

Stereoselektivna priprava beta,beta-diaril-ketona s beta-kvaternim kiralnim centrom

Degač, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:392578>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Marina Degač

**STEREOSELEKTIVNA PRIPRAVA β,β -
DIARIL-KETONA S β -KVATERNIM
KIRALNIM CENTROM**

Diplomski rad

predložen Kemijском odsjeku
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
radi stjecanja akademskog zvanja
magistre kemije

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Laboratoriju za biomimetičku kemiju na Institutu Ruđer Bošković pod mentorstvom dr. sc. Matije Gredičaka i neposrednim voditeljstvom mag. chem.

Mateje Matišić. Nastavnik imenovan od strane Kemijskog odsjeka je
izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske Zaklade za znanost pod nazivom Nove strategije za pripravu tetrasupstituiranih kiralnih centara: Asimetrične katalitičke reakcije usmjerene protuanionom (IP-2018-01-4053).

Zahvale

Srdačno se zahvaljujem mentoru dr. sc. Matiji Gredičak na vodstvu, uloženom vremenu i trudu, stručnim savjetima i ugodnoj radnoj atmosferi tijekom izrade ovog diplomskog rada te na pruženoj pomoći i neizmjernoj potpori i stečenom znanju.

Zahvaljujem se neposrednoj voditejici Mateji Matišić, mag. chem., na predanosti, uloženom vremenu i trudu, pruženoj pomoći i potpori, strpljenju te brojnim stručnim savjetima tijekom izrade eksperimentalnog dijela rada i pisanja rada, kao i na ugodnoj radnoj atmosferi i pruženoj utjesi u manje uspješnim trenucima.

Zahvaljujem Laboratoriju za biomimetičku kemiju Instituta Ruđer Bošković koji mi je omogućio potrebnu opremu i materijale za izradu diplomskog rada i svim kolegama koji su mi eksperimentalnu izradu diplomskog rada učinili zabavnijom i poučnijom.

Hvala mentorici izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković na korisnim i stručnim savjetima te ukazanoj ljubaznosti i strpljenju.

Veliko hvala i svim mojim prijateljima i kolegama na potpori i ohrabrivanju tijekom studija.

Naposljetku, najveća hvala mojoj mami i sestri na neizmjernoj podršci i ljubavi, ohrabrivanju i razumijevanju u svakom trenutku.

Sadržaj

| | |
|---|------|
| SAŽETAK..... | XI |
| ABSTRACT | XIII |
| § 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Svrha i cilj rada | 2 |
| § 2. LITERATURNI PREGLED | 3 |
| 2.1. Stereoselektivna sinteza | 3 |
| 2.1.1. Metode stereoselektivne sinteze..... | 5 |
| 2.1.1.1. Dijastereoselektivna sinteza | 5 |
| 2.1.1.2. Sintaza iz kiralnog spremnika | 6 |
| 2.1.1.3. Kiralno pomoćno sredstvo | 6 |
| 2.2. Stereoselektivna kataliza..... | 6 |
| 2.2.1. Kataliza kompleksima prijelaznih metala i kombinirane metode katalize..... | 7 |
| 2.2.2. Biokataliza | 8 |
| 2.2.3. Organokataliza | 9 |
| 2.2.3.1. Kovalentna organokataliza..... | 10 |
| 2.2.3.2. Nekovalentna organokataliza | 11 |
| 2.2.4. Kataliza kiralnim Brønstedovim kiselinama..... | 12 |
| 2.2.4.1. Kataliza kiralnim fosforim kiselinama | 13 |
| 2.3. 3-aril-3-hidroksiizoindolinoni | 16 |
| 2.3.1. Metode priprave 3-aril-3-hidroksiizoindolinona i njegovih derivata | 17 |
| 2.3.1.1. Sintaza <i>N</i> -supstituiranih 3-aril-3-hidroksiizoindolinona | 18 |
| 2.3.2. Reaktivnost 3-aril-3-hidroksiizoindolinona | 19 |
| 2.4. β,β -diaril-ketoni | 21 |
| 2.4.1. Metode stereoselektivne priprave β,β -diaril-ketona..... | 21 |
| § 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 25 |
| 3.1. Materijali i metode | 25 |
| 3.2. Priprava <i>N</i> -supstituiranih izoindol-1,3-diona (1-4)..... | 26 |
| 3.2.1. Priprava <i>N</i> -butilizoindol-1,3-diona (1)..... | 26 |
| 3.2.2. Priprava <i>N</i> -benzilizoindol-1,3-diona (2) | 26 |
| 3.2.3. Priprava <i>N</i> -izopropilizoindol-1,3-diona (3)..... | 27 |
| 3.3. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona Grignardovom reakcijom (4-6) | 27 |
| 3.3.1. Priprava 3-hidroksi-3-fenilizoindolinona (4) | 27 |

