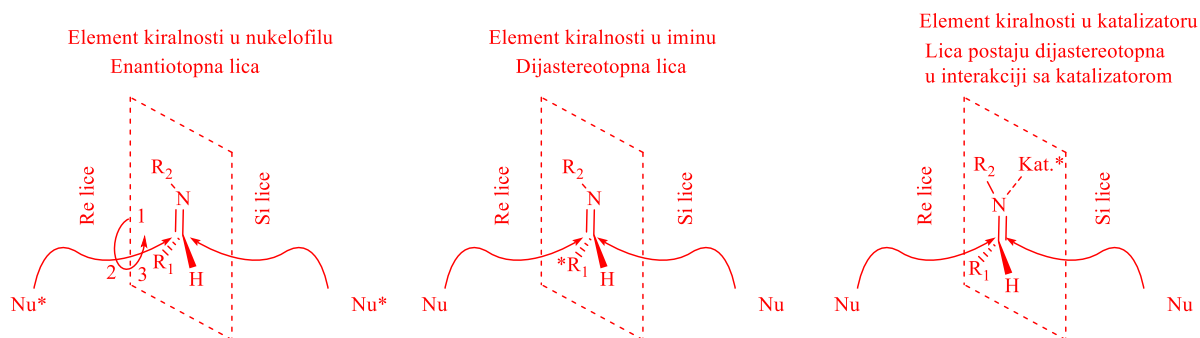
2. Literaturni pregled

2.1. Stereoselektivna sinteza

Cilj stereoselektivne sinteze, kao što je to definirao Marckwald, je pretvoriti akiralnu molekulu u neracemični konačni produkt upotrebom kiralnog reagensa.^[4] Suština kiralnosti proizlazi iz činjenice da se zrcalna slika jednog objekta ne može preklopiti s istim. U slučaju kiralne molekule, ona i njezina zrcalna slika se zovu enantiomeri, te se kao takvi trebaju promatrati kao dva različita spoja.^[4] U akiralnom okruženju, enantiomeri imaju ista kemijska i fizikalna svojstva, međutim ravninu polarizirane svjetlosti zakreću u jednakom iznosu, ali suprotnom smjeru. Enantiomeri imaju ista fizikalna svojstva odnosno jednaku slobodnu Gibbsovu energiju, topljivost u akiralnom otapalu, identične fizikalne konstante kao što su temperatura vrelišta, temperatura tališta, identične NMR i IR spektre, te pokazuju ista kemijska svojstva kada reagiraju s akiralnim kemijskim vrstama. Posljedica navedenih sličnosti je da je enantiomere teško razdvojiti.^[5] Racemična sinteza iz početnog akiralnog reaktanta formira racemičnu smjesu u kojoj je udio jednog i drugog enantiomera 1:1. U kiralnom okruženju (u interakciji s drugim kiralnim spojevima) enantiomeri mogu imati drugačija kemijska svojstva. Dijastereomeri su stereoizomeri koji nisu enantiomeri i obično se dijastereoizomerizam javlja kod spojeva s više stereogenih centara. Za razliku od enantiomera, dijastereomeri imaju drugačija fizikalno-kemijska svojstva. Iskorištavanje ovih razlika temelj je stereoselektivne sinteze. Izraz dijastereomer se upotrebljava kada se želi opisati jedna molekula u kojoj su strukturni elementi (atomi) vezani kovalentnim vezama. S druge strane, ne postoji nikakav razlog zašto se dijastereomerna stanja ne bi mogla ostvariti slabim nekovalentnim interakcijama (vodikovim vezama ili elektrostatskim interakcijama). Kako bi se postigla prevlast jednog stereoizomera u odnosu na drugi (enantiomer ili dijastereomer), prijelazna stanja stereodefinirajućeg koraka reakcije moraju biti dijastereomerna. To će biti slučaj ako reaktant, reagens, ili katalizator posjeduju element kiralnosti (centar kiralnosti, os kiralnosti ili ravninu kiralnosti).^[5,6]

Da bi ilustrirali kako se ovo može postići razmotrimo slučaj adicije nukleofila na ketimin. Imin je prokiralan (ima sposobnost postati kiralan u jednoj jedinoj transformaciji), te posjeduje dvije skupine (R_1 i H) na trigonalnom ugljikovom atomu. Imin ima dva stereotopna lica, *re* i *si*. Nukleofil može prići s *Re* ili *Si* strane (s *Re* strane Cahn-Ingold-Prelogova pravila prioriteta daju rotaciju u smjeru kazaljke na satu, odnosno *Si* strane, u smjeru suprotnome rotaciji kazaljke na satu). U svakom pojedinom slučaju naizmjenice smo dodijelili element kiralnosti

nukleofilu, elektrofilu (heterotopni ligand može imati element kiralnosti), te naposljetku katalizatoru (*Slika 1.*).^[6,7]



*Slika 1. Tri različita načina stereoselektivne indukcije u reakciji između imina i nukleofila. * pokazuje gdje se nalazi element kiralnosti.*

U prva dva slučaja stereoselektivnost se postiže kontrolom kiralnim reagensom (nukleofilom) ili supstratom (iminom). Prvi pristup se zove stereoselektivna sinteza kontrolirana kiralnim reagensom. Kod takvog pristupa koriste se kiralni nukleofili uzeti iz kiralnog spremnika (čisti enantiomeri prisutni u prirodi, npr. ugljikohidrati i aminokiseline). Međutim, to ograničava područje reakcije na već prisutne kiralne molekule, a stereoselektivnost je često slabo kontrolirana. Drugi slučaj podrazumijeva upotrebu kiralnog pomoćnog sredstva (čisti enantiomerni spoj), koje se inkorporira u akiralni supstrat. Nakon toga provodi se željena dijastereoselektivna reakcija, koja zbog upotrebe enantiomerno čistog kiralnog pomoćnog sredstva daje pretežno jedan dijastereomerni produkt. Kiralno pomoćno sredstvo se može ukloniti na više načina, ne samo hidrolizom, što ovisi o strukturi i kemijskoj vezi pomoćne tvari, ostavljajući kao produkt reakcije jedan većinski enantiomer. Kiralna pomoćna sredstva se mogu reciklirati a nastali dijastereomeri se mogu separirati konvencionalnim metodama (kromatografija ili kristalizacija). Jedan od glavnih nedostataka je korištenje kiralnog pomoćnog sredstva u stehiometrijskom omjeru. Osim toga, često oba enantiomera nisu lako dostupna. Uz to, mora se osigurati njihovo lako uvođenje i uklanjanje bez utjecaja na novosintetiziran spoj. U trećem slučaju stereoselektivna kontrola se postiže upotrebom kiralnih katalizatora, koji ne samo da omogućuju nastanak kiralnog produkta, već i ubrzavaju samu reakciju.^[5,6,7]

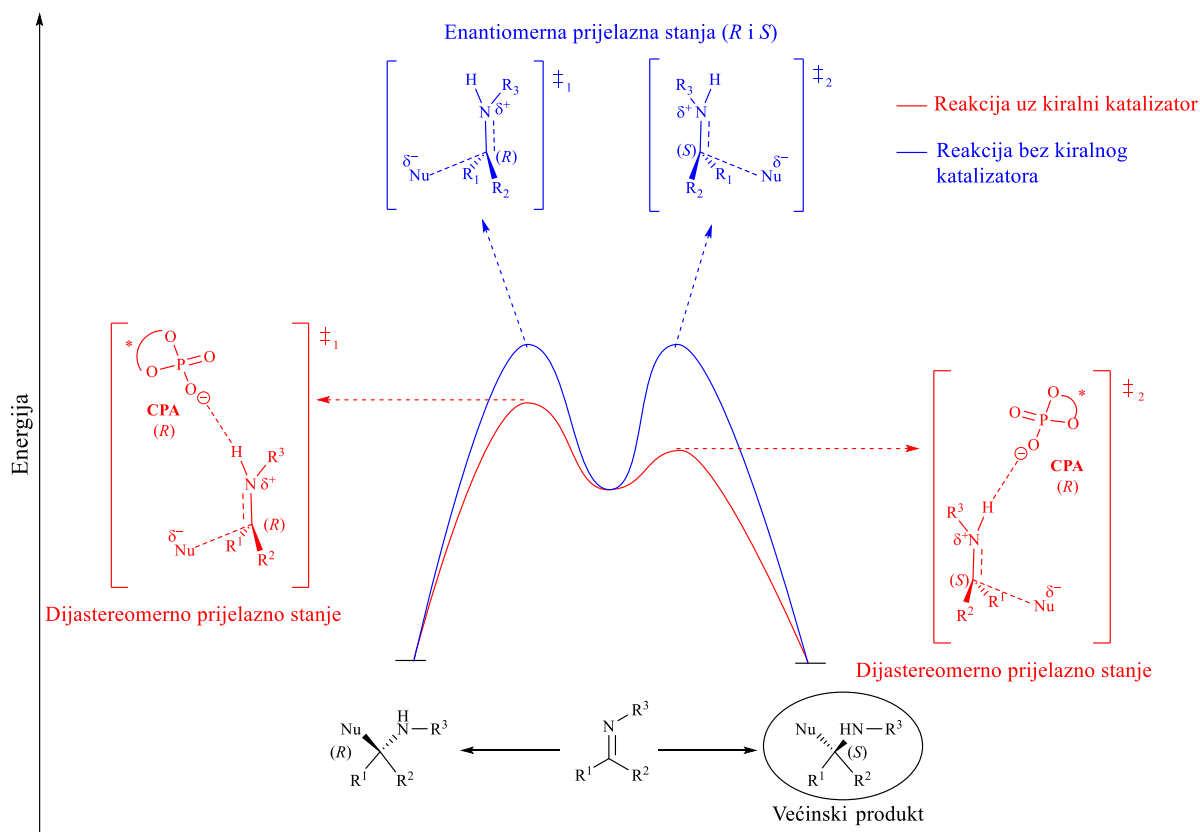
2.2. Stereoselektivna kataliza

Katalizatori su tvari koje ubrzavaju kemijsku reakciju ili omogućuju njezino odvijanje pri nižim temperaturama, pružajući alternativni mehanizam koji uključuje drugačije prijelazno

stanje uz manju energiju aktivacije. Katalizatori ne mijenjaju položaj kemijske ravnoteže te iz kemijske reakcije izlaze nepromijenjeni. [6]

Stereoselektivna kataliza se oslanja na primjeni nekog kiralnog katalizatora koji prenosi kiralnu informaciju molekuli supstrata (kroz kovalentne ili nekovalentne interakcije), da bi se otpustio na kraju katalitičkog ciklusa. Aktivacija supstrata se može postići stabilizacijom prijelaznog stanja, ili redistribucijom elektronske gustoće na supstratu kako bi se potpomognula nukleofilna ili elektrofilna reakcija (npr. katalizator protoniranjem snizuje energiju LUMO razine elektrofila). U tom kontekstu omogućuje potpuno nove reakcijske puteve, u skladu s načelom pronalaska reakcijskog puta minimalne energije. [6,8]

U stereoselektivnoj katalizi, katalizator mora napraviti dovoljno veliku razliku između dvije energije aktivacije kako bi se preferencijalno formirao jedan enantiomer. Zbog prisutnosti kiralnosti u samom katalizatoru, njegovom se interakcijom sa supstratom ostvaruju dva dijastereomerna prijelazna stanja (Slika 2.). [6]



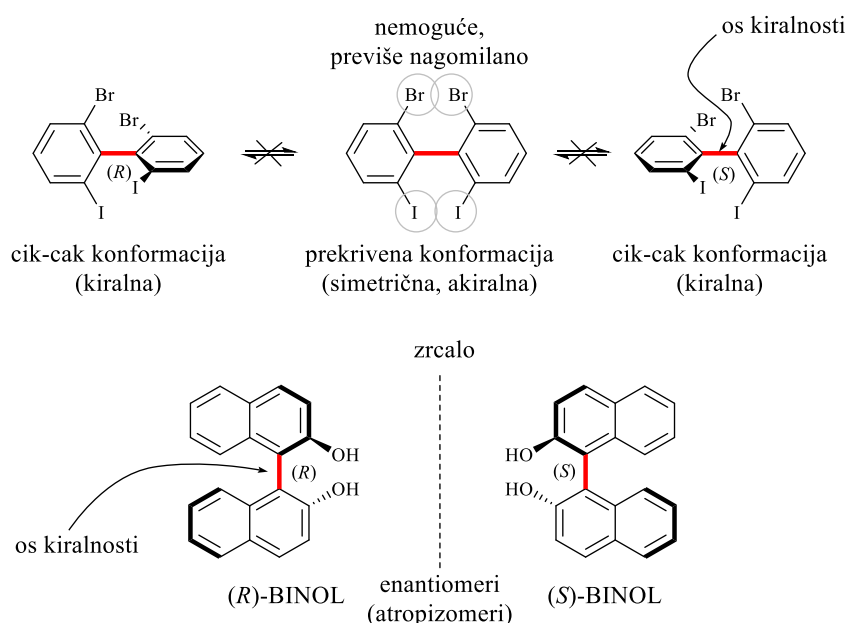
Slika 2. Ilustracija energetskog dijagrama reakcije gdje nastaje kiralni centar.

Razlika između dva prijelazna stanja tada se može kontrolirati termodinamički ili kinetički (temperatura, koncentracija, vrsta otapala, itd.).

2.3. Kiralnost bez stereocentra

Molekula može biti kiralna čak i ako ne posjeduje centar kiralnosti. Takvi spojevi kiralni su ako nemaju ravninu simetrije (Slika 3.). One posjeduju tzv. kiralne ravnine koje možemo definirati kao ravnine u kojima leže strukturni fragmenti kiralne molekule. Ukoliko tako definirane ravnine ne mogu slobodno rotirati jedna u odnosu na drugu, molekula ne može postići simetričnu akiralnu konformaciju. Kažemo da posjeduju os kiralnosti. [5]

U tom kontekstu možemo spomenuti biarilne derivate koji mogu biti kiralni iako ne posjeduju stereogeni centar. Takvi spojevi su kiralni ako su oba aromatska prstena asimetrično supstituirana, te kiralnost proizlazi iz osi oko koje je onemogućena rotacija. Kod bifenila, *ortho*-supstituenti moraju biti dovoljno veliki kako bi se onemogućila rotacija oko jednostruke veze, tako da ne može doći do interkonverzije jedne kiralne konformacije u drugu. Enantiomeri koji nastaju kao posljedica nemogućnosti rotacije oko središnje jednostruke veze ili kao posljedica elektronskih učinaka zovu se atropizomeri tj. konformacijski enantiomeri. Energetska barijera kod atropizomera koja se mora nadvladati da bi se izvršila rotacija oko središnje jednostruke veze mora biti dovoljno visoka kako bi molekula egzistirala u obliku stabilnog enantiomera. [9]



Slika 3. Primjeri aksijalne kiralnosti kod biarilnih spojeva.

