

# Asimetrična priprava N,O-acetala s kvaternim stereogenim centrom katalizirana kiralnim fosfornim kiselinama

---

Bašić, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:357209>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-01**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ**

**Ines Bašić**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, listopad 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ**

Ines Bašić

**ASIMETRIČNA PRIPRAVA *N,O*-ACETALA S  
KVATERNIM STEREOGENIM CENTROM  
KATALIZIRANA KIRALNIM FOSFORNIM KISELINAMA**

**DIPLOMSKI RAD**

Voditelj rada: Prof. dr.sc Irena Škorić

**Članovi ispitnog povjerenstva:**

1. Prof. dr. sc. Irena Škorić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
2. Izv. prof. dr. sc. Danijela Ašpeger, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
3. Dr. sc. Matija Gredičak, Zavod za kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković

**Zagreb, listopad 2018.**

## ZAHVALA

Zahvaljujem se dr. sc. Matiji Gredičaku na omogućenoj izradi eksperimentalnog dijela diplomskog rada u Laboratoriju za biomimetičku kemiju. Hvala na stručnim savjetima, prenešenom znanju, doprinosu te savjetima pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se mag. appl. chem. Danijelu Glavaču na pruženoj pomoći pri izradi eksperimentalnog dijela diplomskog rada.

Zahvaljujem se svim zaposlenicima Laboratorija za Biomimetičku kemiju na lijepoj i ugodnoj radnoj atmosferi.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na nevjerojatoj podršci i razumijevanju za vrijeme izrade ovog rada, kao i tokom cijelog fakultetskog obrazovanja.

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, FKIT), akademske godine 2017/2018.



## SAŽETAK

### ASIMETRIČNA PRIPRAVA *N,O*-ACETALA S KVATERNIM STEREOGENIM CENTROM KATALIZIRANA KIRALNIM FOSFORNIM KISELINAMA

U ovom radu prikazana je asimetrična priprava *N,O*-acetalata s kvaternim stereogenim centrom katalizirana kiralnim fosfornim kiselinama. Istraživanja su pokazala da kiralni *N,O*-acetali predstavljaju važne funkcionalne skupine u prirodnim spojevima s antiproliferativnim djelovanjem te stabilizirajućim djelovanjem na mikrotubule. Isoindolinonski derivati *N,O*-acetalata poznati su inhibitori MDM2-p53 protein-protein interakcija.

Kondenzacijom ftalimida sa fenilmagnezij bromidom, 2-tienil litijem i (3,5-diklorofenil)magnezij bromidom pripremljeni su spojevi **1**, **2** i **3**. U reakciji spoja **1** i benzilnog alkohola odnosno cikloheksanola, kataliziranoj fenil fosfinskom kiselinom, pripremljeni su spojevi **5** i **6**. U reakcijama benzilnog alkohola sa različitim 3-supstituiranim-3-hidroksiisindolinonima pripremljeni su spojevi **7-12**.

Strukture priređenih spojeva potvrđene su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom, te spektrometrijom masa. Stupanj enantioselektivnosti određen je na kiralnim kolonama na HPLC-u.

Ključne riječi: asimetrična priprava, *N,O*-acetal, kvaterni centar, enantioselektivnost

## SUMMARY

### ASYMMETRIC PREPARATION OF *N,O*-ACETALS WITH QUATERNARY STEREOGENIC CENTER CATALYZED WITH CHIRAL PHOSPORIC ACID

Within this work, asymmetric preparation of *N,O*-acetals with quaternary stereogenic center catalyzed by chiral phosphoric acid is presented. According to previous research, chiral *N,O*-acetals represent important functional groups in natural compounds with antiproliferative activity and with stabilizing effect on microtubules. Isoindolinone *N,O*-acetal derivatives are well known inhibitors of MDM2-p53 protein-protein interactions.

The condensation of phthalimide with phenylmagnesium bromide, 2-thienyl lithium and (3,5-dichlorophenyl)magnesium bromide yielded compounds **1**, **2** and **3**. In a reaction catalysed by phenyl phosphinic acid, compound **1** reacted with benzyl alcohol or cyclohexanol to afford compounds **5** and **6**. In reactions of benzyl alcohol with different 3-substituted-3-hydroxyisoindolinones compounds **7-12** were prepared.

Structures of prepared compounds were confirmed by  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, as well as mass spectrometry. Enantiomeric ratio was determined by chiral HPLC.

Key words: asymmetric synthesis, *N,O*-acetal, quaternary center, degree of enantioselectivity

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD .....	1
2. OPĆI DIO.....	3
2.1. <i>N,O</i> -acetali .....	4
2.2. Biološki aktivni <i>N,O</i> -acetali .....	4
2.3. Asimetrična sinteza.....	7
2.4. Organokataliza.....	9
2.5. Kiralne Brønstedove kiseline.....	11
2.6. Dosadašnji rezultati .....	13
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	16
3.1. Opće napomene .....	17
3.2. Pregled sintetiziranih spojeva .....	18
3.3. Priprava spojeva .....	19
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	26
5. ZAKLJUČAK .....	35
6. POPIS SIMBOLA .....	38
7. LITERATURA.....	40
8. PRILOZI.....	43
9. ŽIVOTOPIS .....	51



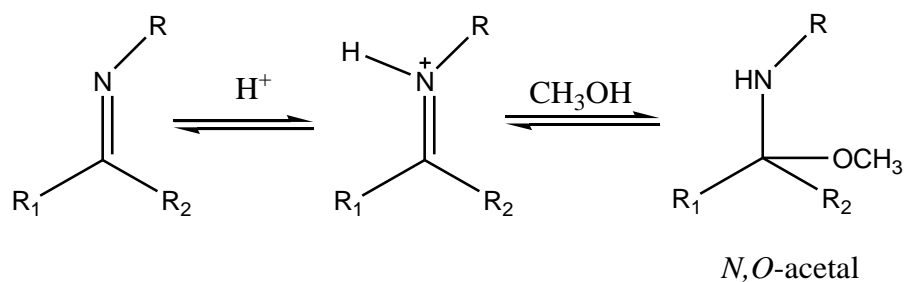
# **1. UVOD**

Katalitičke tehnologije danas zauzimaju značajnu ulogu u razvoju održive sintetske kemije. Kao novo područje asimetričnih transformacija pojavile su se organokatalitičke reakcije što podrazumijeva upotrebu jednostavnih organskih molekula kao katalizatora kemijskih reakcija. Cilj izrade ovog rada bio je razvoj metodologije za asimetričnu pripravu *N,O*-acetala koji su se pokazali kao važne funkcionalne skupine s antiproliferativnim djelovanjem, te stabilizirajućim djelovanjem na mikrotubule. Trenutne metode dobivanja *N,O*-acetala uključuju reakcije dobivanja *N,O*-acetala s tercijarnim kiralnim centrom te ograničenost u varijabilnosti funkcionalnih skupina. U ovom diplomskom radu predloženo je dobivanje *N,O*-acetala s kvaternim kiralnim centrom adicijom alkohola na *in situ* generirane *N*-acil iminijeve ione katalizirano kiralnim fosfornim kiselinama.

## **2. OPĆI DIO**

## 2.1. *N,O*-acetali

*N,O*-acetali su derivati imina, spojevi s vezanim atomom kisika i dušika na isti atom ugljika. Mehanizam nastajanja *N,O*-acetala je kiselinski katalizirana adicija alkohola na imin. Na shemi 1. prikazan je mehanizam reakcije.

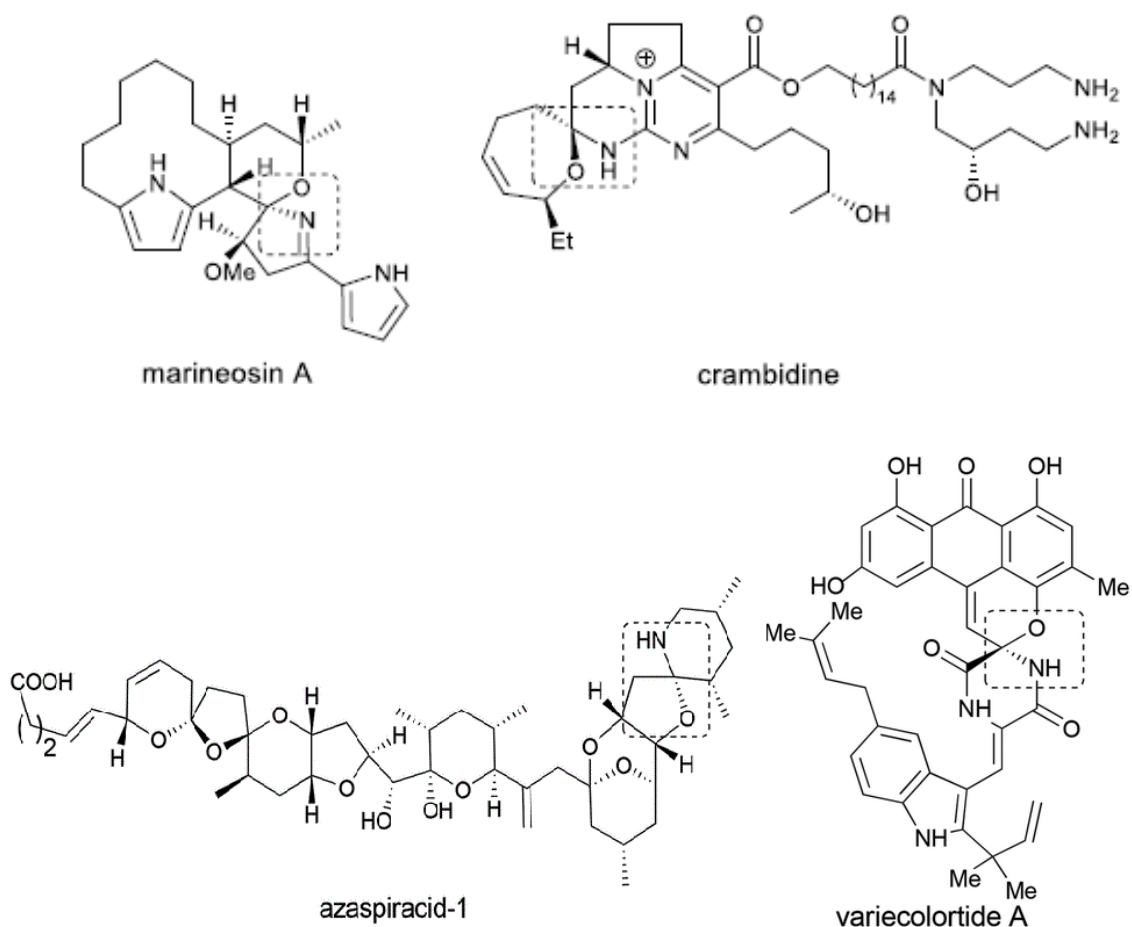


*Shema 1. Mehanizam reakcije nastajanja N,O-acetala*

Protoniranje dušika imina daje rezonancijski stabiliziran pozitivno nabijen atom ugljika. Napadom alkohola, praćeno gubitkom protona nastaje *N,O*-acetal. Upotrebom diola kao alkohola nastaju ciklički acetali.

## 2.2. Biološki aktivni *N,O*-acetali

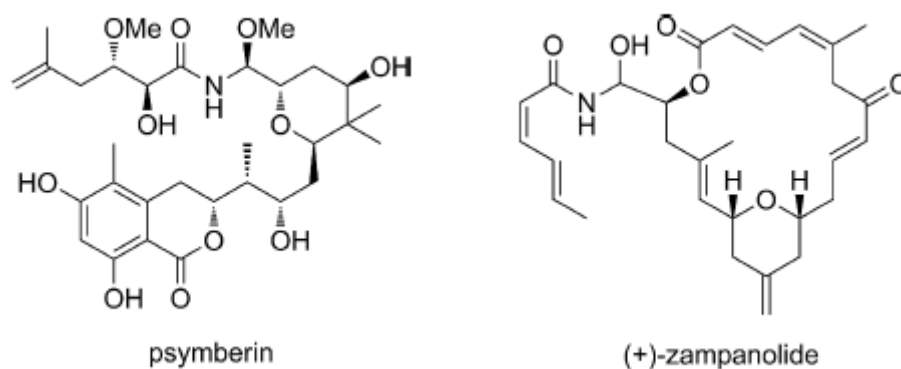
Kiralni *N,O*-acetali čine podstrukture u brojnim prirodnim produktima i biološki zanimljivim molekulama. Marineosin<sup>1</sup>, azaspiracids<sup>2</sup>, varicolorotide A<sup>3</sup> i crambidine alkaloidi<sup>4</sup> (Slika 1.) spojevi su koji se pojavljuju u prirodi, a posjeduju antitumorsku, antihipertenzivnu i anti-upalnu aktivnost.



**Slika 1. Biološki aktivni spojevi čije strukture sadrže kiralne kvaterne N,O-acetale**

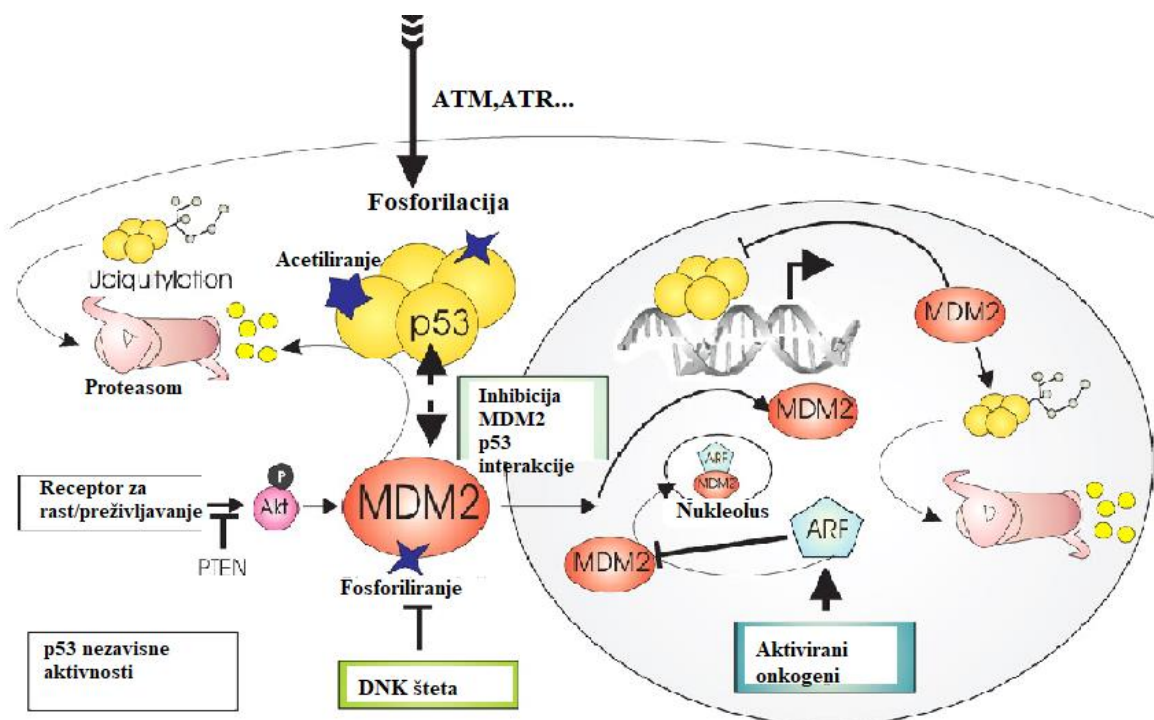
Kiralne N,O-aminske podjedinice su pronađene i u važnim farmaceutskim i prirodnim proizvodima poput zampanolida<sup>5</sup> (slika 2, desno), echinocandin B spergualina, tallysomycina, mycalamide A i ostalih komponenata porodice pederina<sup>6</sup> zajedno s važnim citoksinima poput psymberin (slika 2, lijevo), izoliranog iz morskih spužvi.