| | |
|--|----|
| 3.3.2. Priprava 3-hidroksi-3-(<i>p</i> -metilfenil)izoindolinona (5) | 28 |
| 3.3.3. Priprava 3-hidroksi-3-(<i>p</i> -metoksifenil)izoindolinona (6)..... | 29 |
| 3.4. Priprava <i>N</i> -zaštićenih 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona Grignardovom reakcijom (7-9) | 30 |
| 3.4.1. Priprava <i>N</i> -butil-3-hidroksi-3-(<i>p</i> -metilfenil)izoindolinona (7) | 30 |
| 3.4.2. Priprava <i>N</i> -benzil-3-hidroksi-3-(<i>p</i> -metilfenil)izoindolinona (8)..... | 31 |
| 3.4.3. Priprava <i>N</i> -izopropil-3-hidroksi-3-(<i>p</i> -metilfenil)izoindolinona (9) | 32 |
| 3.5. Priprava β,β -diaril-ketona s jednim kvaternim kiralnim centrom (10-12) | 33 |
| 3.5.1. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolinona (10)..... | 33 |
| 3.5.1.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolinona (<i>rac</i> -10)..... | 33 |
| 3.5.1.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolinona (10)..... | 33 |
| 3.5.2. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(<i>p</i> -metilfenil)izoindolinona (11)..... | 34 |
| 3.5.2.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(<i>p</i> -metilfenil)izoindolinona (<i>rac</i> -11) | 34 |
| 3.5.2.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(<i>p</i> -metilfenil)izoindolinona (11)..... | 34 |
| 3.5.3. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(<i>p</i> -metoksifenil)izoindolinona (12) | 35 |
| 3.5.3.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(<i>p</i> -metoksifenil)izoindolinona (<i>rac</i> -12) .. | 35 |
| 3.5.3.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(<i>p</i> - metoksifenil)izoindolinona (12)..... | 35 |
| 3.6. Priprava <i>N</i> -zaštićenih β,β -diaril-ketona s jednim kvaternim kiralnim centrom (13-14) | 36 |
| 3.6.1. Priprava racemičnog <i>N</i> -butil-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(<i>p</i> -tolil)izoindolinona (<i>rac</i> -13)..... | 36 |
| 3.6.2. Priprava racemičnog <i>N</i> -benzil-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(<i>p</i> -tolil)izoindolinona (<i>rac</i> -14) | 37 |
| 3.7. Priprava β,β -diaril-ketona s dva uzastopna α,β -kiralna centra (15-17) | 38 |
| 3.7.1. Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolinona (15)..... | 38 |
| 3.7.1.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolinona (<i>rac</i> -15)..... | 38 |
| 3.7.1.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolinona (15) | 38 |
| 3.7.2. Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(<i>p</i> -metilfenil)izoindolinona (16) | 39 |
| 3.7.2.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(<i>p</i> -metilfenil)izoindolinona (<i>rac</i> -16) .. | 39 |
| 3.7.2.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(<i>p</i> - metilfenil)izoindolinona (16) | 39 |
| 3.7.3. Priprava 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolinona (17)..... | 40 |
| 3.7.3.1. Priprava racemičnog 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolinona (<i>rac</i> -17)..... | 40 |
| 3.7.3.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolinona (17)..... | 40 |
| § 4. REZULTATI I RASPRAVA | 42 |
| 4.1. Priprava <i>N</i> -supstituiranih izoindol-1,3-diona (1-3)..... | 42 |

| | |
|---|-------|
| 4.2. Priprava 3-supstituiranih i <i>N</i> -zaštićenih 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona Grignardovom reakcijom (4-9)..... | 43 |
| 4.3. Priprava β,β -diaril-ketona (10-17) | 44 |
| 4.3.1. Priprava β,β -diaril-ketona u racemičnim uvjetima (<i>rac-10-rac-17</i>)..... | 45 |
| 4.3.2. Priprava β,β -diaril-ketona u stereoselektivnim uvjetima (10-12, 15-17)..... | 49 |
| § 5. ZAKLJUČAK..... | 54 |
| § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA..... | 55 |
| § 7. LITERATURNI IZVORI | 56 |
| § 8. DODATAK..... | XV |
| § 9. ŽIVOTOPIS..... | XXIII |