2.4. Stereoselektivna kataliza kiralnim Brønstedovim kiselinama

U posljednjih 15 godina kiralne fosforne kiseline opisane su u velikom broju publikacija iz područja stereoselektivne organokatalize. To je posljedica njihove strukturne raznolikosti u smislu varijabilnosti steričkih i elektronskih svojstava. Drugim riječima, imaju sposobnost aktiviranja velikog broja supstrata, i to ne samo kao posljedica njihove Brønstedove kiselosti, već mnogo češće kao posljedica dodatnih načina aktivacije supstrata.^[10] Najčešća priprava uključuje sintezu iz komercijalno dostupnog BINOL-a (1,1'-bi-2-naftol), osim toga, mogu se još pripremiti i iz SPIONOL-a odnosno VAPOL-a.^[11]

Kiralne fosforne kiseline posjeduju sljedeće jedinstvene karakteristike:

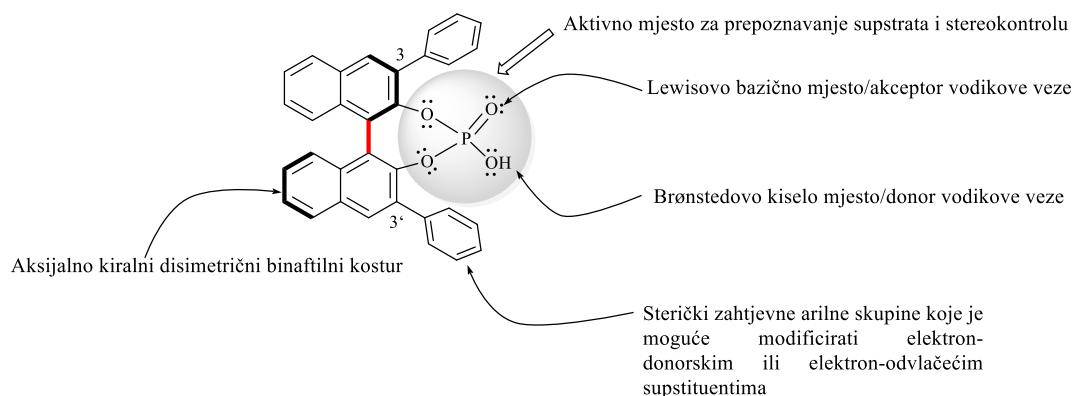
(1) Fosforov atom i njegov optički aktivni ligand tvore sedmeročlani prsten koji onemogućuje slobodnu rotaciju oko *P-O* veze. Stoga fiksira konformaciju Brønstedove kiseline tvoreći konformacijski enantiomer (atropizomer). Ova strukturna karakteristika se ne može pronaći u analognim karboksilnim i sulfatnim kiselinama.^[11,12]

(2) Fosfati koji posjeduju prikladnu kiselost trebali bi aktivirati potencijalni supstrat protoniranjem i povećati njegovu elektrofilnost snizujući energiju LUMO orbitale elektrofila. Osim toga, nakon protoniranja elektrofila isti se može u prijelaznom stanju dodatno aktivirati vodikovom vezom s diesterskim fosfatnim anionom ili elektrostatskim interakcijama stvarajući ionski par.^[11,12]

(3) Fosforilni kisikov atom ("keto" kisik fosfora) Brønstedove kiseline pruža dodatno Lewisovo bazično mjesto/akceptorsko mjesto za stvaranje vodikovih veza s nukleofilom (*Slika 4.*).

(4) Djelotvornost kiralnih BINOL fosfornih kiselina je također kontrolirana prirodom supstituenata u položajima 3 i 3'. Pravilnim odabirom supstituenata mogu se podešavati sterička i elektronska svojstva (Brønstedova kiselost i Lewisova bazičnost) katalizatora. Uglavnom se na tim pozicijama nalaze sterički zahtjevne arilne skupine. Naime, svojom glomaznošću stvaraju uzak, dobro definiran kanal koji štiti prijelazno stanje od sudara s molekulama otapala, čime ga dodatno stabilizira i osigurava rigidnu strukturu. U pravilu dolazi i do većih steričkih interakcija s jednim enantiomerom supstrata u prijelaznom stanju. To se može slikovito predočiti umetanjem lijeve ruke u rukavicu za desnu ruku, te nakon toga umetanjem desne ruke u istu rukavicu. Jedna ruka u potpunosti pristaje u nju, a druga

djelomično. Osim toga supstituenti prisutni na pozicijama 3,3' mogu djelomično blokirati pristup nukleofilu jednom enantiotopnom licu elektrofila (*Re* ili *Si* licu).^[10,11,12]



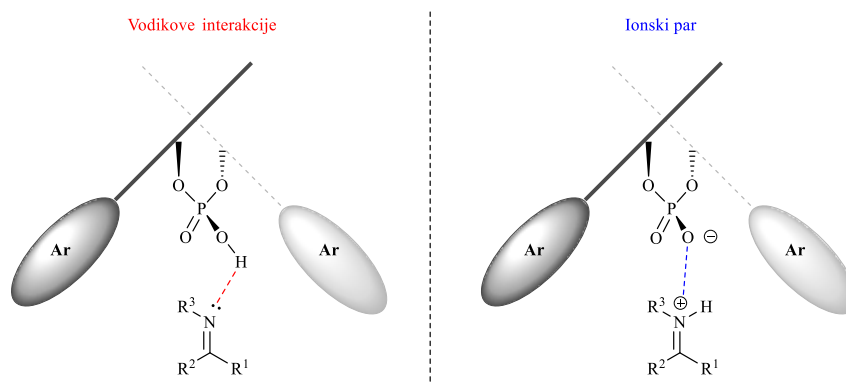
Slika 4. Karakteristike kiralnih fosforne kiseline BINOL-ne strukture.

2.5. Oblici aktivacije imina kiralnim Brønstedovim kiselinama

2.5.1. Jednostruka aktivacija imina

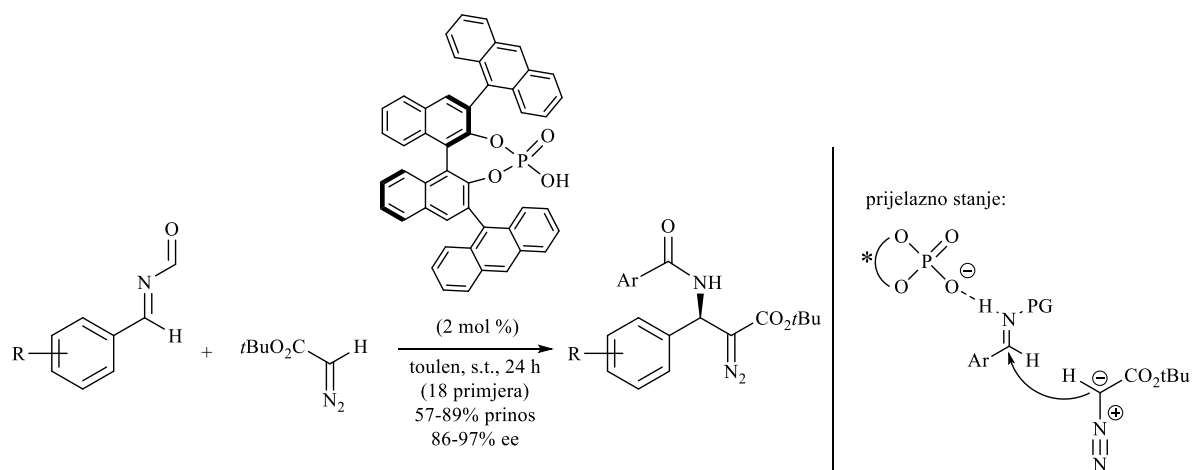
Kod jednostruke aktivacije supstrata dokazano je da postoje dva tipa prijelaznog stanja. Ako je razlika između HOMO razine kiralne fosforne kiseline i LUMO razine elektrofila dovoljno malena doći će do protoniranja elektrofila, što će inicirati interakciju s kiralnim fosfatnim anionom kroz formiranje ionskih parova. Ako je razlika između HOMO razine kiralne fosforne kiseline i LUMO razine elektrofila veća, stvara se vodikova veza između fosforne kiseline i elektrofila (dušik imina, kisik karbonilne ili karboksilne skupine). U tome smislu postoji fini prijelaz između elektrostatskih interakcija i vodikovih veza koje se ostvaruju između katalizatora i supstrata u prijelaznom stanju. Faktori koji utječu na to koji je dominantan način interakcije su priroda supstituenata (R^1 i R^2), kiselost Brønstedove kiseline i otapalo (Slika 5.).

[10]



Slika 5. Različiti načini jednostruke aktivacije u prijelaznom stanju^[8].

Kao primjer za jednostruku aktivaciju možemo spomenuti stereoselektivnu alkilaciju α -diazooestera s *N*-acilimina koju su razvili Terada i sur. (2005) (*Shema 1.*). U toj reakciji imin stvara jedan kontakt s katalizatorom. Kiralna fosforna kiselina aktivira imin protoniranjem, nakon čega nastaje ionski par između fosfatnog diesterskog aniona i formalno pozitivno nabijenog imina.

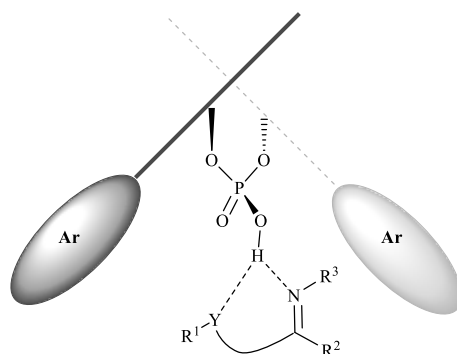


Shema 1. Jednostruka aktivacija. Aktivacija diazoestera iminima, Terada (2005).^[10]

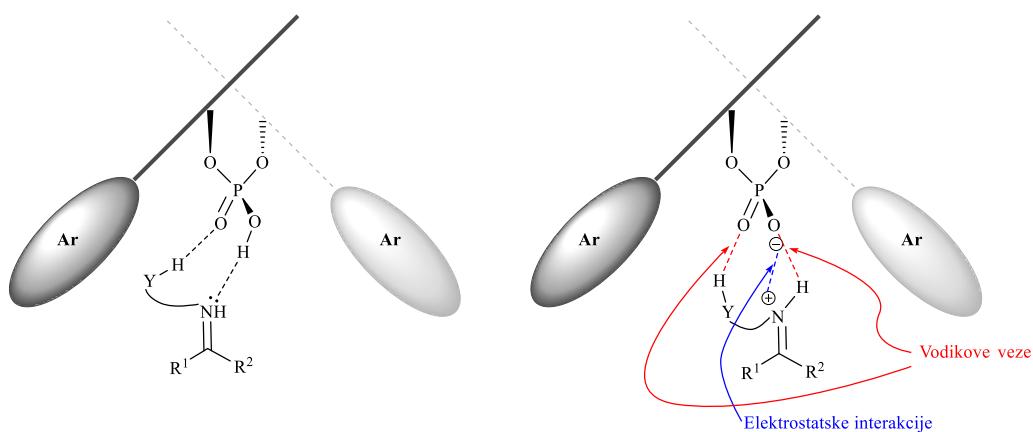
2.5.2. Dvostruka aktivacija imina

Dvostruka aktivacija se odnosi na aktivaciju elektrofila. Prvi slučaj uključuje dva kontakta koji se ostvaruju s kiselim protonom kiralne fosforne kiseline. Ovo se obično događa kada supstrat koji se aktivira sadrži Lewisovo bazično mjesto u neposrednoj blizini gdje se ostvaruje prvi kontakt. Drugi slučaj uključuje kontakte od kojih se jedan ostvaruje s kiselim protonom Brønstedove kiseline, dok se drugi odvija na Lewisovom bazičnom mjestu kiralne fosforne kiseline (“keto” fosforilni kisik). Ovo se događa kada supstrat posjeduje kiseli proton u neposrednoj blizini reaktivnog mjesta na supstratu. Važno je naglasiti da u drugom tipu dvostruke aktivacije može doći do formiranja prstena koji onemogućuje rotaciju elektrofila oko vodikove veze s kojom se ostvario prvi kontakt (*Slika 6.*). Posljedica tako opisane aktivacije su visoke vrijednosti enantioselektivnosti.^[6,10]

a) Dva kontakta s kiselim protonom

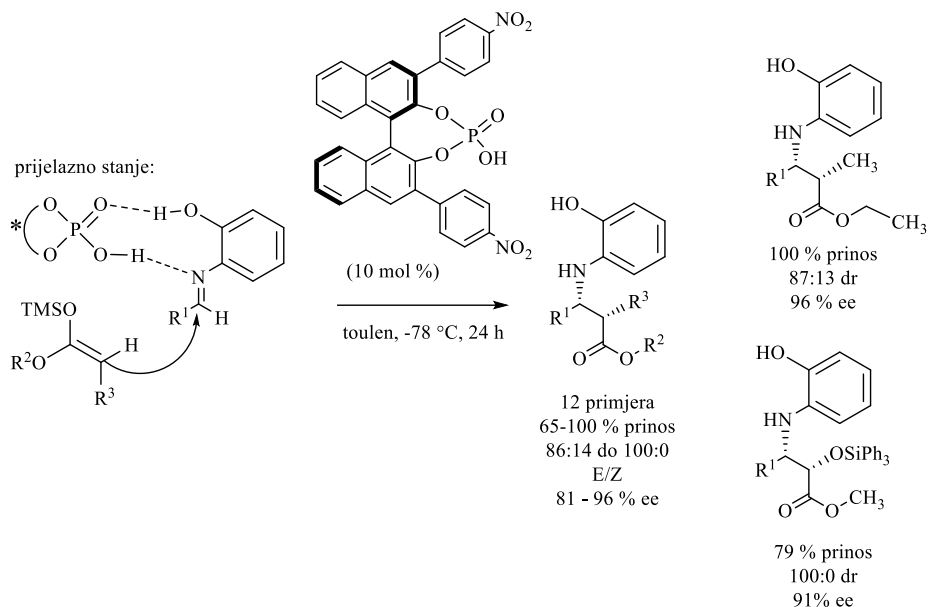


b) Dva kontakta sa katalizatorom



Slika 6. Različiti načini dvostruke aktivacije u prijelaznom stanju. [10]

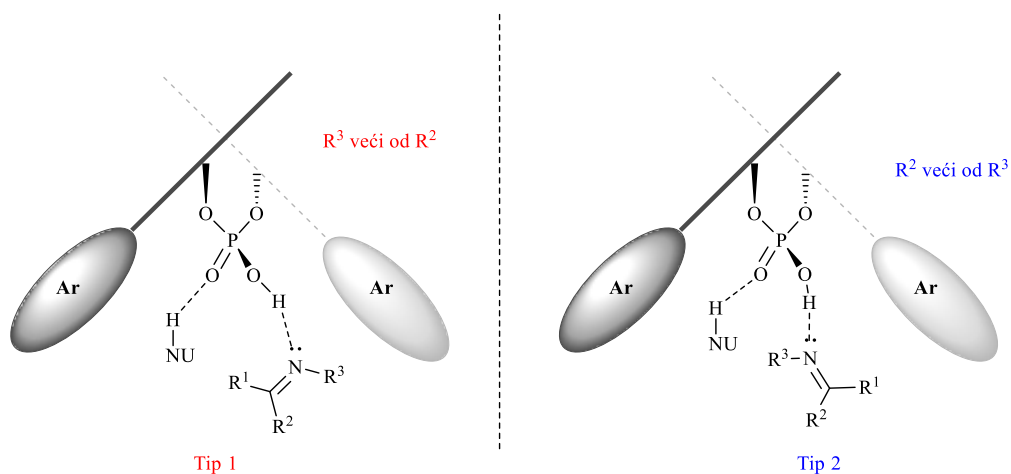
Primjer za dvostruku aktivaciju gdje imin stvara dva kontakta s katalizatorom je asimetrična Mannichova reakcija katalizirana kiralnim Brønstedovim kiselinama koju su u seminalnom radu opisali Akiyama i sur. 2004. godine (*Shema 2.*). Ovdje katalizator u prijelaznom stanju stvara vodikovu vezu s iminom aktivirajući ga, dok istovremeno ostvaruje drugi kontakt s kiselim protonom u neposrednoj blizini na supstratu.^[13]



Shema 2. Dvostruka aktivacija imina. [12]

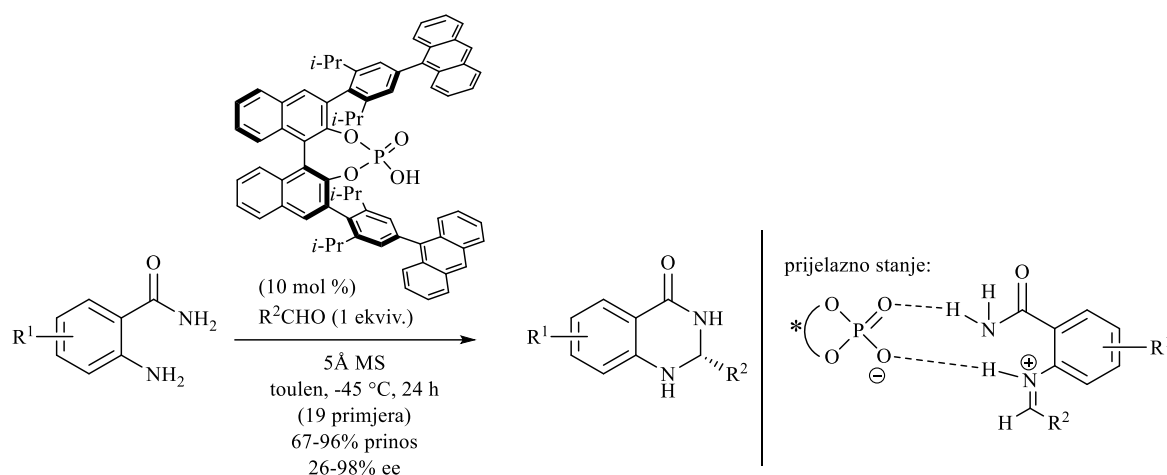
2.5.3. Bifunkcionalna aktivacija imina

Kod bifunkcionalne aktivacije, fosforna kiselina reagira i s elektrofilom i s nukleofilom u stereodefinirajućem prijelaznom stanju. Interakcija s nukleofilom dodatno usmjerava napad na molekulu elektrofila. Nukleofil se u tom slučaju aktivira vodikovom vezom preko “keto” fosforilnog kisika, dok se elektrofil aktivira vodikovom vezom ili protoniranjem. Važno je naglasiti da je u ovom slučaju moguća rotacija oko veze kojom se stabilizira elektrofil, stoga su predložena dva moguća prijelazna stanja: model tipa 1 i model tipa 2 (Slika 7.). Modeli tipa 1 i tipa 2 uključuju usporedbu steričkog učinka R^2 i R^3 supstituenata. [10]



Slika 7. Načini bifunkcionalne aktivacije.