Provedene su studije ispitivanja njihovog antitumorskog djelovanja na tumorske stanice prisutne kod ljudi. Studije su ukazale na značajnu stereokemijsku važnost ovog motiva za biološku aktivnost.<sup>7</sup>



**Slika 2. Prirodni produkti koji sadrže kiralne N-acil poluamine**

3-supstituirani 3-hidroksi isoindolinon je čest motiv u različitim spojevima sa potencijalnom biološkom aktivnošću. Posljednjih godina su u povećanoj upotrebi kao supstrati u raznim asimetričnim transformacijama.<sup>8</sup> Motiv je prepoznat u prekursorima anti-ishemijskih agensa za moždani udar<sup>9</sup>, MDM2-p53 protein-protein, HIV-1 integraze<sup>10</sup> i inhibitori protein-tirozin fosfataze<sup>11</sup>, te kao i antimikrobni i antitumorski agensi. Molekule koje sadrže 3-supstituiranu isoindolinonsku jezgu su registrirani anksiolitici<sup>12</sup>, antiepileptici<sup>13</sup> i antihipertenzivni lijekovi<sup>14</sup>. Isoindolinonska struktura je pokazala veliku raznolikost za otkriće MDM2-p53 antagonista. Inhibicija MDM2-p53 interakcije (Slika 3.) ima antitumorski efekt, posebice u MDM2 povećanim tumorima.<sup>15</sup> p53 i MDM2 formiraju autoregulacijsku povratnu petlju. Razvoj i progresija raka čest su posljedični događaj inaktivacije p53 raznim mehanizmima poput inaktivacije mutacijom, onkogenim virusima, ili prekomjernom ekspresijom MDM2 gena. U otprilike 11% od svih tumora uočena je prekomjerna ekspresija gena i pronađena je i u višim razinama kod određenih tumora poput hepatocelularnog karcinoma (44%) , osteosarkoma (20%) , i sarkoma mekog tkiva (20%)<sup>16,17</sup>

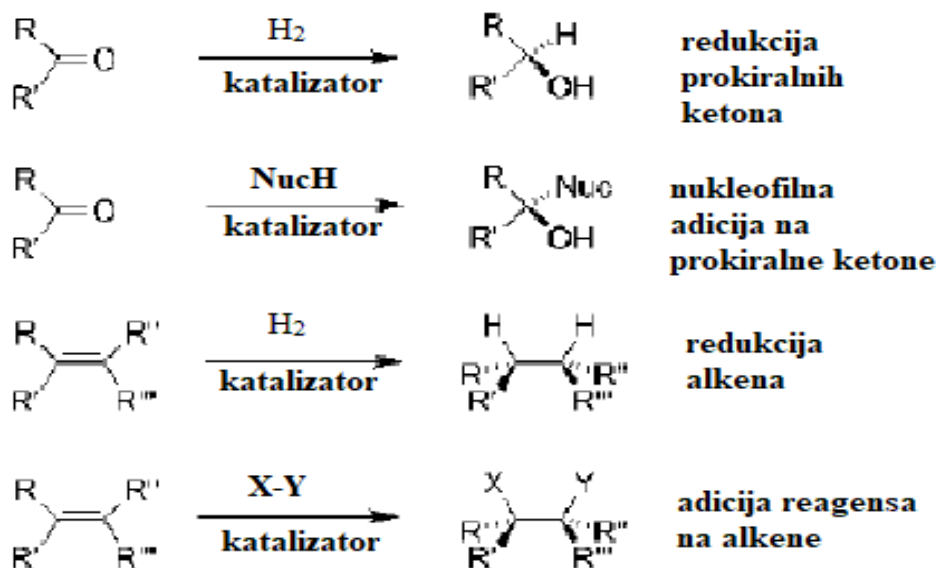


*Slika 3. Regulacija p53 pomoću MDM2*

### 2.3. Asimetrična sinteza

Asimetrična sinteza veliko je područje interesa moderne organske kemije. Važnost čistoće farmaceutskih proizvoda jedan je od glavnih zahtjeva za poboljšanje kontrole organskih reakcija. Postoji nekoliko načina za pripremu enantiomerno čistih spojeva, a svode se na separacijske ili sintetske metode. Priprava racemičnih spojeva je u većini slučajeva najjeftiniji i najpraktičniji način dobivanja enantiomerno čistog materijala. Kokristalizacijom sa enantiomerno čistim reagensima ili kromatografskim metodama s kiralnim nepokretnim fazama moguće je razdvojiti racemičnu smjesu. Enantiomeri se razdvajaju na kromatografskoj koloni zbog međusobno različitog vremena zadržavanja na nepokretnoj fazi. Iskorištenje ovih dviju metoda predstavlja najveće ograničenje njihove upotrebe. Asimetrična sinteza pruža ekonomičniji pristup za pripremu enantiomerno obogaćenih spojeva. U asimetričnoj katalizi kao posebno privlačan faktor je upotreba male količine katalizatora (najčešće manje od 1 mol% ) za kontrolu stereokemije reakcije. Kiralni katalizatori mogu se podijeliti na kiralne metalne komplekse, organokatalizatore i biokatalizatore. Upotreba katalizatora olakšava izolaciju produkta s obzirom da je pritom i manja količina neželjenih nusprodukata na kraju reakcije.

Većina reakcija koja uključuje asimetričnu katalizu bazirana je na konverziji planarnog  $sp^2$  atoma ugljika u tetraedralni  $sp^3$  atom ugljika (Shema 2). Većina organometalnih katalizatora je osjetljiva na vlagu i kisik što dovodi do poteškoća u njihovoj upotrebi i skladištenju, a također potencijalno uzrokuje onečišćenje okoliša. Sa sve većim povećanjem zahtjeva za očuvanjem okoliša potiče se korištenje ekološki prihvatljivijih metoda.<sup>18</sup>



*Shema 2: Asimetrično katalizirane reakcije koje uključuju  $sp^2$  u  $sp^3$  konverziju*

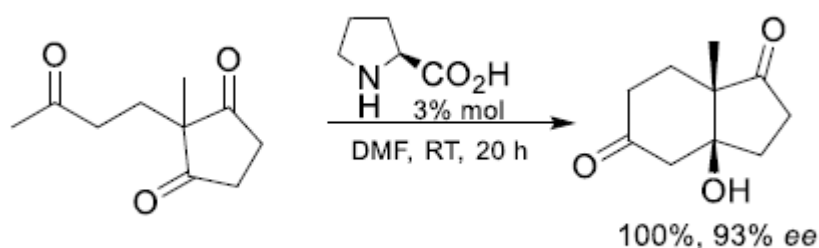
Enzimska kataliza ne uključuje probleme zagađenja okoliša jer se vrlo brzo razgrađuje, ali zahtijeva kontrolirane i ograničene eksperimentalne uvjete. U biokatalitičkim procesima prednosti biokatalizatora i enzima su vrlo visoka enantioselektivnost i regioselektivnost te transformacije u blagim reakcijskim uvjetima. Unatoč tome nestabilnost pri ekstremnim temperaturama i pH vrijednostima, specifična aktivnost i dostupnost samo za određene kemijske reakcije najveći su nedostaci biokatalizatora zbog čega se sve više istraživanja okreće organokatalizi.<sup>19</sup>



## 2.4. Organokataliza

Organokatalizom se smatra uporaba malih organskih molekula kao katalizatora u različitim organskim procesima. Od posebnog interesa su organokatalizatori pomoću kojih se može dobiti visoka enantio- i diastereoselektivnost te visoka iskorištenja na širokom spektru supstrata. U usporedbi s enzimskom i metalnom katalizom, kataliza organskim molekulama ima nekoliko prednosti poput upotrebe u širem rasponu otapala i za širi opseg supstrata za razliku od enzima. Organokatalizatori su jeftiniji, manje toksični i manje osjetljivi na oksidaciju i vlagu od većine katalizatora na bazi metala. Međutim organokataliza ima i nedostataka, a to su niska katalitička aktivnost zbog koje se količine katalizatora povećavaju na 10 mol% ili više,<sup>20</sup> teško uklanjanje iz reakcijske smjese, te vrlo mala mogućnost recikliranja katalizatora.

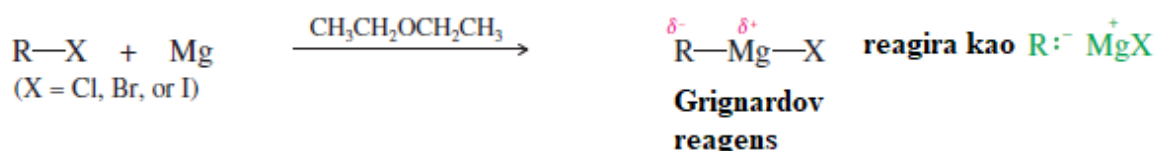
Prva enantioselektivna organokatalitička reakcija bila je opisana već na početku 20. stoljeća, dok je prva katalitička uporaba enamina kao katalizatora zabilježena 1970. godine kada su Hajos i Parrish upotrijebili *L*-prolin kao katalizator u kojoj je odgovarajući steroidni prekursor dobiven s iskorištenjem 100 % i enantioselektivnošću od 93 % ee (Shema 3.).<sup>21</sup>



*Shema 3: L-prolinom katalizirana reakcija*

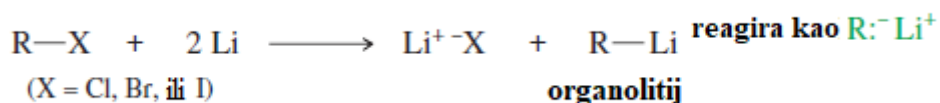
Ovaj diplomski rad uključuje razvoj metodologije za asimetričnu pripremu *N,O*-acetala s kvaternim kiralnim centrom u jednom sintetskom koraku adicijom alkohola na *N*-acil iminijevе ione. Predlaže se korištenje tercijarnih alkohola kao stabilnih prekursora *N*-acil iminijevih iona, koji će uslijed katalitičkog procesa generirati reaktivnu speciju. Početne alkohole pripremit ćemo iz odgovarajućih ftalimidnih derivata adicijom organometalnih spojeva. Najvažniji organometalni spojevi su organolitijevi i organomagnezijevi halidi. Organometalni spojevi su iznimno reaktivni u prisutnosti vode i kisika, i moraju se koristiti pod atmosferom dušika ili argona.

Grignardova reakcija je kemijska reakcija u kojoj se alkil, vinil ili aril-magnezijevi halidi (Grignardov reagens) adiraju na karbonilnu skupinu aldehida ili ketona. Grignardovi reagensi i organolitijevi reagensi snažni su nukleofili koji mogu formirati nove ugljik-ugljik veze. Pripremaju se reakcijom magnezijevih strugotina sa alkil ili aril halidima u otopinama etera kako bi se dobili magnezijevi halidi (Shema 4). Mogu biti korišteni alkil/aril jodidi, bromidi i kloridi. Otapala koja se koriste su eteri poput dietil etera ili tetrahidrofurana, a mogu se koristiti i dieter dioksan i dimetoksietan. Organometalni reagensi se ponašaju kao nukleofili prema elektrofilnoj karbonilnoj grupi.



*Shema 4: Priprema Grignardovih reagensa*

Mehanizam reakcije uključuje ubacivanje magnezija u ugljik-halogen vezu. Također dolazi do promjene oksidacijskog stanja magnezija iz Mg (0) u Mg (II). Organolitijevi spojevi pripremaju se na sličan način kao Grignardovi reagensi reakcijom oksidativne supstitucije litija halogena iz alkilnog/arilnog halida. Svaka reakcija zahtijeva dva atoma litija i generira jedan ekvivalent litij halidne soli (Shema 5).



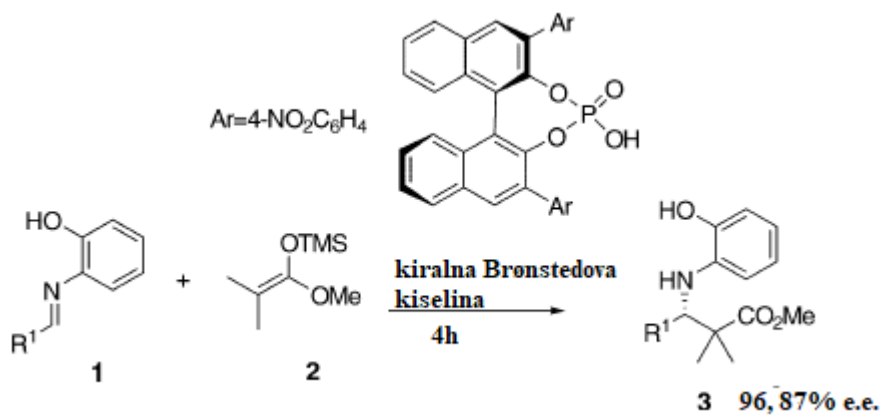
*Shema 5: Priprema organolitija*

Neki od najvažnijih komercijalno dostupnih Grignardovih i organolitijevih reagensa su : metil litij, n-butillitij, sec-butillitij, tert-butilitij, fenil litij, metilmagnezijev klorid,-bromid i -jodid, etilmagnezijev bromid,etc.<sup>22</sup> Proces generiranja N-acil iminijevih iona iz terciarnih alkohola odvija se u kiselim uvjetima upotrebom kiralnih Brønstedovih kiselina kao katalizatora.

Sposobnost kiralnih fosforinih kiselina za stvaranje vodikovih veza omogućuje veznu točku katalizatora s alkoholom, dok kiralna informacija u katalizatoru usmjerava asimetričnu adiciju alkohola.

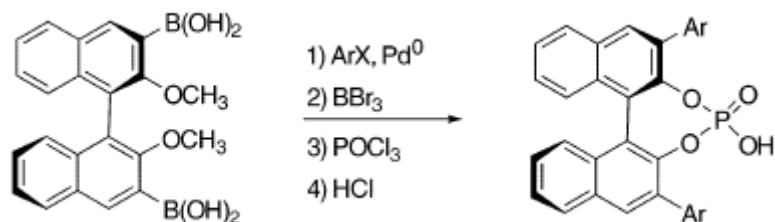
## 2.5. Kiralne Brønstedove kiseline

Asimetrična oganokataliza doživjela je brz razvoj od 2000. godine.<sup>23</sup> Aktivacija supstrata kiralnim katalizatorom smatra se jednom od najboljih strategija asimetrične sinteze. Brønstedove kiseline pokazale su se visoko efektivnim i raznolikim katalizatorima za sve veći broj sintetskih transformacija. Protoniranjem snižavaju LUMO elektrofila te na taj način aktiviraju supstrat za reakciju s nukleofilima. Značajan broj kiralnih fosforinih kiselina se pokazao odličnim kiralnim katalizatorima za asimetričnu aktivaciju imina. Akiyama je 2004. godine objavio rad o Mannichovoj enantioselektivnoj reakciji silil enolata sa aldimin kataliziranom kiralnom Brønstedovom kiselinom (Shema 6). Reakcija je provedena na nizu supstrata te su dobiveni produkti visokih prinosa i velike enantioselektivnosti.<sup>24</sup>



Shema 6: Mannichova reakcija aldimina 1 i silil enolata 2 i nastali  $\beta$ -aminoester

Za potrebe te reakcije pripremili su kiralne fosforne kiseline Suzukijevom reakcijom na bis-boroničnoj kiselini, nakon čega su slijedile demetilacija te fosforilacija (Shema 7).

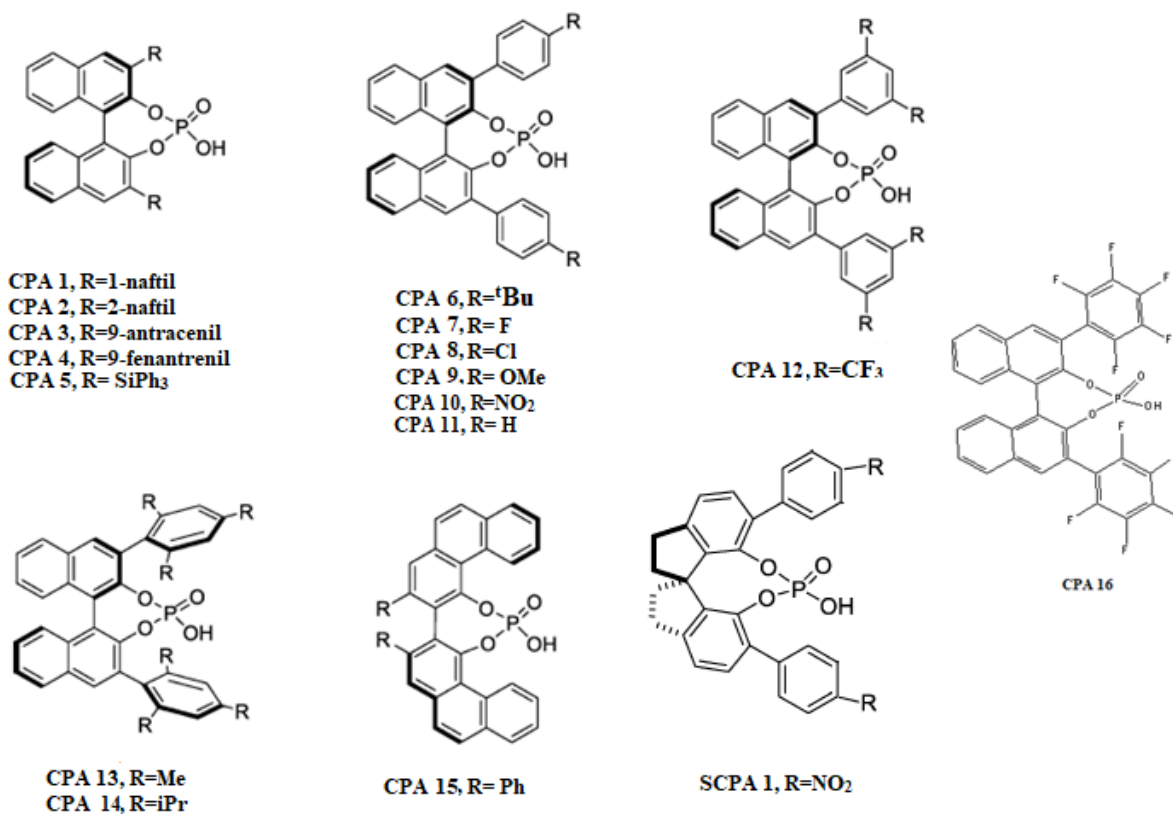


*Shema 7: Priprema kiralnih fosfornih kiselina*

Goodman je kasnije pokazao da katalizator ima bifunkcionalnu ulogu što znači da aktivira i elektrofil i nukleofil.<sup>25</sup> Kiralne fosforne kiseline su postale veoma popularne u organskoj kemiji, te su prepoznate kao široko upotrebljavani katalizatori za brojne transformacije. BINOL izvedene fosforne kiseline pokazale su se jednima od najistaknutijih katalizatora zbog svoje svestranosti i mogućnosti da kataliziraju mnoštvo asimetričnih transformacija u jednostavnim i blagim reakcijskim uvjetima.<sup>26</sup>

U ovom radu kao katalizatori korištene su kiralne fosforne kiseline prikazane na *slici 4*. Supstituenti na 3,3' poziciji BINOL-a ključni su za selektivnost, a različite grupe su optimirane za različite primjene. Generalno, sterički zahtjevni supstituenti nužni su za visoku enantioselektivnost. Ali, ako su supstituenti preveliki to može u potpunosti zaustaviti reakciju, ili u nekim slučajevima obrnuti stereoindukciju. Stoga je potreban racionalan odabir katalizatora kako bi se postigla željena selektivnost. Unatoč brojnim kompjuterskim i eksperimentalnim istraživanjima trenutni trendovi selektivnosti nisu u potpunosti razjašnjeni zbog čega je strateški odabir katalizatora često vremenski zahtjevan.<sup>27</sup> Prikazane kiralne kiseline **CPA 1-4**, te **CPA 11** posjeduju velike steričke skupine na poziciji 3,3', što je vrlo povoljno za enantioselektivnost, te su također i široko upotrebljavane. Kiseline **CPA 6-10** imaju supstituent na poziciji 4 benzenskog prstena. Kiselina **CPA 5** ima silikonske grupe na 3,3' poziciji. Kiseline **CPA 13** i **14** u svojoj strukturi imaju trisupstituirani benzenski prsten čime je sterički efekt značajno povećan. Kiralna kiselina **CPA 14** najviše je korištena kao katalizator u literaturi dok je kiselina **CPA 12** najmanje korištena od svih navedenih.

