

# Priprava asimetričnih $\alpha$ -acilamido fosfonata katalizirana kiralnim Brønstedovim kiselinama

---

**Ros, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*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:149:371844>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-20**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**

**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ**

**Petra Ros**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, listopad 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**

**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ**

**Petra Ros**

**PRIPRAVA ASIMETRIČNIH  $\alpha$ -ACILAMIDO FOSFONATA  
KATALIZIRANA BRØNSTEDOVIM KISELINAMA**

**DIPLOMSKI RAD**

**Voditelji rada: doc. dr.sc. Dragana Vuk i dr.sc. Matija Gredičak**

**Članovi ispitnog povjerenstva: doc.dr.sc. Dragana Vuk**

**dr.sc. Matija Gredičak , znanstveni suradnik**

**dr.sc. Lidija Furač, viši predavač**

**Zagreb, listopad 2017.**

Ovaj diplomski rad je izrađen u Laboratoriju za biomimetičku kemiju, Zavoda za organsku kemiju i biokemiju, Instituta Ruđer Bošković pod vodstvom dr.sc. Matije Gredičaka (mentor: doc.dr.sc. Dragana Vuk, FKIT), akademske godine 2016/2017.



Zahvaljujem se dr. sc. Matiji Gredičaku što mi je omogućio izradu eksperimentalnog dijela diplomskog rada u Laboratoriju za biomimetičku kemiju. Hvala na stručnim savjetima, prenešenom znanju, doprinosu i trudu za novi način razmišljanja u kemiji te savjetima pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se dipl. inž. Danijelu Glavaču na strpljenju, prenešenom znanju i pruženoj pomoći pri izradi eksperimentalnog i pisanog dijela diplomskog rada.

Zahvaljujem se svim zaposlenicima Laboratorija za Biomimetičku kemiju na lijepoj i ugodnoj radnoj atmosferi te prihvaćanju kao dio njihove zajednice.

Zahvaljujem se mentorici dr.sc. Dragani Vuk na strpljivom ispravljanju diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji koja je bila cijelo vrijeme uz mene i pružila mi veliku potporu tijekom studiranja te mi omogućila školovanje.

Zahvaljujem se svojim prijateljima koji su bilicijelo vrijeme uz mene i pružili mi veliku potporu tijekom studiranja

# SAŽETAK

## Priprava asimetričnih $\alpha$ -acilamido fosfonata katalizirana kiralnim Brønstedovim kiselinama

Cilj ovog rada bio je razvoj metodologije za enantioselektivnu pripravu kiralnih  $\alpha$ -acilamido fosfonata.  $\alpha$ -Acilamido fosfonati su derivati prirodnih aminokiselina sa širokim spektrom biološkog djelovanja, kao što su antibakterijsko djelovanje te sposobnost inhibicije enzima (serinske proteaze, fosfataze) i HIV-1 virusa. Dobivanje  $\alpha$ -acilamido fosfonata se u jednom sintetskom koraku ostvarilo asimetričnom adicijom fosfita na tercijarne alkohole. Supstrat za provođenje transformacije dizajniran je na način da uslijed organokatalitičkog procesa generira reaktivan *N*-acil iminijev ion *in situ*, koji zatim odmah reagira u asimetričnoj adiciji fosfita. Proces nastajanja *N*-acil iminijevog iona odvija se u kiselim uvjetima, upotrebom kiralnih Brønstedovih kiselina kao katalizatora (fosforne kiseline binolne strukture). U nepolarnim uvjetima, katalizator stvara čvrsti ionski par s *N*-acil iminijevim ionom, što (zbog kiralne informacije u katalizatoru) usmjerava enantioselektivnu adiciju fosfita. Sposobnost kiralnih fosfornih kiselina za stvaranje vodikovih veza omogućuje i veznu točku katalizatora s fosfitom, što dodatno doprinosi željenom asimetričnom ishodu reakcije. Prvo su pripremljene racemične smjese uz *p*-toluensulfonsku kiselinu kao katalizator te je dobiveno 72% spoja **3** i 34% spoja **5**, uz fenilfosfinsku kiselinu kao katalizator dobiveno je 82% spoja **4**, 40% spoja **6**, 79% spoja **7**, 44 % spoja **8**, a potom su korišteni kiralni katalizatori: CPA1, kojim je dobiveno 30% spoja **3** u enantiomernom omjeru 51:49 i 32% spoja **9** u enantiomernom omjeru 80:20 te , CPA2, kojim je dobiveno 60% spoja **3** u enantiomernom omjeru 58:42.

Ključne riječi:  $\alpha$ -acilamido fosfonati, kiralne Brønstedove kiseline, asimetrična sinteza, organokataliza

# SUMMARY

## The preparation of asymmetric $\alpha$ -acylamido phosphonates catalyzed by chiral Brønsted acids

The aim of this paper was to develop a methodology for the enantioselective preparation of chiral  $\alpha$ -acylamido phosphonates.  $\alpha$ -acylamido phosphonates are natural amino acid derivatives with a wide spectrum of biological activity, such as antibacterial activity and ability to inhibitory enzymes (serine protease, phosphatase) and HIV-1 viruses. The preparation of  $\alpha$ -acylamido phosphonate was accomplished in one synthetic step by using masked ketimines. Transformation substrates are designed in such way as to generate reactive *N*-acyl imine ion in situ by the organocatalytic process, which then reacts immediately in the asymmetric addition of phosphite. The process of formation of the *N*-acyl imine ion is carried out under acidic conditions, using chiral Brønsted acids as catalyst (phosphoric acid binary structure). Under non-polar conditions, the catalyst creates a strong ionic pair with the *N*-acyl imine ion, which (due to chiral information in the catalyst) directs the enantioselective phosphite addition. The ability of chiral phosphoric acids to form hydrogen bonds also allows the bonding point of the phosphite catalyst to further contribute to the desired asymmetric reaction outcome. The first racemic mixtures were prepared with *p*-toulenesulfonic acid as catalyst, yielding 72% of compound **3** and 34% compound **5**, with phenylphosphinic acid as the catalyst, 82% of compound **4**, 40% of compound **6**, 79% of compound **7**, 44% of compound **8** followed by chiral catalysts: CPA1, wich provided 30% of compound **3** in enantiomeric ratio 51:49 and 32% of compound **9** in enantiomeric ratio 80:20 and CPA2, yielding 60% of compound **3** in enantiomeric ratio 58:42.

**Keywords:**  $\alpha$ -acylamido phosphonates, chiral Brønsted acids, asymmetric synthesis, organocatalysis

## **SADRŽAJ**



<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	5
2.1. Biomolekule.....	6
2.2. Kiralnost molekula.....	6
2.3. Enantioselektivna kataliza.....	8
2.3.1. Organokataliza.....	11
2.4. Kiralne fosforne kiseline.....	13
2.5. Metode identifikacije.....	19
2.5.1. Spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije (NMR).....	19
2.5.2. Spektrometrija masa (MS) .....	21
2.5.3. Tekućinska kromatografija visokog učinka (HPLC).....	21
<b>3. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	23
3.1. Sinteza spojeva.....	24
<b>4. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	30
4.1. Pregled sintetiziranih spojeva.....	31
4.2. Opće napomene.....	32
4.3. Priprava spojeva.....	33
4.3.1. Priprava <i>rac</i> -3-hidroksi-3-fenilizoindolin-1-on (1) .....	33
4.3.2. Priprava <i>rac</i> -3-hidroksi-3-(3-metoksifenil) izoindolin-1-on (2) .....	33
4.3.3. Priprava <i>rac</i> -di-fenil (3-okso-1-fenilizoindolin-1-il) fosfonata (3) .....	34
4.3.4. Priprava <i>rac</i> -di-benzil (3-okso-1-fenilizoindolin-1-il) fosfonata (4) ....	35
4.3.5. Priprava <i>rac</i> -di-tert-butil (3-okso-1-fenilizoindolin-1-il) fosfonata (5)...	36
4.3.6. Priprava <i>rac</i> -di-butil (3-okso-1-fenilizoindolin-1-il) fosfonata (6) .....	36
4.3.7. Priprava <i>rac</i> - dietil (3-okso-3-fenilizoindolin-1-on) fosfonata (7) .....	37

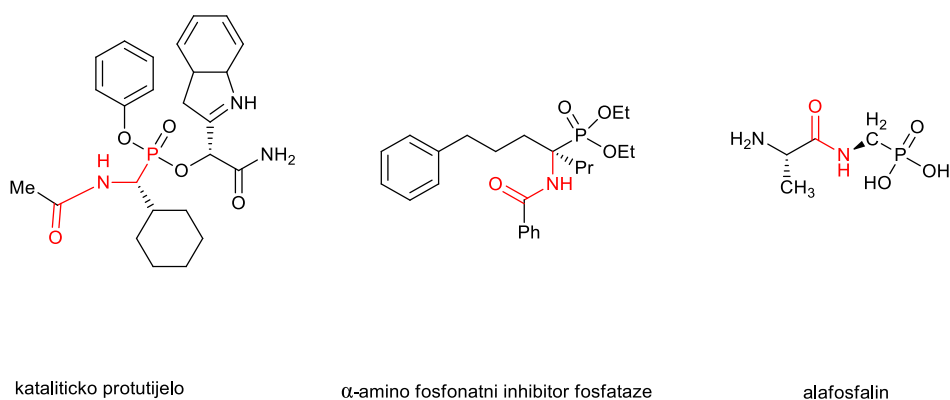
4.3.8. Priprava *rac*-di-izopropil (3-okso-1-fenilisoindolin-1-il) fosfonata (8) ...38

4.3.9. Priprava difenil (1-(3-metoksifenil)-3-oksoizoindolin-1-il) fosfonata (9)..38

<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>40</b>
<b>6. POPIS KRATICA I SIMBOLA.....</b>	<b>42</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>44</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>49</b>

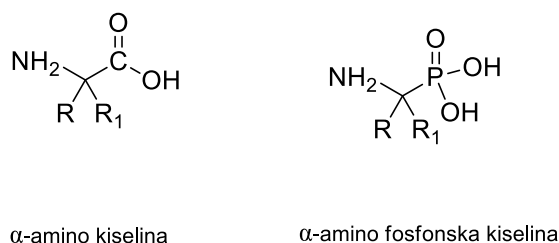
## **1. UVOD**

Enantiomerno obogaćeni  $\alpha$ -acilamido fosfonati i fosfonske kiseline smatraju se važnim motivom s različitom biološkom aktivnošću.<sup>1</sup> Njihov biološki potencijal pokazao je svojstva kao što su anti-HIV,<sup>2</sup> antibakterijska,<sup>3</sup> antitumorska,<sup>4</sup> i antigljivična aktivnost<sup>5</sup> te sposobnost inhibicije enzima proteaze<sup>6</sup> i fosfataze.<sup>7</sup> Primjer jednog od brojnih asimetričnih derivata  $\alpha$ -acilamido fosfonata koji pokazuju antibakterijsko djelovanje je alafosfalin (Slika 1).<sup>7</sup>



Slika 1. Kiralni  $\alpha$ -acilamido fosfonati

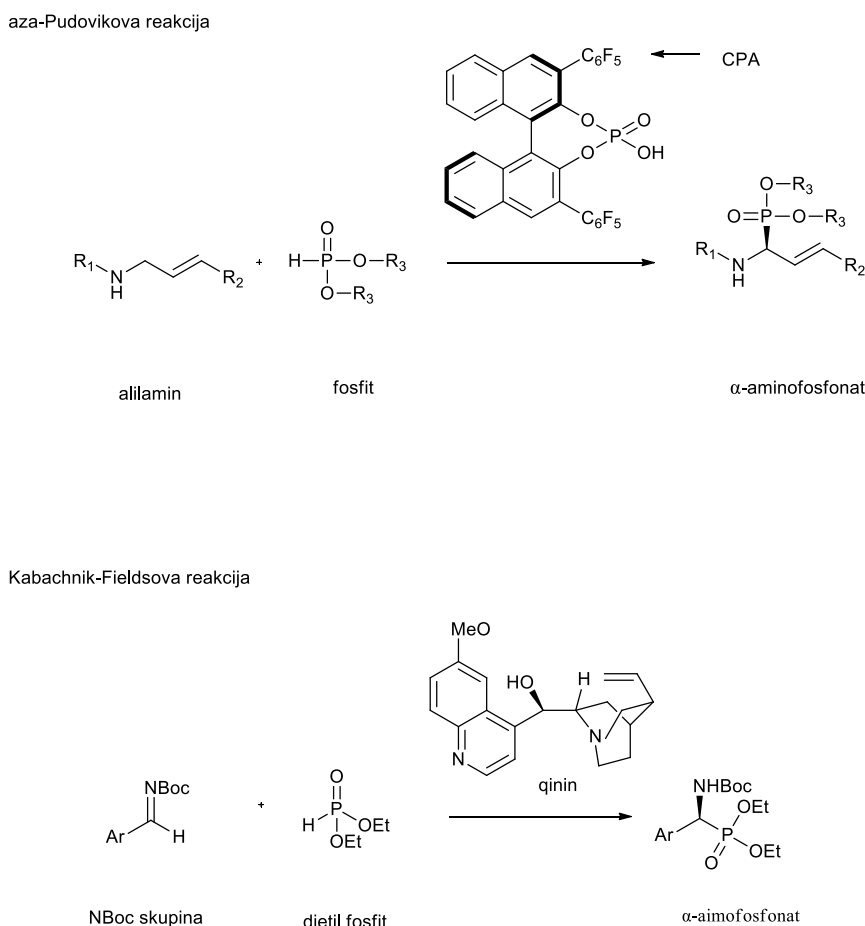
Zbog njihove strukturne sličnosti s  $\alpha$ -aminokiselinama, aminofosfonske kiseline predstavljaju važne motive u medicinskoj kemiji (Slika 2).