Primjer bifunkcionalne aktivacije je direktna katalitička stereoselektivna sinteza cikličkih amina intramolekulskom adicijom na *in situ* formirane imine iz alifatskih aldehida Chenga i sur. (2008) (Shema 3.). Ovdje katalizator prvo protonira imin aktivirajući ga, zatim u prijelaznom stanju stvara vodikovu vezu s njim te s kiselim protonom nukleofila, koji je dio supstrata, usmjeravajući ga prema elektrofilu. [14]



Shema 3. Bifunkcionalna aktivacija imina. [14]

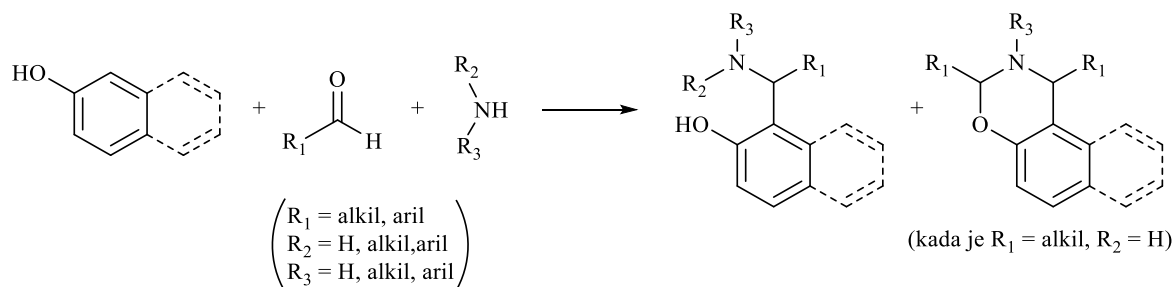
2.6. Stereoselektivna arilacija

Generiranje stereogenih centara neposredno do arilnog supstituenta putem aromatske supstitucije od temeljne je važnosti u organskoj sintezi. [15] Izoindolinoni sadrže strukturni motiv prisutan u mnogobrojnim farmaceutski aktivnim spojevima. Dosadašnje metode sinteze za konstrukciju takvih spojeva su se uglavnom oslanjale na strategiju kiralne rezolucije ili upotrebom kiralnog pomoćnika. Enders je prvi predstavio jedinstvenu stereoselektivnu katalitičku kaskadnu sintezu 3-(indol-3-il)-izoindolinona koja se sastoji od Friedel-Craftove reakcije i naknadne bazno katalizirane intramolekulske aza-Michaelove adicije s kiralnim Brønstedovim kiselinama. [16] Iako elegantna, ova metoda je ograničena na mali broj supstrata koji mogu sudjelovati u aza-Friedel-Craftovoj reakciji kataliziranoj kiralnim fosfornim kiselinama. Stoga su potrebne nove pretvorbe koje bi omogućile brzi pristup izoindolinonima s različitim supstituentima u odgovarajućim pozicijama. [17]

α -diaril-supstituirani metanamini čine važnu skupinu spojeva koji sadrže *N*-atom a koji pokazuju antihistaminsko, antiaritmičko, diuretsko, antidepresivno, laksativno, anestetsko i antikolinergijsko djelovanje. U tom kontekstu su za farmaceutsku industriju važne reakcije stereoselektivne arilacije. [18,19]

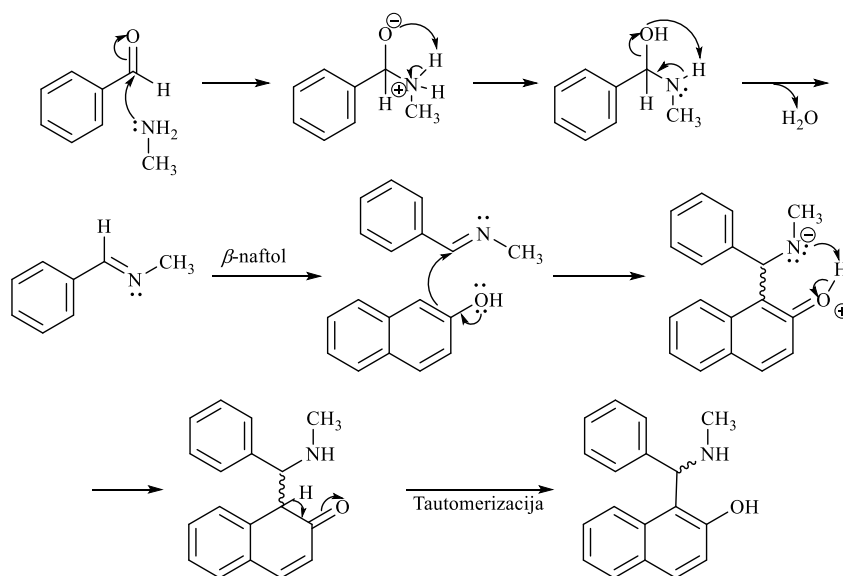
2.7. Bettijeva reakcija

Bettijeva reakcija je poseban slučaj Mannichove reakcije u kojoj sudjeluju amin, fenol i aldehid (Shema 4.). Produkt reakcije je tzv. Bettijeva baza (β -naftilaminometan).^[20]



Shema 4. Općenita reakcijska shema.

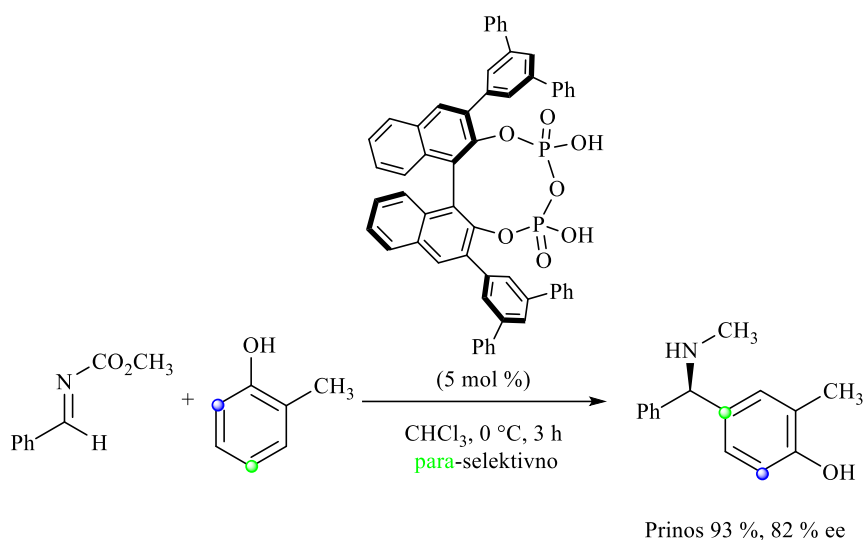
Mehanizam Bettijeve reakcije uključuje inicijalnu reakciju između aldehida i amina, nakon koje slijedi adicija fenolnog derivata na nastali imin (Shema 5.).^[20]



Shema 5. Predloženi mehanizam Bettijeve reakcije.^[20]

Tijek kondenzacije i tip produkta koji nastaje ovise o nekoliko faktora, kao što su priroda derivata fenola, amina, aldehida, te omjera komponenti u reakcijskom sustavu. U ovoj reakciji uspješno sudjeluju i primarni i sekundarni amini.^[20,21] Osim često korištenog β -naftola, mnogi drugi derivati fenola prikladni su za upotrebu u ovoj reakciji, uključujući kinolinole. Nastale Bettijeve baze mogu u baznim uvjetima hidrolizirati natrag na početne spojeve.^[20]

Važnost ove reakcije leži u činjenici da se Bettijeve baze, ako se pripreve entantioselektivno, mogu koristiti kao odlični ligandi ili kao kiralna pomoćna sredstva u stereoselektivnim transformacijama. [20] Primjer stereoselektivne Bettijeve reakcije je regio- i enantioselektivna aza-Friedel Craftsova reakcija fenola s aldiminima katalizirana kiralnim BINOL-deriviranim pirofosfornim kiselinama koju su opisali Okamoto i sur. (2018) (Shema 6.).[22]



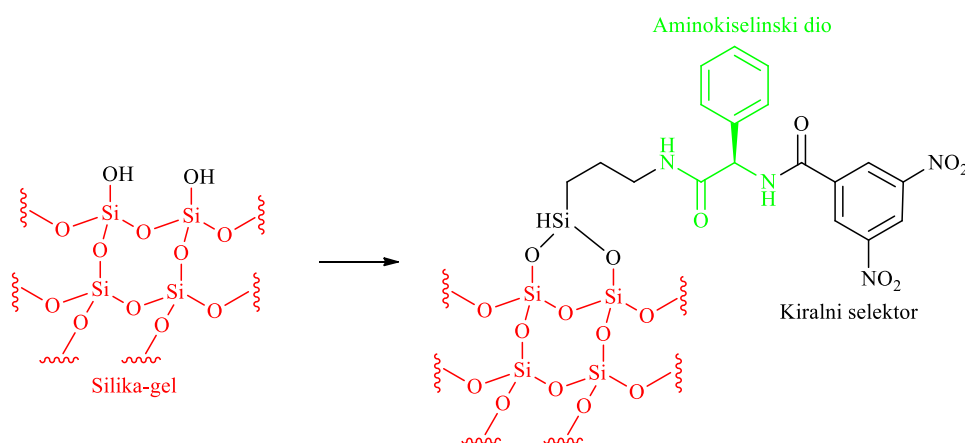
Shema 6. Regio- i enantioselektivna aza-Friedel Craftsova reakcija fenola s aldiminima katalizirana kiralnim BINOL-deriviranim pirofosfornim kiselinama razvijena od Okamote i sur.(2018). [22]

2.8. Kiralna rezolucija

Separacija racemične smjese u čiste enantiomere zove se kiralna rezolucija. Budući da enantiomeri imaju identična fizikalna i kemijska svojstva, ne mogu se primijeniti konvencionalne sepearacijske metode kao što su destilacija i ekstrakcija. U nekim slučajevima, kristalno okruženje enantiomera i racemata u čvrstom stanju dozvoljava diskriminaciju enantiomernih komponenti smjese. Druga mogućnost za separaciju racemata je da se upotrijebi kiralni rezolucijski reagens ili da se omogući separacija enantiomera u kiralnom okruženju. Poznato je nekoliko metoda za rezoluciju enantiomera: kristalizacijska metoda (kristalizacija kroz nastajanje diastereomernih soli i preferencijalna kristalizacija), elektro-migracijske tehnike (kapilarna elektroforeza te kapilarna elektro-kromatografija), kinetička rezolucija (kemijska ili biokemijska metoda) te tekućinska i plinska kromatografija. [5,27]

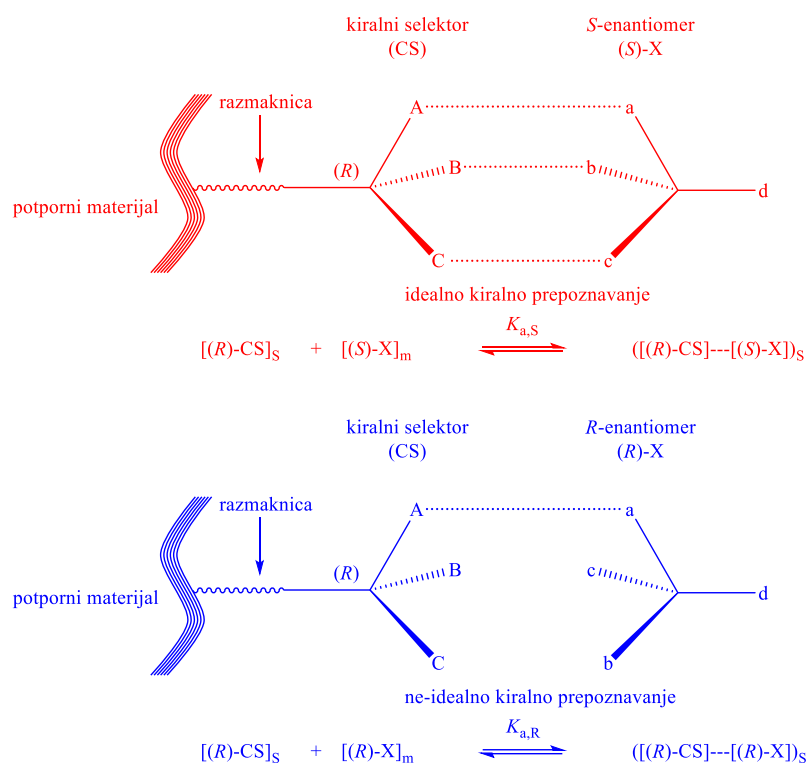
2.8.1. Kiralna rezolucija pomoću visokoučinkovite tekućinske kromatografije

Kiralna rezolucija pomoću visokoučinkovite tekućinske kromatografije (HPLC) je orijentirana na potpunu separaciju enantiomera upotrebom kolona s nepokretnom kiralnom fazom. Kiralna nepokretna faza, tzv. kiralni selektor (CS), odgovorna je za stvaranje kiralnog okruženja. Reakcijom akiralne stacionarne faze, npr. silika-gel (SiO_2)_n s kiralnim selektorom nastaje kiralno okruženje – kiralna nepokretna faza – pri čemu je CS kovalentno povezan ili snažno fizikalno adsorbiran na akiralnu stacionarnu fazu (Slika 8.).^[5,24,25]



Slika 8. Prikaz reakcije silika-gela s kiralnim selektorom.^[7]

Mehanizam enantioseparacije uključuje nastajanje tranzijentnog diastereomernog adsorbata između CS-a i enantiomera, a koji se temelji na slabim nekovalentim interakcijama (polarne ionske interakcije, π - π interakcije, hidrofobni efekti i vodikove veze). Princip kiralnog prepoznavanja temelji se na modelu interakcije triju dodirnih točaka.^[5,24,25]



Slika 9. Model interakcije triju dodirnih točaka prikazan na primjeru interakcije R ili S enantiomera i kiralnog selektora.

Ovaj model kaže da moraju postojati najmanje tri konfiguracijski ovisne kontaktne točke između kiralnog receptora i kiralnog supstrata koje su potrebne za uspješno kiralno prepoznavanje. Danas je poznato da sve tri kontaktne točke moraju ostvarivati neto privlačne interakcije s kiralnim supstratom (pravilo triju dodirnih točaka).^[5,24,25]

Relativno zadržavanje R- i S-enantiomera je određeno jačinom interakcije sa selektorom. Na to utječe trodimenzionalna orijentacija i prostorni raspored komplementarnih mjesta partnera koji se povezuju (*Slika 9.*). U idealnom slučaju kiralnog prepoznavanja, S-enantiomer je čvršće povezan sa selektorom te ima veću vrijednost konstante $K_{a,S}$ povezivanja za ravnotežnu reakciju. On je jače zadržan te izlazi kao drugi enantiomerni pik. U slučaju ne-idealnog prepoznavanja R-enantiomer je slabije povezan sa selektorom te će imati značajno manju $K_{a,R}$ vrijednost, stoga R-enantiomer eluira ranije.^[5,24,25]

3. Eksperimentalni dio

3.1. Instrumenti, materijali i metode

Tankoslojna kromatografija-TLC

Tankoslojna kromatografija rađena je na pločicama silikagela, 60 GF₂₅₄ (Merck) 0,040-0,063 nm u odgovarajućem sustavu otapala. Za detekciju spojeva korištena je UV/Vis lampa pri 254 nm te otopina amonijevog cerijevog molibdata u 10%-tnoj sumopornoj kiselini uz zagrijavanje.