Kao posebni katalizator našla se kiselina pod oznakom **CPA 15** koja je izvedena iz zatvorenih biarilnih diola, u upotrebi kada BINOL-ni derivati Brønstedovih kiselina ne pokažu očekivan učinak. Upotrijebili smo i SPINOL pod oznakom **SCPA 1**.<sup>28</sup>



*Slika 4: Prikaz struktura kiralnih fosfornih kiselina korištenih kao katalizator kroz istraživanje*

## 2.6. Dosadašnji rezultati

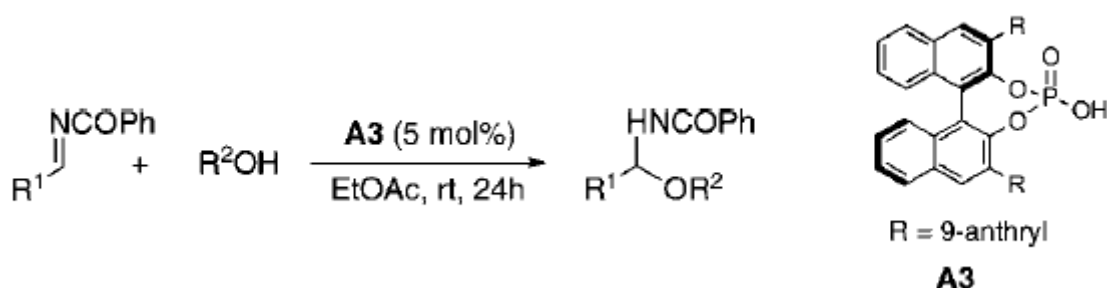
3-supstituirani 3-hidroksiisoidolinoni se pripremaju reakcijom ftalimida sa odgovarajućim organometalnim reagensima.<sup>29,30,31,32</sup> Osim Grignardovih i organolitijevih reagensa razvijene su i niklom katalizirane reakcije adicije dietilcinka na ftalimid.<sup>33,34,35</sup> S obzirom na dostupnost početnog materijala i stabilnost funkcionalnih skupina, većina ovih reakcija koristi veoma reaktivne i komercijalno dostupne nukleofile, poput organometalnih reagensa izvedenih iz alkil halida i elektron bogatih fenilnih prstenova.

Alkoholi isoindolinona su uspješno uvedeni u brojnim organokatalitičkim i metalokataliziranim<sup>36,37</sup> asimetričnim reakcijama generirajući isoindolinonske jezgre od prirodnih spojeva.<sup>38</sup>

Literaturni protokoli opisuju sintezu isoindolinonskih alkohola koristeći samo elektron bogate arile, što značajno umanjuje opseg supstrata. Provedene su studije o uvjetima za pripravu širokog raspona isoindolinonskih alkohola koji sadrže nesupstituiran dušikov atom, uključivanjem raznih organometalnih reagensa. Elektronom bogate fenilne skupine mogu biti izvedene pomoću Grignardovih reakcija, dok elektronom siromašni aromatski prstenovi zahtijevaju halogen-litij strategiju razmjene za veća iskorištenja.<sup>39</sup>

Većina reakcija katalizirana fosfornom kiselinom do 2008. je uključivala imine ili elektrofilne iminijeve ione, iako bilo je i primjera koji su uključivali karbonilne spojeve, aziridine ili nitrone kao elektrofile. U 2008. Antilla i suradnici opisali su prvi primjer kiralne fosfornom kiselinom katalizirane asimetrične adicije alkohola na *N*(acil) iminijeve ione i nastanak kiralnih *N,O*-acetala (Shema 8).<sup>40</sup>

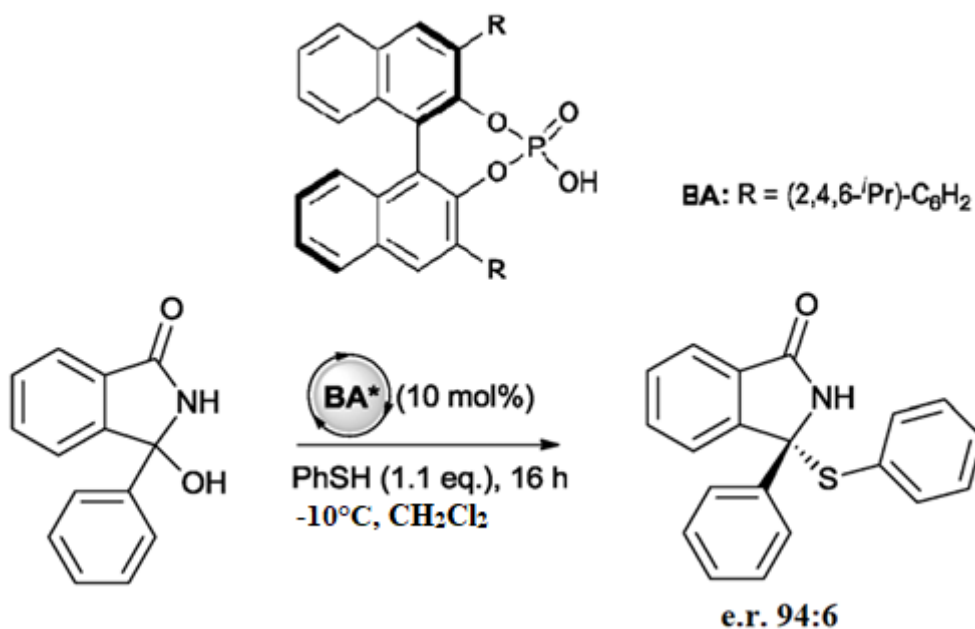
Trenutne metode dobivanja kiralnih *N,O*-acetala uključuju metalo- i organokatalizirane reakcije, no ograničenja postojećih protokola su dobivanje *N,O*-acetala s tercijskim kiralnim centrom, te ograničena mogućnost varijabilnosti funkcionalnih skupina.



**Shema 8. Opći prikaz reakcije i prikaz strukture katalizatora A3**

Enantioselektivno Friedel-Craftsovo alkiliranje indola sa nitroalkenima jedna je od najvažnijih reakcija koje formiraju novu ugljik-ugljik vezu za pripravu biološki aktivnih spojeva. U svom radu su dodatkom aktiviranih molekularnih sita u prahu značajno poboljšali kemijski prinos i enantioselektivnost.<sup>41</sup> List i suradnici su zabilježili enantioselektivnu sintezu cikličkih *N,O*-acetala sa fosfornim triflamidom kao katalizatorom.<sup>42</sup>

U prethodnom istraživanju u ovom laboratoriju predstavljena je enantioselektivna kiralna fosfornom kiselinom katalizirana adicija tiola na *N*-acil ketimine generirane *in situ* iz 3-hidroksiisoinolinona. (Shema 9).<sup>43</sup>



*Shema 9. Enantioselektivna sinteza N(acil),S-acetala*

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**



### 3.1. Opće napomene

Sve upotrebljene kemikalije i otapala bila su analitičke čistoće. Polazni spoj ftalimid je komercijalno dostupan.

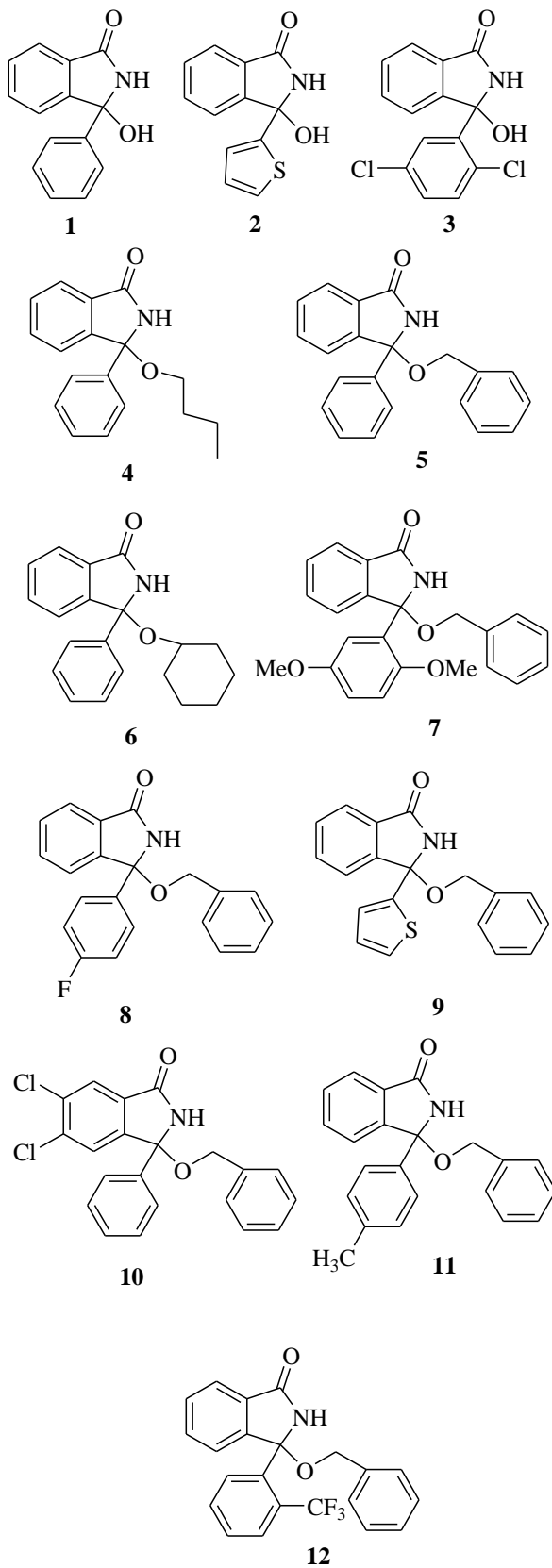
Struktura sintetiziranih spojeva potvrđena je  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom. NMR spektri snimljeni su na Bruker spektrofotometru pri frekvencijama 600 MHz ( $^1\text{H}$ ), 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) i 150,9 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). NMR spektri spojeva snimljeni su u otapalu DMSO- $d_6$  i  $\text{CDCl}_3$  pri sobnoj temperaturi. Kemijski pomaci izraženi su prema tetremetilsilanu (TMS) kao unutarnjem standardu i izraženi su u ppm (*parts per million*). Produkti su analizirani na temelju jednodimenzionalnih  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektra.

Maseni spektri snimljeni su na Agilent Technologies 1200 HPLC sustavu s DAD detektorom vezanog s tandemskim spektrometrom mase. Korištena je ionizacija elektroraspršenjem, a spektri su snimani u ESI+ modu.

Tankoslojnom kromatografijom praćen je tijek reakcija. Kao nepokretna faza korištene su pločice 60 GF<sub>254</sub> prevučene tankim slojem silikagela Merck, a kao eluens korištena je smjesa različitih otapala u različitim omjernim volumenima. Za detekciju komponenata korištena je UV svjetlost valne duljine 254 nm.

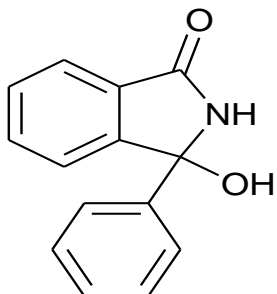
Za izolaciju i pročišćavanje produkata kromatografija je provedena na staklenim kolonama punjenim silikagelom (Merck) 0,040-0,063 mm pod utjecajem gravitacije, a kao eluens korištena je smjesa različitih otapala u različitim omjernim volumenima. Kiralne fosforne kiseline korištene u ovom radu pripremljene su prema poznatim postupcima ili kupljene, a dobiveni podaci odgovaraju podacima koji su u ovom radu navedeni. Kiralne kolone korištene za odvajanje enantiomera na HPLC bile su Daicel Chiralpack AD, dimenzije 250 x 2.1 mm, protok 1 mL/min, eluens heksan-isopropanol 9:1.

### 3.2. Pregled sintetiziranih spojeva



### 3.3. Priprava spojeva

#### 3.3.1. 3-fenil-3-hidroksiisindolin-1-on



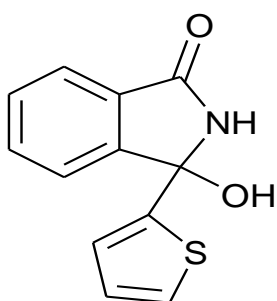
Strugotine magnezija (1.98 g, 0.082 mol) suspendirane su u suhom THF-u (40 mL) u atmosferi argona, te aktivirane kristalićem joda. Dodan je brombenzen (4.29 mL, 0.041 mol) i reakcijska smjesa je miješana 3h u refluxu. Ftalimid (2 g, 0.014 mol) je otopljen u diklorometanu (40 mL) u atmosferi argona pri 0°C. Otopina Grignardovog reagensa je ohlađena na sobnu temperaturu i polako dodana u suspenziju ftalimida. Reakcijska smjesa miješala se preko noći pri sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida, te je produkt ekstrahiran etil acetatom. Organski sloj ispran je zasićenom otopinom natrij klorida, osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata, te uparen. Čist produkt dobiven je brzom kromatografijom na stupcu silikagela u smjesi otapala diklormetan-metanol 40:1 kao bijela krutina. Iskorištenje: 2.6 g (83%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9.24 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 4H), 7.38 – 7.28 (m, 4H), 6.89 (s, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.9, 150.0, 139.9, 133.2, 129.5, 129.4, 128.6, 128.6, 125.5, 123.6, 122.9, 88.2.

ESI-MS: 248 [M+Na<sup>+</sup>]

#### 3.3.2. 3-hidroksi-3-(tiofen-2-il)isindolin-1-on



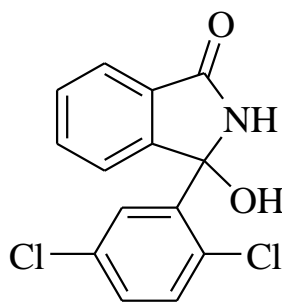
Ftalimid (1 g, 6.8 mmol) je suspendiran u suhom tetrahidrofuranu (15 mL) pri -78°C te je polako dodan 2-tienil litij (1M otopina u heksanu) (10.2 mL, 10.2 mmol). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida, te je vodeni sloj ekstrahiran etil acetatom. Organski sloj ispran je sa zasićenom otopinom natrij klorida, osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata, te uparen. Čist produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala diklormetan-metanol 40:1 kao bijela krutina. Iskorištenje: 0.8 g (48 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 – 7.49 (m, 3H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.25 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 5.0, 3.6$  Hz, 1H), 5.09 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.4, 149.1, 144.2, 138.7, 135.4, 134.3, 133.2, 129.7, 129.0, 127.1, 124.8, 86.8.

ESI-MS: 254 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

### 3.3.3. 3-(3,5-diklorofenil)-3-hidroksiisoidolin-1-on



Strugotine magnezija (0.50 g, 0.021 mol) suspendirane su u suhom tetrahidrofuranu (20 mL) u atmosferi argona, te aktivirane kristalićem joda. Dodan je 1-bromo-3,5-diklorobenzen (4.62 g, 0.041 mol) i reakcijska smjesa miješana je 3h u refluxu. Ftalimid (1 g, 6.80 mmol) je otopljen u diklorometanu (20 mL) u atmosferi argona pri  $0^\circ\text{C}$ .

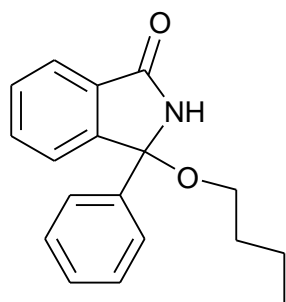
Otopina Grignardovog reagensa je ohlađena na sobnu temperaturu i polako dodana u suspenziju ftalimida. Reakcijska smjesa miješala se preko noći pri sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida, te je produkt ekstrahiran etil acetatom. Organski sloj ispran je zasićenom otopinom natrij klorida, osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata, te uparen. Čist produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u smjesi otapala diklorometan-metanol 40:1 kao bijela krutina. Iskorištenje: 1.7 g (86 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9.35 (s, 1H), 7.67 (dd,  $J = 6.4, 1.0$  Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.25 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  168.7, 134.6, 133.3, 130.0, 128.1, 124.9, 123.3, 86.9, 40.7, 40.3, 40.0, 39.7, 39.4, 39.1

ESI-MS: 216 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

### 3.3.4. 3-butoksi-3-fenilisoindolin-1-on



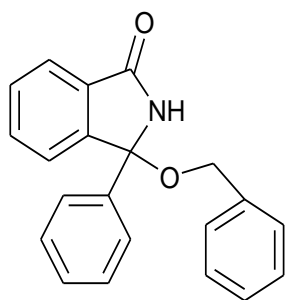
3-fenil-3-hidroksiisoindolin-1-on (50 mg, 0.222 mmol) i fenil fosfinska kiselina (6.3 mg, 0.044 mmol) su suspendirani u toluenu (5 mL) pri 50°C. Dodan je *n*-butanol (0.03 mL, 0.333 mmol) te je reakcijska smjesa miješana pri istoj temperaturi 24h. Čist produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala petrol eter-etil acetat 2:1 kao bijela krutina. Iskorištenje: 30 mg (48 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 1.55 – 1.27 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

ESI-MS: 304 [M+Na<sup>+</sup>]

Daicel Chiralpack AD, 10% IPA u heksanu, 1mL/min, R<sub>t1</sub> = 9.3 min, R<sub>t2</sub> = 11.6 min

### 3.3.5. 3-(benziloksi)-3-fenilisoindolin-1-on



3-fenil-3-hidroksiisoindolin-1-on (50 mg, 0.222 mmol) i fenil fosfinska kiselina (6.3 mg, 0.044 mmol) su suspendirani u toluenu (5 mL) pri 50°C. Dodan je benzilni alkohol (0.035 mL, 0.333 mmol) te je reakcijska smjesa miješana pri istoj temperaturi 24h. Čist produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala diklormetan-metanol 40:1 kao bijela krutina. Iskorištenje: 58 mg (83 %).