Slika 2. Sličnost između  $\alpha$ -amino kiselina i  $\alpha$ -amino fosfonska kiselina

$\alpha$ -Aminofosfonati strukturni su motivi nekolicine prirodnih spojeva, a derivati  $\alpha$ -aminofosfonata su selektivni i dobri inhibitori serinskih proteaza, te stoga mogu sudjelovati u patološkim procesima rasta raka, metastazama, osteoartritisima ili zatajenju srca.<sup>8</sup> S druge strane, izoindolinoni su važni strukturni motivi za selektivnu sintezu. Supstituirani izoindolinoni su međuprodukti u sintezi različitih lijekova<sup>9</sup> i složenih prirodnih spojeva.<sup>10</sup> S obzirom da im biološka aktivnost ovisi o kiralnosti na  $\alpha$ -ugljikovom atomu, razvoj učinkovitih metodologija pripreme optički čistih  $\alpha$ -acilamido fosfonata je od velikog značaja.

Asimetrični pristup za sintezu  $\alpha$ -acilamido fosfonata uključuje razdvajanje enantiomera iz racemične smjese<sup>11</sup> ili asimetričnu katalizu<sup>12</sup>. Od asimetričnih kataliza najčešće su korištene aza-Pudovikova reakcija<sup>13</sup> i Kabachnik-Fieldsova reakcija<sup>14</sup>. Primjer aza-Pudovikove reakcije je adicija fosfita na alilamine katalizirana kiralnim fosfornim kiselinama, pri čemu nastaje  $\alpha$ -aminofosfonat<sup>15</sup>. Primjer Kabachnik-Fieldsove reakcije je adicija dietil fosfita na *N*-Boc zaštićeni imin katalizirana kininom pri čemu nastaje  $\alpha$ -aminofosfonat (Slika 3.).



Slika 3. Prikaz asimetričnih kataliza

Nedostaci ovih metoda su dugi tijek reakcije, veliki utrošak energije, upotreba velike količine reaktanata, upotreba skupih, opasnih i po okoliš štetnih reagensa, otapala te nastanak nepoželjnih nusprodukata.<sup>16</sup> Uz navedene nedostatke u ovim metodama postoje dva velika problema. Prvi je što se adicija događa na iminu koji se mora pripremiti fizički i ne može se stabilizirati, a drugi je što *N* zaštitinu skupinu možemo lako skinuti, ali postoje skupine koje se ne mogu tako lako skinuti sa molekule npr. *N*-tosilna skupina pri čemu imamo dodatna dva koraka, skidanje zaštitne skupine i stvaranje zaštitne veze. Kako bi riješili taj problem

pokušali smo supstrat za provođenje transformacije dizajnirati tako da uslijed organokatalitičkog procesa generira reaktivan *N*-acil iminijev ion *in situ* iz početnih spojeva **1** i **2** pripremljenih Grignardovom reakcijom. Ako bi naša reakcija uspjela dobili bi asimetrične  $\alpha$ -aminofosfonate u jednom sintetskom koraku.

## **2. TEORIJSKI DIO**

## 2.1. Biomolekule

U biološkim sustavima, enzimi kataliziraju različite organske reakcije uz visoku specifičnost i selektivnost. Međutim, njihova primjena u industriji je ograničena zbog uskog raspona supstrata te relativno sporog i skupog procesa enzimskog inženjerstva, niže produktivnost i potrebe za visokom čistoćom reaktanata (veće koncentracije supstrata često inhibiraju enzim, kao i potencijalne nečistoće u malim koncentracijama), loše topljivosti organskih supstrata (obzirom da je većina enzima aktivna u vodenom mediju), potrebe za ekstrahiranjem produkta organskim otapalima.<sup>17</sup> Kako bi se uklonili neki od nedostataka enzima, razvijeni su različiti modeli enzima i strategije modificiranja poput kovalentne ili supramolekulske modifikacije, izmjene katalitičkog metala u enzimu (čime bi se proširio raspon katalitičkih reakcija/supstrata) te korištenja samo dijela aktivnog mjesta enzima.<sup>18</sup>

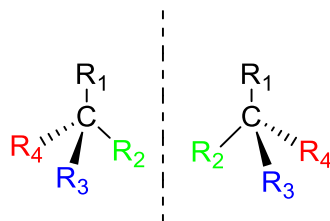
Biološke molekule poput aminokiselina i nukleinskih kiselina često su korištene u dizajnu bioinspiriranih enantioselektivnih katalizatora.<sup>19</sup> Glavna prednost korištenja biomolekula je da su lako dostupne iz prirode. Nadalje, njihova kiralnost može inducirati selektivnost u određenoj reakciji, a također i pružiti mogućnost sekundarnih interakcija sa supstratom potencijalno povećavajući regio- i kemoselektivnost. Jednostavna modifikacija katalizatora važan je faktor u istraživanjima u kemijskoj industriji, obzirom da omogućuje brže i temeljitije ispitivanje novih katalizatora na različitim supstratima.

## 2.2. Kiralnost molekula

Stereokemija je znanstvena disciplina koja se bavi proučavanjem trodimenzionalne strukture molekula, odnosno proučava prostorni raspored atoma u molekulama i stereoizomeriju spojeva. Prostorni odnosi između atoma unutar molekule mogu znatno utjecati na fizička i kemijska svojstva spojeva. Stereoizomeri imaju istu molekulsku formulu i isti redoslijed kovalentno vezanih atoma ili skupina, a različito prostorno usmjerenje tih atoma ili skupina.<sup>20</sup>

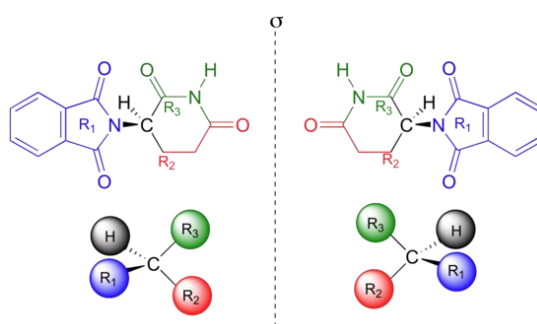
Enantiomerima se naziva par kiralnih molekula koje se odnose kao predmet i njegova zrcalna slika (Slika 4.). Smjesa dvaju enantiomera u molarnom omjeru 1:1 naziva se racemičnom smjesom.





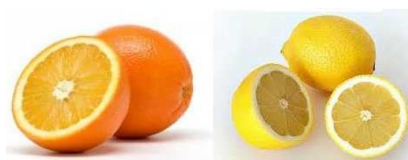
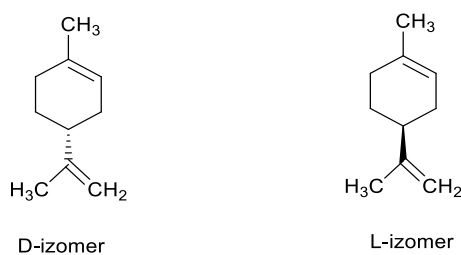
Slika 4. Primjer enantiomera

Enantiomeri kiralnih spojeva mogu pokazivati različita biološka svojstva kao što su farmakološka aktivnost ili toksičnost. Primjer je lijek Talidomid čiji se jedan enantiomer koristio kao antiemetik (u trudnoći), a drugi je djelovao teratogeno na ljudski plod. Problem Talidomida je bio u tome što se lijek koristio kao racemična smjesa (Slika 5.).



Slika 5. Struktura Talidomida

Zanimljiv primjer enantiomera je limonen, čiji D-izomer ima miris naranče, a L-izomer miris limuna. Oba se koriste u kozmetici i prisutni su u eteričnim uljima (Slika 6.).<sup>21</sup>



Slika 6. Struktura enantiomera limonena, D-izomer i L-izomer

Upravo zbog slučajeva kao što je sa lijekom Talidomidom, i kod drugih spojeva kod kojih je jedan enantiomer toksičan priprava enantiomerno čistih spojeva sve više dobiva na važnosti, naročito u farmaceutskoj industriji.<sup>22</sup>

### 2.3. Enantioselektivna kataliza

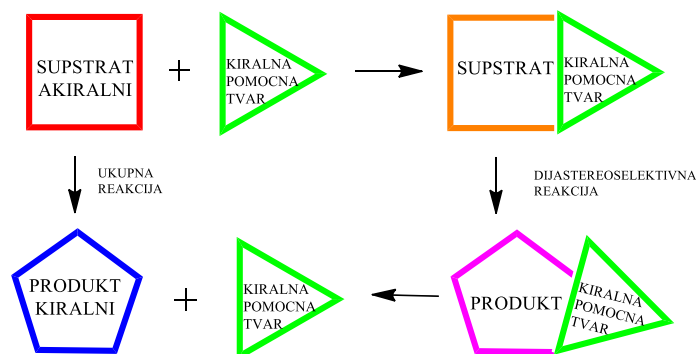
Enantiomerno čisti produkt kemijske reakcije moguće je dobiti separacijskim ili sintetskim metodama. Sve metode razdvajanja enantiomera iz racemične smjese temelje se na činjenici da kiralne molekule u kiralnom okruženju pokazuju različita svojstva. Razdvajanje racemične smjese na komponente može se provesti kokristalizacijom s enantiomerno čistim reagensima ili kromatografskim metodama s kiralnim nepokretnim fazama. Kiralne nepokretne faze sadržavaju enantiomerno čiste kiralne molekule koje na sebe vežu enantiomere iz smjese različitim afinitetima. Enantiomeri se razdvajaju na kromatografskoj koloni zbog različitog vremena zadržavanja na nepokretnoj fazi. Ograničenje navedenih metoda je njihovo iskorištenje, koje u idealnom slučaju iznosi maksimalnih 50 %, jer drugih 50 % čini drugi enantiomer. Enantiomerna čistoća kiralnog spoja izražava se kao enantiomerni višak i predstavlja omjer razlike i sume molarnih udjela enantiomera u smjesi dvaju enantiomera :

$$eeR (\%) = \frac{R - S}{R + S} \times 100 \text{ ili } eeS (\%) = \frac{S - R}{R + S} \times 100$$

Kako bi se izbjeglo neekonomično razdvajanje racemata na enantiomere, u pripravi enantiomerno čistih spojeva primjenjuje se asimetrična sinteza.<sup>23</sup> S obzirom da su male količine kiralnog katalizatora dovoljne za dobivanje velikih količina enantiomerno čistih spojeva, enantioselektivna kataliza je često odabrana metoda kemijske sinteze. Uobičajene reakcije enantioselektivne katalize uključuju prijelaz planarnog ugljikovog atoma u tetraedarski ( $sp^2 \rightarrow sp^3$ ), poput redukcije alkena i ketona te nukleofilne adicije na dvostruku vezu.<sup>24</sup>

Jedan od ciljeva organske sinteze je pronaći i razviti nove visoko učinkovite i stereoselektivne metodologije za dobivanje optički aktivnih spojeva iz jeftinih i lako dostupnih početnih spojeva. Asimetrična sinteza je važna metoda za kemičare kako bi postigli taj cilj. Asimetrična sinteza može se postići kiralnim pomoćnim tvarima, kiralnim reagensima ili kiralnim katalizatorima. Kiralne pomoćne tvari su enantiomerno čisti spojevi koji se vežu za supstrat i utječu na stereoselektivnost reakcije tako da omogućuju dobivanje željenog

stereoizomera zadanog spoja. Moguće ih je obnoviti i ponovno koristiti u daljnjim sintezama (Slika 7.). No njihov nedostatak je taj što su potrebna dodatna dva sintetska koraka, uvođenje i uklanjanje kiralne pomoćne tvari iz produkta.<sup>25</sup>



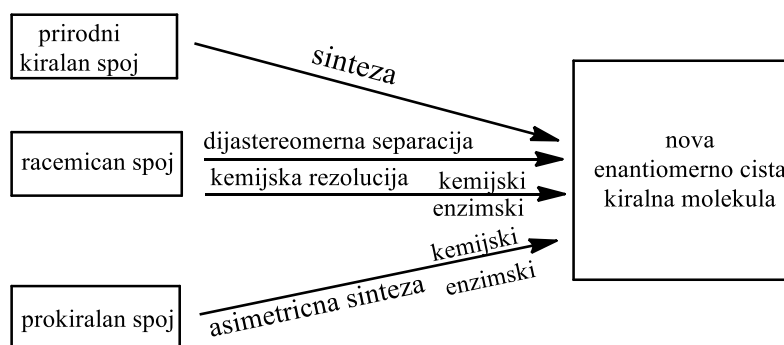
Slika 7. Shematski prikaz djelovanja kiralne pomoćne tvari

Kada se sinteza za dobivanje složenog produkta sastoji od nekoliko koraka vrlo je važno zbog praktičnih i ekonomskih razloga uvesti stereokemiju u ranoj fazi sinteze, kako bi se izbjeglo korištenje velike količine reagensa, otapala i volumena reakcije. To se može postići korištenjem kiralnih gradivnih blokova (kiralnih molekula) koji su enantiomerno čisti i imaju sposobnost transformiranja u željeni produkt. Trenutno organski kemičari poznaju široku listu kiralnih gradivnih blokova i postoje razni načini za njihovo dobivanje. Gradivne kiralne molekule koje se najviše koriste u industriji prirodnog su porijekla. Primjeri prirodnih kiralnih gradivnih blokova (molekula) su aminokiseline, šećeri, terpeni, te njihovi derivati.