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

STEREOSELEKTIVNA PRIPRAVA β,β -DIARIL-KETONA S β -KVATERNIM KIRALNIM CENTROM

Marina Degač

U ovom diplomskom radu opisane su stereoselektivne pripreme β,β -diaril-ketona s β -kvaternim stereogenim centrom. Pripremljeni su racemični i enantiomerno obogaćeni β,β -diaril-ketoni izoindolinonskog motiva. Početni reagensi, 3-arilizoindolinonski alkoholi (**4-9**) priređeni su Grignardovom reakcijom iz komercijalno dostupnog ftalimida. Iz priređenih alkohola i odabranih ketona u prisutnosti *p*-toluensulfonske kiseline pripremljeni su racemični β,β -diaril-ketoni s jednim (*rac*-**10-14**) ili s dva stereogena centra (*rac*-**15-17**). Enantiomerno obogaćeni β,β -diaril-ketoni s jednim (**10-14**) ili s dva (**15-17**) stereogena centra pripremljeni su iz istih alkohola i ketona, ali uz dodatak kiralnog katalizatora.

Strukture svih priređenih spojeva određene su pomoću spektroskopije NMR (^1H i ^{13}C NMR), dok je enantiomerni višak u produktima određen HPLC-om s kiralnom stacionarnom fazom.

(58 + XXIII stranica, 51 slika, 67 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: adicija enola, 3-aril-3-hidroksiizoindolinon, Brønstedova kiselina, β,β -diaril keton, ketimin

Mentor: dr. sc. Matija Gredičak, v. zn. sur.

Neposredni voditelj: Mateja Matišić, mag. chem.

Nastavnik (imenovan od strane Kemijskog odsjeka): izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković
 2. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
 3. prof. dr. sc. Željka Soldin
- Zamjena: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Datum diplomskog ispita: 26. veljače 2021.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF β,β -DIARYL KETONES WITH β -QUATERNARY STEREOGENIC CENTER

Marina Degač

In this diploma thesis stereoselective synthesis of β,β -diaryl-ketones with β -quaternary stereogenic centre is described. Racemic and enantiomerically enriched β,β -diaryl-ketones with isoindolinone motif were prepared. Starting reagents, 3-aryl-3-hydroxyisoindolinones (**4-9**) are prepared by Grignard reaction from commercially available phthalimides. Racemic β,β -diaryl-ketones with one stereogenic center (*rac*-**10-rac-14**) or two stereogenic centers (*rac*-**15-rac-17**) are prepared from isoindolinone alcohols (**4-9**) and corresponding ketones in the presence of *p*-toluenesulfonic acid. Enantiomerically enriched β,β -diaryl-ketones with one (**10-14**) or two (**15-17**) stereogenic centers are prepared from isoindolinone alcohols (**4-9**) and corresponding ketones with the addition of a chiral catalyst.

The structures of all prepared compounds were determined by NMR (^1H i ^{13}C) spectroscopy, and the enantiomeric excess in the products was determined by HPLC with chiral stationary phase.

(58 + XXIII pages, 51 figures, 67 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: 3-aryl-3-hydroxyisoindolinone, β,β -diaryl ketone, Brønsted acid, enole addition, ketimine, stereogenic center

Mentor: Dr. Matija Gredičak, Senior Research Associate

Assistant mentor: Mateja Matišić, mag. chem.

Supervisor (appointed by the Department of Chemistry): Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor

Reviewers:

1. Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor
2. Dr. Iva Juranović Cindrić, Associate Professor
3. Dr. Željka Soldin, Associate Professor

Substitute: Dr. Ivan Kodrin, Associate Professor

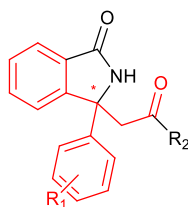
Date of exam: February 26th, 2021.