Aimetrična verzija reakcije provedena je uz CPA3 ( 3.1 mg, 0.004 mmol) u kloroformu pri -50°C, 7 dana. 97:3 e.r.

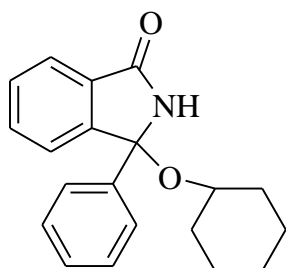
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 7.73 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 4H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 5H), 4.41 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO)  $\delta$  169.3, 147.2, 138.4, 133.3, 130.2, 129.0, 128.8 (d, J = 18.3 Hz), 127.9 (d, J = 6.9 Hz), 126.1, 123.7, 123.5, 92.1, 64.7, 40.5 (d, J = 18.3 Hz), 40.2 (d, J = 20.9 Hz), 40.1, 39.9, 39.8 (d, J = 21.0 Hz), 39.6.

ESI-MS: 338 [M+Na<sup>+</sup>]

Daicel Chiralpack AD, 10% IPA u heksanu, 1mL/min, R<sub>t</sub> (major) = 17.8 min., R<sub>t</sub> (minor) = 21.9 min.

### 3.3.6. 3-(cikloheksiloksi)-3-fenilisoindolin-1-on

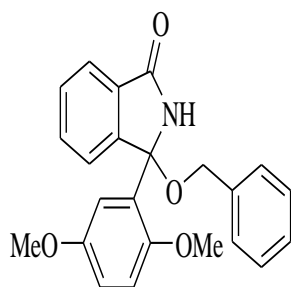


3-hidroksi-3-fenilisoindolin-1-on (50 mg, 0.222 mmol) i fenil fosfinska kiselina su (6.3 mg, 0.044 mmol) suspendirani u toluenu (5 mL) pri 70°C. Dodani su cikloheksanol (0.035 mL, 0.333 mmol) i kristalić *p*-toluen sulfonske kiseline monohidrata te je reakcijska smjesa miješana pri istoj temperaturi 24h. Čist produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala petrol eter-etil acetat 2:1 sustavu kao bijela krutina. Iskorištenje: 46 mg (68 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  9.04 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 13.2, 7.5 Hz, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 13H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 6H), 7.32 – 7.25 (m, 13H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.29 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.75 – 1.58 (m, 4H), 1.57 – 1.44 (m, 2H).

ESI-MS: 306 [M-H<sup>-</sup>]

### 3.3.7. 3-(benziloksi)-3-(3,5-dimetoksifenil)isoindolin-1-on



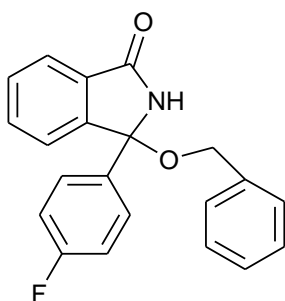
3-(3,5-dimetoksifenil)-3-hidroksiisoindolin-1-on (50 mg, 0.175 mmol) i fenil fosfinska kiselina (5.0 mg, 0.035 mmol) su suspendirani u toluenu (5 mL) pri 50°C. Dodan je benzilni alkohol (0.027 mL, 0.263 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 24h. Čisti produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala petrol eter-etil acetat 2:1 kao bijela krutina. Iskorištenje: 59 mg (90 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9.54 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.63 – 7.49 (m,  $J = 10.0, 7.3, 5.0$  Hz, 3H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 6.70 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.51 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.73 (s, 6H)

ESI-MS: 398 [M+Na<sup>+</sup>]

Daicel Chiralpack IC, 5% IPA u heksanu, 1mL/min,  $R_{t1} = 45.1$  min.,  $R_{t2} = 50.8$  min.

### 3.3.8. 3-(benziloksi)-3-(4-fluorofenil)isoindolin-1-on



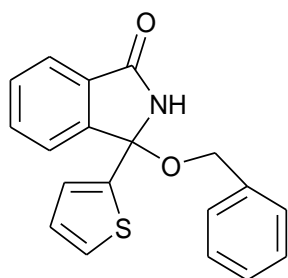
3-(4-fluorofenil)-3-hidroksiisoindolin-1-on (30 mg, 0.123 mmol) i fenil fosfinska kiselina (3.5 mg, 0.025 mmol) su suspendirani u toluenu (4 mL) pri 50°C. Dodan je benzilni alkohol (0.019 mL, 0.185 mmol) te je reakcijska smjesa miješana pri istoj temperaturi 24h. Čist produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala petrol eter-etil acetat 1:2 kao bijela krutina. Iskorištenje: 26 mg (63 %).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3 (s), 163.7 (s), 162.1 (s), 146.7 (s), 137.6 (s), 135.9 (s), 133.2 (s), 133.0 (s), 130.9 (s), 129.9 (s), 129.7 (s), 128.4 (s), 127.8 – 127.4 (m), 123.9 (d,  $J = 17.7$  Hz), 123.3 (s), 123.1 (s), 115.5 (dd,  $J = 21.7, 10.8$  Hz), 91.5 (s), 77.2 (s), 77.0 (s), 76.8 (s), 65.0 (s), 58.5 (s)

ESI-MS: 356 [M+Na<sup>+</sup>]

Daicel Chiralpack AD kolona, 10% IPA u heksanu, 1mL/min,  $R_{t1} = 13.9$ ,  $R_{t2} = 15.6$  min.

### 3.3.9. 3-(benziloksi)-3-(tiofen-2-il)isoindolin-1-on



3-hidroksi-3-(tiofen-2-il)isoindolin-1-on (30 mg, 0.130 mmol) i fenil fosfinska kiselina (1.8 mg, 0.013 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL) pri sobnoj temperaturi. Dodan je benzilni alkohol (0.020 mL, 0.195 mmol) te je reakcijska smjesa miješana pri istoj temperaturi 48h.

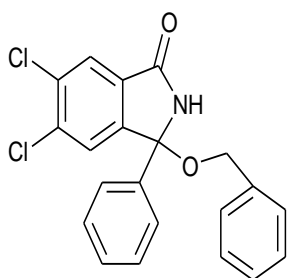
Čist produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala petrol eter-etil acetat 2:1 kao bijela krutina. Iskorištenje: 34 mg (81 %).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (dd,  $J = 6.2, 1.3$  Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 6H), 7.04 (dd,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 5.0, 3.7$  Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.50 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H).

ESI-MS: 344 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

Daicel Chiralpack AD kolona, 10% IPA u heksanu, 1mL/min,  $R_{t1} = 19.3$ ,  $R_{t2} = 26.4$  min.

### 3.3.10. 3-(benziloksi)-5,6-dikloro-3-fenilisoindolin-1-on



5,6-dikloro-3-hidroksi-3-fenilisoindolin-1-on (30 mg, 0.102 mmol) i fenil fosfinska kiselina (1.5 mg, 0.010 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL) pri sobnoj temperaturi. Dodan je benzilni alkohol (0.016 mL, 0.153 mmol) te je reakcijska smjesa miješana pri istoj temperaturi 48h. Čist produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala petrol eter-etil

acetat 2:1 kao bijela krutina. Iskorištenje: 30 mg (77 %).

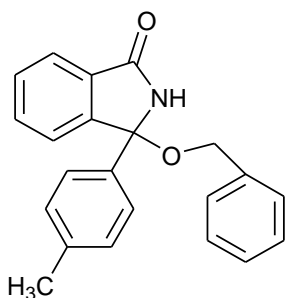
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9.81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.46 – 7.22 (m, 8H), 4.44 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H).

ESI-MS: 406 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

Daicel Chiralpack AD kolona, 10% IPA u heksanu, 1mL/min,  $R_{t1} = 11.5$ ,  $R_{t2} = 13.0$  min.



### 3.3.11. 3-(benziloksi)-3-*p*-toliizoindolin-1-on



3-hidroksi-3-(*p*-tolil)isoindolin-1-on (30 mg, 0.125 mmol) i fenil fosfinska kiselina (1.8 mg, 0.013 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL) pri sobnoj temperaturi. Dodan je benzilni alkohol (0.020 mL, 0.188 mmol) te je reakcijska smjesa miješana pri istoj temperaturi 48h.

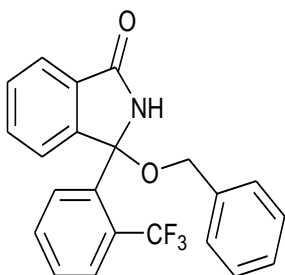
Čist produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala petrol eter-etil acetat 2:1 kao bijela krutina. Iskorištenje: 34 mg (81 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dt, J = 7.2, 3.0 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 9.7, 6.9, 3.2 Hz, 4H), 7.33 – 7.25 (m, 6H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.51 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

ESI-MS: 352 [M+Na<sup>+</sup>]

Daicel Chiralpack AD kolona, 10% IPA u heksanu, 1mL/min, R<sub>t1</sub> = 18.7, R<sub>t2</sub> = 25.7 min.

### 3.3.12. 3-(benziloksi)-3-(2-trifluorometil)fenil)isoindolin-1-on



3-hidroksi-3-(2-trifluorometil)fenil)isoindolin-1-on (30 mg, 0.102 mmol) i fenil fosfinska kiselina (1.5 mg, 0.010 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL) pri sobnoj temperaturi. Dodan je benzilni alkohol (0.016 mL, 0.153 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 48h. Čist

produkt dobiven je brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala petrol eter-etil acetat 2:1 kao bijela krutina. Iskorištenje: 20 mg (51 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.35 (s, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.74 – 7.54 (m, 5H), 7.42 – 7.13 (m, 6H), 4.37 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.1 Hz, 1H).

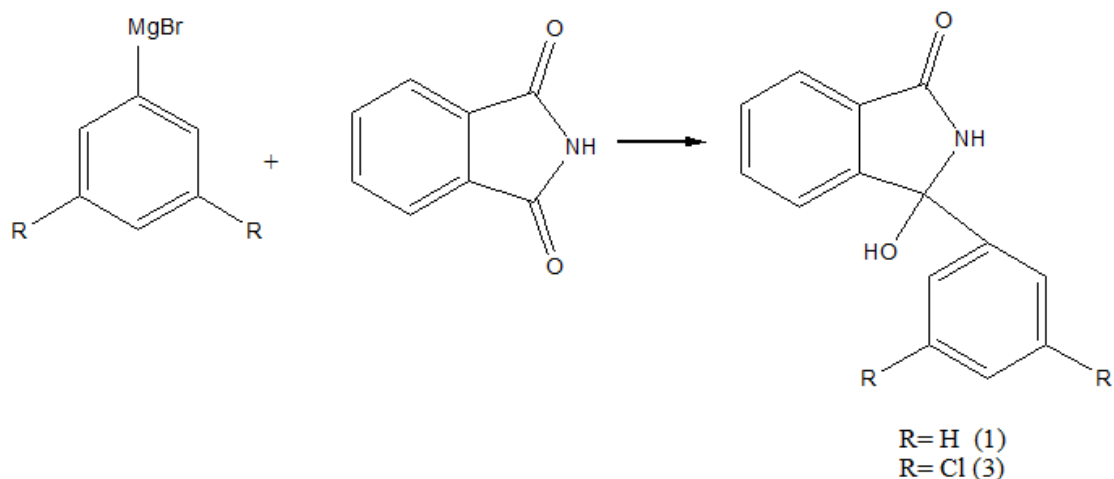
ESI-MS: 384 [M+H<sup>+</sup>]

Daicel Chiralpack AD kolona, 10% IPA u heksanu, 1mL/min, R<sub>t1</sub> = 11.4, R<sub>t2</sub> = 16.1 min.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

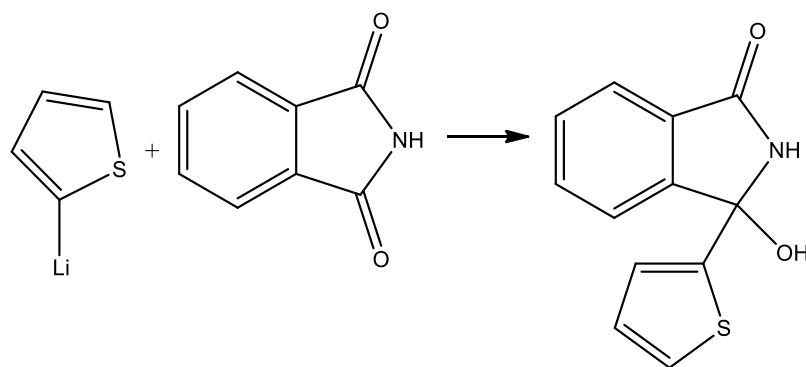
Cilj izrade ovog rada dio je istraživanja asimetričnih organokatalitičkih transformacija za pripremu strukturnih motiva biološki aktivnih spojeva. Rad uključuje razvoj metodologije za asimetričnu pripremu *N,O*-acetala s kvaternim kiralnim centrom. Početni supstrati za provođenje katalitičkih transformacija su *3-hidroksiisondolinonski alkoholi*, a njih je trebalo pripremiti adicijom organometalnih reagensa na ftalimid. Prva faza istraživanja predstavlja pripremu supstrata Grignardovom reakcijom.

U primarnoj fazi u reakciji brombenzena sa magnezijem pripremljen je fenilmagnezij bromid. Grignardovu otopinu smo potom dokapali u ftalimid te izolirali *3-fenil-3-hidroksiisondolinon*, spoj **1** u 83% prinosu. U laboratoriju je prethodno ustanovljeno da se elektron-bogati supstituirani fenili mogu uvesti Grignardovim reagensom, dok elektron-siromašniji zahtijevaju halogen-litij izmjenu. Stoga smo za pripremu početnog spoja **2** proveli reakciju u kojoj smo na ftalimid adirali 2-tienil litij, te je prinos reakcije iznosio 48%. Pripravljen je i Grignardov reagens sa supstitucijom na benzenskom prstenu, reakcijom magnezija sa *1-bromo-3,5-diklorobenzenom*, nakon čega smo taj reagens adirali na ftalimid te izolirali spoj **3** u prinosu od 86%.



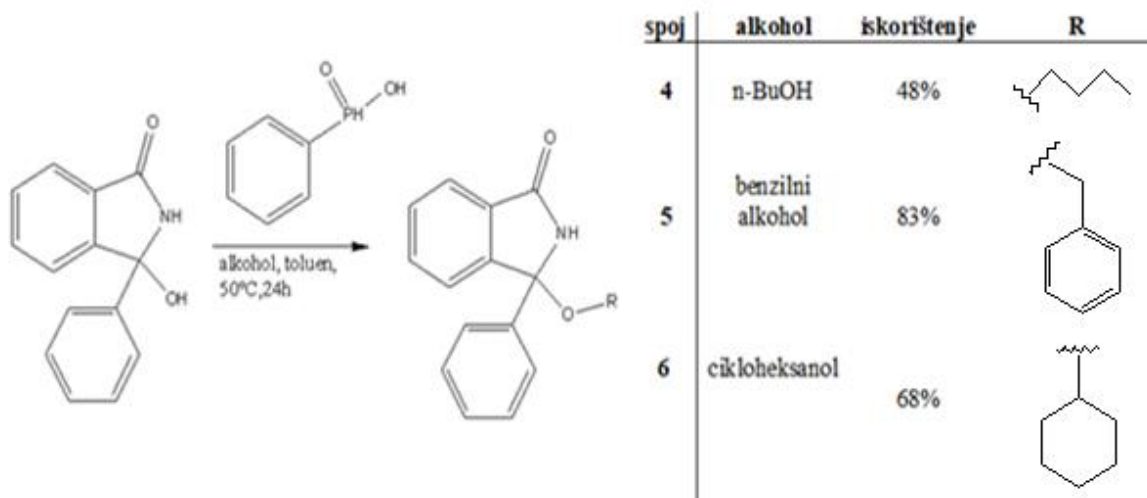
**Shema 1. Sinteza spojeva 1 i 3**

U shemi 1 prikazana je sinteza dva početna spoja **1** i **3** dobivena upotrebom Grignardovih reagensa, dok smo pripremu spoja **2** za koji smo koristili organolitijev reagens prikazali na shemi **2**.



**Shema 2. Sinteza spoja 2**

Nakon pripreve početnih spojeva proveli smo racemičnu reakciju pripreve *N,O*-acetala koristeći akiralnu Brønstedovu kiselinu kao katalizator. Iz početnog spoja **1** uz dodatak akiralne fenil fosfinske kiseline, te različitih alkohola pripravili smo tri spoja čiju smo reakciju prikazali (Shema **3**). Provedbom racemičnih reakcija pripreve *N,O*-acetala htjeli smo potvrditi inovativni koncept reakcije, te postaviti racemične standarde za ispitivanje razine enantioselektivnosti u asimetričnim reakcijama.