Kod sinteze nove kiralne molekule važno je da je ona multifunkcionalna, tako da se može koristiti u širokom rasponu reakcija. Također je važno dobiti je u dovoljno velikim količinama i da su oba enantiomera dostupna. Prvi je pristup korištenje prirodnog kiralnog spoja koji se u sintezi može pretvoriti u novi enantiomerno čisti kiralni spoj (molekulu). Drugi pristup omogućuje dva načina: prvi omogućuje da se enantiomerno čisti spoj veže kovalentno (kiralna pomoćna tvar) i drugi da se iz racemične smjese taloži samo jedan enantiomer pomoću eneantiomerno čiste tvari. Nedostatak ove metode je taj što je obično potrebna ekvimolarna količina kiralnog reagensa. Kada se kinetička rezolucija primjenjuje na racemičnu smjesu, jedan enantiomer reagira brže od drugog. U idealnom slučaju samo jedan enantiomer reagira do završetka u danom vremenu, a željeni proizvod ili drugi enantiomer polaznog materijala dobiva se enantiomerno čist u 50% prinosu. Treća mogućnost za dobivanje enantiomerno čistih spojeva je asimetrična sinteza, koja počinje od prokiralnog

spoja. U tom slučaju je moguće pretvoriti sav polazni spoj u enantiomerno čisti produkt (Slika 8.). Ta sinteza najučinkovitija je kada se upotrebljavaju kiralni katalizatori koji omogućuju formiranje samo jednog enantiomera.

Prednost ove metode je što je potrebna mala (katalitička) količina kiralnog katalizatora za sintezu velikih količina kiralnog produkta. Kiralni katalizatori mogu se podijeliti u tri skupine, a to su kiralni metalni kompleksi, organokatalizatori i biokatalizatori (enzimi).



Slika 8. Shematski prikaz različitih načina dobivanja enantiomerno čiste kiralne molekule

U slučaju kemijske katalize često se koriste kiralni metalni kompleksi ili organski katalizatori, pa prema tome enantioselektivna kataliza može biti kataliza prijelaznim metalima, biokataliza, i organokataliza. Među različitim enantioselektivnim procesima, oni koji su katalizirani kiralnim kompleksima prijelaznih metala dominiraju desetljećima u području asimetrične sinteze. To je potaknulo razvoj brojnih kiralnih liganada, kako prirodnog podrijetla (aminokiseline, terpenoidi) tako i sintetičke, koji su u kombinaciji s različitim prijelaznim metalima omogućili velik broj kiralnih katalizatora pogodnih za bilo koju vrstu reakcije, od nukleofilnih supstitucija do elektrofilnih aromatskih supstitucija, od elektrofilnih adicija do nukleofilne adicije te Diels-Alder-ove reakcije. Iako ova kataliza u mnogim slučajevima daje izvrsne rezultate enantioselektivnosti, ima nekoliko nedostataka zbog izuzetno složenih sintetičkih liganada i prisutnosti prilično skupih metala kao što su paladij, platina, rutenij i zlato. Metali su toksični i teško se pričišćavaju te tako zaostaju i smetaju prilikom bioloških ispitivanja. Većina organometalnih katalizatora osjetljiva je na vlagu, kisik, što dovodi do poteškoća u njihovoj uporabi i skladištenju, a također stvara potencijalno onečišćenje okoliša i bioakumulacija. Danas se povećavaju zahtjevi za očuvanjem okoliša te se time potiče korištenje metoda koje su ekološki prihvatljivije. Stoga se kataliza prijelaznim metalima sve više pokušava zamijeniti tzv. zelenom kemijom, prvenstveno radi korištenja

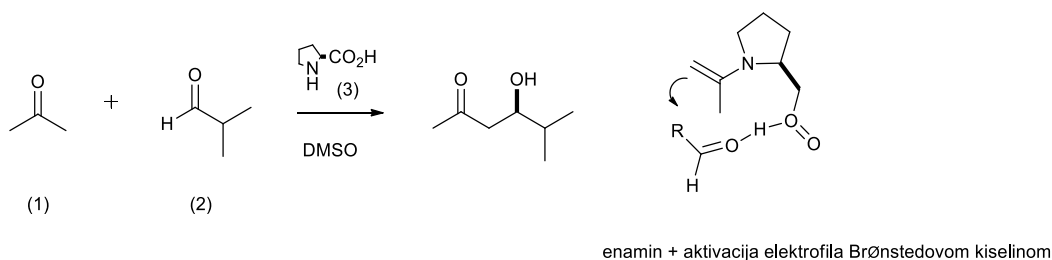
male količine otapala što isključuje probleme pojave nusprodukata i odlaganja viška otapala. S obzirom na kraće vrijeme, troši se manje energije za dobivanje produkta te samim time proizvodnja je jeftinija i ekološki prihvatljivija, što pogoduje i tržištu. Kako bi se izbjegli ovi nedostaci katalize prijelaznim metalima, znanstvenici su se dugo vremena bavili enzimskom katalizom, razvijanjem tehnika koje su omogućile izolaciju i upotrebu enzima, radi lakšeg obnavljanja i ponovne uporabe. Oni ne uključuju probleme zagađenja okoliša jer se mogu lako razgraditi, ali zahtijevaju vrlo kontrolirane i ograničene eksperimentalne uvjete korištenja.

U biokatalitičkim procesima, prirodni katalizatori, enzimi, obavljaju kemijske transformacije na organskim spojevima i specifični su samo za određeni spoj. Prednosti biokatalizatora i enzima su vrlo visoka enantioselektivnost i regioselektivnost te transformacije u blagim reakcijskim uvjetima što ih svrstava u kategoriju tzv. „zelene“ kemije. Najveći nedostaci biokatalizatora i enzima su često niska specifična aktivnost, nestabilnost pri ekstremnim temperaturama i pH vrijednostima, dostupnost samo za određene kemijske transformacije te dugo vrijeme razvoja novih enzima.<sup>26</sup> To je potaknulo mnoge istraživače na novu vrstu asimetrične sinteze koja se temelji na razvoju imitacije prirode, posebice enzima, primjenjujući kiralne organske molekule male molekulske mase kao katalizatora koji mogu izvesti širok raspon enantioselektivnih reakcija, a naziva se organokataliza.

### 2.3.1. Organokataliza

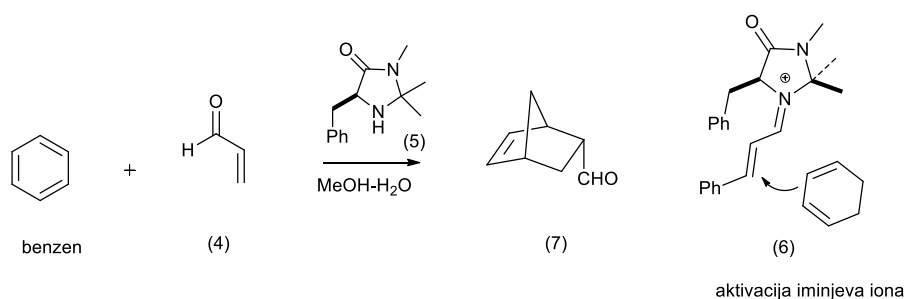
Danas je organokataliza jedna od većih vodećih istraživačkih tema u modernoj organskoj kemiji i alternativa metalnoj katalizi i biokatalizi. Organokataliza podrazumijeva upotrebu jednostavnih organskih molekula kao katalizatora kemijskih reakcija. Organokatalizatori svojom strukturom oponašaju aktivno mjesto enzima, no bez složenog skeleta apoenzima, dijela enzima koji nema katalitičku aktivnost. Na taj je način omogućena aktivacija širokog spektra funkcionalnih skupina, te je izbjegnuto svojstvo specifičnosti enzima za samo jedan supstrat.<sup>27-28</sup> S druge strane, za razliku od metalnih katalizatora, organokatalizatori su stabilni na zraku i otporni na vlagu, što ih čini atraktivnima za industrijsku primjenu. Organokatalizatori se često temelje na netoksičnim organskim spojevima koji potječu od bioloških materijala te samim time se približavaju zelenoj kemiji, izbjegavajući korištenja toksičnih metala. U početku su List<sup>29</sup> i MacMillan<sup>30</sup> opisali upotrebu malih sekundarnih amina

kao katalizatora za aktivaciju ketona (1) i aldehida (2) u asimetričnim reakcijama. Primjer toga je aminokiselina L-prolin (3), koja može aktivirati aceton formiranjem enaminskog intermedijera u izravnoj aldolnoj reakciji (Slika 9). Enamini, u usporedbi s odgovarajućim enolima imaju veći HOMO (najvišu popunjenu molekulsku orbitalu) i bolji su nukleofili. U nekim istraživanjima primjenjivala se Brønstedova karboksilna skupina prolina u dualnoj aktivaciji aldehydnog elektrofila.



Slika 9. Aldolna reakcija katalizirana L-prolinom

Nešto kasnije MacMillan je opisao kako se enali (7) mogu aktivirati kiralnim imidazolinskim katalizatorom (5) preko intermedijarnog iminijevog iona (6) prema Diels-Alder-ovoj reakciji s dienima (4) (Slika 10.).<sup>31</sup> Iminjevi ioni, u usporedbi s odgovarajućim aldehydima imaju niži LUMO (najnižu nepopunjenu molekulsku orbitalu) i bolji su elektrofil.

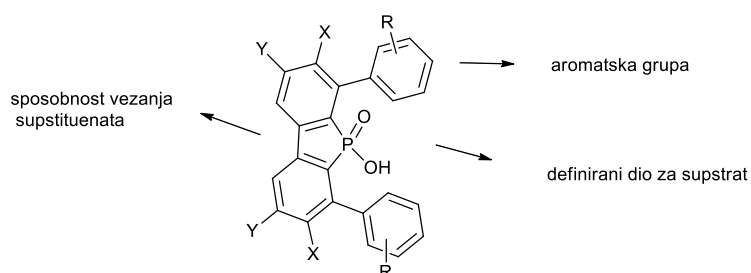


Slika 10. Diels-Alderova reakcija katalizirana imidazolinom

Kataliza enaminima i bifunkcionalna aktivacija nukleofila i elektrofila pokazali su se široko primjenjivi u području organokatalize te im je posvećena velika pažnja u daljnjim istraživanjima.

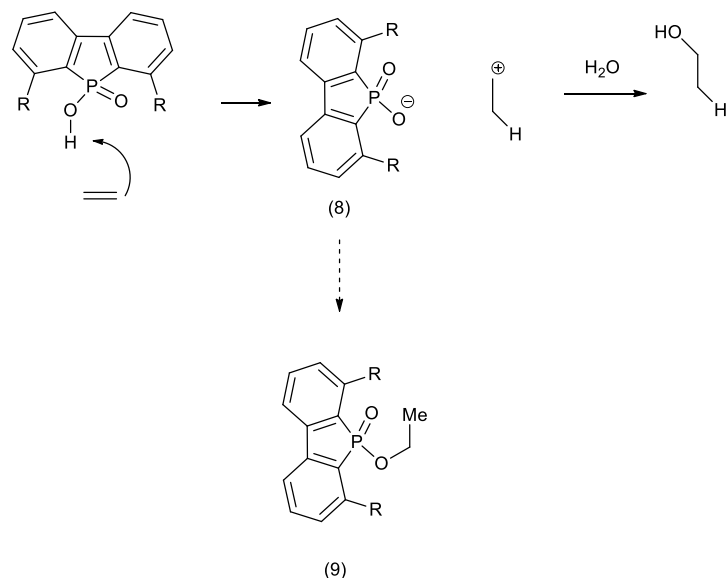
## 2.4. Kiralne fosforne kiseline

Godine 1962. Cornforth bio je fasciniran načinom na koji priroda može sintetizirati molekule, posebno stereoselektivno, te je pokušao imitirati prirodu najbolje što je mogao.<sup>32</sup> Započeo je istraživanja katalizatora koji omogućavaju provođenje hidratacije alkena na stereospecifičan način te je nakon detaljne analize mnogih katalizatora odlučio istražiti fosfinske kiseline koje sadrže opću strukturu (Slika 11).



Slika 11. Fosfinska kiselina kao katalizator

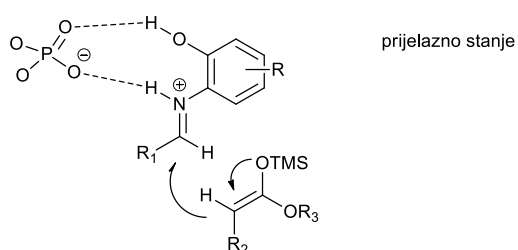
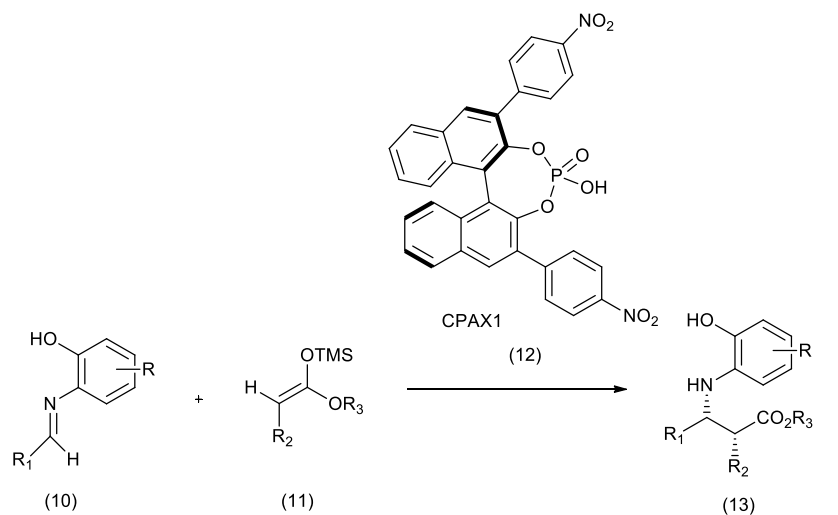
Cornforth je posebno privukao pozornost na peteročlani aromatski derivat zbog njegove čvrstoće i mogućnosti vezanja skupina na odgovarajućim mjestima. Odabir supstituenata, razmišljajući o steričkim smetnjama (supstituent X), potencijalno bi mogao stvoriti kiralnu os zbog ograničene rotacije benzenskih prstenova. Tada je predložio mehanizam hidratacije i moguće probleme koji mogu biti povezani s korištenjem katalizatora fosfinske kiseline (Slika 12.). Bilo je potrebno protoniranje alkena kako bi došlo do ionskog vezanja između hipofosforata i nastalog karbokationa (8) pri čemu je nastali kompleks reagirao s vodom. Međutim, pokazalo se da hipofosforat može reagirati s međuproduktom kako bi se dobio odgovarajući ester (9) i time deaktivirao katalizator.<sup>33</sup>