Marina Degač

Diplomski rad

§ 1. UVOD

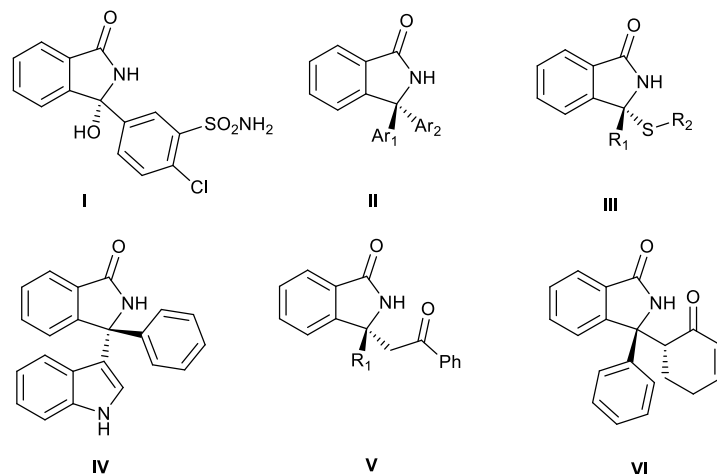
β,β -diaril-ketoni s β -kvaternim kiralnim centrom izoindolinonskog strukturnog motiva (Slika 1) strukturne su podjedinice mnogih biološki aktivnih tvari. S obzirom na mogućnost transformacije karbonilne skupine, imaju potencijal kao sintetski posrednici u pripravi spojeva koji sadrže diarilalkilnu podjedinicu. Iako se mogu izolirati iz prirodnih materijala biljnog i životinjskog podrijetla i prirediti različitim sintetskim metodama, i dalje postoji potreba za razvojem metodologija stereoselektivne pripreme ovih spojeva.^{1,2}



Slika 1. Općenita strukturna formula β,β -diaril-ketona izoindolinonskog motiva sa jednim kvaternim kiralnim centrom

S obzirom da su tri- i tetrasupstituirani 3-diarilalkilizoindolinoni strukturne podjedinice velikog broja biološki aktivnih molekula,^{1,2,3} u zadnje su vrijeme istraživane razne metodologije pripreme takvih spojeva u racemičnim i stereoselektivnim uvjetima. Takve metodologije uključuju adiciju različitih nukleofila na *N*-acilketimin generiran *in situ* iz 3-aril-3-hidroksiizoindolinona.

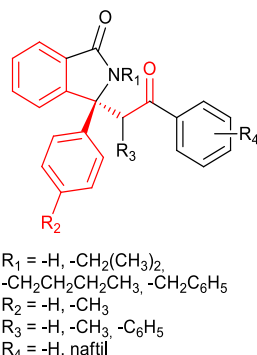
Derivati izoindolinona, 3-aril-3-hidroksiizoindolini, osim što su strukturne podjedinice biološki aktivnih molekula, poput klortalidona (Slika 2) koji se koristi za liječenje hipertenzije,³ važni su reagensi u organskoj sintezi. Zhang i suradnici razvili su stereoselektivnu arilaciju *N*-acilketimina u prisutnosti prijelaznih metala pri čemu su pripremili 3-triarilizoindolinone.⁴ U Laboratoriju za biomimetičku kemiju Instituta Ruđer Bošković istražene su adicije različitih tiola⁵ i indola⁶ na *N*-acilketimine čime su pripremili tetrasupstituirane diarilizoindolinone. Feng i suradnici su stereoselektivnom adicijom enamida na iste elektrofile pripremili tetrasupstituirane β,β -diaril-ketone s izoindolinonskim motivom.⁷ Reddy i suradnici pripremili su tetrasupstituirane β,β -diaril-ketone s izoindolinonskim motivom adicijom cikloheksenona na *N*-acilketimine.²



Slika 2. Shematski prikaz strukture: klortalidona (**I**), triarilizoindolinona (**II**), *N*-acil, *S*-acetalni derivati izoindolinona (**III**), α -tetrasupstituiranog (3-indol)(diaril)metanamina (**IV**), tetrasupstituiranog β,β -diaril-ketona izoindolinonskog strukturnog motiva (**V,VI**)

1.1. Svrha i cilj rada

Cilj ovog diplomskog rada jest priprava racemičnih i enantiomerno obogaćenih β,β -diaril-ketona s β -kvaternim kiralnim centrom (Slika 3).