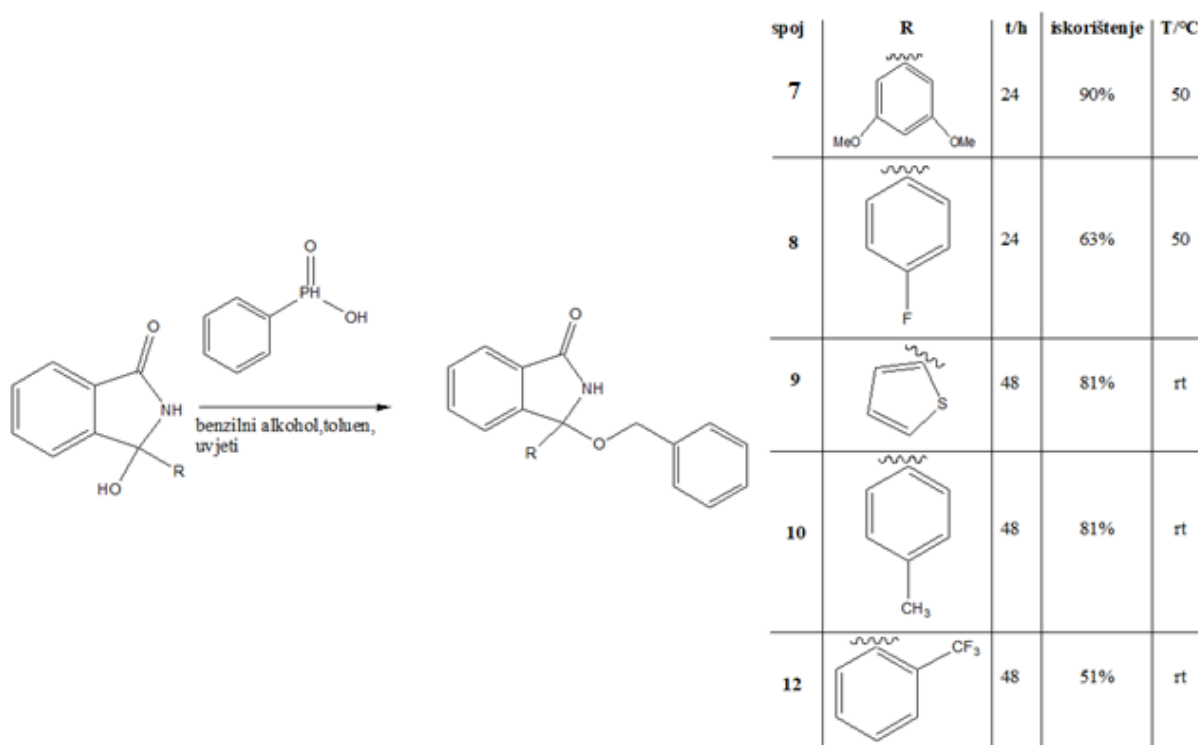


**Shema 3. Prikaz racemične pripreve *N,O*-acetala kataliziranih fenil fosfinskom kiselinom i iskorištenja**

Reakcijom spoja **1** sa različitim alkoholima, otopljenim u toluenu uz dodatak akiralne fenil fosfinske kiseline htjeli smo ispitati koji će alkohol dati najbolji ishod reakcije. Sve reakcije provedene su kroz 24h pri temperaturi od 50°C, a najpogodnijim alkoholom pokazao se benzilni alkohol uz iskorištenje od 83%.

Također relativno dobro iskorištenje dao je i cikloheksanol sa 68% iskorištenjem. U reakciji sa *n*-butanolom dobili smo produkt u prinosu od 48%.

Na temelju ovih rezultata u daljnjem tijeku istraživanja odlučili smo se orijentirati na reakcije provedene korištenjem benzilnog alkohola u pripravi racemičnih alkohola **7-12** upotrebom fenil fosfinske kiseline. Dobiveni racemični *N,O*-acetali prikazani su na shemi 4.

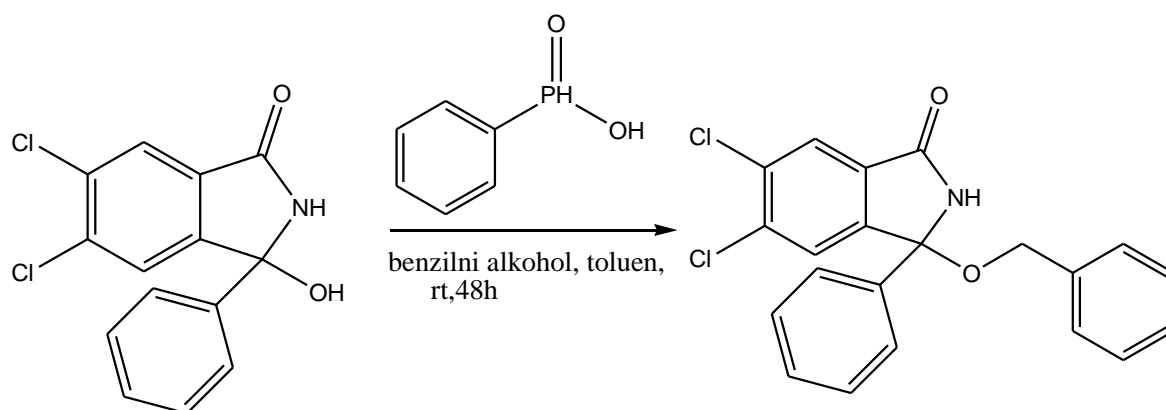


**Shema 4. Priprava racemičnih *N,O*-acetala upotrebom benzilnog alkohola i rezultati sinteze**

Prve dvije reakcije proveli smo pri temperaturi od 50°C uz miješanje kroz 24h. Spoj **7** izolirali smo kao bijelu krutinu u iskorištenju od 90%. Spoj **8** s fluorom u *para* položaju dao je iskorištenje od 63%. Preostale reakcije provedene su pri sobnoj temperaturi uz miješanje od 48h. Iz početnog spoja **2** u reakciji sa benzilnim alkoholom dobiven je spoj **9**.

U reakciji sa 3-hidroksi-3-(*p*-tolil)isoindolinonom izoliran je nakon 48h spoj **11** kao bijela krutina. Spojevi **9** i **11** dali su poprilično dobro iskorištenje od 80%, dok je spoj **12** sa trifluorometilnom skupinom u *ortho* položaju dao iskorištenje od samo 51%.

Ispitana je reaktivnost *3-hidroksiisoidolinona* sa supstuentima na ftalimidnom aromatskom prstenu te je nakon 48h izoliran spoj **10** kao bijela krutina uz iskorištenje od 77% (Shema 5). Za pripravu spojeva **7** i **8**, te **10-12** korišteni su isoidolinonski alkoholi koji su već postojali u laboratoriju.



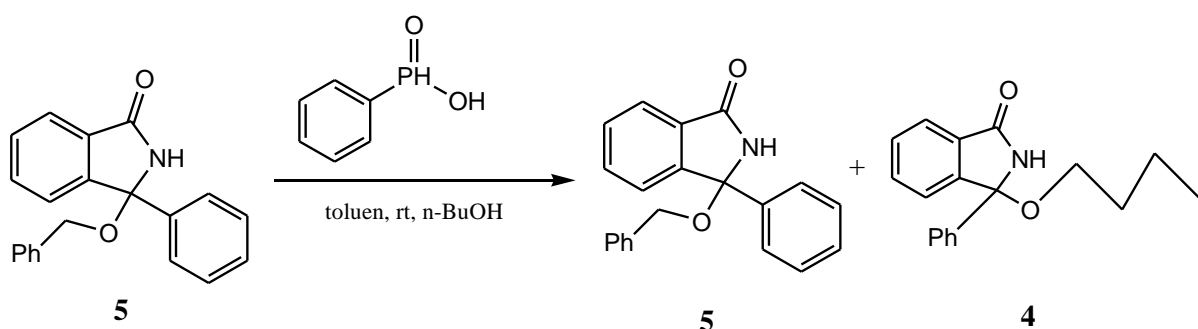
**Shema 5. Sinteza spoja 11 u reakciji sa fenil fosfinskom kiselinom kao katalizatorom**

Na spojevima **5** i **7** proveli smo asimetričnu inačicu reakcije probirom katalizatora te optimiziranjem reakcijskih uvjeta (Shema 6). Sve reakcije provedene su u toluenu kao otapalu i pri temperaturi od 50°C. Najbolji ishod s obzirom na duljinu trajanja reakcije i iskorištenje pokazao je spoj **5**, *3-(benziloksi)-3-fenilisoindolin-1-on* zbog čega smo u daljnjem dijelu rada odlučili orijentirati se na sintezu samo tog spoja. Strukture upotrijebljenih katalizatora prikazane su na **sluci 4** općeg dijela ovog rada. Enantiomerni omjer ukazao je na racemičan spoj kod ispitivanih reakcija.

unos	produkt	t/h	katalizator	iskorištenje	e.r.
1	5	3	CPA 3	66%	48:52
2	5	3	CPA 12	77%	49:51
3	7	24	CPA 12	92%	49:51
4	7	24	CPA 3	65%	49:51
5	5	24	SCPA 1	93%	49:51

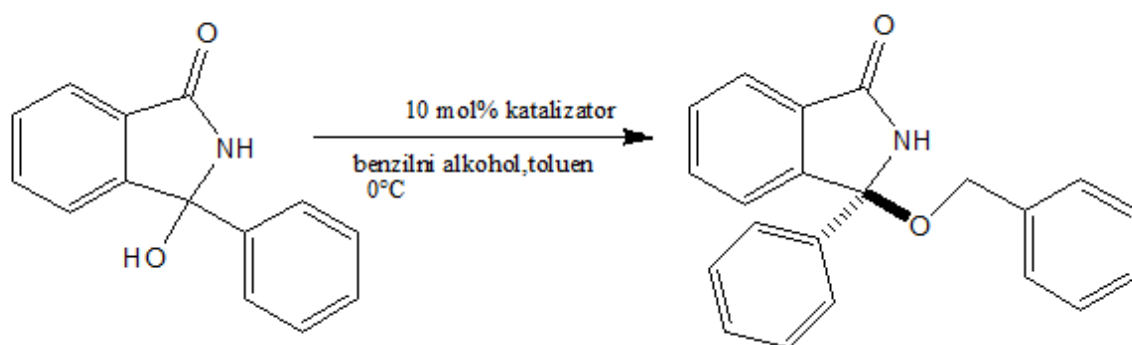
**Shema 6. Sinteza N,O-acetala sa kiralnim katalizatorima BINOL fosforne kiseline**

Pregledom dobivenih rezultata uviđamo mogućnost reverzibilnosti reakcije, odnosno mogućnost da se iz produkta protoniranjem može eliminirati alkohol, te provodimo reakciju prikazanu na shemi 7. Dobiveni produkt **5** podvrgnuli smo reakcijskim uvjetima uz *n*-butanol kao nukleofil, te su nakon 24h iz reakcijske smjese izolirani i spoj **5** i spoj **4**. Nakon što smo ustvrdili reverzibilnost reakcije pri sobnoj temperaturi koja se očituje u nastajanju oba produkta reakcija je provedena pri 0°C te je proveden probir katalizatora za asimetričnu pripremu spoja **5** (Shema 8).



**Shema 7. Reakcija kojom smo potvrdili reverzibilnost reakcije koja se očituje pri sobnoj temperaturi**

S obzirom na to da smo se odlučili na bržu metodu sinteze spojeva kako bismo prošli kroz sve katalizatore nismo tražili iskorištenja produkta nakon provedenih reakcija, te smo završetak reakcije ustvrdili tankoslojnom kromatografijom na pločici. Rezultati su prikazani u Tablici 1. Najbolji enantiomjerni omjeri dobiveni su u reakcijama s **CPA 14**, **CPA 3** i **CPA 5**, dok su ostali katalizatori uglavnom rezultirali racemičnim produktima. Odbacili smo daljnju provedbu reakcija na katalizatoru **CPA 14**, odnosno (R)-TRIP-u unatoč dobrom enantiomernom omjeru zbog dugotrajnosti reakcije. U daljnjem nastavku istraživanja orijentirali smo se na provedbu reakcije sa katalizatorima **CPA 3** i **CPA 5** alternirajući temperaturu i izbor otapala u kojima je reakcija provedena.



*Shema 8. Sinteza spoja 5 katalizirana kiralnim katalizatorima BINOL fosforne kiseline*

*Tablica 1. Prikaz upotrijebljenih katalizatora i dobivenog enantiomerni omjer prilikom sinteze spoja 5 pri temperaturi od 0°C uz toluen kao otapalo*

unos	t/h	katalizator	e.r
1	120	CPA 14	85:15
2	90	CPA 3	77:23
3	84	CPA 11	51:49
4	84	CPA 12	52:48
5	84	CPA 9	52:48
6	80	CPA 13	51:49
7	80	CPA 6	58:42
8	80	CPA 1	53:47
9	80	CPA 16	51:49
10	84	CPA 8	51:49
11	84	CPA 7	50:50
12	84	CPA 10	50:50
13	85	CPA 2	50:50
14	85	CPA 15	51:49
15	85	CPA 4	53:47
16	85	CPA 5	74:26



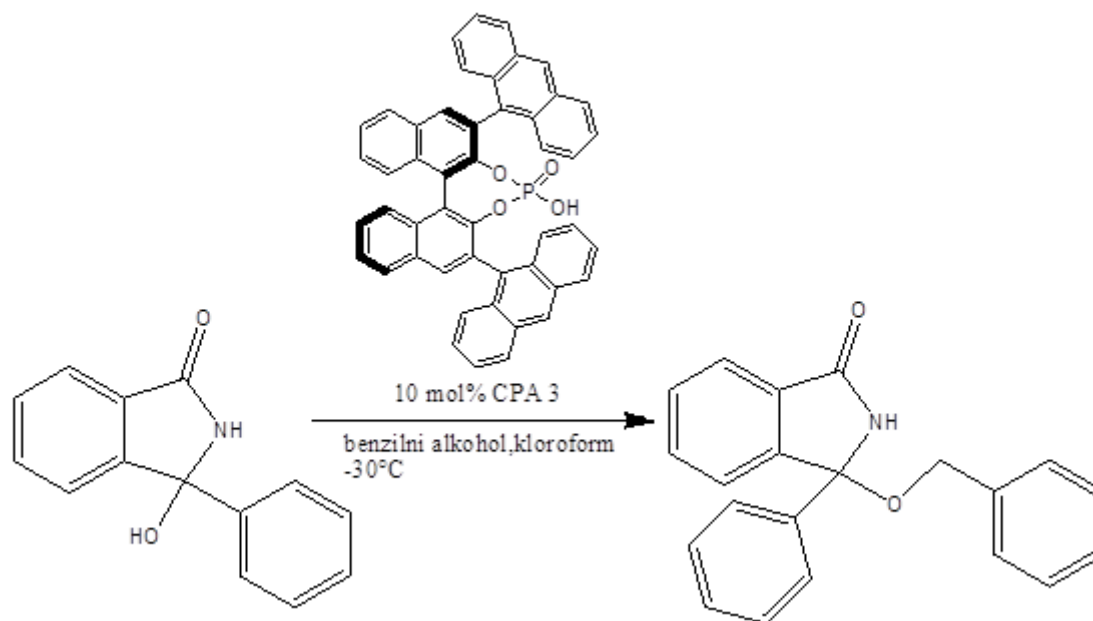
Proveli smo reakcije sinteze *3-(benziloksi)-3-fenilisoindolinona* sa kiralnim katalizatorima **CPA 3** i **CPA 5**. U prvim unosima ispitivali smo utjecaj temperature na enantiomerni omjer. Uočen je pozitivan rast enantiomernog omjera snižavanjem temperature reakcije, ali samim time i produljenje trajanja reakcije. Pri temperaturi od  $-30^{\circ}\text{C}$  sa katalizatorom **CPA 5** nastaju samo tragovi produkta nakon 4 dana, te su stoga daljnja ispitivanja provedena katalizatorom **CPA 3**. U sljedećoj je fazi proveden probir otapala pri temperaturi od  $-50^{\circ}\text{C}$ . Najbolji enantiomerni omjer od 97:3 e.r. pokazala je reakcija koja se odvijala u kloroformu, iako i diklormetan i klorobenzen daju vrlo dobre enantiomerne viškove. Zbog preniske temperature reakcije nismo uspjeli provesti reakcije u tetrahidrofuranu i acetonitrilu. (Tablica 2)

**Tablica 2. Prikaz rezultata dobivenih sintezom spoja 5 uz pomoć kiralnih katalizatora CPA 3 i CPA 5 u različitim uvjetima**

unos	katalizator	T/ $^{\circ}\text{C}$	t/dan	otapalo	e.r.
1	CPA 5	-10	3	toluen	72:28
2	CPA 3	-10	2	toluen	77:23
3	CPA 5	-30	4	toluen	-
4	CPA 3	-30	4	toluen	90:10
5	CPA 3	-50	7	toluen	88:12
6	CPA 3	-50	7	kloroform	97:3
7	CPA 3	-50	7	DCM	94:6
8	CPA 3	-50	7	klorobenzen	93:7
9	CPA 3	-50	7	THF	-

U posljednjoj fazi ispitan je utjecaj koncentracije na enantiomerni omjer i prinos produkta (Shema 9) te u ovim reakcijama izolirali produkte. U tablici 3 prikazano je kako povećanjem koncentracije alkohola znatno utječemo na prinos produkta koji je sa 47% skočio na 75%. Kod smanjenja koncentracije katalizatora na 5 mol% ne dolazi do značajnog utjecaja na enantiomernost spoja, ali se pritom smanjuje prinos produkta.