Slika 12. Reaktivnost fosfinske kiseline sa olefinom

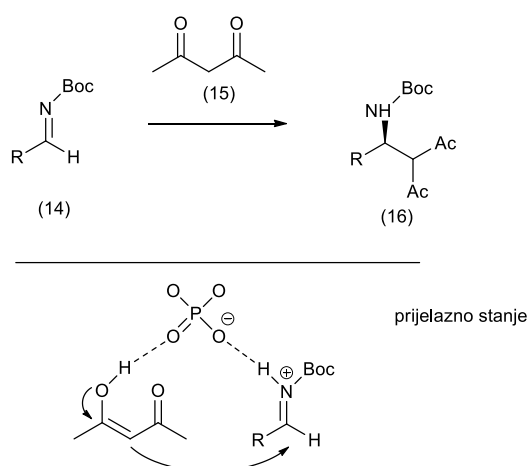
Rezultati enantioselektivnosti navedene reakcije nisu poznati, ali ideja o strukturi katalizatora, danas je vrlo važna za istraživanja kiralnih fosforinih kiselina izvedenih iz BINOL-a. Akiyama je 2004. godine objavio svoje istraživanje o Mannichovoj reakciji kataliziranoj Brønstedovom kiselinom.<sup>34</sup> Taj pristup prikazuje reakciju 2-hidroksifenil imina (10) sa silil keton acetalom (11) u prisutnosti 10 mol% CPA X1 (12) pri čemu nastaje Mannich-ov produkt (13) (Slika 13.). Reakcija je provedena na nizu supstrata te su dobiveni syn-diastereoizomerni produkti u visokim prinosima i visokom enantioselektivnošću.





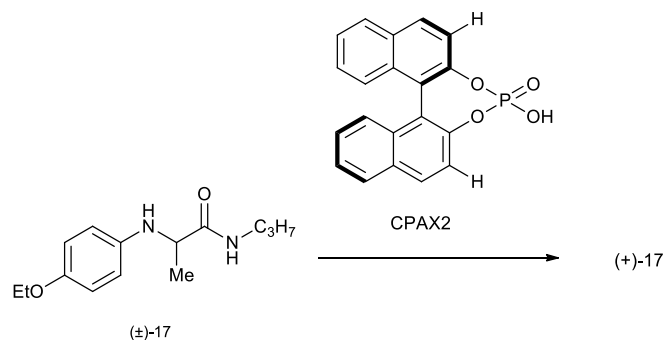
Slika 13. Akiyamina asimetrična Mannichova reakcija

Iste te godine Terada je opisao izravnu Mannich-ovu reakciju acetil acetona (15) s *N*-Boc zaštićenim iminima (14) (Slika 14.).<sup>35</sup> Pokazao je da 3,3'-položaj sa zahtjevnim supstituentima omogućuje visoke prinose i visoku enantioselektivnost odgovarajućih sekundarnih amina (16). To je u suprotnosti s Akiyamaovim zaključcima, koji je ustanovio da je elektronski dio katalizatora važniji za enantioselektivnost.<sup>20</sup>



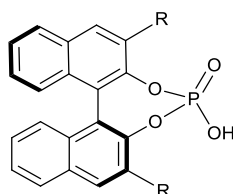
Slika 14. Teradina izravna Mannichova reakcija

Godinu dana kasnije Goodmann i suradnici objavili su da katalizator ima bifunkcionalnu ulogu i da aktivira i imin i nukleofil, a ta svojstva najbolje su pokazale kiralne Brønstedove kiseline izvedene iz BINOL-a.<sup>21</sup> Jedna od prvih reakcija s BINOL-fosfornom kiselinom bila je reakcija racemične smjese amina ( $\pm$ ) -17 sa CPAX2 kako bi nastala sol, koja bi se mogla selektivno kristalizirati i osloboditi enantiomerno čisti amin (+) - 17 (Slika 15.).<sup>36</sup>



Slika 15. Reakcija nastajanja enantiomerno čistog spoja

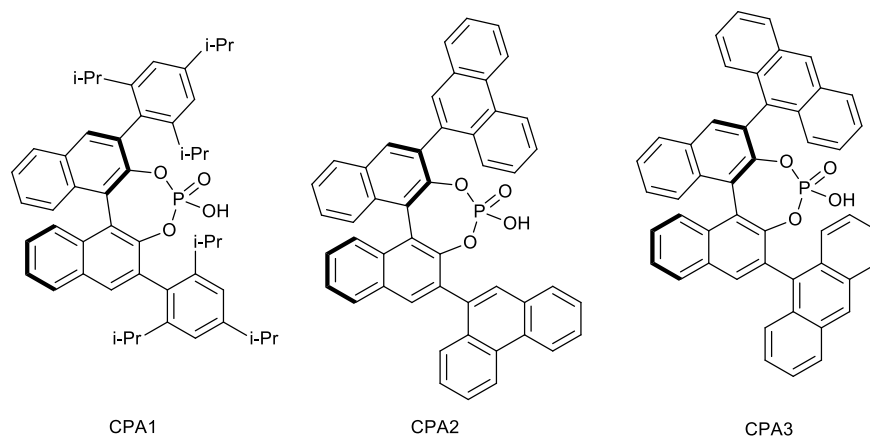
Kiralne Brønstedove kiseline izvedene iz BINOLA-a pokazale su se kao dobri katalizatori u organokatalizi zbog stabilnosti u prisustvu kisika i vode, zbog svoje prirode koja im omogućuje da se upotrebljavaju kao alternativa metalnim katalizatorima u farmaceutskoj industriji, pridonose visokoj enantioselektivnosti i dobrom iskorištenju pri blagim reakcijskim uvjetima (Slika 16.).<sup>34-35</sup>



Slika 16. Kiralna fosforna kiselina

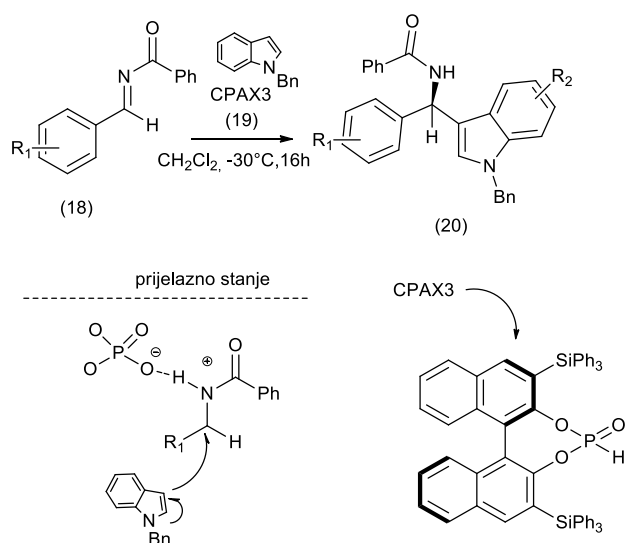
U ovom radu provedeno je istraživanje kako dobiti  $\alpha$ -acilamido fosfonate. To se ostvarilo u jednom sintetskom koraku asimetričnom adicijom fosfita na tercijarne alkohole. Supstrat korišten za provođenje transformacije dizajniran je na način da uslijed organokatalitičkog procesa generira reaktivan *N*-acil iminijev ion *in situ*, koji odmah reagira u asimetričnoj adiciji fosfita. Proces nastajanja *N*-acil iminijevog iona odvija se u kiselim uvjetima upotrebom kiralnih Brønstedovih kiselina kao katalizatora (fosforne kiseline binolne strukture). U nepolarnim uvjetima, katalizator stvara čvrsti ionski par s *N*-acil iminijevim ionom, što (zbog kiralne informacije u katalizatoru) usmjerava enantioselektivnu adiciju fosfita.

Kiralni fosforni katalizatori korišteni u ovom radu prikazani su na Slici 17. Prikazani katalizatori posjeduju sterički zahtjevne skupine na položajima 3,3' koje bi trebale povoljno utjecati na enantioselektivni ishod reakcije.



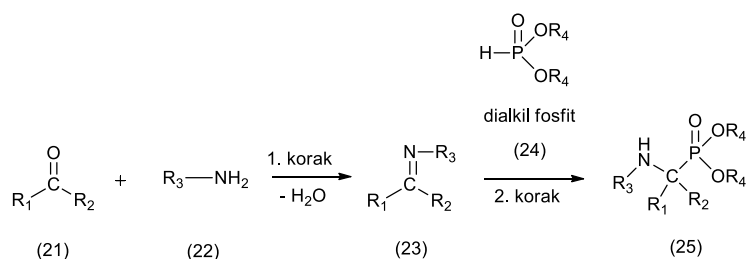
Slika 17. BINOL-fosforne kiseline CPA1, CPA2 i CPA3

Istraživanja su pokazala da mehanizmi reakcija, u kojima se koriste BINOL-ne fosforne kiseline odvijaju se putem interakcija između katalizatora i supstrata pri čemu različiti supstituenti na molekulama reaktanata utječu na ishod reakcije. Primjer takve reakcije je asimetrična aza-Friedel-Craftsova reakcija, koja je jedna od najčešćih i vrlo praktičnih metoda za stvaranje C-C veza i uvođenje supstitucije na aromatske sustave.<sup>32</sup> Reakcija je provedena između *N*-acilnih imina (18) i benzilom *N*-zaštićenih indola (19) pri čemu su dobiveni produkti (20) u visokom iskorištenju i enantiomernim viškovima (Slika 18.).<sup>37</sup>



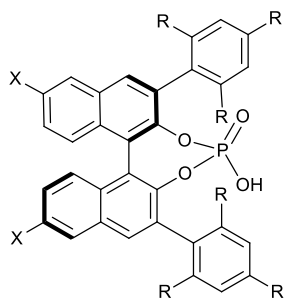
Slika 18. Asimetrična aza-Friedel-Craftsova reakcija *N*-acil imina sa indolom

Drugi primjer reakcije je multikomponentna Kabachnik-Fieldsovom reakcija kojom dobivamo  $\alpha$ -amino fosfonate iz amina, karbonilnog spoja i dialkil fosfata. Ovu trokomponentnu sintezu  $\alpha$ -aminofosfonata otkrili su Kabachnik<sup>38</sup> i Fields<sup>39</sup> 1952. godine. Reakcija je vrlo korisna u području istraživanja i otkrića lijekova jer se u dva sintetska koraka mogu dobiti strukturno značajni peptidomimetički spojevi. Mehanizam Kabachnik-Fieldsove reakcije sastoji se od dva koraka (Slika 19). U prvom koraku karbonilni spoj (21) i (primarni) amin (22) tvore imin (23). U drugom koraku se dialkil fosfit (24) adira na C = N vezu intermedijera pri čemu se formira  $\alpha$ -aminofosfonat (25). Na temelju kinetičkih istraživanja mehanizam Kabachnik-Fieldsove reakcije ovisi o prirodi reaktanata, otapala i vrsti amina. Reakcija koja uključuje napad nukleofilnog fosfornog atoma na imin naziva se aza-Pudovikova reakcija. Ta reakcija je modifikacija Kabachnik-Fieldsove reakcije. Razlika između te dvije reakcije je što u Kabachnik-Fieldsovoj reakciji imin nastaje *in situ*, a u aza-Pudovikovoju reakciji se imin prvo treba pripremiti pa se onda dodaje katalizator.<sup>40</sup>

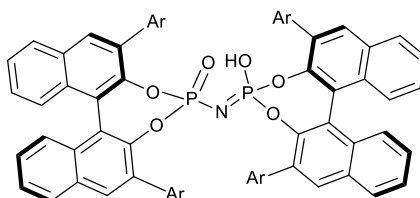


Slika 19. Kabachnik-Fieldsova reakcija

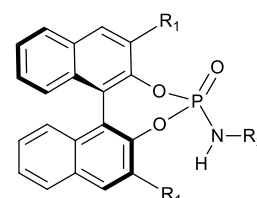
Uz katalizatore koji su korišteni u navedenim reakcijama i ovome radu postoje i mnogi drugi katalizatori koji se koriste u raznim istraživanjima, a to su: CPA kod kojih su supstituenti vezani za binolni kostur (omogućuju dobru topljivost), CPA kod kojih sunsupstituenti vezani na višestruke kiralne osi (slabo razvijeni, ali se koriste jer imaju drugu funkcionalnu skupinu koja može pomoći u prijelaznom stanju određene reakcije), *N*-fosforamidni katalizatori (NPA) koji imaju veću kiselost od CPA, *N*-tiosforamidni katalizatori (NTA) koji su još jače Brønstedove kiseline i spiro katalizatori (SPA) čija aktivnost se još istražuje (Slika 20.).<sup>41</sup>



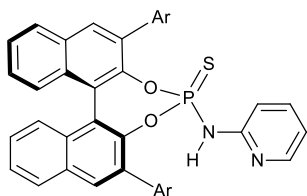
CPA sa supstuentima vezanim na BINOL-ni kostur



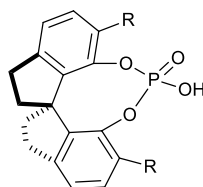
CPA sa supstuentima vezanim na visetrukim kiralnim osima



NPA



NTA



SPA

Slika 20. Prikaz raznih katalizatora BINOL-ne strukture

## 2.5. Metode identifikacije spojeva

Za identifikaciju dobivenih spojeva mogu se koristiti razne analitičke metode. U daljnjem literaturnom pregledu opisane su metode korištene u ovom radu.