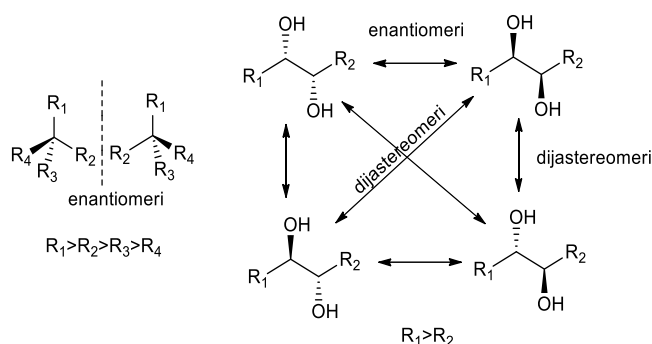
Slika 3. Općenita strukturna formula ciljnih molekula – β,β -diaril-ketona

N-zaštićeni 3-aril-3-hidroksiizoindolinoni (**7-9**) pripravit će se u dva koraka iz komercijalno dostupnog ftalanhidrida. Prvi korak uključuje adiciju odgovarajućeg amina na ftalanhidrid, pri čemu se dobivaju *N*-supstituirani ftalimidi (**1-3**), koji u drugom koraku Grignardovom reakcijom daju odgovarajuće alkohole. Grignardovom reakcijom pripravit će se i 3-aril-3-hidroksiizoindolinoni (**4-6**) iz komercijalno dostupnog ftalimida. Priprava racemičnih, odnosno enantiomerno obogaćenih β,β -diaril-ketona (**10-17**) provest će se reakcijom pripremljenih alkohola s ketonima u prisutnosti akiralne, odnosno kiralne Brønstedove kiseline.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Stereoselektivna sinteza

Jedno od važnih otkrića za stereokemiju bilo je 1848. godine kada je Louis Pasteur uočio da se vinska kiselina javlja u dvama optički aktivnim oblicima (enantiomorfni kristali).⁸ Daljnji korak u ovome području napravljen je 1874. godine kada su Jacobus Hendricus van't Hoff i Joseph Achille Le Bel objasnili važnost središnjeg ugljikovog atoma tipa C_{abcd} u molekulama i dva moguća prostorna razmještaja skupina vezanih na njega, što rezultira molekulama čije se strukture ne mogu međusobno preklopiti.⁹ Različito supstituirani središnji ugljikov atom desetak godina kasnije Lord Kelvin povezo je s pojmom kiralnosti (grčki. *cheir* = ruka)¹⁰ te je uveden pojam kiralnih molekula, molekula koje se ne mogu preklopiti sa svojom zrcalnom slikom operacijama translacije i/ili rotacije.¹¹ Ovisno o broju stereogenih (kiralnih) centara kiralni spojevi dijele se na enantiomere i diastereomere (Slika 4).



Slika 4. Shematski prikaz enantiomera i diastereomera

Enantiomeri su kiralni spojevi s jednim ili više stereogenih centara te istim fizikalnim i kemijskim svojstvima, osim što ravninu linearno polarizirane svjetlosti zakreću za isti iznos, ali u suprotnome smjeru. Kemijska svojstva im se razlikuju samo kada se nađu u kiralnom okruženju. Ne moraju nužno imati središnji ugljikov atom kao izvor kiralnosti. Osim središnje kiralnosti postoji i osna kiralnost, ravninska te uzvojnična kiralnost.

Spojevi s dva ili više centara kiralnosti osim u enantiomernom odnosu mogu biti i diastereomeri. Dijastereomeri su molekule koje se ne mogu preklopiti sa svojom zrcalnom slikom bez obzira na operacije translacija i rotacije. Međusobno se razlikuju u fizikalnim i

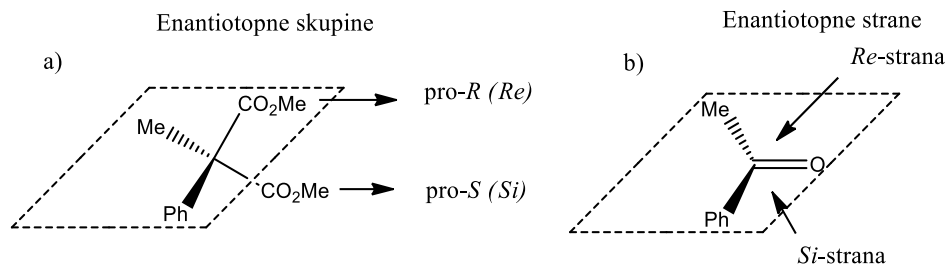
kemijskim svojstvima,¹² pa je dijastereomere, za razliku od enantiomera, puno lakše razdvojiti iz smjese.¹³