Brza kromatografija na koloni (Flash column chromatography)

Kromatografsko čišćenje produkata provedeno je brzom kromatografijom na kolonama punjenim silikagelom (Merck) 0,040-0,063 nm, a kao eulens su korištene odgovarajuće smjese otapala: Petroleter/etil acetat, diklormetan/metanol te diklormetan/acetone.

Nuklearna magnetska rezonancija- NMR

NMR spektri snimljeni su na Bruker Avance 600 MHz i 300 MHz spektrometrima, pri frekvencijama 150,92 ili 75,47 MHz za ¹³C jezgre i 600,13 ili 300,13 MHz za ¹H jezgre. Spektri su snimljeni u DMSO-d₆ pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) u ¹H i ¹³C NMR spektrima izraženi su u ppm jedinicama u relativnom odnosu prema tetrametilsilanu (TMS) kao unutarnjem standardu. Konstante sprege (*J*) izražene su u Hz. Signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, t = triplet, dt = dublet tripleta, q = kvartet, m = multiplet.

Temperatura tališta- T.t.

Temperature taljenja sintetiziranih spojeva određene su pomoću Electrothermal 9100 instrumenta u otvorenim kapilarama, i nisu korigirane.

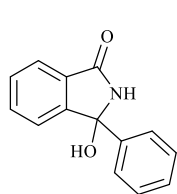
Visoko učinkovita tekućinska kromatografija- HPLC

Visokoučinkovita tekućinska kromatografija (HPLC) rađena je na Varian Pro Star 230 instrumentu povezanom na UV/VIS Varian Pro Star 310 detektor, na kolonama s kiralnim selektorom. Uvjeti razdvajanja dani su uz svaki spoj.

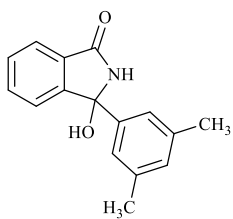
Otapala i kemikalije

Otapala korištena za reakcije destilirana su prije upotrebe, a ostali reagensi i kemikalije korišteni su bez prethodnog čišćenja.

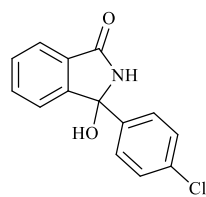
3.2. Pregleda sintetiziranih spojeva



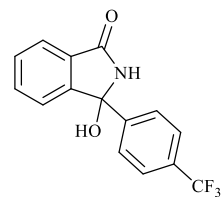
1



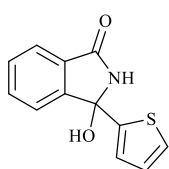
2



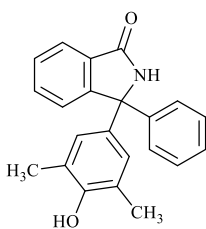
3



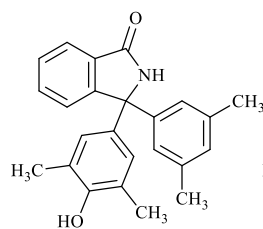
4



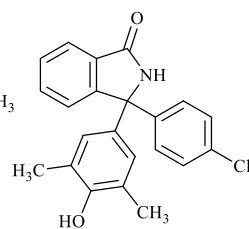
5



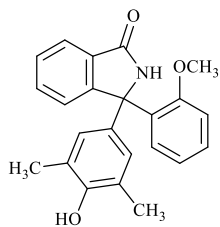
6



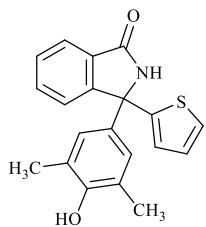
7



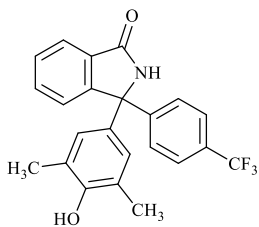
8



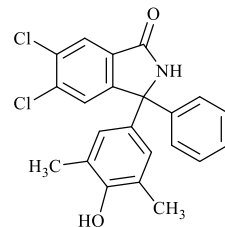
9



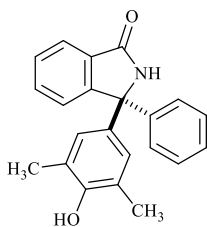
10



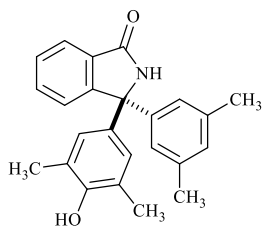
11



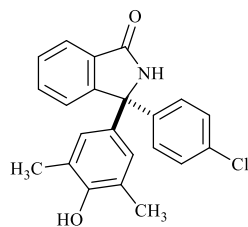
12



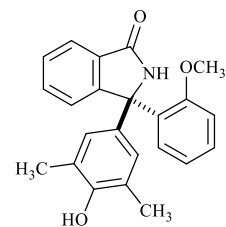
13



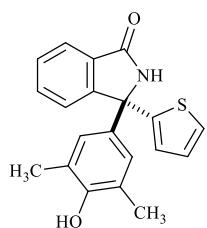
14



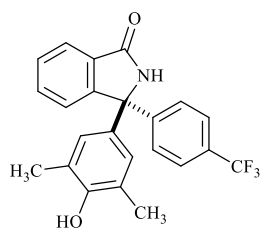
15



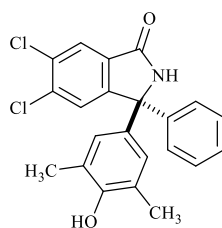
16



17



18

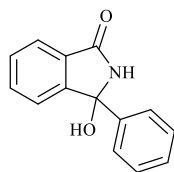


19

3.3. Polazni spojevi

3.3.1. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizindolinona adicijom Grignardovih reagensa

3.3.1.1. 3-fenil -3-hidroksiizindolin-1-on



1

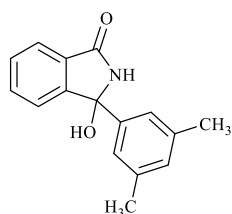
U tikvicu su stavljene magnezijeve strugotine (1,0 g, 40,8 mmol) i kristalić joda. Tikvica je evakuirana uz propuhivanje argonom, te su dodani svježe destilirani tetrahidrofur (20 mL) i brombenzen (2,1 mL, 20,4 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 3 sata pri refluku tetrahidrofurana. U drugu tikvicu stavljen je ftalimid (1 g, 6,8 mmol) te je tikvica evakuirana. Dodan je diklormetan (20 mL) te je suspenzija uronjena u ledenu kupelj. Reakcijska smjesa Grignardovog reagensa ohlađena je na sobnu temperaturu te je dokapana u suspenziju ftalimida. Nastala smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi preko noći. Reakcija je zaustavljena dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida (20 mL) i ekstrahirana etil acetatom. Organski sloj je osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata i uparen. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u eluensu diklormetan-metanol 40:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 1,51 g (99%).

^1H NMR (600 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,23 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H), 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,89 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,8, 151,3, 142,6, 132,8, 131,0, 129,3, 128,6, 128,2, 125,9, 123,2, 123,0, 87,7.

T.t. = 162–164 °C.

3.3.1.2. 3-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksiizindolin-1-on



2

U tikvicu su stavljene magnezijeve strugotine (1,0 g, 40,8 mmol) i kristalić joda. Tikvica je evakuirana uz propuhivanje argonom, te su dodani svježe destilirani tetrahidrofur (20 mL) i 5-brom-*m*-ksilen (2,8 mL, 20,4 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 3 sata pri refluku tetrahidrofurana. U drugu tikvicu stavljen je ftalimid (1 g, 6,8 mmol) te je tikvica evakuirana. Dodan je diklormetan (20 mL) te je suspenzija uronjena u ledenu kupelj. Reakcijska smjesa Grignardovog reagensa ohlađena je na sobnu temperaturu te je dokapana u suspenziju ftalimida. Nastala smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi preko noći. Reakcija je

zaustavljena dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida (20 mL) i ekstrahirana etil acetatom. Organski sloj je osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata i uparen. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u eluensu diklormetan-metanol 40:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 1,14 g, (66%)

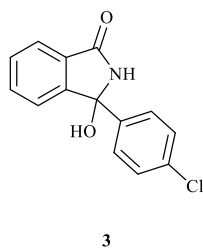
^1H NMR (600 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,15 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,23 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,8, 151,4, 142,5, 137,6, 132,8, 131,1, 129,6, 129,3, 123,7, 123,2, 122,9, 87,7, 21,5.

T.t. = 170-172 °C.

3.3.2. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona reakcijom izmjene halogen-litij

3.3.2.1. 3-hidroksi-3-(4-klorfenil) izoindolin-1-on



Tikvica je evakuirana uz propuhivanje argonom, te su dodani svježe destilirani tetrahidrofuran (20 mL) i *p*-bromklorbenzen (5,2 g, 27,2 mmol).

Tikvica je zatim uronjena u smjesu acetona i suhog leda pri temperaturi od -78°C. Potom je dodan *n*-butillitij (2,5 M otopina u heksanu, 12 mL, 29,9 mmol) te je smjesa miješana 3 h. Nakon 3 h u jednoj porciji je dodan ftalimid

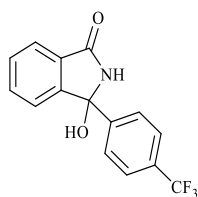
(1,0 g, 6,79 mmol), te je reakcijska smjesa miješana tijekom noći pri sobnoj temperaturi. Reakcija je zaustavljena dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida (20 mL) i ekstrahirana etil acetatom. Organski sloj je osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata i uparen. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u eluensu diklormetan-metanol 40:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 1,55 g, (88%).

^1H NMR (600 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,25 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,7, 150,9, 141,7, 133,0, 132,9, 131,0, 129,6, 128,7, 128,0, 123,2, 123,1, 87,4.

T.t. = 223-225 °C.

3.3.2.2. 3-hidroksi-3-(4-(triflourmetil)fenil)izoindolin-1-on



4 Tikvica je evakuirana uz propuhivanje argonom, te su dodani svježe destilirani tetrahidrofuran (20 mL) i 1-brom-4-(triflourmetil)benzen) (3,1 g, 13,6 mmol). Tikvica je zatim uronjena u smjesu acetona i suhog leda pri temperaturi od -78°C . Potom je dodan *n*-butilitij (2,5 M otopina u heksanu, 12 mL, 29,9 mmol) te je smjesa miješana 3 h. Nakon 3 h u jednoj porciji je dodan ftalimid (0,5 g, 3,4 mmol), te je reakcijska smjesa miješana tijekom noći pri sobnoj temperaturi. Reakcija je zaustavljena dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida (20 mL) i ekstrahirana etil acetatom. Organski sloj je osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata i uparen. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u eluensu diklormetan-metanol 40:1 i izoliran u obliku žućkasto-narandaste krutine. Iskorištenje: 880 mg, (89 %)

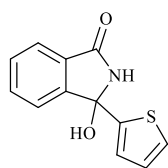
^1H NMR (600 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,94 (s, 1H), 7,29 (dd, $J = 22,5, 7,6$ Hz, 4H), 7,26 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,11 (dt, $J = 28,5, 7,4$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,8, 150,6, 147,3, 133,1, 131,1, 129,8, 126,9, 125,7 (q), 125,6, 123,8, 123,3, 123,2, 87,4.

T.t. = $242-244^{\circ}\text{C}$.

3.3.3. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona direktnom litijacijom

3.3.3.1. 3-hidroksi-3-(tiofen-2-il) izoindolin-1-on



5 Tikvica je evakuirana uz propuhivanje argonom, te su dodani svježe destilirani tetrahidrofuran (20 mL), *n*-butilitij (2,5 M otopina u heksanu, 12 mL, 29,9 mmol) i TMEDA (4,9 mL, 32,6 mmol). Zatim je dodan tiofen (2,3 mL, 27,1 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 4 h pri sobnoj temperaturi. Smjesa je ohlađena na 0°C te je dodan ftalimid (1,0 g, 6,8 mmol). Smjesa je potom miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Reakcija je zaustavljena dodatkom zasićene vodene otopine amonijevog klorida (20 mL) i ekstrahirana etil acetatom. Organski sloj je osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata i uparen. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u eluensu diklormetan-metanol 40:1 i izoliran u obliku žućkaste krutine. Iskorištenje: 1,5 g, (96 %).

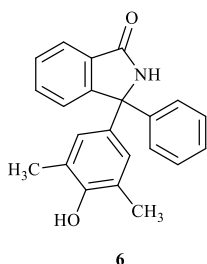
^1H NMR (600 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,01 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,04 (t, 2H), 6,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,54 (t, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,4, 150,6, 147,1, 132,9, 130,5, 129,7, 127,4, 126,3, 124,6, 123,1, 86,4.

T.t. = 253-255 °C.

3.4. Sinteza racemičnih α -kvaternih triarilmetanamina

3.4.1. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-fenilizoindolin-1-on



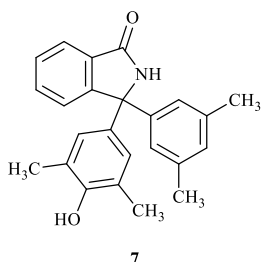
3-hidroksi-3-fenilizoindolin-1-on (50 mg, 0,22 mmol) i *para*-toluensulfonska kiselina (4,2 mg, 0,022 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6-dimetilfenol (134 mg, 1,1 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 24 sata pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 69 mg, (99 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 7,51 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,18 (m, $J = 8,3, 6,4$ Hz, 5H), 6,76 (s, 2H), 3,30 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,7, 153,0, 150,8, 144,2, 133,9, 132,3, 131,6, 128,7, 127,8, 127,3, 127,3, 125,3, 124,3, 123,6, 70,2, 17,3.

T.t. = 238-240 °C.

3.4.2. 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-on



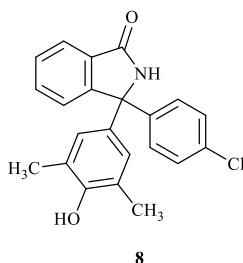
3-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (50 mg, 0,19 mmol) i *para*-toluensulfonska kiselina (3,7 mg, 0,019 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6-dimetilfenol (120 mg, 1,0 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 24 sata pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 48 mg, (69 %).

^1H NMR (600 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 15,7$ Hz, 3H), 6,86 (s, 2H), 6,77 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,08 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,7, 152,9, 150,8, 144,2, 137,6, 134,1, 132,2, 131,5, 129,2, 128,6, 127,3, 125,3, 125,0, 124,3, 123,6, 70,2, 21,5, 17,3.

T.t. = 285-287 °C.

3.4.3. 3-(4-klorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-on



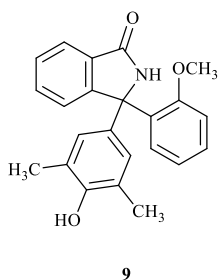
3-hidroksi-3-(4-klorfenil) izoindolin-1-on (50 mg, 0,19 mmol) i *para*-toluensulfonska kiselina (3,7 mg, 0,019 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6-dimetilfenol (118 mg, 0,96 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 24 sata pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 68 mg, (97 %).

^1H NMR (600 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,58 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,08 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,7, 153,2, 150,4, 143,3, 133,4, 132,5, 132,5, 131,4, 129,2, 128,9, 128,7, 127,2, 125,2, 124,5, 123,7, 69,8, 17,3.

T.t. = 222-224 °C.

3.4.4. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(2-metoksifenil)izoindolin-1-on



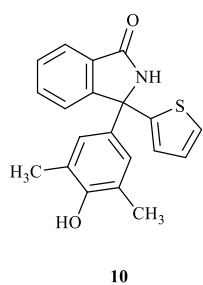
3-hidroksi-3-(2-metoksifenil) izoindolin-1-on (50 mg, 0,19 mmol) i *para*-toluensulfonska kiselina (3,7 mg, 0,019 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6-dimetilfenol (120 mg, 0,98 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 20 mg, (28 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,94 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,06 (s, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,8, 157,9, 152,4, 150,7, 134,4, 132,0, 131,4, 130,6, 129,9, 128,45, 127,7, 125,9, 125,3, 124,2, 123,6, 120,3, 113,1, 69,1, 56,0, 17,3.

T.t. = 235-237 °C.