### 2.5.1. Spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije (NMR)

Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) je spektroskopska metoda koja se temelji na interakciji magnetskog momenta jezgre s primijenjenim magnetskim poljem uz pobudu jezgre radiovalnim zračenjem. Vrlo rasprostranjena metoda za ispitivanje strukture organskih spojeva. Podaci o strukturi molekule dobivaju se ispitivanjem magnetskih svojstava pojedinih atoma unutar molekula.

Preko 100 elemenata se može detektirati spektroskopijom NMR, ali od najveće praktične važnosti u organskoj kemiji su izotop vodika (<sup>1</sup>H) i manje zastupljeni izotop ugljika (<sup>13</sup>C) jer su to elementi koji su najčešće prisutni u organskim spojevima. Druge jezgre od koristi za organske kemičare kojima se mogu dobiti NMR spektri su <sup>2</sup>H, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>19</sup>F i <sup>31</sup>P. Uzorci se

otapaju u otapalu koje otapa i polarne i nepolarne spojeve, npr. DMSO,  $\text{CDCl}_3$ , kako bi se opazili samo protoni uzorka.

Efekt nuklearne magnetske rezonancije pokazuju kemijski elementi čije jezgre imaju neparni broj protona ili neutrona, te zbog te unutarnje asimetrije rotiraju oko svoje osi -imaju spin. Proton se može promatrati kao pozitivno nabijena čestica koja se okreće oko svoje osi, pritom se stvara slabo magnetsko polje u smjeru osi vrtnje –spina. Ako se proton nađe pod utjecajem vanjskog magnetskog polja, on će se usmjeriti paralelno ili antiparalelno prema smjeru tog polja. Paralelna orijentacija ima manju energiju, ali razlike su minimalne. Kad se energija koju je primila jezgra izjednači s razlikom energija stanja spina, postignut je uvjet za nuklearnu magnetsku rezonanciju. Energija se apsorbira kad jezgra prijeđe iz jednog stanja spina u drugo. Apsorpcija i potom emisija energije detektira se kao NMR signal.

U NMR je bitna i ugljikova jezgra, i to ne  $^{12}\text{C}$  jer nema magnetski moment, već  $^{13}\text{C}$ , no njegova osjetljivost je 64 puta manja od protonskog, a ujedno mu je prirodni udio svega 1,1 %, tako da su signali u  $^1\text{H}$ -NMR spektru određenog uzorka oko 6000 puta intenzivniji nego u  $^{13}\text{C}$ -NMR spektru.<sup>42</sup>

Primjena NMR spektroskopije temelji se na činjenici da jakost magnetskog polja pri jezgri nije jednaka jakosti primijenjenog magnetskog polja. Kada se molekula nađe u magnetskom polju, elektroni svakog atoma proizvode mala inducirana magnetska polja, proporcionalna ali suprotnog smjera od primijenjenog magnetskog polja. Jezgre osjećaju ono magnetsko polje koje je rezultat međudjelovanja jakog polja magneta spektrometra i brojnih induciranih polja susjednih atoma u molekuli.

Kemijski pomak je položaj u NMR-spektru pri kojem nastupa rezonancija pojedine jezgre u određenoj molekulskoj okolini. Kemijski pomak se uvijek definira u odnosu na neki standardni rezonancijski signal, najčešće rezonancijski signal metilnih skupina tetrametilsilana, koji se označava nulom.

NMR je danas od primarne važnosti za kemiju (organsku, analitičku, farmaceutsku, medicinsku, petrokemiju, itd.) kao nezaobilazna metoda identifikacije i određivanja strukture, ali iza fiziku zbog izučavanja dinamike i svojstva molekula u tekućem i čvrstom stanju.<sup>43</sup>

### 2.5.2. Spektrometrija masa (MS)

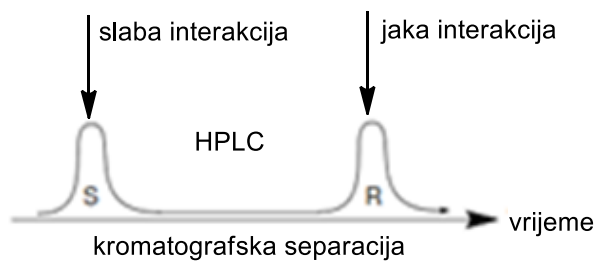
Spektrometrija masa je analitička metoda u kojoj se molekule ioniziraju, a potom se ioni razdvajaju prema njihovoj masi. Primjenjuje se za određivanje relativnih molekulskih masa, a preko njih molekulskih formula, pri čemu se dobivaju važni podaci o strukturi molekule. Spektrometrija masa uključuje proces ionizacije uzorka, razdvajanje i određivanje iona. Kod ionizacije uzorka stvaraju se pozitivni ioni (u struji dušika), no mogu se stvarati i negativni ioni (u struji zraka). Princip je bombardiranje molekula uzorka u plinovitom stanju pri visokom vakuumu, snopom elektrona koji mogu izbaciti iz nekih molekula elektrone pri čemu nastaje molekulski ion ( $M^+$ ). Elektronsko bombardiranje jedan je od najstarijih načina ionizacije.<sup>50</sup> Uzorak koji je preveden u plinsku fazu se ionizira prilikom čega dolazi do uklanjanja jednog ili dva elektrona, pozitivno nabijene vrste ulaze u akceleracijsku komoru gdje se ubrzavaju djelovanjem električnog polja, nakon ubrzanja dolazi do odvajanja iona prema omjeru atomskih (molekulskih) masa i njihovog naboja ( $m/z$ ). Samo ioni određene mase dolaze do detektora, gdje se svaka ionska vrsta bilježi kao zasebni signal.

Spektrometrija masa koristi se za određivanje strukture organskih tvari, za određivanje slijeda aminokiselina, peptide, oligopeptida, proteina, kao i analizu poslijetranslacijskih modifikacija. Također važna za detekciju, identifikaciju i kvantifikaciju malih farmaceutskih molekula i biopolimera, te njihovih metabolita i produkata razgradnje.<sup>44</sup>

### 2.5.3. Tekućinska kromatografija visokog učinka (HPLC)

Tekućinska kromatografija visokog učinka uz detekciju UV detektorom (HPLC-UV, eng. high performance liquid chromatography) ili spektrometrom mase kao detektorom je jedna od najčešće korištenih analitičkih metoda za analizu organskih molekula (Slika 17.). HPLC je oblik kolonske kromatografije koja se temelji na razdvajanju sastojaka smjese u svrhu analize, identifikacije komponenti, pročišćavanja ili kvantificiranja komponenata smjese. Komponente iz smjese se razdvajaju na temelju interakcija fizikalne prirode između analita i stacionarne faze u koloni. Mobilna faza treba osigurati dobru topljivost spoja, spriječiti ili umanjiti interakciju spoja s drugim molekulama u otopini, te treba biti kemijski inertna. Stacionarna faza treba omogućiti razdvajanje u što širem rasponu molekulskih masa i treba izdržati što veći pritisak prilikom punjenja stupca i provođenja razdvajanja te treba imati zadovoljavajuću kemijsku inertnost i stabilnost.<sup>45</sup> Racemična smjesa se ne može odvojiti na enantiomere standardnim kromatografskim postupcima s nekiralnim stacionarnim i mobilnim fazama jer

su osim kirooptičkih svojstava i sva ostala fizikalno-kemijska svojstva enantiomera potpuno jednaka. Temelj za odvajanje racemata kiralnom kromatografijom je nastajanje diastereoizomera tijekom interakcije enantiomera sa kiralnom fazom



Slika 17. Primjer komatograma separacije racemične smjese na dva enantiomera

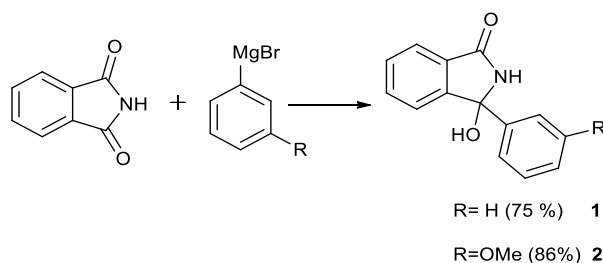


### **3. REZULTATI I RASPRAVA**

### 3.1. Sinteza spojeva

Cilj izrade diplomskog rada bio je istraživanje asimetričnih organokatalitičkih transformacija za pripremu strukturnih motiva biološki aktivnih spojeva. Ono uključuje razvoj metodologije za pripremu kiralnih  $\alpha$ -acilamido fosfonata. Prva faza bila je priprava modelnog supstrata Grignardovom reakcijom.

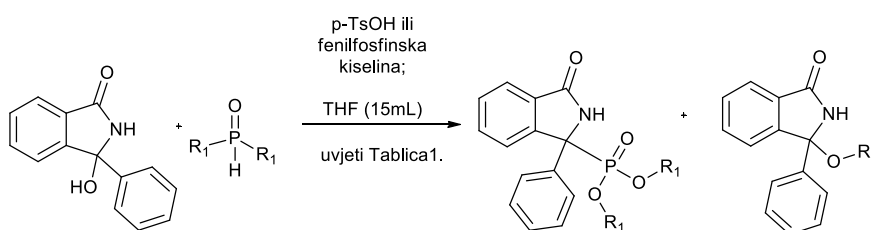
U prvoj fazi reakcijom magnezija sa brombenzenom pripremljen je fenilmagnezij bromid, koji je dodan u ftalimid te je dobiven 3-fenil-3-hidroksiizoindolinon **1** u 75% izoliranom prinosu. Zatim je istraženo dodavanje aril bromida koji sadrži metoksi supstituente. p-Metoksifenilmagnezij bromid je nastao unutar jednog sata reakcijom magnezija sa 1-brom-3-metoksi benzenom, a izoindolinon alkohol **2** je dobiven u odličnom iskorištenju (86%) (Shema 1).



Shema 1. Sinteza spojeva **1** i **2**

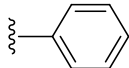
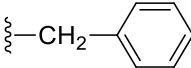
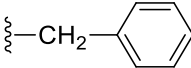
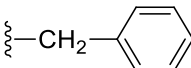



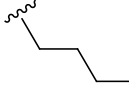
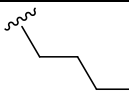
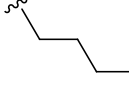
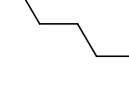
Nakon pripremljenog alkohola kao supstrata za daljnju reakciju s alifatskim i aromatskim fosfitima uz korištenje akiralnih Brønstedovih kiselina dobiveni su različiti  $\alpha$ -acilamido fosfonati.

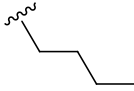



Prvo je provedena racemična reakcija pripreme  $\alpha$ -acilamido fosfonata koristeći akiralne Brønstedove kiseline, para-toluensulfonsku, odnosno fenilfosfinsku kiselinu kao katalizator (Shema 2. i Tablica 1.).



Shema 2. Prikaz racemične sinteze  $\alpha$ -acilamido fosfonata (P) katalizirane p-TsOH ili fenilfosfinskom kiselinom

Tablica 1. Pregled korištenih supstituenata i uvjeta korištenih u sintezi  $\alpha$ -acilamido fosfonata<sup>a</sup>

unos	P	R <sub>1</sub>	T/°C	t/h	katalizator	iskorištenje	NP	iskorištenje
1	3		25	36	p-TsOH	72%	-	-
2	4		25	24	p-TsOH	3%	-	-
3	4		25	72	fenil fosfinska k.	82%	10	14%
4	4		70	72	fenil fosfinska k.	29%	-	-
5	5		25	36	p-TsOH	34%	-	-
6	5		50	72	fenil fosfinska k.	16%	-	-
7	5		80	36	fenil fosfinska k.	20%	NP5	10%
8	6		50	72	p-TsOH	3%	-	-
9	6		50	24	fenil fosfinska k.	-	11	58%
10	6		50	72	fenil fosfinska k.	40%	11	6%
11	6		80	24	fenil fosfinska k.	23%	-	-

12	<b>6</b>		80	72	fenil fosfinska k.	30%	<b>11</b>	12%
13	<b>7</b>		50	72	fenil fosfinska k.	79%	-	-
14	<b>7</b>		80	72	fenil fosfinska k.	-	<b>NP7</b>	94%
15	<b>8</b>		25	72	fenil fosfinska k.	44%	<b>NP8</b>	6%

<sup>a</sup> – izolirani i okarakterizirani su nusprodukt 10 i 11, dok su ostali određeni pomoću spektrometrije masa te nisu dalje okarakterizirani

Reakcijom početnog spoja **1**, koji je otopljen u THF-u (15 mL), s difenil fosfitom uz p-TsOH dobiven je  $\alpha$ -acilamido fosfonat **3** u odličnom iskorištenju od 72 % (Tablica 1., Unos 1).

Nadalje, htjeli smo ispitati utjecaj različitih alifatskih fosfita na ishod reakcije. Kada je difenil fosfit zamijenjen di-benzil fosfitom dobiven je produkt **4** (Tablica 1., Unos 2) u slabom iskorištenju od 3 % pri čemu je ostatak neizreagirali početni spoj pa je p-toluensulfonska kiselina zamijenjena fenilfosfinskom kiselinom. Fenilfosfinsku kiselinu koristili smo jer ima mogućnost vezanja supstrata vodikovim vezama te ima sličnu strukturu i pK kao Brønstedove kiseline. Korištenjem fenilfosfinske kiseline pri sobnoj temperaturi izoliran je produkt **4** u 82% iskorištenju (Tablica 1., Unos 3). Uz produkt izoliran je i nus-produkt **10** u prinosu od 14 % (Tablica 1., Unos 3). Spektroskopskom karakterizacijom utvrđeno je da se radi o *N*, *O*-acetalu. Zbog dugotrajnog trajanja reakcije htjeli smo zagrijavanjem skratiti vrijeme reakcije te postići potpunu konverziju i vidjeti omjere produkta. Utvrđeno je da zagrijavanjem na 70 °C nastaje samo produkt **4** u 29% iskorištenju (Tablica 1., Unos 4).