Također je ispitan i utjecaj provedbe reakcije u atmosferi argona, ali uviđamo da nema razlike u odnosu na reakcije provedene na zraku.



**Shema 9. Prikaz sinteze spoja 5 u reakciji sa kiralnim CPA 3 katalizatorom pri temperaturi od -30°C**

**Tablica 3. Prikaz uvjeta i rezultata. u sintezi spoja 5 u reakciji sa kiralnim CPA 3 katalizatorom pri temperaturi od -30°C**

unos	t/dan	otapalo	koncentracija	iskorištenje	e.r.
<b>1</b>	6	kloroform	BnOH (1,1 eq)	47%	80:20
<b>2</b>	7	kloroform	BnOH (3 eq)	75%	89:11
<b>3</b>	6	kloroform	CPA 3 (5 mol%)	40%	83:17
<b>4</b>	7	kloroform	BnOH (1,1 eq)*	51%	86:14

\*u atmosferi argona

Nakon provedenih ispitivanja možemo zaključiti kako su optimirani reakcijski uvjeti za pripremu spoja **5** u najvećem prinosu i enantiomernom višku: 3-fenil-3-hidroksiisoindolinon **1** (1 eq), CPA 3 (10 mol%), BnOH (3 eq) u kloroformu pri -30°C kroz 7 dana (75%, 89:11 e.r.). Bolje enantioselektivnosti dobivene su pri -50°C (97:3 e.r.), no zbog dužine trajanja reakcije, izolacija produkta izašla je izvan okvira ovog diplomskog rada.

## **5. ZAKLJUČAK**

- U ovom radu je u jednom sintetskom koraku prikazana asimetrična priprava *N,O*-acetala s kvaternim stereogenim centrom, adicijom alkohola na *N*-acil iminijeve ione, katalizirana kiralnim fosfornim kiselinama.
- Reakcijom fenilmagnezija i ftalimida pripremljen je 3-fenil-3-hidroksiisindolinon **1**
- Sintezom 2-tienil-litija i ftalimida pripremljen je 3-hidroksi-3-(tiofen-2-il)isindolinon **2**.
- Reakcijom Grignardova reagensa (3,5-diklorofenil)magnezija bromida sa ftalimidom nastaje 3-(3,5-diklorofenil)-3-hidroksiisindolinon **3**.
- Kondenzacijom spoja **1** s *n*-BuOH priređen je 3-butoksi-3-fenilisindolinon **4**.
- U reakciji kataliziranoj fenil fosforom kiselinom sintezom spoja **1** i benzilnog alkohola dobiven je 3-(benziloksi)-3-fenilisindolinon **5**.
- Reakcijom 3-fenil-3-hidroksiisindolinon **1** sa cikloheksanolom nastao je 3-(cikloheksiloksi)-3-fenilisindolinon **6**.
- Uvođenjem disupstituiranog spoja 3-(3,5-dimetoksifenil)-3-hidroksiisindolinona u kataliziranu reakciju sa benzilnim alkoholom pripremili smo 3-(benziloksi)-3-(3,5-dimetoksifenil)isindolinon **7**.
- U reakciji sa halogenom supstituiranim 3-(4-fluorofenil)-3-hidroksiisindolinom i benzilnim alkoholom sintetiziran je 3-(benziloksi)-3-(4-fluorofenil)isindolinon **8**.
- U akiralno kataliziranoj reakciji spoja **2** i benzilnog alkohola priređen je 3-(benziloksi)-3-(tiofen-2-il)isindolinon **9**.
- Iz aromatski supstituiranog 5,6-dikloro-3-hidroksi-3-fenilisindolinona reakcijom sa benzilnim alkoholom nastao je 3-(benziloksi)-5,6-dikloro-3-fenilisindolinon **10**.
- Kondenzacijom spoja 3-hidroksi-3-(*p*-tolil)isindolinon-a i benzilnog alkohola kataliziranog fenil fosforom kiselinom dobiven je spoj **11**.
- *Ortho* supstituirani 3-hidroksi-3-(2-trifluorometil)fenilisindolinon i benzilni alkohol kataliziranom reakcijom daju spoj **12**.
- Upotrebom katalizatora **CPA 3** u reakciji spoja **1** i benzilnog alkohola pri temperaturi od -50°C dobili smo izvrsne omjere enantioselektivnosti uz kloroform kao najbolje otapalo.
- Uspješno su svladana ograničenja dosadašnjih protokola pripreme kiralnih *N,O*-acetala, te su pripremljeni *N,O*-acetali s kvaternim kiralnim centrom i mogućnošću varijabilnosti funkcionalnih skupina.

- Povećanjem koncentracije alkohola utjecali smo pozitivno na omjer enantioselektivnosti, te na sam prinos produkta.
- Smanjenjem koncentracije katalizatora smanjuje se i prinos reakcije, dok rad u atmosferi argona nije utjecao na ishod reakcije.
- Tri kiralne fosforne kiseline su se pokazale odličnim nemetalnim kiralnim katalizatorima za asimetričnu aktivaciju imina.

## **6. POPIS SIMBOLA**

NMR – nuklearna magnetska rezonancija  
HPLC – tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti  
DNK – deoksiribonukleinska kiselina  
THF -tetrahidrofur  
BINOL – 1,1'-bi-2-naftol  
SPINOL – 1,1'-spirobiindan-7,7'-diol  
LUMO – najniža neokupirana molekulska orbitala  
CPA – kiralna fosforna kiselina  
SCPA – spinolna kiralna fosforna kiselina  
DMSO – dimetil sulfoksid  
CDCl<sub>3</sub> – deuterirani kloroform  
TMS – tetrametil silan  
ppm – *parts per million*  
e.r. – enantiomerni omjer  
DCM - diklormetan

## **7. LITERATURA**



- 
- <sup>1</sup> C. Boonlarppradab, C.A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **10** (2008), 5505.
- <sup>2</sup> M. Satake, K. Ofuji, H. Naoki, K.J. James, A. Furey, T. McMahon, J. Silke, T. Yasamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998), 9967.
- <sup>3</sup> W. L. Wang, T.J. Zhu, H.W. Tao, Z. Y. Lu, Y. C. Fang, Q. Q. Gu, W. M. Zhu, *Chem Biodivers* **4** (2007), 2913.
- <sup>4</sup> R. G. S. Berlinck, J. C. Braekman, D. Dalozze, I. Bruno, R. Riccio, S. Ferri, S. Spampinato, E. Speroni, *J. Nat. Prod.* **56** (1993), 1007.
- <sup>5</sup> A. B. Smith, I. G. Safanov III, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001), 12426.
- <sup>6</sup> J. C. Jewett, V. H. Rawal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007), 6502.
- <sup>7</sup> A. Richter, P. Kocienski, P. Raubo, D. E. Davies, *Anti-cancer Drug Des.* **12** (1997), 217.
- <sup>8</sup> D. Glavač, I. Dokli, M. Gredičak, *Current Organic Chemistry* **21** (2017), 1.
- <sup>9</sup> Z. Lan, *Drug Des. Dev. Ther.* **9** (2015), 3377-3391.
- <sup>10</sup> M. Fardis, H. Jin, S. Jabri, R. Z. Cai, M. Mish, M. Tsiang, C. U. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16** (2006), 4031-4035.
- <sup>11</sup> D. G. Liu, Y. Gao, J. H. Voight, K. Lee, M. C. Nicklaus, L. Wu, Z. Y. Zhang, T. R. Burke, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13** (2003), 3005-3007.
- <sup>12</sup> Z. Hussein, D. J. Mulford, B. A. Bopp, G. R. Granneman, *Br. J. Clin. Pharmacol* **36** (1993), 357-361.
- <sup>13</sup> J. N. Carlson, R. Haskew, J. Wacker, I. M. Maisonneuve, S.D. Glick, T.P. Jerussi, *Eur. J. Pharmacol* **415** (181-189).
- <sup>14</sup> J. Wright, D. Reynolds, G. Willis, M. Edwards, *J. Am. Med. Assoc.* **288** (2002), 2981-2997.
- <sup>15</sup> I. R. Hardcastle, J. Liu, E. Valeur, A. Watson, et al., *J. Med. Chem.* **54** (2011), 1233-1243.
- <sup>16</sup> J. D. Oliner, K. W. Kinzler, P. S. Meltzer, D. L. George, B. Vogelstein, *Nature* **358** (1992), 80-83.
- <sup>17</sup> F. Toledo, G. M. Wahl, *Nat. Rev. Cancer* **6** (2006), 909-923.
- <sup>18</sup> V. Caprio, J. M. J. Williams, *Catalysis in Asymmetric Synthesis* **2** (2008), 0-9.
- <sup>19</sup> E. R. Mahrwald, *Enantioselective Organocatalyzed Reactions* **1** (2011), 1-41.
- <sup>20</sup> B. List, K. Maruoka, *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis* **2** (2011),
- <sup>21</sup> Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **39** (1974), 1615.
- <sup>22</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2** (2012), 182-188.
- <sup>23</sup> P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis* (2007)
- <sup>24</sup> T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **43** (2004), 1566.
- <sup>25</sup> Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **76** (2011), 1775.
- <sup>26</sup> D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **114** (2014), 9049-9051.
- <sup>27</sup> J. P. Reid, J. M. Goodman, *Chemistry* **23**(57) (2017), 14248-14260.
- <sup>28</sup> D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **114** (2014), 9051-9055.
- <sup>29</sup> Y. Ruan, M. Chen, M. He, X. Zhou, P. Huang, *Synth. Commun.* **34** (2004), 853-861.
- <sup>30</sup> H. N. Nguyen, V. J. Cee, H. L. Deak, B. Du, K. P. Faber, et al., *J. Org. Chem.* **77** (2012), 3887-3906.
- <sup>31</sup> T. Sueda, N. Okamoto, R. Yanada, *J. Org. Chem.* **81** (2016), 5745-5751.
- <sup>32</sup> E. C. Wang, H. F. Chen, P. K. Feng, Y. L. Lin, M. K. Hsu, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002), 9163-9165.
- <sup>33</sup> K. S. Deglopper, J. M. Dennis, J. B. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **55** (2014), 1843-1845.
- <sup>34</sup> J. M. Dennis, C. M. Caylore, J. S. Sjöholm, J. P. Lutz, J. J. Gair, J. B. Johnson, *Synlett.* **24** (2013), 2567-2570.
- <sup>35</sup> K. S. Deglopper, S. K. Fodor, T. B. D. Endean, J. B. Johnson, *Polyhedron* **114** (2016), 393-398.
- <sup>36</sup> T. Nishimura, A. Noishiki, Y. Ebe, T. Hayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **52** (2013), 1777-1780.

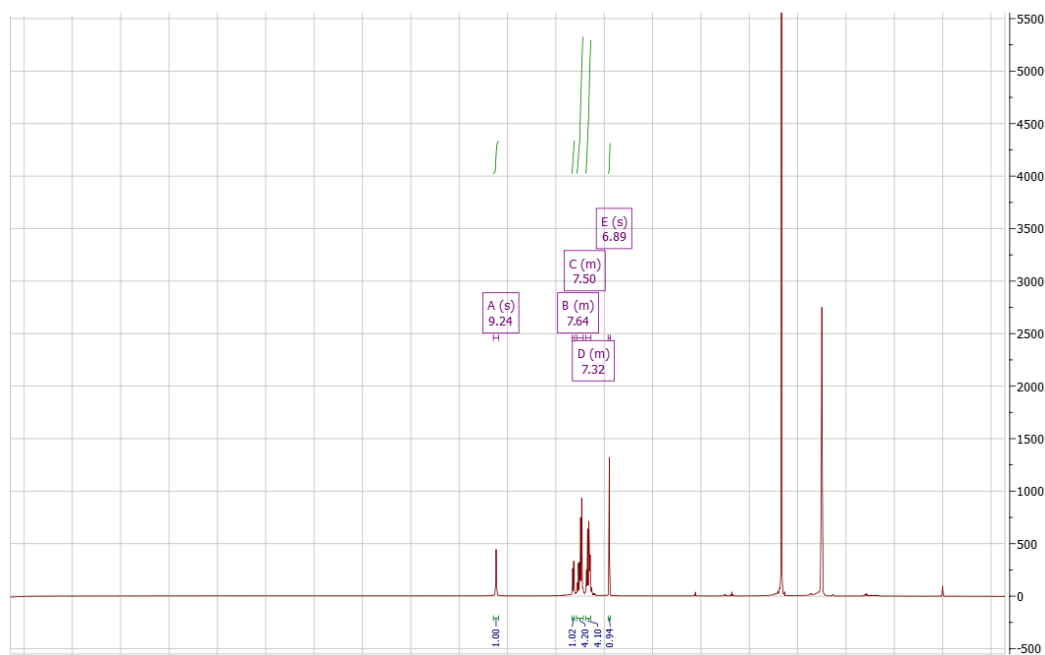
- 
- <sup>37</sup> M. Nagamoto, D. Yamauchi, T. Nishimura, *Chem. Commun.* **52** (2016), 5876-5879.
- <sup>38</sup> M. W. Chen, Q. A. Chen, Y. Duan, Z. S. Ye, Y. G. Zhou, *Chem. Commun.* **48** (2012), 1698-1700.
- <sup>39</sup> D. Glavač, I. Dokli, M. Gredičak, *Current Organic Chemistry* **21** (2017), 1-6.
- <sup>40</sup> G. K. Ingle, M. G. Mormino, L. Wojtas, J.C. Antilla, *Org. Lett.* **13** (2011), 4822-4825.
- <sup>41</sup> I. Junji, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008), 4016-4018.
- <sup>41</sup> S. Vellalath, I. Coric, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49** (2010), 9749
- <sup>43</sup> J. Suć, I. Dokli, M. Gredičak, *Chem. Commun.*, **52** (2016), 2071.