3.4.5. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-on

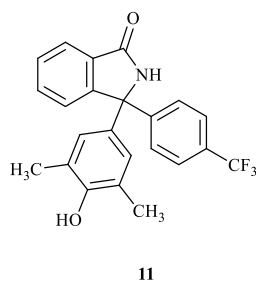


3-hidroksi-3-(tiofen-2-il) izoindolin-1-on (50 mg, 0,22 mmol) i *para*-toluensulfonska kiselina (4,1 mg, 0,022 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6-dimetilfenol (132 mg, 1,1 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 9 mg, (13 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,41 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 2,08 (s, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,7, 153,2, 150,4, 143,3, 133,4, 132,5, 132,5, 131,5, 129,3, 128,9, 128,7, 127,3, 125,2, 124,5, 123,7, 69,8, 17,3.

3.4.6. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(triflourmetil)fenil)izoindolin-1-on



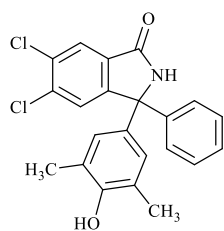
3-hidroksi-3-(4-(triflourmetil)fenil)izoindolin-1-on (50mg, 0,17 mmol) i *para*-toluensulfonska kiselina (3,2 mg, 0,017 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6-dimetilfenol (104 mg, 0,85 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 48 sati pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 67 mg, (99 %).

^1H NMR (600 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,70 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,09 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,7, 153,3, 150,0, 149,0, 133,1, 132,6, 131,5, 129,0, 128,2, 127,3, 125,8 (q), 125,2, 124,6, 123,8, 70,0, 17,3.

T.t. = 238-240 °C.

3.4.7. 5,6-dikloro-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-fenilizoindolin-1-on



12

5,6-dikloro-3-hidroksi-3-fenilizoindolin-1-on (50 mg, 0,17 mmol) i *para*-toluensulfonska kiselina (3,2 mg, 0,017 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6-dimetilfenol (104 mg, 0,85 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 24 sata pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 25 mg, (99 %).

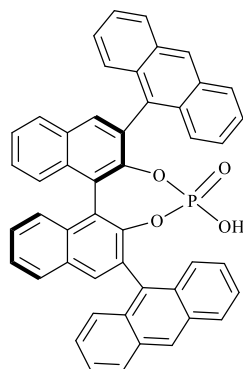
^1H NMR (600 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,81 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,37 – 7,22 (m, 5H), 6,79 (s, 2H), 2,09 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 166,5, 153,3, 150,8, 143,1, 135,4, 132,8, 132,3, 132,1, 128,9, 128,1, 127,4, 127,3, 127,3, 125,5, 124,5, 70,1, 17,2.

T.t. = 264-266 °C.

3.5. Kiralni katalizator

Sinteze kiralnih α -tkvaternih triarilmetanamina provedene su pri optimiziranim uvjetima ranije određenim u Laboratoriju: 3-aril-3-hidroksiizindolinon (1 ekv.), fenol (5 ekv.), CPA (10 mol%), toluen, 40 °C. Pun naziv kiralnog Brønstedovog katalizatora CPA je (*R*)-3,3'-Bis(9-antraceni)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenfosfat koji je već prethodno sintetiziran u laboratoriju, te njegova sinteza nije dio ovog rada (Slika 10.).

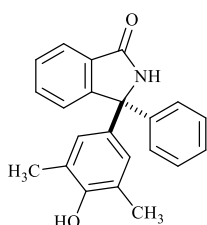


CPA

Slika 10. Struktura kiralnog katalizatora CPA

3.6. Sinteza kiralnih α -kvaternih triarilmetanamina

3.6.1. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetil-fenil)-3-fenilzsoindolin-1-on

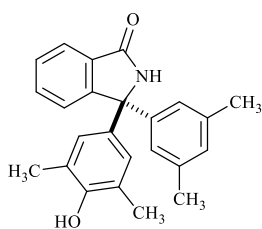


13

3-hidroksi-3-fenilzsoindolin-1-on (25 mg, 0,11 mmol) i CPA (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6-dimetilfenol (67 mg, 0,5 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 48 sati pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 35 mg (97 %).

Enantiomerni višak: Daicel Chiralpack IC-3 (0,46 cm I.D. x 25 cm L), 20% izopropanol u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. 96:4 e.r. t_{R1} = 8,1 min (većinski), t_{R2} = 9,2 min (manjinski).

3.6.2. 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-on

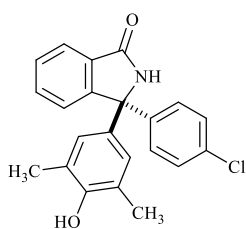


14

mg (94 %).

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti [Daicel Chiralpack IC-3 (0,46 cm I.D. ·25 cmL) , 20 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm). 89:11 e.r. $t_{R1} = 6,8$ min (većinski), $t_{R2} = 7,9$ min (manjinski).

3.6.3. 3-(4-klorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-on

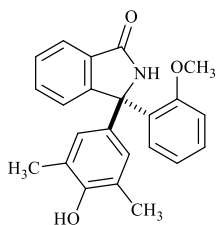


15

3-hidroksi-3-(4-klorfenil) izoindolin-1-on (25 mg, 0,1 mmol) i kiralna fosforna kiselina CPA (6,7 mg, 0,01 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6- dimetilfenol (58 mg, 0,5 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40°C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom uz eluens diklormetan-aceton (5:1) i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 13 mg, (35 %).

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti [Daicel Chiralpack IC-3 (0,46 cm I.D. ·25 cmL) , 20 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm). 91:9 e.r. $t_{R1} = 7,0$ min (većinski), $t_{R2} = 8,7$ min (manjinski).

3.6.4. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(2-metoksifenil)izoindolin-1-on

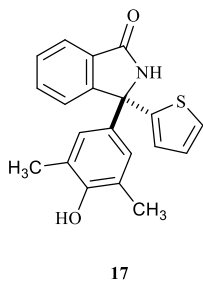


16

3-hidroksi-3-(2-metoksifenil) izoindolin-1-on (25 mg, 0,1 mmol) i kiralna fosforna kiselina CPA (6,9 mg, 0,01 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6- dimetilfenol (60 mg, 0,5 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40°C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom uz eluens diklormetan-aceton (5:1) i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 8 mg, (23 %).

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti [Daicel Chiralpack IC-3 (0,46 cm I.D. ·25 cmL) , 15 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm). 66:34 e.r. $t_{R1} = 17,3$ min (većinski), $t_{R2} = 21,4$ min (manjinski).

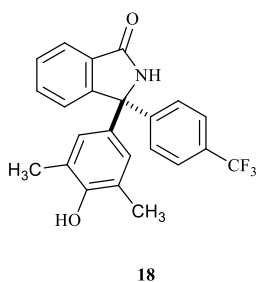
3.6.5. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-on



3-hidroksi-3-(tiofen-2-il) izoindolin-1-on (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA** (7,6 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6- dimetilfenol (66 mg, 0,54 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40°C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom uz eluens diklormetan-aceton (5:1) i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 4 mg, (11 %).

Enantiomerni višak u produktu nije određen s obzirom da se nisu mogli naći uvjeti za razdvajanje enantiomera.

3.6.6. 3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(triflourmetil)fenil)izoindolin-1-on

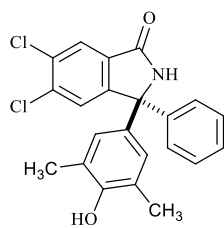


3-hidroksi-3-(4-(triflourmetil)fenil) izoindolin-1-on (25 mg, 0,085 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA** (6,0 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6- dimetilfenol (52 mg, 0,43 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 5 dana pri 40°C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom uz eluens diklormetan-aceton (5:1) i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje:

11 mg, (33 %).

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti [Daicel Chiralpack IC-3 (0,46 cm I.D. ·25 cmL) , 15 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm). 98:2 e.r. $t_{R1} = 5,9$ min (većinski), $t_{R2} = 8,3$ min (manjinski).

3.6.7. 5,6-dikloro-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-fenilisoindolin-1-on



19

5,6-dikloro-3-hidroksi-3-fenilizoindolin-1-on (25 mg, 0,085 mmol) i kiralna fosforna kiselina CPA (6,0 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (1 mL). Dodan je 2,6-dimetilfenol (52 mg, 0,43 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 3 dana pri 40°C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom uz eluens diklormetan-aceton (5:1) i izoliran u obliku bijele krutine. Iskorištenje: 25 mg, (73 %).

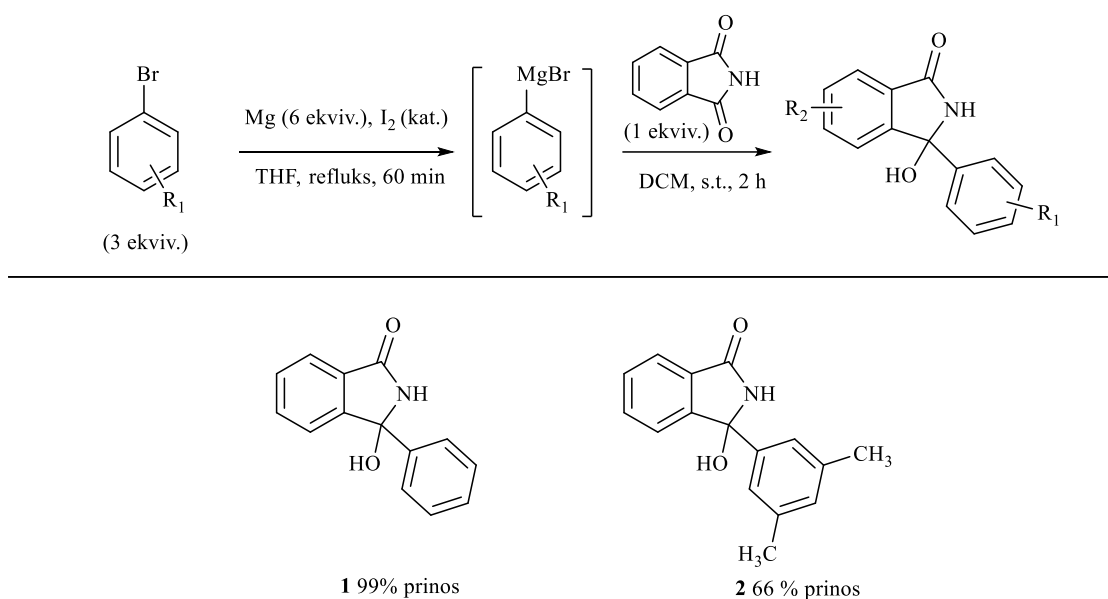
Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti [Daicel Chiralpack AD (0,46 cm I.D. ·25 cmL), 25 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm). 5:95 e.r. $t_{R1} = 6,7$ min (manjinski), $t_{R2} = 11,5$ min (većinski).

4. Rezultati i rasprava

4.1. Priprava izoindolinonskih susprata

4.1.1. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona adicijom Grignardovih reagensa

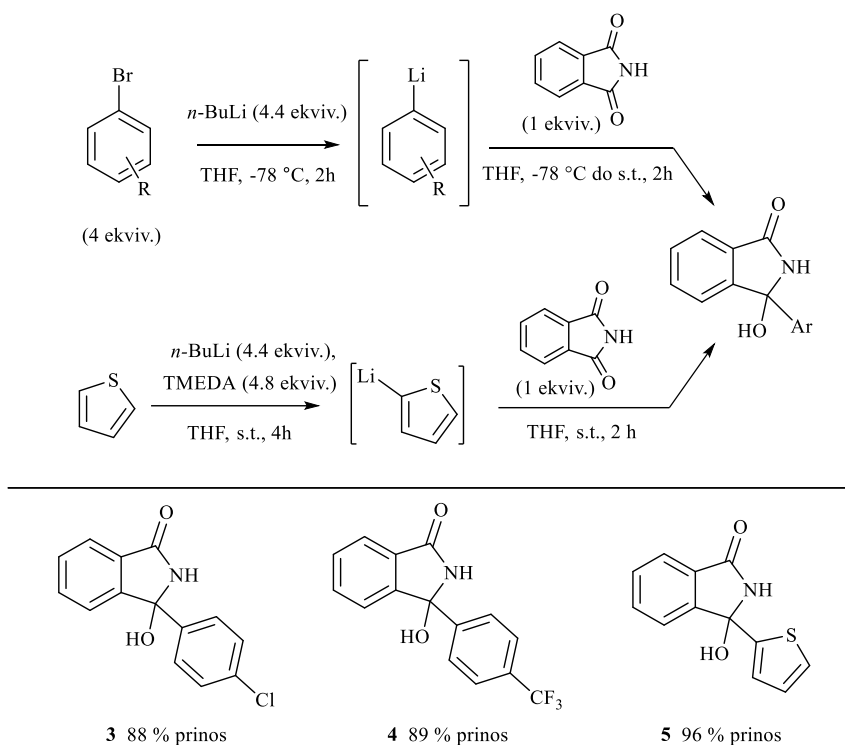
Tablica 1. Prikaz 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona dobivenih adicijom Grignardovih reagensa.



Produkti **1** i **2** pripremljeni su Grignardovom reakcijom. Za pripravu Grignardovog reagensa upotrebene su magnezijeve strugotine i kristalić joda. Kristalić joda djeluje kao katalizator na površini magnezija gdje je sloj MgO_2 tanak ili gdje su prisutni defekti u istom. Reakcija je zatim provedena u inertnoj atmosferi argona, jer je Grignardov reagens osjetljiv na vlagu ($ArMgBr + H_2O \rightarrow Mg(OH)Br$ (bazični bromid) + $Ar-H$). Nakon toga se dodaje svježe destilirani tetrahidrofuran i odgovarajući arilni bromid. Tetrahidrofuran (THF) se koristi kao otapalo jer ima relativno visoko vrelište te omogućuje provođenje reakcija pri višoj temperaturi. Osim toga, Grignardov reagens je topljiv u THF-u. Naime, $RMg-Br$ veza je većinski ionskog karaktera, dok je $C-O$ veza THF-a polarna te kisik u tom slučaju solvativira $R-Mg^+$ ion, čineći THF dobrim otapalom za Grignardove reagense. Produkti **1** i **2** dobiveni su nakon 24 h uz prinose od 99 % i 66 % (Tablica 1.). Smanjeni prinos potonjeg može se objasniti steričkim interakcijama (metilni supstituenti na poziciji 3 i 5) prilikom adicije odgovarajućeg Grignardovog reagensa na ftalimid (elektronski efekt metilnih supstituenata je zanemariv i ne utječe na prinos).

4.1.2. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoinolinona halogen-litij izmjenom i direktnom litijacijom.

Tablica 2. Prikaz 3-supstituiranih 3-hidroksiizoinolinona dobivenih halogen-litij izmjenom i direktnom litijacijom.



Za pripravu produkata **3** i **4** koristila se strategija halogen-litij izmjene. Reakcije su provedene u inertnoj atomesferi argona jer je n -butillitij vrlo osjetljiv na vlagu, burno reagira s vodom i daje LiOH i butan. Glavni razlog zašto se koristila strategija halogen-litij izmjene s n -butillitijem za pripravu produkata **3** i **4** je taj što u slučaju p -bromklorbenzena može nastati Grignardov reagens i na kloru. S druge strane, u slučaju 1-brom-4-(trifluorometil)benzena Grignardovi reagensi s CF_3 skupinama su eksplozivni.^[26] Produkt **3** i **4** dobiveni su u dobrim prinosima (88% te 89%) nakon 5 h (Tablica 2.). Strategija direktne litijacije za pripravu produkta **5** podrazumijeva upotrebu n -butillitija koji u sustavu postoji u obliku tetramera i heksamera, TMEDA se koristi kako bi se reducirao stupanj agregacije n -butillitija te se na taj način povećala njegova reaktivnost. Produkt **5** dobiven je direktnom litijacijom nakon 2 h uz odlično iskorištenje od 96% (Tablica 2.).

4.2. Sinteza racemičnih i kiralnih α -kvaternih triarilmetanamina

Potrebno je sagledati kemijsku reakciju s teorijske strane:

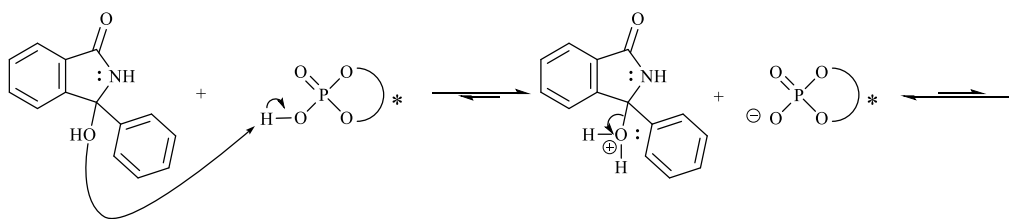
Budući da je riječ o S_N1 mehanizmu, eliminacija vode je korak koji određuje brzinu reakcije. U početku kada je koncentracija 2,6-dimetilfenola velika, dolazi do adicije fenola na ketimin. Međutim, količina vode u sustavu raste kako reakcija odmiče. S obzirom da je voda manja ona će brže reagirati. Kompeticija za mjesto na elektrofilu postaje sve veća kako reakcija teče, pa to može utjecati na prinos i vremena reakcija. U slučaju da voda napada ketimin uspostavlja se ravnoteža u tom stupnju, a u slučaju da fenol napada ketimin reakcija je ireverzibilna i daje konačan produkt. U tom kontekstu bitne su HOMO razine oba nukleofila (*Shema 7.*).