Kada je di-benzil fosfit zamijenjen di-tert-butil fosfitom pri standardnim uvjetima uz p-toluensulfonsku kiselinu dobiven je produkt **5** u iskorištenju od 34 %, pri čemu je ostatak neizreagirali početni spoj (Tablica 1., Unos 5), a korištenjem fenilfosfinske kiseline pri 50 °C dobiveno je 16% produkta **5** (Tablica 1., Unos 6). Korištenjem fenilfosfinske kiseline pri 80 °C izoliran je produkt **5** u 20% iskorištenju (Tablica 1., Unos 7). Uz produkt izoliran je i nusprodukt **NP5** u prinosu od 10 %. Iz ovoga možemo vidjeti kako je najbolje iskorištenje

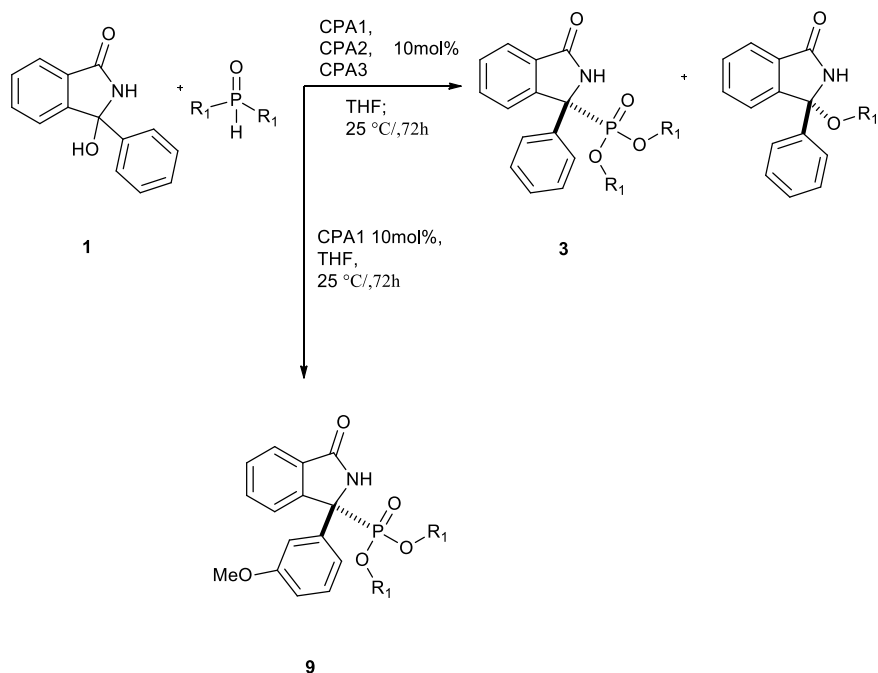
produkta **5** dobiveno uz p-toluensulfonsku kiselinu ali uz puno neizreagiranog produkta i povišenje temperature ne utječe na iskorištenje reakcije nego na brzinu reakcije.

U reakciji s di-butil fosfitom dobiven je produkt **6** u slabom iskorištenju od 3 % pri čemu je ostatak neizreagirali početni spoj (Tablica 1., Unos 8). p-Toluensulfonska kiselina zamijenjena je fenilfosfinskom kiselinom pri 50 °C i izoliran je samo nusprodukt **11** u iskorištenju od 58% (Tablica 1., Unos 9). Dalje smo ispitivali reakciju sa fenilfosfinskom kiselinom pri 80 °C i dobiveno je 23% produkta **6** (Tablica 1., Unos 11). Provođenjem reakcije pri 50 i 80 °C izolirani su produkt **6** u iskorištenju od 40% i 30% (Tablica 1., Unos 10 i 12) te nusprodukt **11** u iskorištenju od 6% i 12% (Tablica 1., Unos 10 i 12). Povišenjem temperature dobivamo više nusprodukta nego li produkta, ali to se mijenja kada je duže vrijeme trajanja reakcije (72h) pri čemu smo dobili veću količinu produkta. Temperatura reakcije utječe na brzinu reakcije a ne na iskorištenje, jer je potrebno više vremena kako bi se izolirao nusprodukt. To ovisi o svojstvima samih spojeva u reakciji, uvjetima reakcije, termodinamici i ravnoteži reakcije.

Reakcijom alkohola **1** s dietil fosfitom pri 50 °C uz fenilfosfinsku kiselinu dobiven je produkt **7** u vrlo dobrom iskorištenju od 79% (Tablica 1., Unos 13). S obzirom na sporiji tijek reakcije (72h) postavljena je pri 80°C i dobiven je samo nusprodukt **NP7** u iskorištenju od 94% (Tablica 1., Unos 14). U odnosu na iskorištenje ostalih dobivenih nusprodukata, ova reakcija ima puno veće iskorištenje nusprodukta. Pa prema tome možemo zaključiti da povišenje temperature pogoduje nastanku nusprodukata samo u reakcijama u kojima se koriste linearni alifatski fosfiti.

Kada je dietil fosfit zamijenjen diizopropil fosfitom pri sobnoj temperaturi uz fenilfosfinsku kiselinu dobiven je produkt **8** u dobrom iskorištenju od 44%. Uz produkt izoliran je i nusprodukt **NP8** u prinosu od 6 % (Tablica 1., Unos 15).

Nakon raznih racemičnih reakcija uslijedilo je ispitivanje reakcije u asimetričnim uvjetima uz pomoć kiralnih fosfornih kiselina (Shema 3. i Tablica 2.).



Shema 3. Prikaz sinteze asimetričnih  $\alpha$ -acilamido fosfonata (P) katalizirana kiralnim fosforinim kiselinama

Tablica 2. Pregled korištenih uvjeta i katalizatora u sintezi asimetričnih  $\alpha$ -acilamido fosfonata

unos	P	R <sub>1</sub>	T/°C	t/h	katalizator	iskorištenje	e.r.
1	3		25	72	CPA1	30%	51:49
2	3		25	72	CPA2	60%	58:42
3	3		25	72	CPA3	5%	-
4	9		25	72	CPA1	32%	80:20

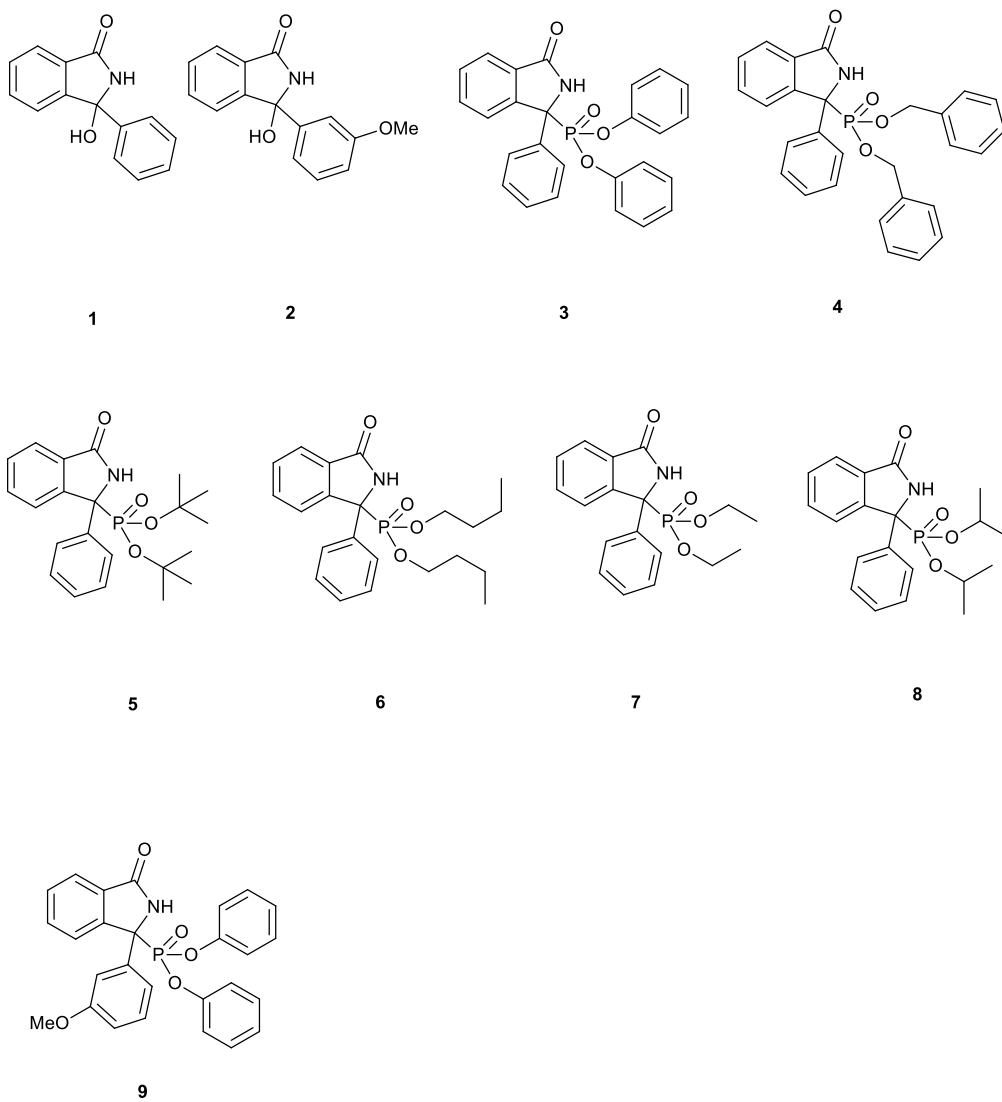
Spoj **1** otopljen je u THF-u i u reakciji sa difenil fosfitom uz katalizator 10mol% CPA1 pri sobnoj temperaturi dobiven je produkt **3** u iskorištenju 30% (Tablica 2., Unos 1) uz

nusprodukt **10** u iskorištenju 20%. Analizom na HPLC dobiven je enantiomerni omjer u produktu 51:49 pri čemu možemo zaključiti da ovaj katalizator nije dobar jer dobivamo racemičan spoj. Kada je korišten 10 mol% CPA2 katalizator, dobiven je produkt **3** u dobrom iskorištenju od 60% uz enantiomerni omjer 58:42 (Tablica 2., Unos 2). Bez obzira što se vidi da je e.r. veći nego kod korištenja 10 mol% CPA1, reakcija je još uvijek racemična. Korištenjem CPA3 (0,5%) katalizatora dobiven je produkt **3** ali u slabom iskorištenju od 5%, ostatak je neizreagirali početni spoj (Tablica 2., Unos 3). Enantiomerni omjer nije određen jer je dobiveno premalo spoja za analizu. Kako bismo ispitali utjecaj strukture alkohola na enantioselektivnost reakcije, u reakciji spoja **2** sa difenil fosfitom uz katalizator 10 mol% CPA1 pri sobnoj temperaturi dobiven je produkt **9** u iskorištenju 32% i enantiomernim omjerom 80:20. Vidimo da je enantiomerni omjer u odnosu na preostale porastao što znači da metoksi skupina na ovom položaju (meta) doprinosi pogodnoj interakciji s katalizatorom u prijelaznom stanju. Iz analize korištenih katalizatora vidimo da neki pridonose većem, a neki manjem iskorištenju. Razlog tome je taj što postoje steričke smetnje supstituenata na katalizatoru. Zatim strukture fosfita su različite (razgranate, lančane) što također bitno utječe i na samu reakciju. Svaki fosfit se pri različitim uvjetima (različiti produkt, nusprodukt, temperature, vrijeme, iskorištenje) ponaša drugačije. Slabija enantioselektivnost uzrokovana je zbog nedovoljnog razdvajanja enantiotopnih strana na *N*-acil iminijevom ionu kod interakcije s katalizatorom. S obzirom da nam je u interesu dobiti što bolje iskorištenje i što bolju enantioselektivnost može se napraviti analiza sa drugim katalizatorima binolne strukture i raznim katalizatorima neke druge strukture kao npr. spinol, ditiofosforne kiseline, itd.

## **4. EKSPERIMENTALNI DIO**



## 4.1. Pregled sintetiziranih spojeva



## 4.2. Opće napomene

Sve upotrijebljene kemikalije i otapala su bile 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 tetrametilsilanu (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 spektara.