Pojedini enantiomeri mogu se dobiti iz racemičnih spojeva kemijskom ili enzimskom rezolucijom. U kemijskoj rezoluciji svaki od enantiomera iz racemične smjese reagira s kiralnim reagensom, pri čemu nastaje smjesa dijastereomera (ili kokristala), koji se obično lako mogu razdvojiti.¹⁴ Kod enzimske rezolucije maksimalni teorijski prinos željenog produkta je 50 %. Povećanje teorijskog prinosa do 100 % moguće je kombinacijom racemizacije s enzimskom kinetičkom rezolucijom. Racemizacija jednog od enantiomera može se dogoditi spontano ili se može inicirati dodatkom odgovarajućih sredstava, poput kemijskih katalizatora ili biokatalizatora. Da bi se tako mogao dobiti čisti enantiomer, određeni uvjeti moraju biti ispunjeni: kemijska rezolucija mora biti jako selektivna; racemizacija mora biti puno brža od rezolucije; sredstvo za racemizaciju ne smije reagirati s produktom i racemizacija i rezolucija se moraju događati u istim uvjetima.¹⁵

Osim kemijskom i enzimskom rezolucijom, enantiomeri se mogu razdvojiti tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC) na odgovarajućoj kiralnoj koloni. Zahvaljujući velikom broju različitih kiralnih stacionarnih faza, koje su visoko selektivne, osjetljive i reproducibilne, kiralna HPLC je učinkovita metoda razdvajanja enantiomera.¹⁶

Kako različiti enantiomeri i dijastereomeri pokazuju različitu biološku aktivnost, razvoj stereoselektivnih metoda pripreme različitih spojeva postao je iznimno važan za potrebe farmaceutske industrije. To je dovelo do razvoja stereoselektivne sinteze unutar područja organske kemije koja se odnosi na kemijsku reakciju kojom se uvodi jedan ili više novih elemenata kiralnosti u molekulu supstrata, pri čemu se dobivaju stereoizomerni produkti u nejednakim količinama.^{17,18} Za indukciju kiralnosti u jednom od koraka sinteze željenog spoja koristi se optički čista molekula, koja može biti otapalo, supstrat, reagens ili katalizator.

Stereoselektivna sinteza može započeti iz prokiralnog supstrata. Prokiralni spojevi su akiralni spojevi koji u jednom koraku reakcije mogu postati kiralni. Mogu imati enantiotopne skupine ili enantiotopne strane. Ako su dva identična supstituenta vezana na sp^3 -hibridizirani ugljikov atom, radi se o enantiotopnim skupinama (Slika 5a), pro-*R* i pro-*S* ovisno o prioritetu supstitutenata. Prokiralni spojevi s enantiotopnim stranama imaju planarni sp^2 -hibridizirani ugljikov atom te se, ovisno o prioritetu supstitutenata vezanih na promatrani ugljikov atom, nukleofilni napad može dogoditi s *Re*-strane ili *Si*-strane (Slika 5b).¹⁹



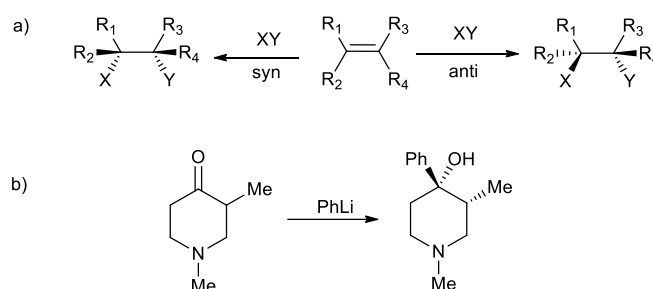
Slika 5. Shematski prikaz prokiralnih supstrata s: a) enantiotopnim skupinama; b) enantiotopnim stranama

2.1.1. Metode stereoselektivne sinteze

2.1.1.1. Dijastereoselektivna sinteza

Dijastereomeri se mogu pripraviti različitim metodama iz prokiralnih i akiralnih supstrata. Ukoliko se odgovarajućom reakcijom dobije jedan od dijastereomera u većim količinama u odnosu na drugi (ili nekoliko dijastereomera dominira u smjesi svih mogućih dijastereomernih produkata), radi se o dijastereoselektivnoj reakciji odnosno sintezi.