Toulen kao otapalo usmjerava nastanak ionskog para između aniona kiralnog katalizatora i prokiralnog kationa ketimina, drugim riječima nastaje supramolekulski kompleks između aniona katalizatora i kationa ketimina koji se ostvaruje vodikovim vezama/elektrostatskim interakcijama. Pri nastanku supramolekulskog kompleksa anion kiralnog katalizatora razlikuje *Re* i *Si* stranu ketimina, odnosno katalizator bolje sjeda na *Re* stranu u odnosu na *Si* stranu ili obrnuto. Posljedica spomenutog razlikovanja je razlika u energiji dijastereomernih supramolekulskih kompleksa. Pri tome, razlika u energiji dijastereomernih prijelaznih stanja je direktna posljedica razlike u energiji dijastereomernih kompleksa. Loš enantiomerni omjer dobit će se ako je energija sustava značajno iznad energije dijastereomernih prijelaznih stanja ili ako je razlika u energiji između dijastereomernih prijelaznih stanja mala. Nasuprot tome, izvrstan enantiomerni omjer dobit će se ako je razlika u energiji između dijastereomernih prijelaznih stanja velika i ako je energija sustava između energija dijastereomernih prijelaznih stanja. Naime, što je energija aktivacije jednog prijelaznog stanja niža u odnosu na drugo veća je i vrijednost konstante brzine reakcije koja vodi do tog eneantiomera u odnosu na konstantu brzine reakcije koja vodi do drugog enantiomera.

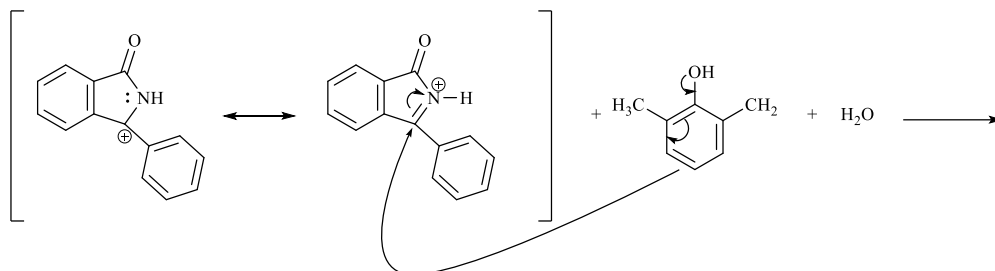
Kiralna fosforna kiselina katalizira stereoselektivnu formalnu Bettijevu reakciju stabilizacijom prijelaznog stanja u stereoselektivnom koraku, ali i protoniranjem izoindolinonskog alkohola, kako bi se aktivirala *OH* skupina i potaknula eliminacija vode.

1. Protoniranje hidroksilne skupine

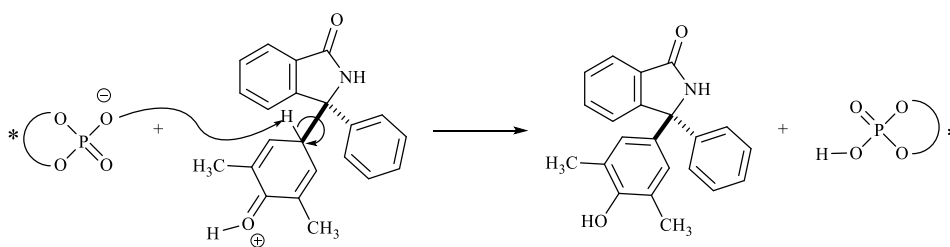
2. Ionizacija do karbokationskog intermedijera (spori stupanj)



3. Adicija fenola na aktivirani imin



4. Regeneracija katalizatora



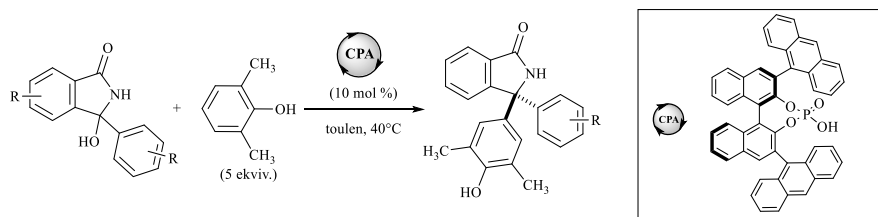
Shema 7. Mogući reakcijski mehanizam stereoselektivne formalne Bettijeve reakcije.

Tablica 3. Utjecaj supstrata na ishod formalne racemične Bettijeve reakcije.^a

Unos	Vrijeme	Produkt	No.	Prinos / %
1	24 h		6	99
2	24 h		7	69
3	24 h		8	97
4	7 d		9	28
5	7 d		10	13
6	48 h		11	99
7	24h		12	99

a) Reakcije su provedene na skali od 50 mg polaznog izoindolinonskog alkohola u toulenu (1 mL), b) Određeno pomoću HPLC analize na kiralnoj nepokretnoj fazi.

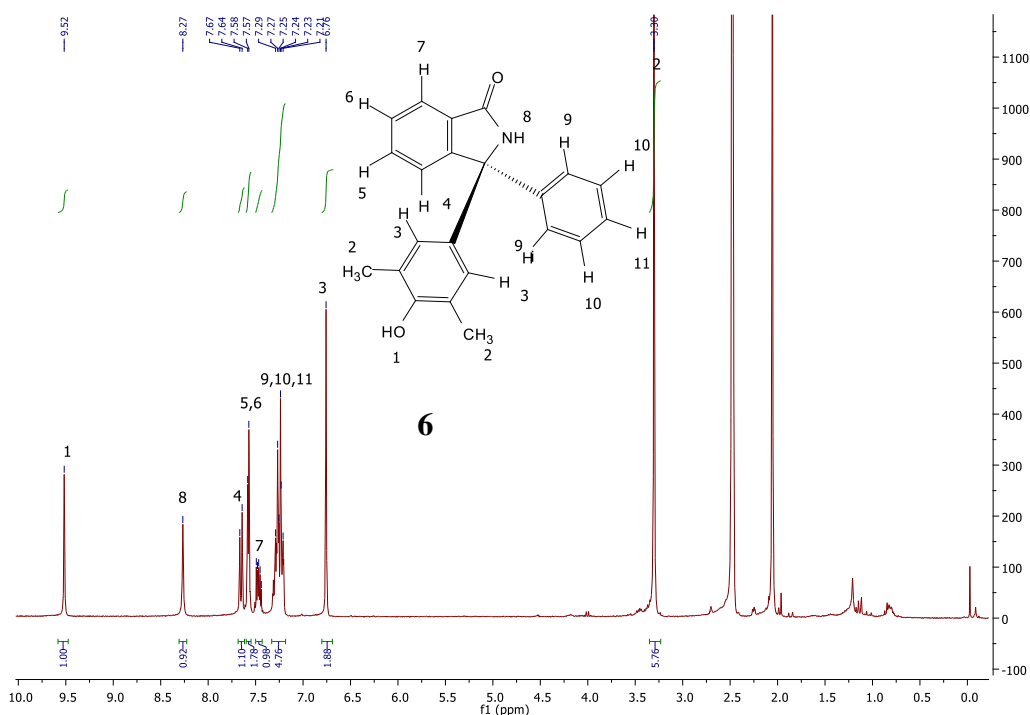
Tablica 4. Utjecaj supstrata na ishod formalne stereoselektivne Bettijeve reakcije.^a



Unos	Vrijeme	Produkt	No.	Prinos / %	e.r. ^b
1	48 h		13	97	96:4
2	7 d		14	94	89:11
3	7 d		15	35	91:9
4	7 d		16	23	66:34
5	7 d		17	11	/
6	5 d		18	33	98:2
7	3 d		19	73	95:5

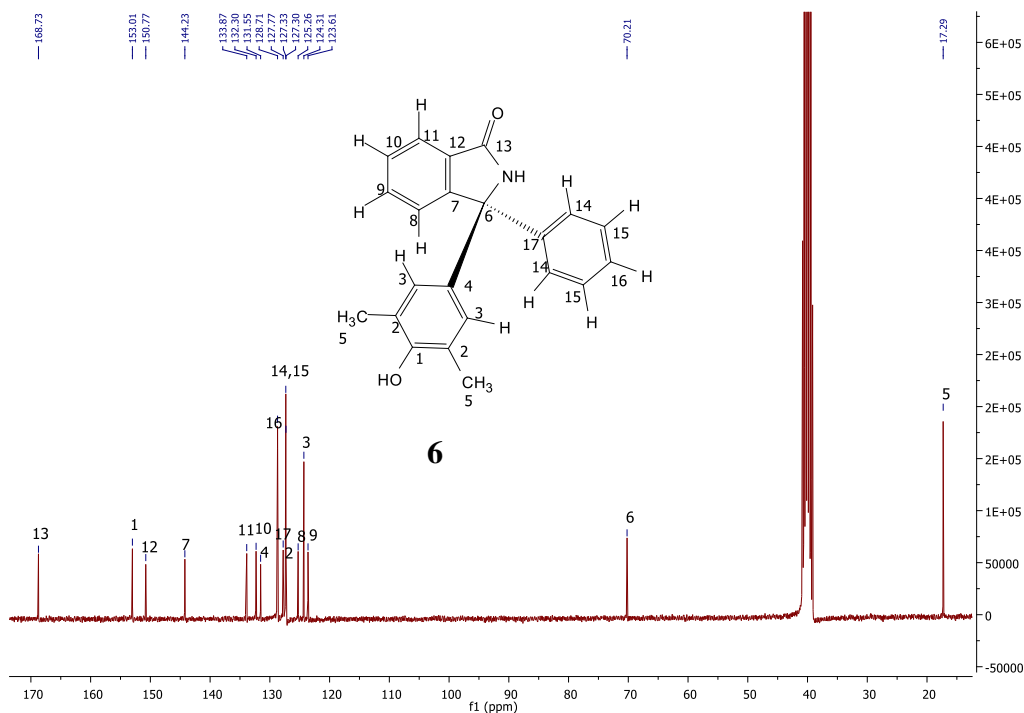
a) Reakcije su provedene na skali od 25 mg polaznog izoindolinonskog alkohola u toulenu (0,5 mL), b) Određeno pomoću HPLC analize na kiralnoj stacionarnoj fazi.

Provođenjem racemične reakcije između 2,6-dimetilfenola i izoindolinonskog alkohola **1**, produkt **6** dobiven je uz visok prinos od 99% nakon 24 h (*Tablica 3.*). Što se tiče reakcije katalizirane kiralnom fosforom kiselinom **CPA**, dotična je zaustavljena nakon 48 h uz prinos produkta **13** od 97% te u izvrsnom enantiomernom omjeru (96:4 e.r.) (*Tablica 4.*). S obzirom na izvrstan enantiomerni omjer, može se reći da vrlo povoljne interakcije katalizatora i iminijevog kationa spoja **1** stvaraju dovoljnu razliku u energiji dva diastereomerna prijelazna stanja. Razlika u prinosima se može protumačiti time da je ostatak materijala neizreagirani početni spoj.



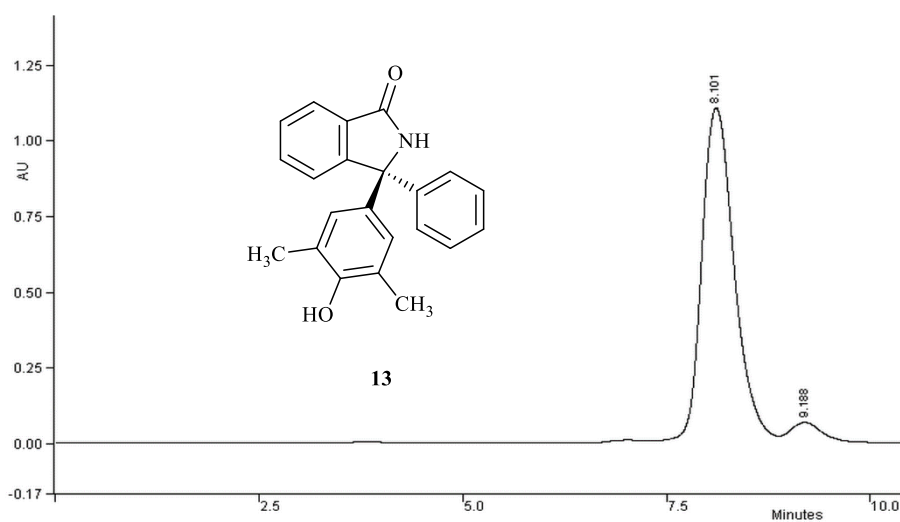
Slika 11. ¹H NMR spektar produkta **6**. (DMSO)

Na slici 11. prikazan je ¹H NMR spektar produkta **6**. Singlet na 6,76 ppm-a (2H) odgovara protonima na aromatskom prstenu fenola. Multiplet (5H) na 7,25 ppm-a je signal za protone 3-fenilnog supstituenta. Dok je signal za protone metilnih supstituenata fenola (s, 6H) jasno vidljiv na 3,3 ppm-a.



Slika 12. ^{13}C spektar produkta **6**. (DMSO)

Signali za C-atome (3,14,15 i 16) na koje su vezani H-atomi su visokog intenziteta i jasno su vidljivi u spektru. Međutim, signal za C-atom 1 je jako odsjenjen zbog induktivnog efekta kisika i činjenice da je dio aromatskog prstena. Signal za kvaterni ugljikov atom keto-skupine 13 je najodsjenjeniji (170 ppm). Kvaterni C-atom 6 na 70 ppm je toliko odsjenjen jer je vezan na tri arilna prstena i na atom dušika (induktivni efekt). Na kraju, signal za metilne C- atome 5 je jasno vidljiv na 17 ppm (Slika 12.).



Slika 13. Kromatogram kiralnog produkta **13**.

Na *Slici 13.* je prikazan HPLC kromatogram za produkt **6**. Iz omjera površina ispod pikova određen je enantiomerni omjer u iznosu 96:4. Oba su pika jasno odijeljena na baznoj liniji. Retencijska vremena ($t_{R1} = 8,1$ min (većinski), $t_{R2} = 9,2$ min (manjinski)) su određena na sredini svakog pika.

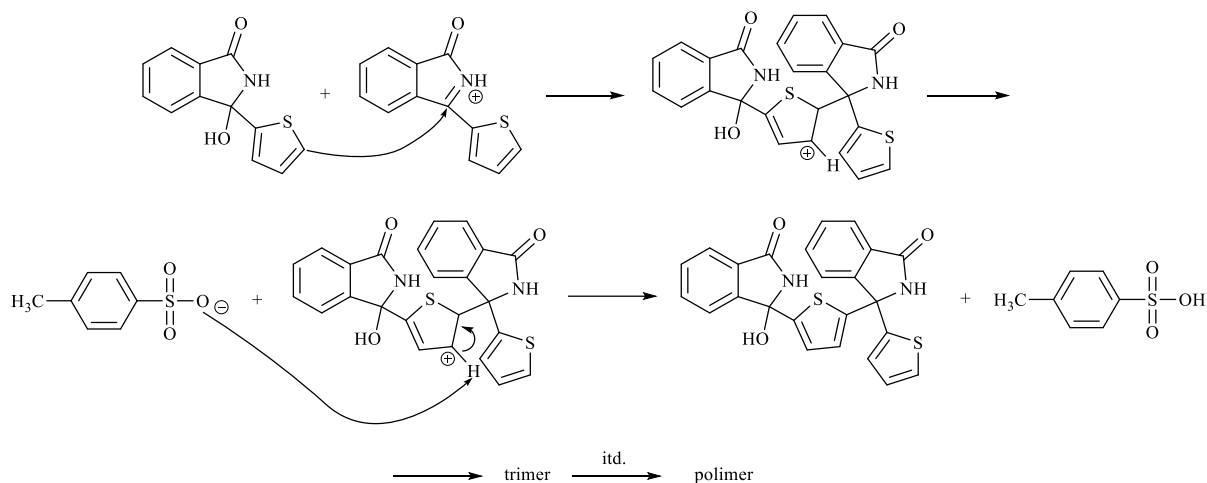
Racemična reakcija između 2,6-dimetilfenola i izoindolinonskog alkohola **2** se odvila unutar 24 h uz prinos produkta **7** od 69 % (uz neizreagirani početni izoindolinon **2**) (*Tablica 3*). S druge strane, reakcija katalizirana kiralnom fosfornom kiselinom **CPA** je zaustavljena nakon 7 dana te je produkt **14** izoliran u visokom iskorištenju od 94% te enantiomernom omjeru 89:11 (*Tablica 4*). Iz usporedbe e.r. prethodne reakcije (96:4) i e.r. ove reakcije (89:11), izgleda kako metilne skupine na položajima 3 i 5 3-fenilnog supstituenta nepovoljno utječu na razliku u energiji između dijastereomernih prijelaznih stanja. Drugim riječima nastaju dva dijastereomerna supramolekulska kompleksa koja se manje razlikuju u energiji.