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. Točka tališta određena je pomoću aparata Electrothermal 9100 u otvorenim kapilarama i nisu korigirane. Kiralne fosforne kiseline CPA1-CPA3 pripremljene su prema poznatim postupcima, a dobiveni podaci odgovaraju podacima koji su u ovom radu navedeni. Kiralna kolona korištena za odvajanje enantiomera na HPLC bila su Daicel Chiralpak IC-3 (250 x 4,6 mm, 3 um)

### 4.3. Priprava spojeva

#### 4.3.1. Priprava *rac*-3-hidroksi-3-fenilizoindolin-1-on (1)

Strugotine magnezija (0,5 g; 20,3 mmol) suspendirane su u suhom THF (20 mL) pod argonom te aktivirane jednim kristalom joda. Brombenzen (2,1 mL ; 20,3 mmol) je dodan i reakcijska smjesa je miješana 2 h na 40 °C . Ftalimid (1 g; 6,8 mmol) je suspendiran u diklormetanu (20 mL) pod argonom te je smjesa ohlađena na 0 °C. Grignard-ova otopina dokapana je u suspenziju ftalimida u diklormetanu pri 0 °C te je nastala reakcijska smjesa miješana 24 h pri sobnoj temperaturi. Reakcija je zaustavljena s NH<sub>4</sub>Cl (30 mL), produkt ekstrahiran sa DCM te osušen iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala DCM : CH<sub>3</sub>OH = 40 : 1. Produkt **1** dobiven je kao bezbojno ulje (1,3 g; 75 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.38 – 7.25 (m, 4H), 6.89 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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>]

#### 4.3.2. Priprava *rac*-3-hidroksi-3-(3-metoksifenil) izoindolin-1-on (2)

Strugotine Mg (0,5 g; 20,3 mol) suspendirane su u suhom THF (20 mL) pod argonom te aktivirane jednim kristalom joda. 1-brom-3-metoksi benzen (2,6 mL ; 20,3 mmol) je dodan i reakcijska smjesa je miješana 2 h na 40 °C . Ftalimid (1 g; 6,8 mmol) je suspendiran u diklormetanu (20 mL) pod argonom te je smjesa ohlađena na 0 °C. Grignard-ova otopina dokapana je u suspenziju ftalimida u diklormetanu pri 0 °C te je nastala reakcijska smjesa miješana 24 h pri sobnoj temperaturi. Reakcija je zaustavljena s NH<sub>4</sub>Cl (30 mL), produkt ekstrahiran sa DCM te osušen iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala DCM : CH<sub>3</sub>OH = 40 : 1. Produkt **2** dobiven je kao bezbojno ulje (1,5 g; 86 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9.19 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  168.8, 159.7, 151.2, 144.3, 132.8, 131.0, 129.8, 129.4, 123.2, 123.0, 118.2, 113.4, 111.9, 87.7, 55.5.

ESI-MS: 256  $[\text{M}+\text{H}^+]$

### 4.3.3. Priprava di-fenil (3-okso-1-fenilizoindolin-1-il) fosfonata (3)

#### POSTUPAK A:

Spoj **1** (50 mg; 0,22 mmol) otopljen je u toluenu (5 mL), te su dodani para-toluen sulfonska kiselina (4 mg; 0,022 mmol) i difenil fosfit (45  $\mu\text{L}$ ; 0,2 mmol; 1,1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi 36 h. Reakcija je zaustavljena s  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL), produkt ekstrahiran s EtOAc (30 mL) te sušen iznad bezvodnog  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala PE: EtOAc = 2 : 1. Produkt **3** dobiven je kao bezbojno ulje (70 mg; 72%).

#### POSTUPAK B:

Spoj **1** (25 mg; 0,11 mmol) otopljen je u toluenu (2 mL) te su dodani CPA3 (4 mg; 0,0055 mmol) i di-fenil fosfit (63  $\mu\text{L}$ ; 0,33 mmol; 3,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi 72 h. Reakcija je zaustavljena s  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL), produkt ekstrahiran sa EtOAc (10 mL) te osušen iznad bezvodnog  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala PE : EtOAc = 3 : 1. Produkt **3** dobiven je kao bezbojno ulje (15 mg; 30 %; 51:49 e.r.). Uvjeti: Daicel Chiralpack IC-3, 20 % IPA u heksanu, stacionarna faza silikagel, protok 1.0 mL/min, valna duljina detektora 220 nm.

#### POSTUPAK C:

Spoj **1** (25 mg; 0,11 mmol) otopljen je u toluenu (2 mL) te su dodani CPA1 (4 mg; 0,0055 mmol) i difenil fosfit (63  $\mu\text{L}$ ; 0,33 mmol; 3,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi 72 h. Reakcija je zaustavljena s  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL), produkt ekstrahiran sa EtOAc (10 mL) te osušen iznad bezvodnog  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala PE : EtOAc = 3 : 1. Produkt **3** dobiven

je kao bijeli prah ( 29 mg; 60 %; 58:42 e.r.). Uvjeti: Daicel Chiralpack IC-3, 20 % IPA u heksanu, stacionarna faza silikagel, protok 1.0 mL/min, valna duljina detektora 220 nm.

#### POSTUPAK D:

Spoj **1** (25 mg; 0,11 mmol) otopljen je u toluenu (2 mL) te su dodani CPA2 (4 mg; 0,0055mmol) i difenil fosfit (63  $\mu$ L; 0,33 mmol; 3,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi 72 h. Reakcija je zaustavljena s NaHCO<sub>3</sub> ( 5 mL), produkt ekstrahiran sa EtOAc (10 mL) te osušen iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala PE : EtOAc = 3 : 1. Produkt **3** dobiven je kao bezbojno ulje ( 2 mg; 5 %). Dobiveno je premalo spoja kako bi se mogao odrediti e.r..

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  10.39 (s, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 3H), 7.90 – 7.76 (m, 1H), 7.71 (tt,  $J$  = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.97 (t,  $J$  = 13.0 Hz, 2H), 6.54 (t,  $J$  = 12.7 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  169.7, 150.2, 143.6, 135.8, 132.9, 132.3, 130.3, 130.2, 129.3, 129.1, 127.1, 127.1, 126.0, 124.1, 120.8, 120.3, 65.5.

ESI-MS : 464 [M+H<sup>+</sup>]

#### **4.3.4. Priprava *rac*-di-benzil (3-okso-1-fenilizoindolin-1-il) fosfonata (4)**

Spoj **1** (50 mg; 0,22 mmol) otopljen je u toluenu (2 mL) te su dodani fenilfosfinska kiselina (3 mg; 0,022 mmol) i di-benzil fosfit (0,1 mL; 0,66 mmol; 3,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 72 h pri sobnoj temperaturi. Reakcija je zaustavljena s NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) , produkt ekstrahiran sa EtOAc (30 ml) te osušen iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala EtOAc : PE = 1 : 1. Produkt **4** dobiven je kao bezbojno ulje (57 mg; 82 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9.06 (s, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 7.40 – 7.24 (m, 13H), 5.90 – 5.56 (m, 1H), 2.50 (dd,  $J$  = 3.5, 1.8 Hz, 8H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.8 (d,  $J$  = 3.0 Hz), 159.8 (d,  $J$  = 1.8 Hz), 150.3 (d,  $J$  = 9.6 Hz), 150.2 (d,  $J$  = 10.8 Hz), 144.1 (d,  $J$  = 4.4 Hz), 132.5 (d,  $J$  = 2.5 Hz), 131.6 (d,  $J$  = 4.6 Hz),

129.6, 129.4 (d, J = 1.9 Hz), 129.3, 127.9 (d, J = 5.5 Hz), 127.1 (d, J = 3.0 Hz), 125.3, 125.2 (d, J = 2.8 Hz), 125.0, 124.4, 120.6 (d, J = 4.2 Hz), 120.1 (d, J = 4.0 Hz), 114.3 (d, J = 1.0 Hz), 68.5, 66.3 (d, J = 155.7 Hz).

ESI-MS : 492 [M+Na<sup>+</sup>]

#### 4.3.5. Priprava *rac*-di-tert-butil (3-okso-1-fenilizoindolin-1-il) fosfonata (5)

##### Postupak A:

Spoj **1** (50 mg; 0,22 mmol) otopljen je u toluenu (5 mL) te su dodani para toluen sulfonska kiselina (4 mg; 0,022 mmol) i di-tert-butil fosfit (49  $\mu$ L; 0,24 mmol; 1,1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 36 h pri sobnoj temperaturi. Reakcija je zaustavljena s NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), produkt ekstrahiran sa EtOAc (30 mL) te osušen iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala EtOAc : PE = 1 : 1. Produkt **5** dobiven je kao bezbojno ulje (30 mg; 34 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  9.32 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 1.16(s, 18H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO) 173.9, 143.0, 132.6, 131.3, 129.8, 129.5, 129.2, 128.7, 128.2, 126.2, 87.2, 77.1, 29.4.

ESI-MS : 424 [M+Na<sup>+</sup>]

#### 4.3.6. Priprava *rac*-di-butil (3-okso-1-fenilizoindolin-1-il) fosfonata (6)

Spoj **1** (50 mg; 0,22 mmol) otopljen je u toluenu (2 mL) te su dodani fenilfosfinska kiselina (3 mg; 0,022 mmol) i di-butil fosfit (0,1 mL; 0,66 mmol; 3,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 4 dana pri 50 °C pod strujom argona. Reakcija je zaustavljena s NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), produkt ekstrahiran sa EtOAc (30 mL) te osušen iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala PE : EtOAc = 5 : 1. Produkt **6** dobiven je kao bezbojno ulje (35 mg; 40 %).

**6:**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  9.32 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.58 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 3.33 (dt,  $J = 8.0, 5.7$  Hz, 1H), 2.94 (dt,  $J = 9.1, 6.5$  Hz, 1H), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 2H), 0.84 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

**11:**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9.33 (s, 3H), 7.61 – 7.48 (m, 15H), 7.41 – 7.31 (m, 14H), 2.50 (dt,  $J = 3.5, 1.7$  Hz, 46H), 0.84 (t,  $J = 7.3$  Hz, 11H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO)  $\delta$  169.3, 147.5, 141.2, 133.1, 131.7, 130.0, 128.9, 128.7, 126.0, 125.9, 123.3, 91.8, 65.1, 32.2, 18.7, 13.8.

ESI-MS : 424 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

#### **4.3.7. Priprava *rac*- dietil (3-okso-3-fenilisoindolin-1-on) fosfonata (7)**

Spoj **1** (50 mg; 0,22 mmol) otopljen je u toluenu (2 mL) te su dodani fenilfosfinska kiselina (3 mg; 0,022 mmol) i dietil fosfit (0,2 mL; 0,66 mmol; 3,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 72 h pri sobnoj temperaturi pod strujom argona te 72 h pri 80 °C . Reakcija je zaustavljena s  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL), produkt ekstrahiran sa EtOAc (30 mL) te osušen iznad bezvodnog  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala EtOAc : PE = 2 : 1. Produkt **7** dobiven je kao bijeli prah (60 mg; 79 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 – 7.99 (m, 2H), 7.84 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 9.0, 1.9$  Hz, 2H), 7.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.04 – 4.12 (m, 1H), 3.95 – 4.03 (m, 1H), 3.84 – 3.90 (m, 1H), 3.49 – 3.58 (m, 1H), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4 (d,  $J = 2.8$  Hz), 159.5, 145.1 (d,  $J = 4.6$  Hz), 132.2, 131.2, 128.9, 127.9 (d,  $J = 2.4$  Hz), 127.8 (d,  $J = 5.4$  Hz), 124.8 (d,  $J = 2.9$  Hz), 124.0, 114.1, 65.8 (d,  $J = 152.4$  Hz), 64.2 (d,  $J = 7.1$  Hz), 63.9 (d,  $J = 7.4$  Hz), 16.2 (d,  $J = 5.5$  Hz), 16.0 (d,  $J = 5.5$  Hz).

Tt = 140-144 °C;

ESI-MS : 352 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

#### 4.3.8. Priprava *rac*-di-izopropil (3-okso-1-fenilisoindolin-1-il) fosfonata (8)

Spoj **1** (50 mg; 0,22 mmol) otopljen je u toluenu (2 mL) te su dodani fenilfosfinska kiselina (3 mg; 0,022 mmol) i diizopropil fosfit (0,1 mL; 0,66 mmol; 3,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 72h pri sobnoj temperaturi. Reakcija je zaustavljena s NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), produkt ekstrahiran sa EtOAc (30 mL) te osušen iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala EtOAc : PE = 1 : 1. Produkt **8** dobiven je kao bezbojno ulje (36 mg; 44%).

**8:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 6H), 7.85 (dd, *J* = 14.5, 7.8 Hz, 10H), 7.69 (dd, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 7H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 5H), 7.36 (dt, *J* = 21.5, 7.0 Hz, 12H), 4.46 (dd, *J* = 13.3, 6.3 Hz, 6H), 4.20 (dt, *J* = 12.7, 6.2 Hz, 6H), 1.14 (dd, *J* = 11.3, 6.2 Hz, 18H), 0.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 9H), 0.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 8H).

**14:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 4H), 7.42 – 7.28 (m, 4H), 3.39 (dt, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 1.11 (dd, *J* = 27.0, 10.5 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 169.1, 147.8, 141.7, 133.0, 131.8, 130.0, 128.8, 128.6, 125.9, 123.8, 123.2, 91.8, 65.8, 24.8, 24.1.

ESI-MS: 396 [M+Na<sup>+</sup>]

#### 4.3.9. Priprava difenil (1-(3-metoksifenil)-3-oksoizoindolin-1-il) fosfonata (9)

Spoj **2** (25 mg; 0,01 mmol) otopljen je u toluenu (2 mL) te su dodani CPA3 (4 mg; 0,005mmol) i difenil fosfit (56 μL; 0,29 mmol; 3,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi 72 h. Reakcija je zaustavljena s NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), produkt ekstrahiran sa EtOAc (10 mL) te osušen iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. . Otapalo je upareno, a kruti ostatak očišćen kolonskom kromatografijom u smjesi otapala PE : EtOAc = 3 : 1. Produkt **9** dobiven je kao bezbojno ulje (32 mg; 32 %; 80:20 e.r.). Uvjeti: Daicel Chiralpack IC-3, 20 % IPA u heksanu, stacionarna faza silikagel, protok 1.0 mL/min, valna duljina detektora 220 nm.