---

## **8. PRILOZI**

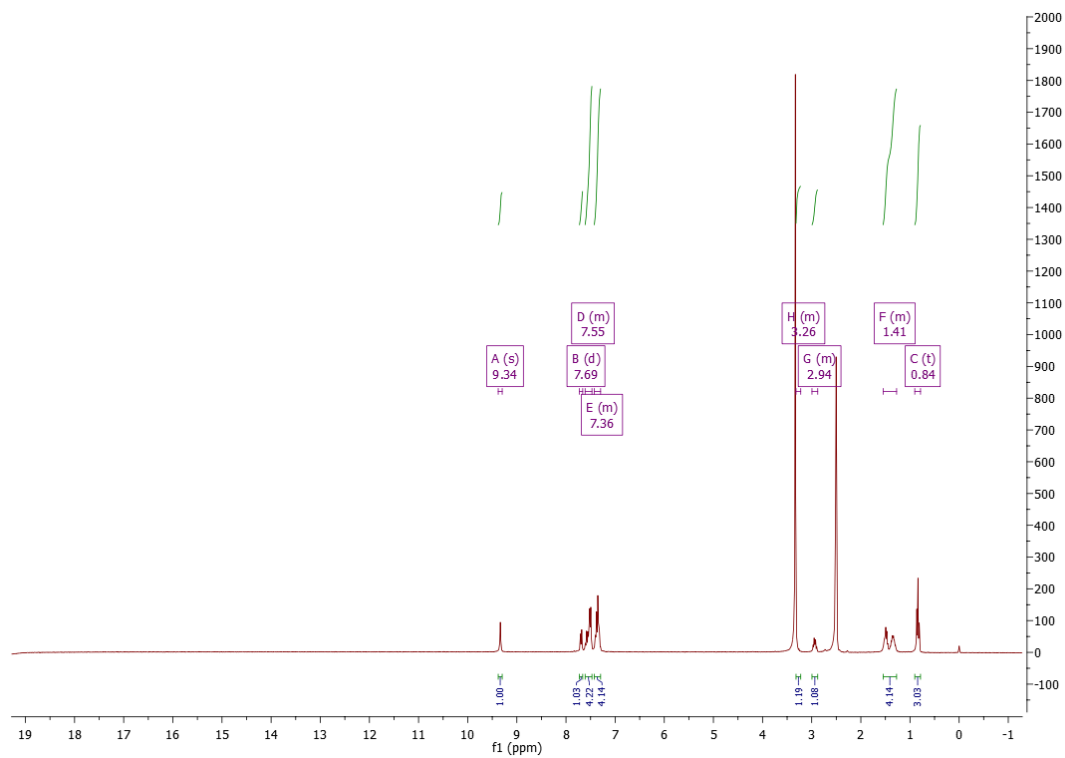
Prilog 1

1H NMR spektar 3-fenil-3-hidroksiisoidolinon, spoj 1



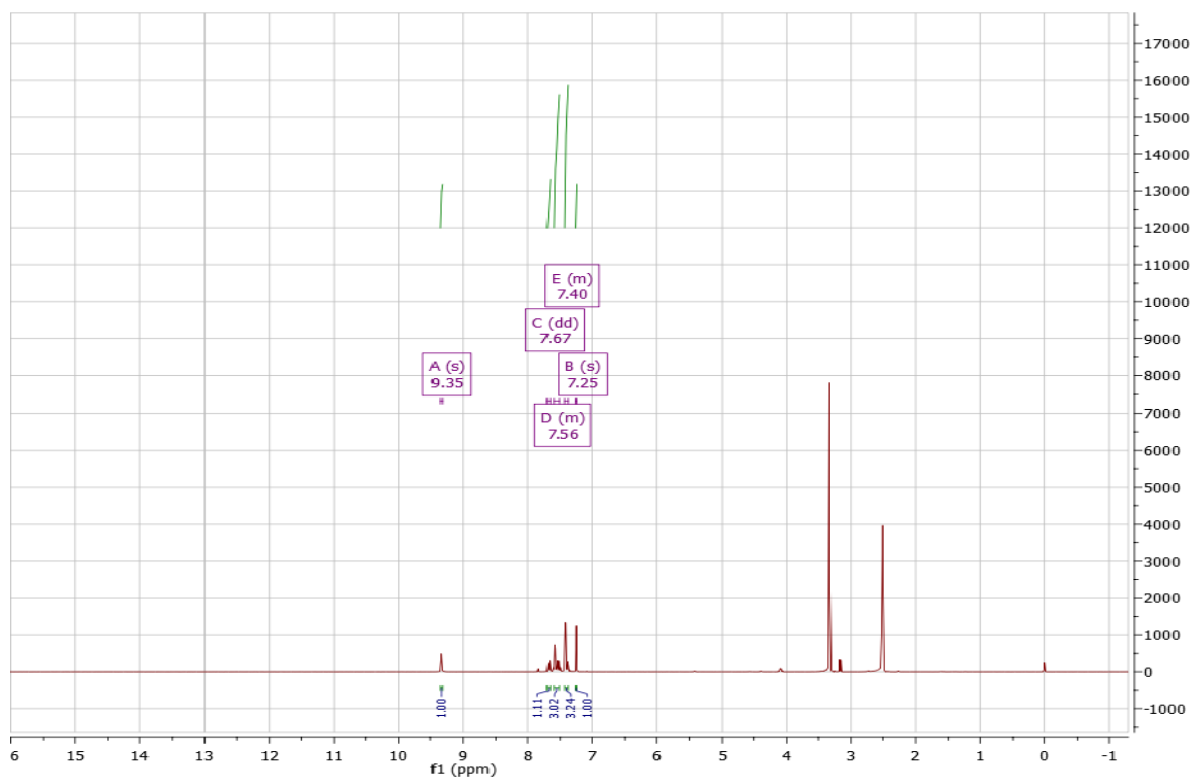
Prilog 2

1H NMR spektar 3-hidroksi-3-(tiofen-2-il)isoindolin-1-on, spoj 2



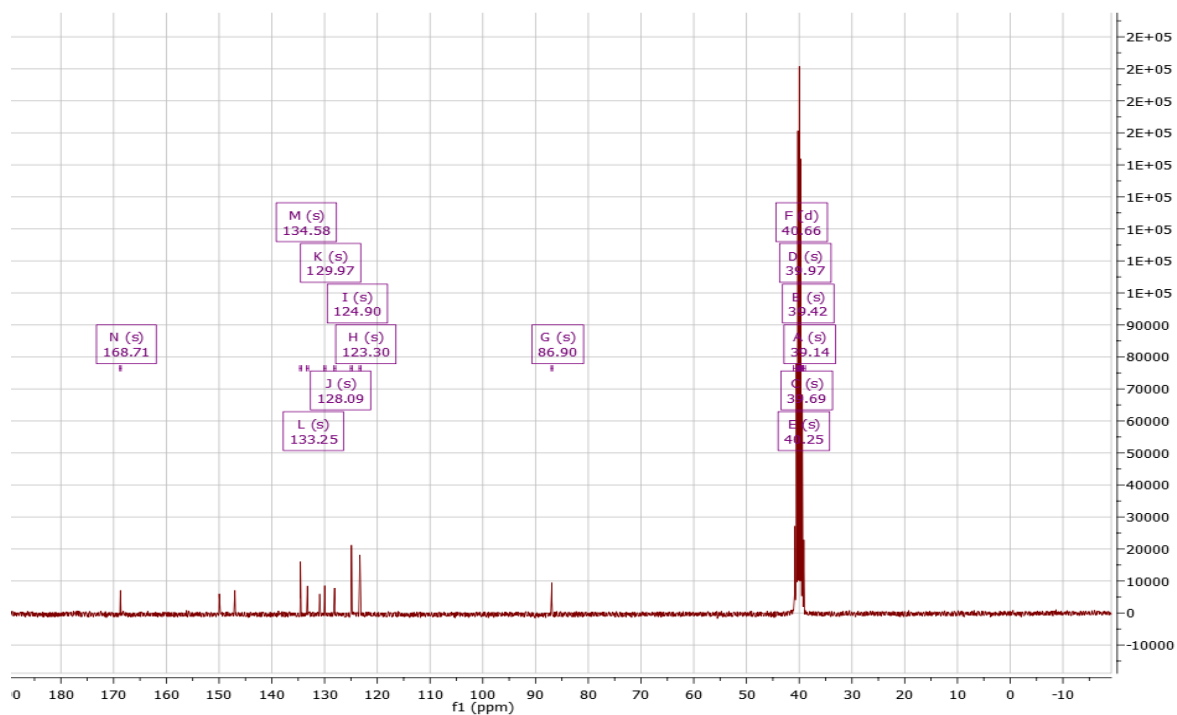
### Prilog 3

#### 1H NMR spektar 3-(3,5-diklorofenil)-3-hidroksiisindolin-1-on, spoj 3



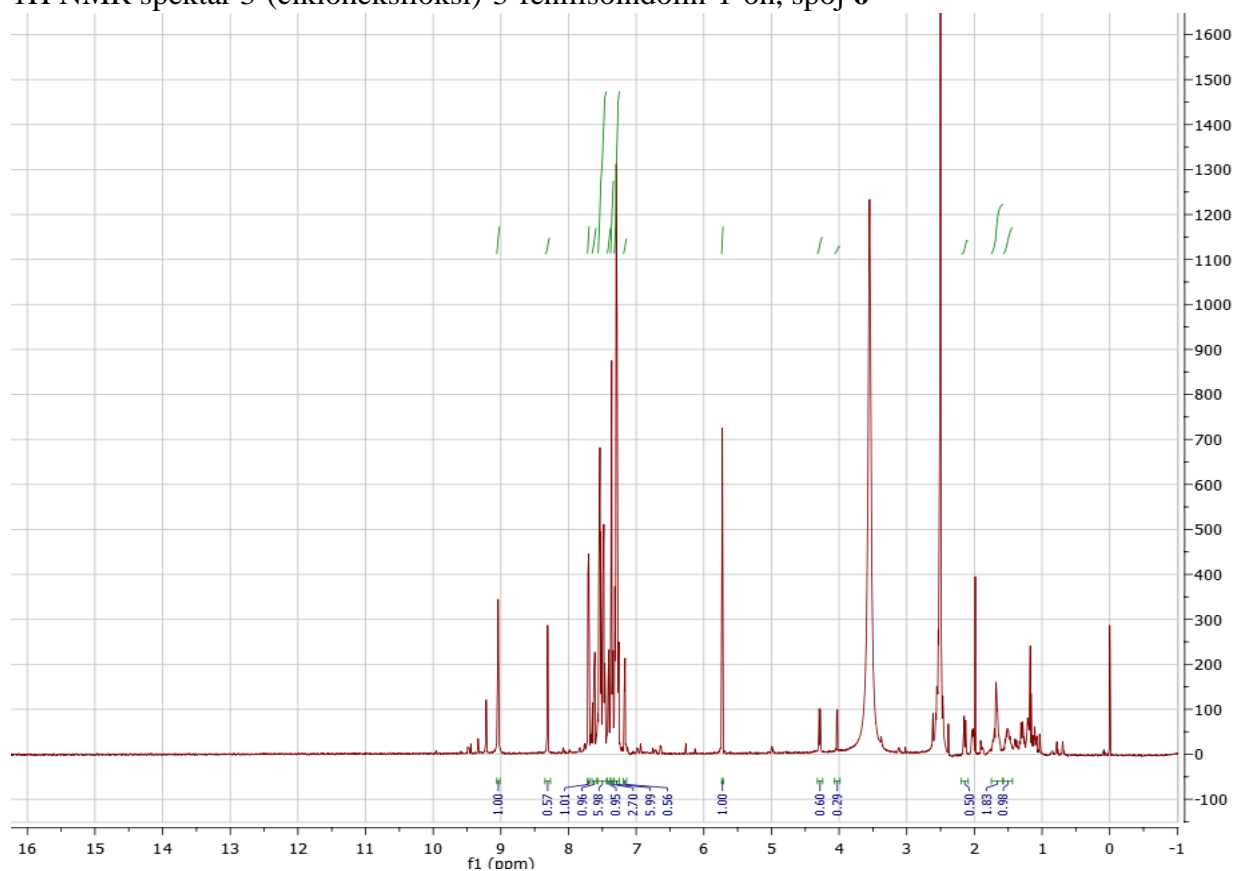
### Prilog 4

#### 13C NMR spektar 3-(3,5-diklorofenil)-3-hidroksiisindolin-1-on, spoj 3



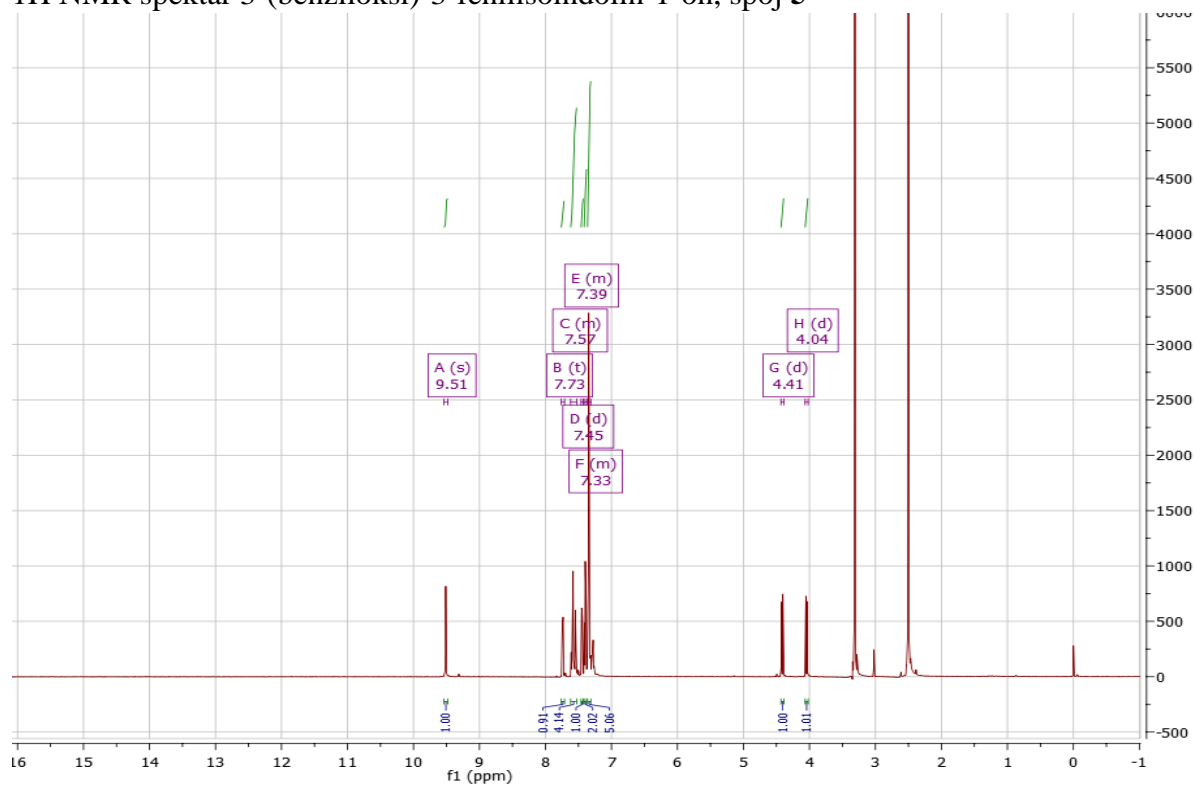
Prilog 5

1H NMR spektar 3-(cikloheksiloksi)-3-fenilisoindolin-1-on, spoj 6



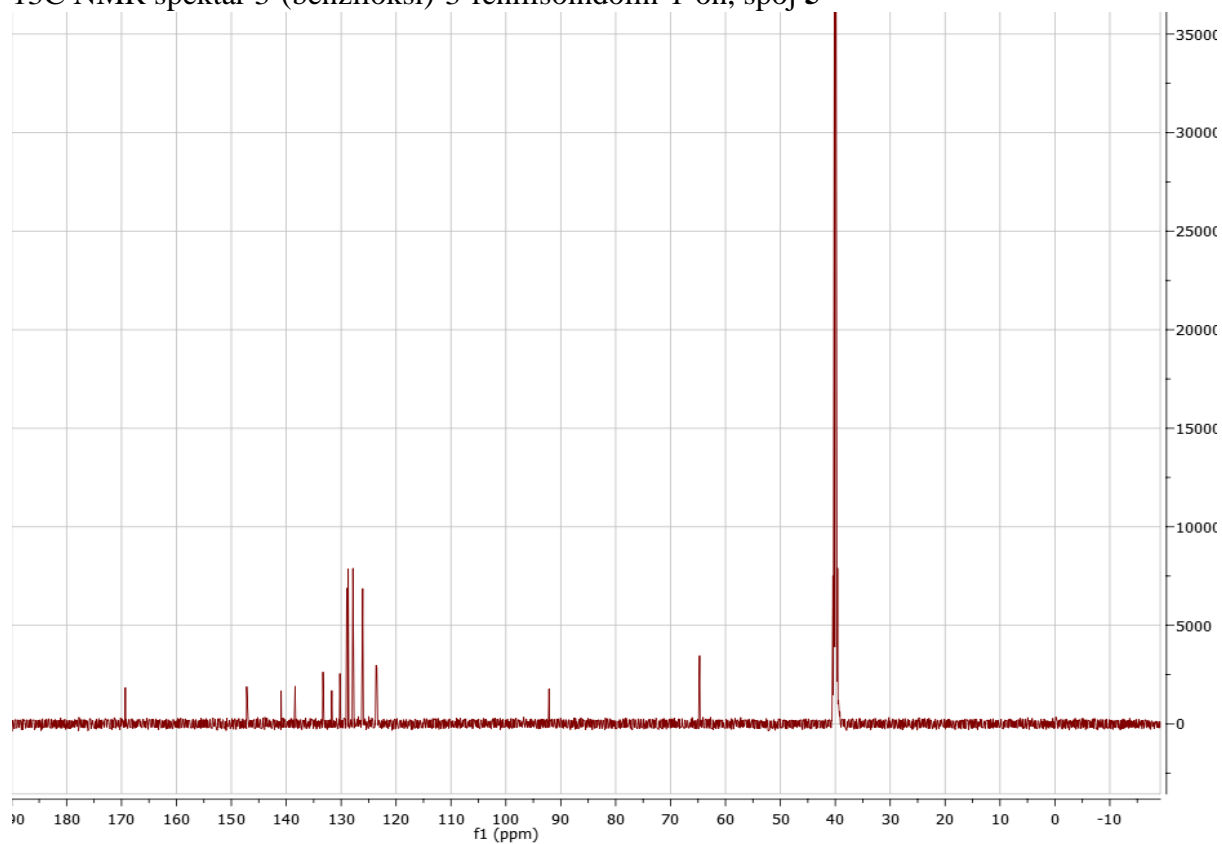
Prilog 6

1H NMR spektar 3-(benziloksi)-3-fenilisoindolin-1-on, spoj 5



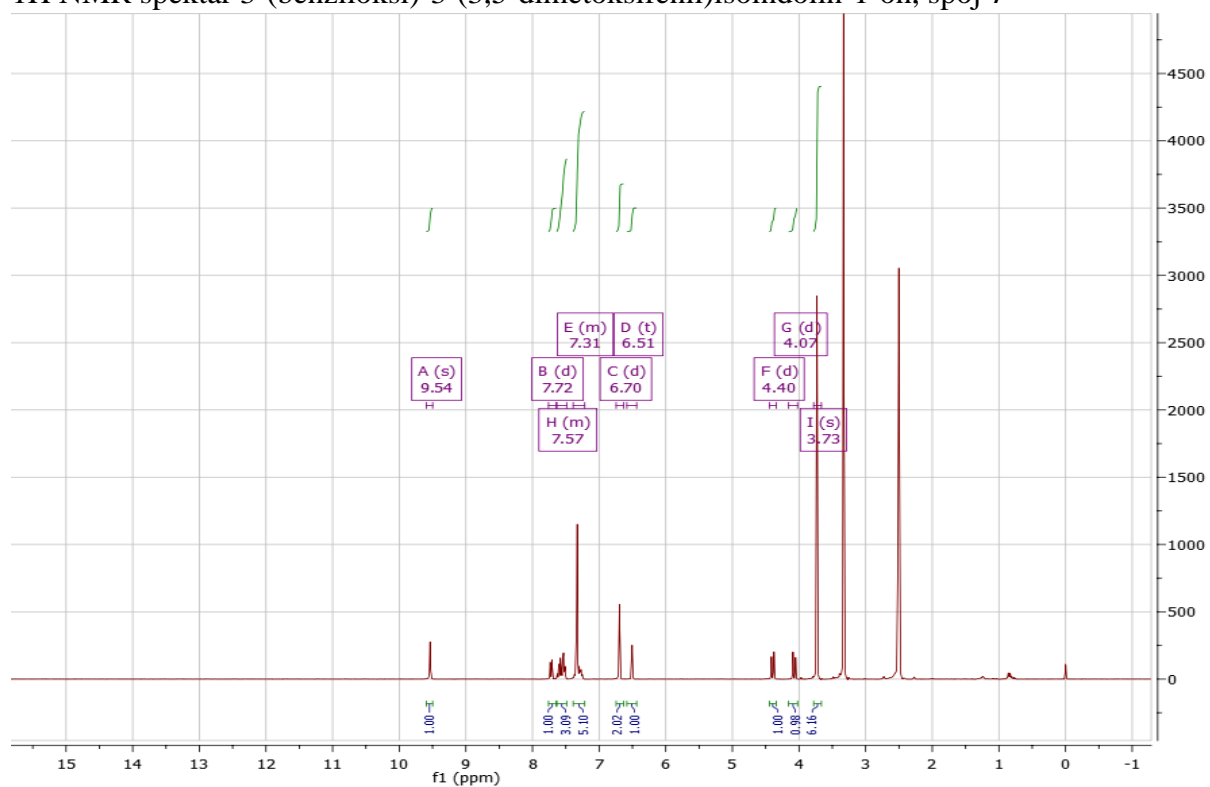
Prilog 7

13C NMR spektar 3-(benziloksi)-3-fenilisoindolin-1-on, spoj 5



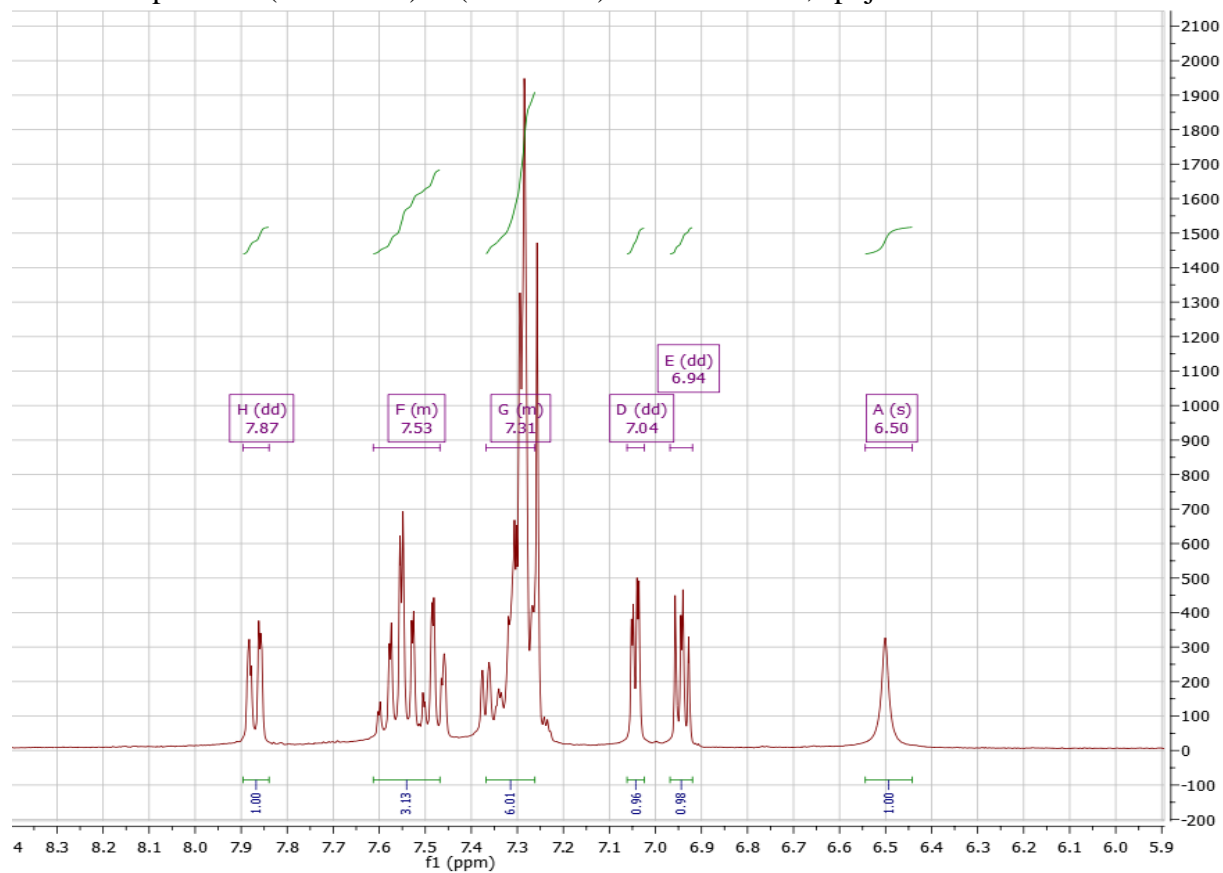
Prilog 8

1H NMR spektar 3-(benziloksi)-3-(3,5-dimetoksifenil)isoindolin-1-on, spoj 7



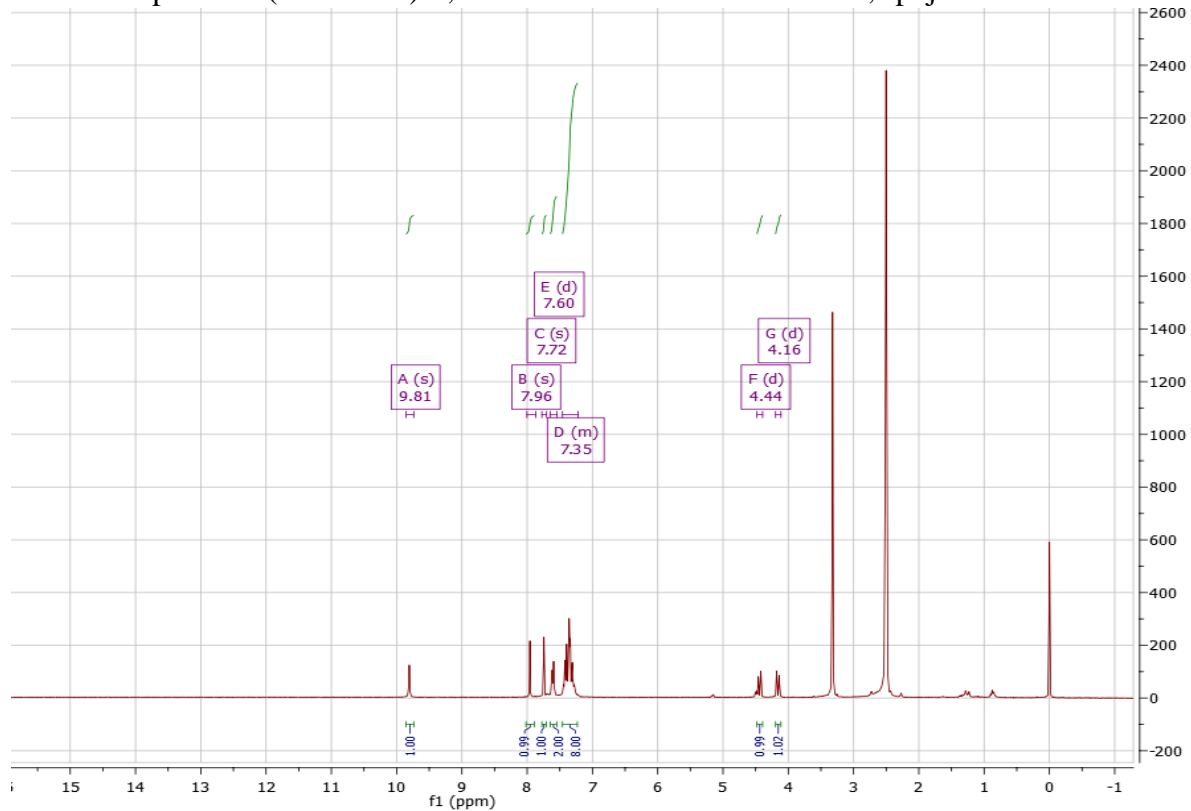
Prilog 9

1H NMR spektar 3-(benziloksi)-3-(tiefen-2-il)isoindolin-1-on, spoj 9



Prilog 10

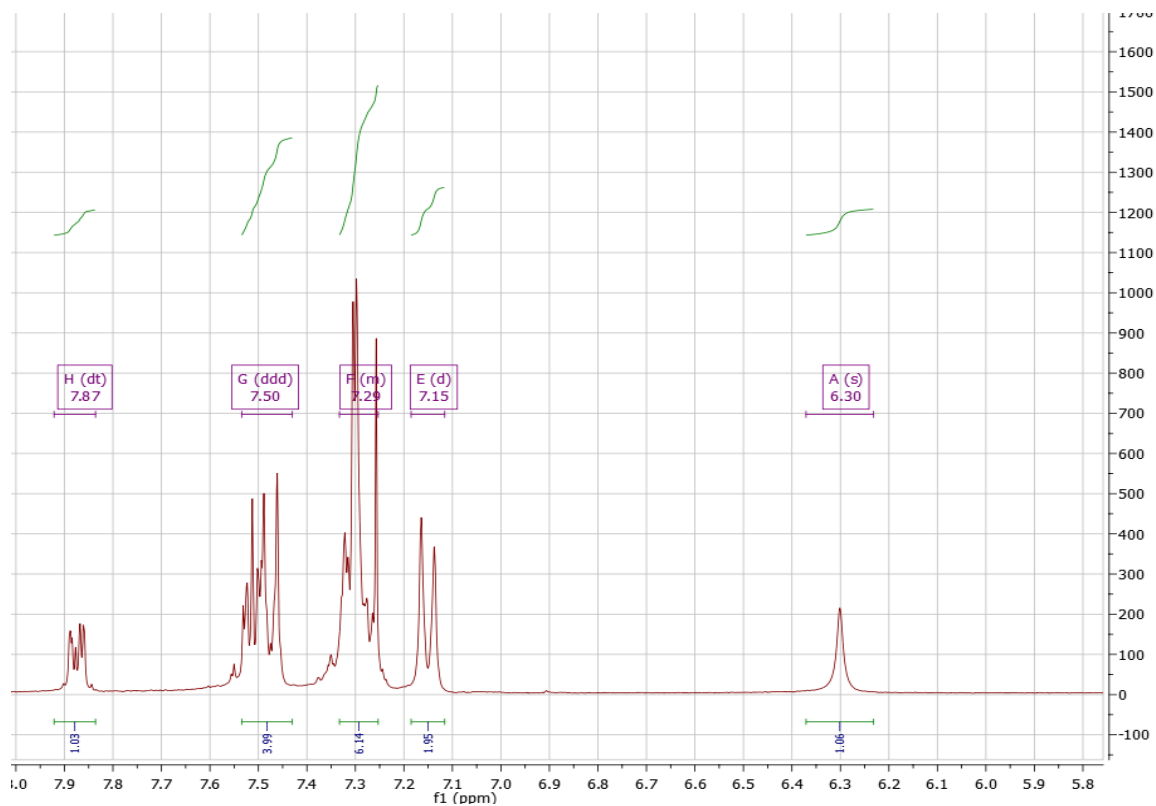