Provođenjem racemične reakcije između 2,6-dimetilfenola s izoindolinonskim alkoholom **3**, produkta **8** dobiven je u gotovo kvantitativnom iskorištenju (97%) nakon 24 h (*Tablica 3*). Reakcija katalizirana kiralnom fosfornom kiselinom **CPA** je zaustavljena nakon 7 dana, te je produkt **15** izoliran u slabom iskorištenju (uz neizreagirani početni alkohol **3**) i u visokom enantiomernom omjeru (35% prinos, 91:9. e.r.) (*Tablica 4*). Povoljna interakcija katalizatora i ketimina spoja **3** uzrokuje bitne razlike u energiji dva dijastereomerna prijelazna stanja, što je dalo vrlo dobar enantiomerni omjer (91:9 e.r.).

Racemična reakcija u kojoj su sudjelovali 2,6-dimetilfenol i 3-hidroksi-3-(2-metoksifenil)-izoindolinonski alkohol zaustavljena je nakon 7 dana uz nisko iskorištenje produkta **9** od 28 % (uz neizreagirani početni izoindolinon) (*Tablica 3*). Vrijeme reakcije i nizak prinos se mogu rastumačiti steričkim efektom metoksi-skupine i činjenicom da je ostalo početnog neizreagirani izoindolinonskog alkohola. Stereoselektivna verzija te reakcije zaustavljena je nakon 7 dana te je produkt **16** izoliran u slabom iskorištenju (uz neizreagirani početni izoindolinonski alkohol) i u lošem enantiomernom omjeru (23% prinos, 66:34 e.r.) (*Tablica 4*). Očigledno interakcije između katalizatora i iminijeva kationa u prijelaznom stanju nisu dovoljno povoljne da se uspostavi značajnija razlika u energiji dva dijastereomerna prijelazna stanja a na što pak ukazuje loš enantiomerni omjer. Međutim, vjerojatno je da je i energija sustava značajno iznad energija dvaju dijastereomernih prijelaznih stanja što je također uzrok

lošem enantiomernom omjeru uz već spomenutu nedovoljnu razilku u energiji dvaju diastereomernih prijelaznih stanja.

Racemična reakcija između 2,6-dimetilfenola i izoindolinonskog alkohola **5** zaustavljena je nakon **7** dana uz vrlo nisko isokrištenje produkta **10** od 13% (uz neizreagirani početni izoindolinonski alkohol **5**) (*Tablica 3.*). Nizak prinos se može rastumačiti i adicijom izoindolinonskog alkohola **5** na iminijev intermedijer alkohola **5** ili adicijom konačnog produkta na isti intermedijer, pri čemu nastaje dimer (možda i polimer) (*Shema 9.*).



*Shema 9. Moguće objašnjenje lošeg prinosa i vremena reakcije 2,6-dimetilfenola i izoindolinonskog alkohola **10***

Odgovarajuća kiralna reakcija je zaustavljena nakon 7 dana uz prinos produkta **17** od 11 % (uz neizreagirani početni izoindolinonski alkohol **5**) (*Tablica 4.*). Objašnjenje o utjecaju nastajanja polimera na iskorištenje se može primjeniti i ovdje. Enantiomerni omjer nije bilo moguće odrediti budući da nije bilo moguće naći uvjete za razdvajanje enantiomera na HPLC.

Provođenjem racemične reakcije 2,6-dimetilfenola i izoindolinonskog alkohola **4**, produkt **11** dobiven je nakon 48 h uz visoko iskorištenje od 99% (*Tablica 3.*). Stereoselektivna verzija reakcije zaustavljena je nakon 5 dana uz prinos produkta **18** od 33% (uz neizreagirani izoindolinon **4**) te enantiomerni omjer 98:2. (*Tablica 4.*) Reakcijom je dobiven i izvrstan enantiomerni omjer (98:2 e.r.) što može biti posljedica vrlo povoljnih interakcija između katalizatora i ketimina alkohola **4** a što uzrokuje značajne razlike u energiji između dva dijastereomerna prijelazna stanja. Kako bi se ispitalo da li se zaista radi o povoljnoj interakciji katalizatora i ketimina, ili je i 2,6-dimetilfenol ključan za visoku stereoselektivnost reakcije, bilo bi potrebno ispitati reakciju različitih fenola s alkoholom **4**.

Racemična reakcija u kojoj su sudjelovali 2,6-dimetilfenol i 5,6-dikloro-3-hidroksi-3-fenilisoindolinonski alkohol se odvijala 24 h uz prinos produkta **12** od 99% (*Tablica 3.*). Analogna kiralna reakcija zaustavljena je nakon 3 dana uz prinos produkta **19** od 73% (uz neizreagirani početni izoindolinon) te uz vrlo dobar enantiomerni omjer 95:5 e.r. (*Tablica 4.*). Dobiveni enantiomerni omjer se može objasniti vrlo povoljnim interakcijama između katalizatora i iminijeva kationa što stvara značajne razlike u energiji između dvaju dijastereomernih prijelaznih stanja.

5. Zaključak

U ovom radu je prikazana stereoselektivna priprava α -kvaternih triarilmetanamina formalnom Bettijevom reakcijom – adicijom fenola na *in situ* generiran ketimin, kataliziranom kiralnom fosfornom kiselinom (**CPA**).

Izoindolinonski alkoholi (**1** i **2**) sintetizirani su Grignardovom reakcijom u prinosima od 99% i 66%. Litij-halogen izmjena korištena je u sintezi izoindolinonskih alkohola **3** i **4** u prinosima od 88%, odnosno 89%. Uvođenje tiofenskog supstituenta postignuto je strategijom direktne litijacije u visokom prinosu produkta **5** od 96%.

Pripremljeni polazni spojevi dalje su korišteni za pripravu racemičnih (**6-12**) i kiralnih (**13-19**) α -kvaternih triarilmetanamina. Kod provođenja racemičnih reakcija, kao katalizator je korištena *para*-toluensulfonska kiselina, dok je za stereoselektivne reakcije korištena kiralna fosforna kiselina BINOLne strukture **CPA**. U pravilu, racemične reakcije su se odvijale puno brže uz gotovo kvantitativna iskorištenja. Iznimka su produkti **9** i **10** koji su izolirani u niskim prinosima. U slučaju produkta **9** najvjerojatnije se radi o steričkim smetnjama, dok je u slučaju produkata **10** najvjerojatniji razlog daljnja reaktivnost produkta. Reakcije s kiralnom fosfornom kiselinom odvijale su se ili su bile zaustavljene nakon 7 dana. Najbolja enantioselektivnost postignuta je s polaznim spojem **4** (**18**, 33% prinos, 98:2 e.r.). S druge strane, produkt **13** je dao izvrsne vrijednosti enantoselektivnosti (96:4 e.r.) u visokom prinosu od 97%.

6. Literaturni izvori

- [1] J. Aleman, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**,42, 774.
- [2] R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.*,**2007**, 2575.
- [3] E. M. Lopez, R. P. Herrera and M. Christmann, *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, 27, 1138.
- [4] R. E.Gawley, J. Aubé, *Introduction, General Principles, and Glossary of Stereochemical Terms*, **2012**, Elsevier LTD.
- [5] V. Andrushko, N. Andrushko, *Principles, concepts and strategies of stereoselective synthesis*, Hoboken, New Jersey **2013**, John Wiley & Sons, Inc.
- [6] A. Sahari, University of Helsinki, **2017**, Mentor: Prof. Timo Repo.
- [7] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic chemistry*, New York, **2012**,Oxford University Press Inc.
- [8] E.Pollak and P.Talkner, *Chaos*, **2005**,15, 026116.
- [9] L.G.Wade, *Organic chemistry, eighth edition*, Boston **2013**, Pearson;Whitman College.
- [10] D. Parmar, E. Sugiono, S raja, M. Rueping, *Chem Rev.* **2014**, 114, 9047.
- [11] P. S. Bhadury and Z. Sun, *Curr. Org. Chem.*, **2014**, 18,127.
- [12] D. Kampren, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 395.
- [13] T. Akiyama, J.Itoh, K.Yokota, K.Fuchibe, *Angew. Chem.*, **2004**, 116 (12), 1592.
- [14] X.Cheng, S.Vellalath, R.Goddard, B. List , *J. Am. Chem. Soc.***2008**, 130, 15786.
- [15] J. Ahman, J. P. Wolfe, M. V. Troutman, M. Palucki and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1918.
- [16] D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat and T. Bisschops, *Angew.Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 5661.
- [17] P. J. Kukkola, N. A. Bilci, T. Ikler, P. Savage, S. S. Shetty,D. Del Grande and A. Y. Jeng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11,1737.
- [18] C. M. Spencer, D. Faulds, D. H. Peters, *Drugs* **1993**, 46, 1055–1080.

- [19] S.Sakurai, N.Ogawa, T. Suzuki, K. Kato, T. Ohashi; S.Yasuda, H. Kato, Y. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 765–777.
- [20] Z.Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, **2010**, John Wiley & Sons, Inc.
- [21] C. Cardellicchio, M. Annunziata, M. Capozzi and F. Naso, *Tetrahedron : Asymmetry* **2010**, 21,507
- [22] H. Okamoto, K. Toh, T. Mochizuki, H. Nakatsuji, A. Sakakura, M. Hatano, K. Ishihara, *Synthesis*, **2018**, 50, 4577.
- [23] Y. Okamoto, T. Ikai, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 2593.
- [24] L. R. Snyder, J. J. Kirkland and J. W. Dolan, *Introduction to modern liquid chromatography*, Hoboken, New Jersey, **2010**, John Wiley & Sons, Inc.
- [25] D. Mangelings, Y. H. Vander, *Advances in chromatography* , **2007**;46:175
- [26] D. Glavač, I. Dokli and M. Gredičak, *Curr. Org. Chem*, **2017**, 21,1335.

7. Prilozi

7.1. Popis oznaka kratica i simbola

ACDC – Asimetrične katalitičke reakcije usmjerene protuaninom

Ar – aril

BINOL – 1,1'-bi-2-naftol

CPA- engl. Chiral phosphoric acid (kiralna fosforna kiselina)

CS – engl. chiral selector (kiralni selektor)

CSP – engl. chiral stationary phase (kiralna nepokretna faza)

d – dublet u NMR spektroskopiji

DCM – diklormetan

dd – dublet dubleta u NMR spektroskopiji

dt – dublet tripleta u NMR spektroskopiji

DMSO – dimetilsulfoksid

δ – kemijski pomak (NMR)

ekviv. – ekvivalent

e.r. – engl. enantiomeric ratio (enantiomerni omjer)

g – gram

GC – engl. gas chromatography (plinska kromatografija)

h – sat

HOMO – engl. highest occupied molecular orbital (najviša okupirana molekulska orbitala)

HPLC – eng. High performance liquid chromatography (visokoučinkovita tekućinska kromatografija)

IP – 2-propanol

IR – infrared spectroscopy

IUPAC – engl. International Union of Pure and Applied Chemistry (Internacionala Unije Čiste i Primijenjene Kemije)

m – multiplet u NMR spektroskopiji ili *meta* položaj na benzenu

M – mol dm⁻³

mg – miligram

min – minuta

ml – mililitar

mmol – milimol

mol % – molarni postotci

NMR – engl. nuclear magnetic resonance (niklearna magnetska rezonancija)

NuH/Nu – nukleofil

LUMO – engl. lowest unoccupied molecular orbital (najniža nepopunjena molekulska orbitala)

o – *ortho* položaj na benzenu

ORD – engl. optical rotational detector (optički rotacijski detektor)

p – *para* položaj na benzenu

Ph – fenilna skupina

ppm – engl. parts per million (jedan dio na milijun dijelova)

q – kvartet u NMR spektroskopiji

s – singlet u NMR spektroskopiji

t – triplet u NMR spektroskopiji

THF – tetrahidrofur

TLC – engl. Thin layer chromatography (tankoslojna kromatografija)

TMEDA – tetrametiletilendiamine

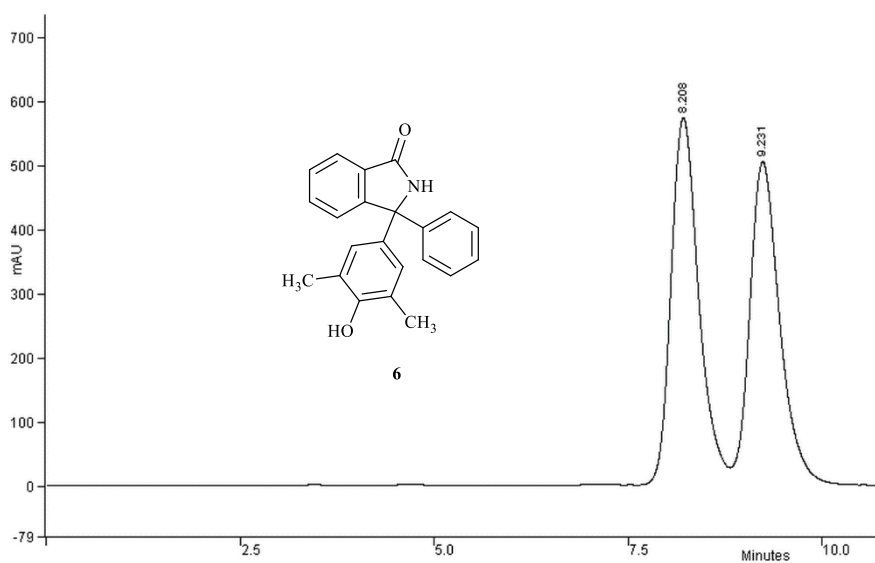
TMS – tetrametil silan

t.t – temperatura tališta

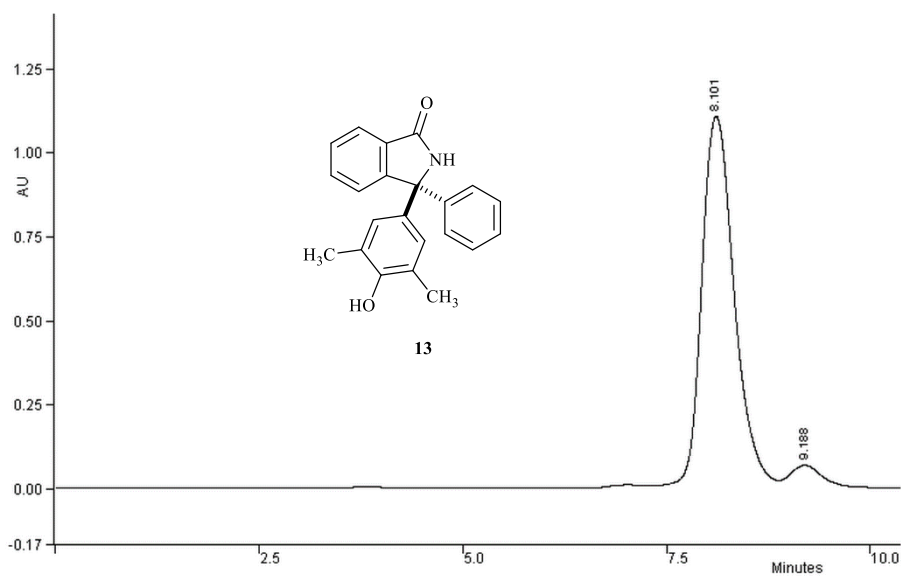
UV – engl. Ultraviolet irradiation (ultraljubičasto zračenje)

UV/Vis – engl. Ultraviolet/visible irradiation (ultraljubičasto/vidljivo zračenje)

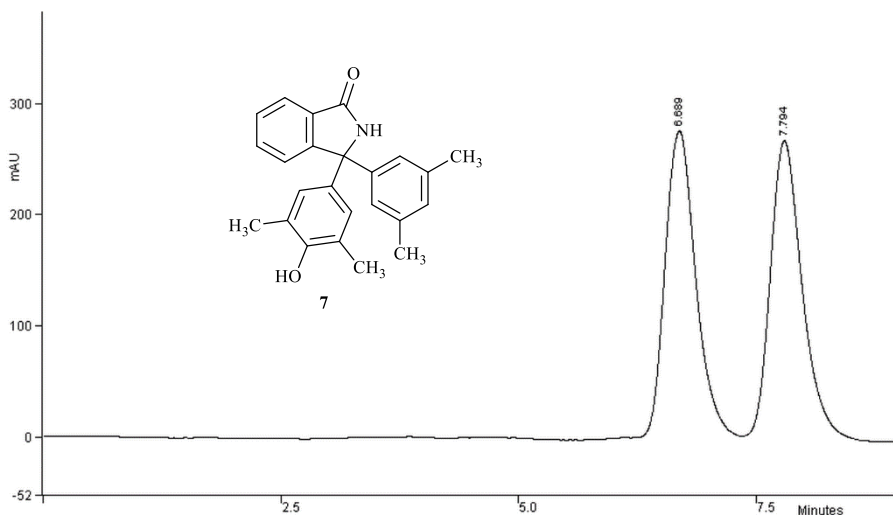
7.2. HPLC kromatogrami.