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  10.39 (s, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 3H), 7.90 – 7.76 (m, 1H), 7.71 (tt,  $J = 13.5, 6.8$  Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.97 (t,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 6.54 (t,  $J = 12.7$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.8 (d,  $J = 3.0$  Hz), 159.8 (d,  $J = 1.8$  Hz), 150.3 (d,  $J = 9.6$  Hz), 150.2 (d,  $J = 10.8$  Hz), 144.1 (d,  $J = 4.4$  Hz), 132.5 (d,  $J = 2.5$  Hz), 131.6 (d,  $J = 4.6$  Hz), 129.6, 129.4 (d,  $J = 1.9$  Hz), 129.3, 127.9 (d,  $J = 5.5$  Hz), 127.1 (d,  $J = 3.0$  Hz), 125.3, 125.2 (d,  $J = 2.8$  Hz), 125.0, 124.4, 120.6 (d,  $J = 4.2$  Hz), 120.1 (d,  $J = 4.0$  Hz), 114.3 (d,  $J = 1.0$  Hz), 66.3 (d,  $J = 155.7$  Hz), 55.2.

ESI-MS : 494 (M + Na)

## **5. ZAKLJUČAK**

U ovom radu pripremljeni su racemični  $\alpha$ -acilamido fosfonati i kiralni  $\alpha$ -acilamido fosfonati. Ti spojevi su pripremljeni polazeći od reakcije stvaranja modelnog supstrata korištenjem Grignardove reakcije, u svrhu dobivanja početnog alkohola, spoja **1** i spoja **2** kao polaznog za katalitičku reakciju. Nakon pripravljenog alkohola kao supstrata za daljnju reakciju s alifatskim i aromatskim fosfitima uz korištenje različitih akiralnih i kiralnih Bronstedovih kiselina dobiveni su  $\alpha$ -acilamido fosfonati **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** i **9**. Najbolji enantiomerni suvišak 80:20 dobiven je na supstratu sa metoksi skupinom spoja **9**. Iz toga možemo vidjeti da učinkovitost reakcije ovisi o supstituentu na alkoholu (sterički, elektronski). S obzirom na premali broj određenih uzoraka u ovom diplomskom radu potrebna su dodatna istraživanja različitih supstituiranih alkohola.

Korišteni katalizatori nisu se pokazali dobrim na modelnom spoju, ali CPA1 se pokazao dobrim na supstratu sa metoksi skupinom u pripravi spoja **9**. S obzirom na dobivene rezultate u daljnjim istraživanjima bilo bi dobro istražiti utjecaj ostalih tipova katalizatora kao što su: CPA sa supstituentima vezanim na BINOL strukturni kostur, CPA koje sadrže višetruke kiralne osi, *N*-fosforamidni katalizatori (NPA), *N*-tiofosforamidni katalizatori (NTA) te spiro katalizatori (SPA) te detaljniji utjecaj supstituenata na alkoholu, jer smo vidjeli da je to od velikog značaja prilikom određivanja enantiomernog suviška.

Produkti su izolirani i okarakterizirani primjenom  $^{13}\text{C}$  i  $^1\text{H}$  NMR spektroskopije te spektrometrijom masa.

## **6. POPIS KRATICA I SIMBOLA**

CDCl<sub>3</sub> - deuterirani kloroform  
CH<sub>3</sub>OH - metanol  
DCM - diklormetan  
DMSO - dimetilsulfoksid  
EtOAc - etilacetat  
CPAX1 - (R)-3,3'-bis(pentaflorofenil)-1,1'-binaftil-2,2'-dil hidrogen fosfat  
CPA1 - (R)-3,3'-bis(9-fenantril)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenfosfat  
CPA2 - (R)-3,3'-bis(9-antraceni)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenfosfat  
CPA3 – (R)-3,3'-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-dil hidrogen fosfat  
HPLC - tekućinska kromatografija visokog učinka  
NaHCO<sub>3</sub> - natrijev hidrogenkarbonat  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - natrijev sulfat  
NH<sub>4</sub>Cl - amonijev klorid  
NMR - nuklearna magnetska rezonancija  
PE - petroleter  
p-TsOH - p-toluensulfonska kiselina  
THF - tetrahidrofuran  
TMS - trimetilsilan  
IPA - izopropanol

## **7. LITERATURA**

1. (a) Hiratake, J.; Oda, J. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* 1997, **61**, 211. (b) *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*; Kukhar, V. P., Hudson, H. R., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 2000
2. Alonso, E.; Solis, A.; del Pozo, C. *Synlett* 2000, 65,698.
3. (a) Allen, J. G.; Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose, P. S. *Nature* 1978, **272**, 56. (b) Pratt, R. F. *Science* 1989, **246**, 917.
4. (a) Gu, L.; Jin, C. *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 7098. (b) Huang, X.-C.; Wang, M.; Pan, Y.-M.; Tian, X.-Y.; Wang, H.-S.; Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, **23**, 5283.
5. Maier, L.; Diel, P. J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1991, **57**, 57.
6. Hirschmann, R.; Smith, A. B., III; Taylor, C. M.; Benkovic, P. A.; Taylor, S. D.; Yager, K. M.; Sprengeler, P. A.; Benkovic, S. J. *Science* 1994, **265**, 234.
7. Beers, S. A.; Schwender, C. F.; Loughney, D. A.; Malloy, E.; Demarest, K.; Jordan, J. *Bioorg. Med. Chem.* 1996, **4**, 1693.
8. Sienczyk, M.; Oleksyszyn, J. Irreversible inhibition of serine proteases-Design and in vivo activity of diaryl alpha-aminophosphonate derivatives. *Curr. Med. Chem.* 2009, **16**, 1673.
9. (a) Kanamitsu, N.; Osaki, T.; Itsuji, Y.; Yoshimura, M.; Tsujimoto, H.; Soga, M. *Chem. Pharm. Bull.* 2007, **55**, 1682. (b) Kachkovskyi, G. O.; Kolodiazhnyi, O. I. *Tetrahedron* 2007, **63**, 12576. (c) Yang, G.; Shen, C.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012, **51**, 9141. (d) Dhanasekaran, S.; Suneja, A.; Bisai, V.; Singh, V. K. *Org. Lett.* 2016, **18**, 634. (e) Suneja, A.; Bisai, V.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* 2016, **81**, 4779.
10. (a) Dhanasekaran, S.; Bisai, V.; Unhale, R. A.; Suneja, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* 2014, **16**, 6068. (b) Dhanasekaran, S.; Kayet, A.; Suneja, A.; Bisai, V.; Singh, V. K. *Org. Lett.* 2015, **17**, 2780.
11. (a) Smith, A. B., III; Yager, K. M.; Taylor, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 10879. (b) Davis, F. A.; Lee, S.; Yan, H.; Titus, D. D. *Org. Lett.* 2001, **3**, 1757. (c) Davis, F. A.; Wu, Y.; Yan, H.; McCoull, W.; Prasad, K. R. *J. Org. Chem.* 2003, **68**, 2410.
12. (a) Merino, P.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* 2008, **350**, 1195. (b) Ordóñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* 2009, **65**, 17. (c) Albrecht, Ł.; Albrecht, A.; Krawczyk, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. - Eur. J.* 2010, **16**, 28. (d) Zhao, D.; Wang, R. *Chem. Soc. Rev.* 2012, **41**, 2095.
13. (a) Sasai, H.; Arai, S.; Tahara, Y.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 6656. (b) Gröger, H.; Saida, Y.; Sasai, H.; Yamaguchi, K.; Martens, J.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, **120**, 3089. (c) Schlemminger, I.; Saida, Y.; Gröger, H.; Maison, W.; Durot,

- N.; Sasai, H.; Shibasaki, M.; Martens, J. *J. Org. Chem.* 2000, **65**, 4818. (d) Saito, B.; Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, **129**, 1978. (e) Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, **130**, 10521. (f) Ingle, G. K.; Liang, Y.; Mormino, M. G.; Li, G.; Fronczek, F. R.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* 2011, **13**, 2054. (g) Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 4102. (h) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* 2005, **7**, 2583. (i) Pettersen, D.; Marcolini, M.; Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* 2006, **71**, 6269. (j) Nakamura, S.; Nakashima, H.; Yamamura, A.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* 2008, **350**, 1209. (k) Fini, F.; Micheletti, G.; Bernardi, L.; Pettersen, D.; Fochi, M.; Ricci, A. *Chem. Commun.* 2008, 4345. (l) Zhao, Y.; Li, X.; Mo, F.; Li, L.; Lin, X. *RSC Adv.* 2013, **3**, 11895. (m) Cheng, M.-X.; Ma, R.-S.; Yang, Q.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* 2016, **18**, 3262.
14. (a) Cheng, X.; Goddard, R.; Buth, G.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, **47**, 5079. (b) Zhou, X.; Shang, D.; Zhang, Q.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* 2009, **11**, 1401. (c) Ohara, M.; Nakamura, S.; Shibata, N. *Adv. Synth. Catal.* 2011, **353**, 3285. (d) Reddy, P. S.; Reddy, M. V. K.; Reddy, P. V. G. *Chin. Chem. Lett.* 2016, **27**, 943.
15. Ming-Xing Cheng, Ran-Song Ma, Qiang Yang and Shang-Dong Yang, *Org. Lett.* 2016, **18**, 3262.
16. D. Pettersen, M. Marcolini, L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, V. Sgarzani, A. Ricci, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 6269.
17. S. Wenda, S. Illner, A. Mell i U. Kragl, *Green. Chem.* 2011, **13**, 3007.
18. A. J. Kirby i F. Hollfelder, *From Enzyme Models to Model Enzymes*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2009.
19. P. J. Deuss, R. den Heeten, W. Laan i P. C. J. Kamer, *Chem. Eur. J.* **17**(2011) 4680.
20. G. Šinko *Arh Hig Rada Toksikol* **56**, (2005) 351.
21. Fahlbusch, Karl-Georg; Hammerschmidt, Franz-Josef; Panten, Johannes; Pickenhagen, Wilhelm; Schatkowski, Dietmar; Bauer, Kurt; Garbe, Dorothea; Surburg, Horst (2003) "Okusi i mirisi". *Ullmannova enciklopedija industrijske kemije*.
22. Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI, Jaworsky MS, Scheffler MA, Thomas SD, Laskin OL (2004). "Clinical pharmacokinetics of thalidomide". *Clin Pharmacokinet* **43**.
23. V. Caprio i J. M. J. Williams, *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, 2. izdanje, Wiley, Padstow, Cornwall, UK, 2008.



24. Glorius, F.; Gnas, Y. (2006). "Kiralna pomoćna sredstva - načela i nedavne primjene". Sinteza 12
25. Anthonsen, T. (2000). "Reactions Catalyzed by Enzymes". In Adlercreutz, Patrick; Straathof, Adrie J. J. *Applied Biocatalysis* (2nd ed.). Taylor & Francis. 18–59.
26. *Enantioselective Organocatalyzed Reactions*, Mahrwald, R., Ed.; Springer: Berlin, 2011.
27. *Science of Synthesis Asymmetric Organocatalysis*, List, B., Maruoka, K., Eds.; Georg Thieme Verlag KG: Berlin, 2011.
28. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.
29. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 2395.
30. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 4243
31. B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, **49**, 1730.
32. Cornforth, J. *Proc. R. Soc. London, Ser. B* 1978, **203**, 101.
33. (a) Cornforth, J.; Cornforth, R. H.; Gray, R. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1982, 2289. (b) Cornforth, J.; Sierakowski, A. F.; Wallace, T. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1982, 2299. (c) Cornforth, J.; Ridley, D. D.; Sierakowski, A. F.; Uguen, D.; Wallace, T. W.; Hitchcock, P. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1982, 2317. (d) Cornforth, J.; Ridley, D. D.; Sierakowski, A. F.; Uguen, D.; Wallace, T. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1982, 2333. (e) Cornforth, J.; Robertson, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1987, 867. (f) Cornforth, J.; Huguenin, L. M.; Wilson, J. R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1987, 871. (g) Cornforth, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1996, 2889.
34. Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, **43**, 1566.
35. Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 5356.
36. Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI, Jaworsky MS, Scheffler MA, Thomas SD, Laskin OL (2004). "Clinical pharmacokinetics of thalidomide". *Clin Pharmacokinet* **43**.
37. Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Liang, Y.; Perman, J. A.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* 2007, **9**, 2609.
38. Kabachnik, M.I.; Medved, T.Y. New synthesis of aminophosphonic acids. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 1952, **83**, 689.
39. Fields, Ellis K. (1952). "The synthesis of esters of substituted amino phosphonic acids". *Journal of the American Chemical Society.* 74 (6): 1528.
40. Gilmore, F.; McBride, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**, 4361.

41. Dixit Parmar, Erli Sugiono, Sadiya Raja, and Magnus Rueping, *Chem. Rev.* 2014, **114**, 9047.
42. (a) D. C. Haris, *Quantitative Chemical Analysis*, Fifth Edition, W.H. Freeman and Company, New York, 1998. (b) F. Rouessac, A. Rouessac, *Chemical Analysis, Modern Instrumentation Methods and Techniques*, Wiley and Sons, LTD, Chichester, 2000.
43. S. H. Pine, *Organska kemija, Školska knjiga*, Zagreb, 1994., str.1065.
44. R. J. Simon., R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. Banaville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C.K. Marlowe, D.C. Spellmeyer, R. Tan, A.D. Frankel, D.V. Santi, F. E. Cohen, P. A. Bartlett, *Proc. Natl. Acad. Sci.USA* **89** (1992) 9367.
45. D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, *Osnove analitičke kemije Školska knjiga*, Zagreb, 1999., str. 692.

## **8. ŽIVOTOPIS**

**Petra Ros** [REDACTED] Osnovnu i srednju školu pohađala je u Zagrebu. Maturirala je 2009. godine za zdravstveno-laboratorijsku tehničarku na Zdravstvenom učilištu u Zagrebu, te je iste godine upisala Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, studij Primijenjena kemija. 2014. godine obranila je završni rad na temu "Novi C-5 supstituirani derivati pirimidina: Sinteza i strukturna karakterizacija" iz područja organske kemije i time stekla akademski naziv sveučilišna prvostupnica primijenjene kemije (univ. bacc. appl. chem.). Prvu godinu diplomskog studija upisala je 2014. godine na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, smjer Primijenjena kemija, modul Kemija okoliša.