1H NMR spektar 3-(benziloksi)-5,6-dikloro-3-fenilisoindolin-1-on, spoj 10





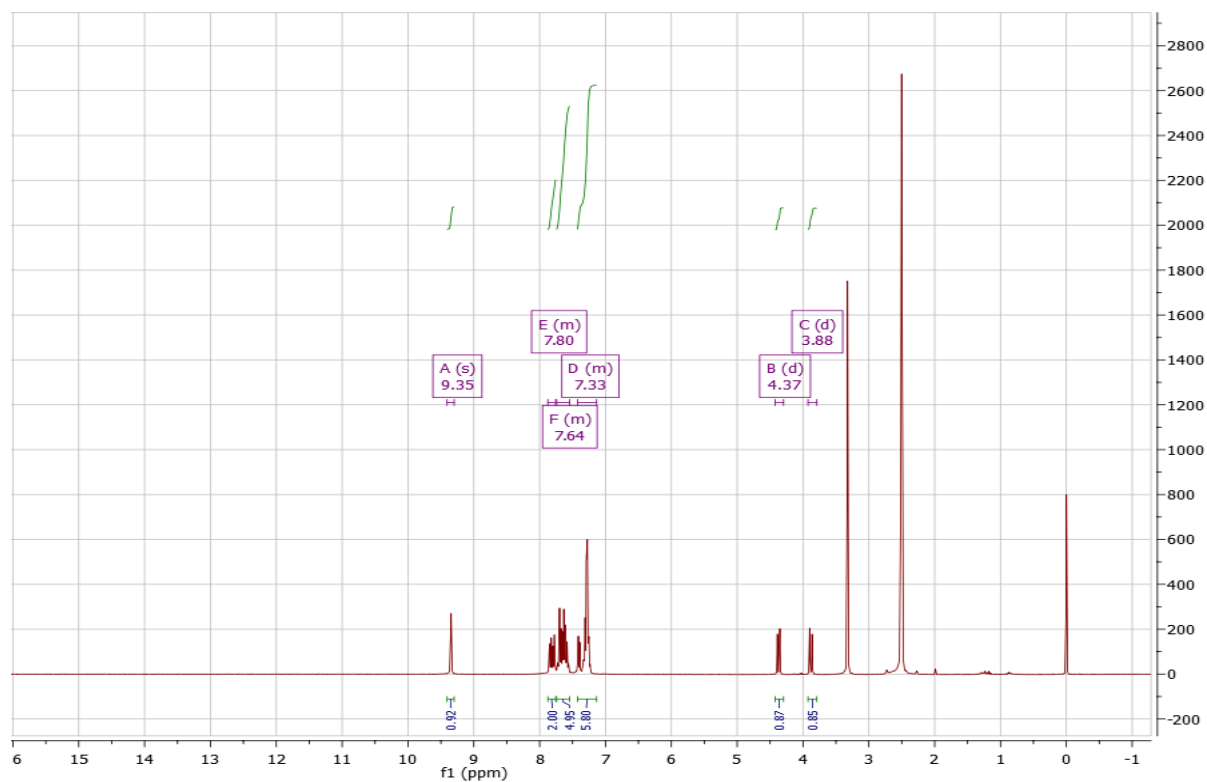
Prilog 11

1H NMR spektar 3-(benziloksi)-3-p-toliisindolin-1-on, spoj 11



Prilog 12

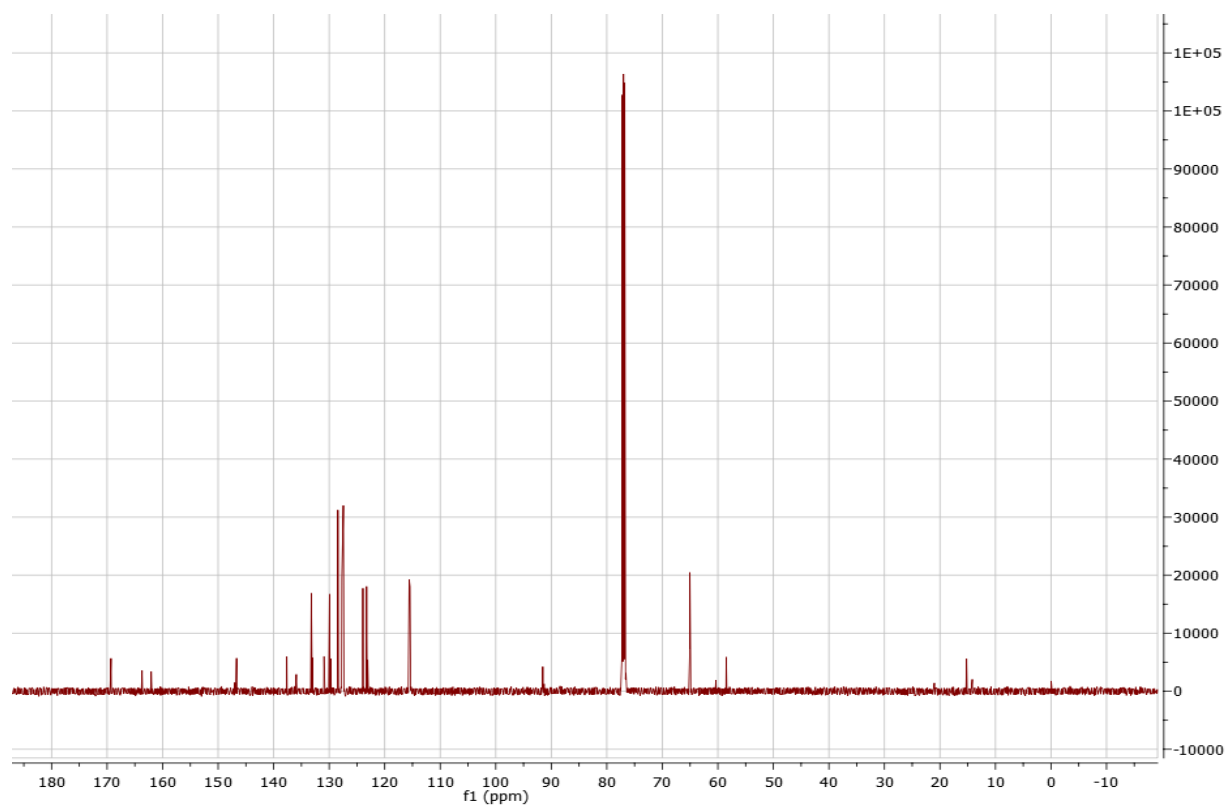
1H NMR spektar 3-(benziloksi)-3-(2-trifluorometil)fenil)isindolin-1-on, spoj 12



---

Prilog 13

$^{13}\text{C}$  NMR spektar 3-(benziloksi)-3-(4-fluorofenil)isoindolin-1-on, spoj 8



---

## **9. ŽIVOTOPIS**

---

[REDACTED] Nakon završetka osnovne škole Samobor u Samoboru, upisala je Gimnaziju Lucijana Vranjanina, opći smjer u Zagrebu. Maturirala je 2011. godine s vrlo dobrim uspjehom i iste godine upisala Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, preddiplomski studij Primijenjena kemija. Položila je međunarodni ispit iz engleskog jezika, First Certificate in English (FCE) u listopadu 2011. Završni rad iz područja organske kemije "Sinteza i spektroskopska karakterizacija triazolnih derivata pirimidina" pod vodstvom mentorice doc.dr.sc. Tatjane Gazivode Kraljević obranila je 2015. godine i postala sveučilišna prvostupnica primijenjene kemije. Na diplomskom studiju opredijelila se za smjer Primijenjena organska kemija.