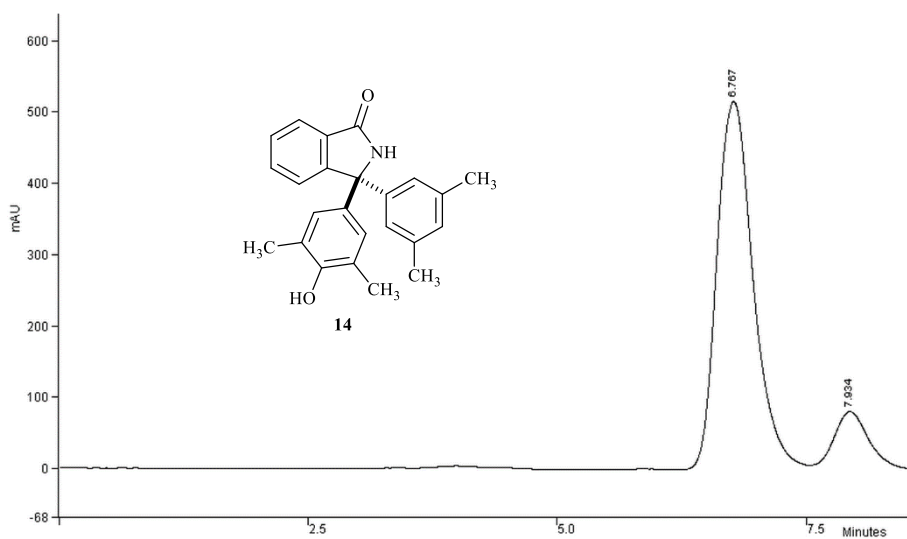
Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	8.208	22,4	133206632	52,3590
2	9,231	22,9	121203728	47,6410



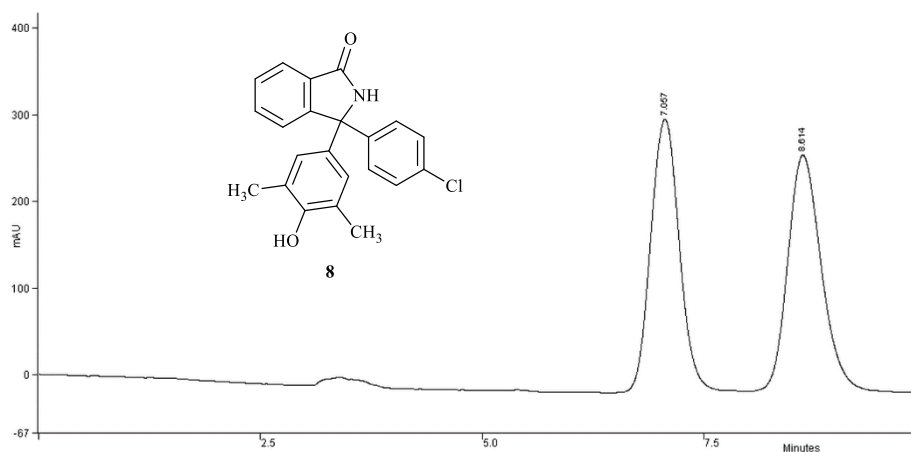
Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	8,101	24,9	293095712	96,4045
2	9,188	19,6	10928432	3,5964



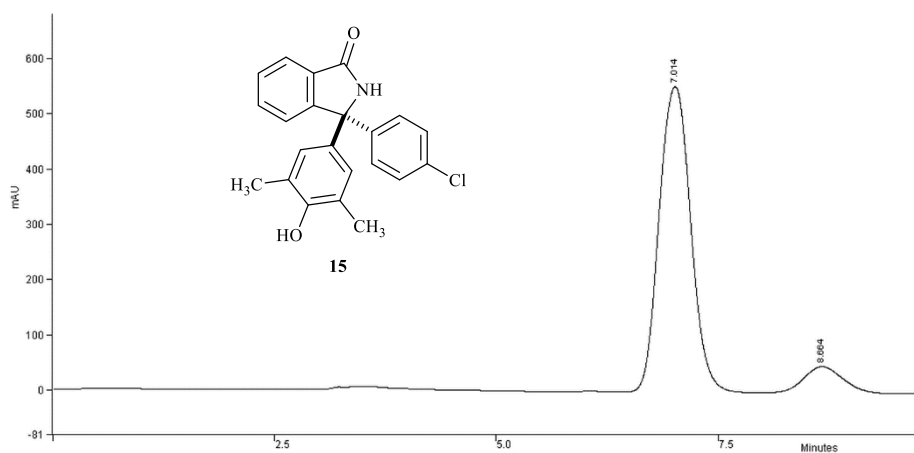
Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	6,689	20,5	61364828	49,8693
2	7,794	20,8	61686492	50,1307



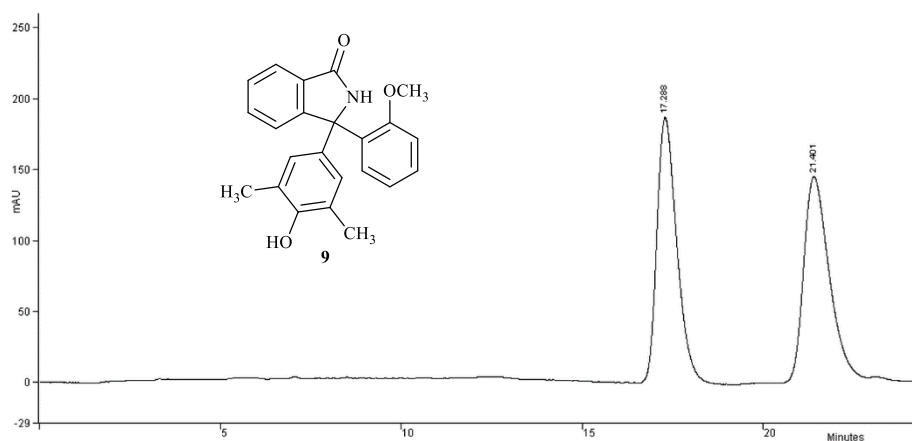
Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	6,767	23,1	128139456	88,5922
2	7,934	20,5	16500209	11,4078



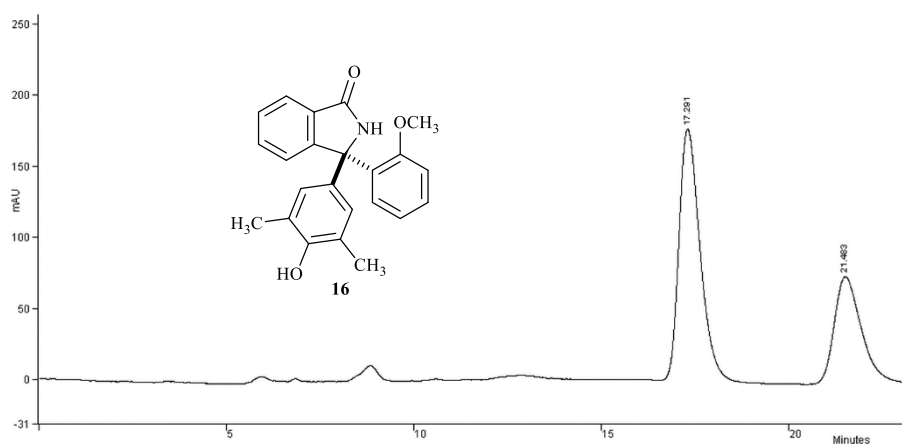
Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	7,057	20,9	68903688	49,5382
2	8,614	24,0	70188232	50,4618



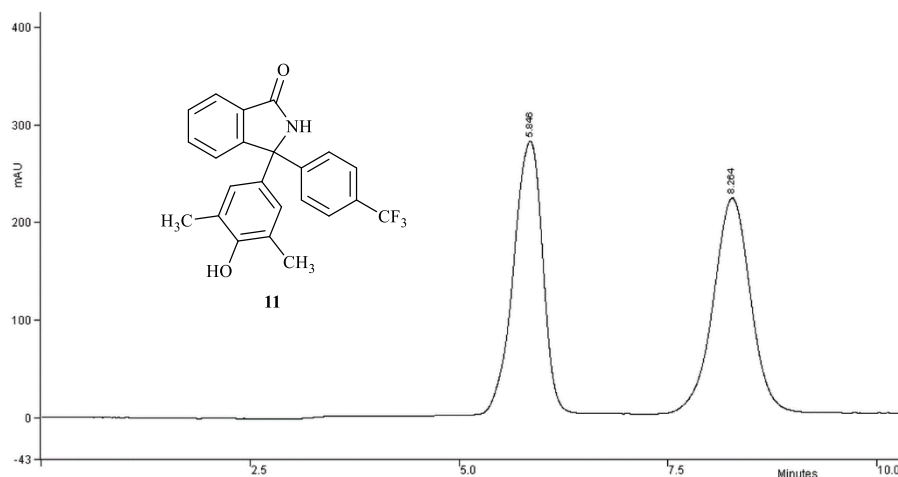
Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	7,014	23,4	135455072	90,8786
2	8,664	27,8	13595450	9,1214



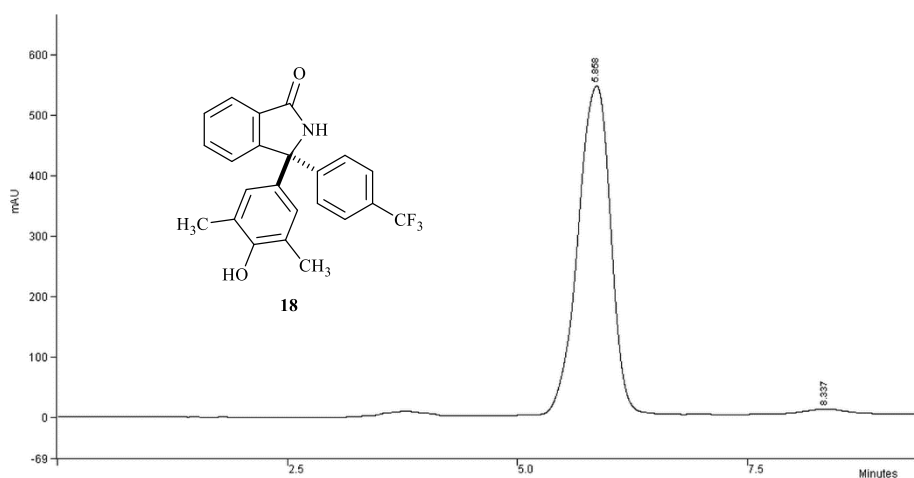
Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	17,288	35,0	71596096	50,6820
2	21,401	45,3	69669120	49,3180



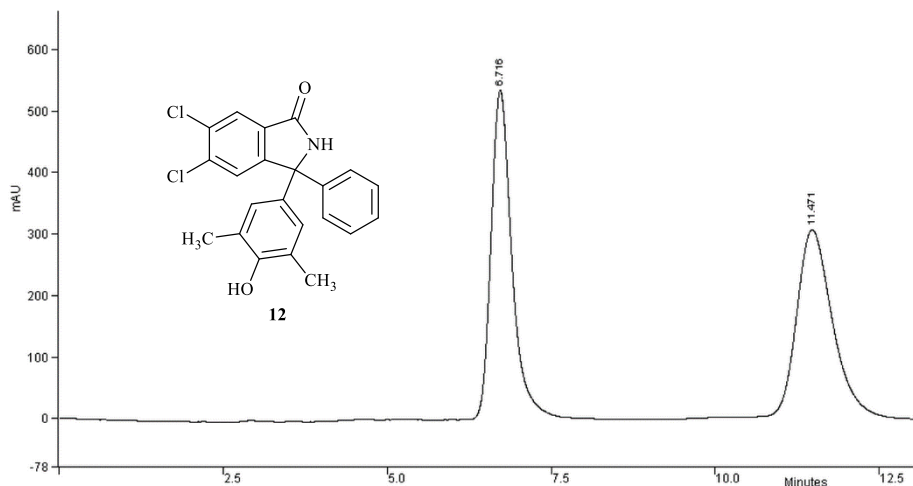
Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	17,291	35,7	68691000	68,6364
2	21,483	45,7	35962800	34,3636



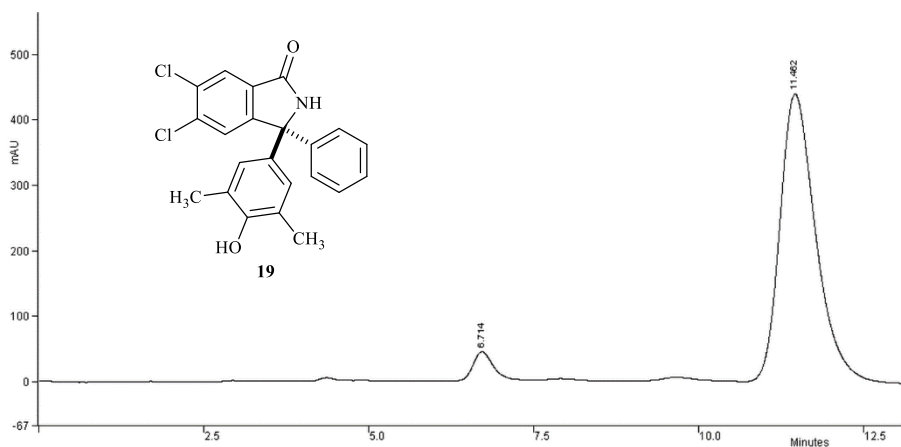
Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	5,846	22,6	68399024	49,8823
2	8,265	28,2	68721896	50,1177



Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	5,858	23,1	134500928	98,5771
2	8,337	25,8	1941393	1,4229



Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	6,716	19,4	113594888	49,7086
2	11,471	34,1	114926648	50,2914



Pik	Ret. vrijeme [min]	Širina na ½ visine [sekunde]	Površina [jedinice]	% površina
1	6,714	19,2	9058707	5,1870
2	11,462	33,9	165585248	94,8130

8. Životopis

Gabrijel Zubčić ██████████ Osnovnu školu „Rapska“ završio je 2005. godine, iste godine upisao je I. gimnaziju u Zagrebu koju je završio 2009. godine. 2015. godine upisuje studij Primijenjena kemija na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Na preddiplomskom studiju akademske godine 2017./2018. godine primao je STEM stipendiju. Preddiplomski studij završava s prosjekom od 4,43 što ga je uvrstilo među 10 % najuspješnih studenata na studiju. Stručnu praksu odradio je u lipnju i srpnju 2018. godine na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Šampar“. Akademske godine 2018./2019. godine upisuje diplomski studij Primijenjena kemija, smjer Primijenjena organska kemija. Stipendiju grada Zagreba za studente slabijeg socijalnog statusa primao je na prvoj i drugoj godini diplomskog studija. Do sad je sve ispite diplomskog studija položio s prosjekom 4,75.