Reakcije kojima se selektivno mogu pripraviti odgovarajući dijastereomeri su adicije na dvostruku vezu. Ukoliko se elektrofil odnosno nukleofil adiraju na dvostruku vezu s iste strane dvostruke veze radi se o *syn* adiciji, odnosno *anti* adiciji ako se adiraju sa suprotnih strana (Slika 6a). Osim navedene, karakteristična dijastereoselektivna reakcija jest i reakcija otvaranja tročlanog epoksidnog prstena koja se odvija S_N2 mehanizmom. Dijastereomeri se mogu dobiti i iz prokiralnih ketona adicijom nuklefila s odgovarajuće dijastereotopne strane (Slika 6b).²⁰



Slika 6. Shematski prikaz reakcija dobivanja dijastereomera: a) *syn* i *anti* adicija na dvostruku vezu; b) adicija organolitijevog reagensa na karbonilnu skupinu ketona s dijastereotopnim stranama

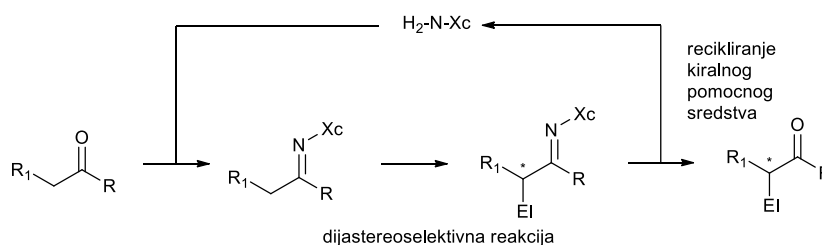
2.1.1.2. Sinteza iz kiralnog spremnika

Jedna od prvih metoda pripreve optički čistog spoja jest sinteza iz kiralnog spremnika (eng. *chiral pool*). U navedenoj se metodi koriste prirodni polazni materijali koji se djelomično ili u potpunosti ugrade u ciljani molekulu. Prirodne molekule iz kiralnog spremnika imaju optičku čistoću 100 %, a najčešće se koriste α -aminokiseline, hidroksikiseline, ugljikohidrati i terpeni.²¹

2.1.1.3. Kiralno pomoćno sredstvo

Kiralna pomoćna sredstva su enantiomerno čiste molekule koje induciraju kiralnost u jednom od koraka sinteze ugrađujući se u molekulu, ali nisu dio strukture konačnog produkta. Djeluju tako što iniciraju nastajanje dijastereomera, koji se lako mogu izolirati. Većina dostupnih kiralnih pomoćnih sredstava potječu od prirodnih spojeva poput aminokiselina, ugljikohidrata, terpena i ostalih.²²

Za dobivanje enantiomerno čistih spojeva djelovanjem kiralnog pomoćnog sredstva, potrebna su dva dodatna koraka u sintezi. Kiralna pomoćna sredstva se jednostavno uvode i uklanjaju u blagim reakcijskim uvjetima, jeftina su, te u reakcijama daju visoku enantioselektivnost i prinos, međutim nisu pogodna za provođenje reakcija na velikim skalama.^{22,23} S obzirom na to da se dodaju u stehiometrijskim količinama, potrebno ih je lako reciklirati. Primjer recikliranja amina, kiralnog pomoćnog sredstva, prikazan je na Slici 7.²⁴



Slika 7. Shematski prikaz dijastereoselektivne reakcije u prisutnosti kiralnog pomoćnog sredstva

2.2. Stereoselektivna kataliza

Iako se sinteza iz kiralnog spremnika, odnosno uz dodatak kiralnog pomoćnog sredstva i danas široko upotrebljava, stereoselektivna kataliza pokazala se učinkovitijom i ekonomičnijom metodom pripreme spojeva visoke optičke čistoće iz akiralnih spojeva djelovanjem katalizatora.^{25,26}

Kako bi se postigla visoka enantioselektivnost u stereoselektivnim reakcijama, mora doći do kontroliranog i selektivnog povezivanja supstrata/prijelazne strukture s katalizatorom i usmjeravanja prilaza reaktanta samo s jedne prokiralne strane supstrata. Način aktivacije ovisi o tipu reakcije, supstratima, prisutnim aditivima te strukturi samog katalizatora koja uvelike određuje koje će dodatne interakcije moći biti uspostavljene sa supstratima.

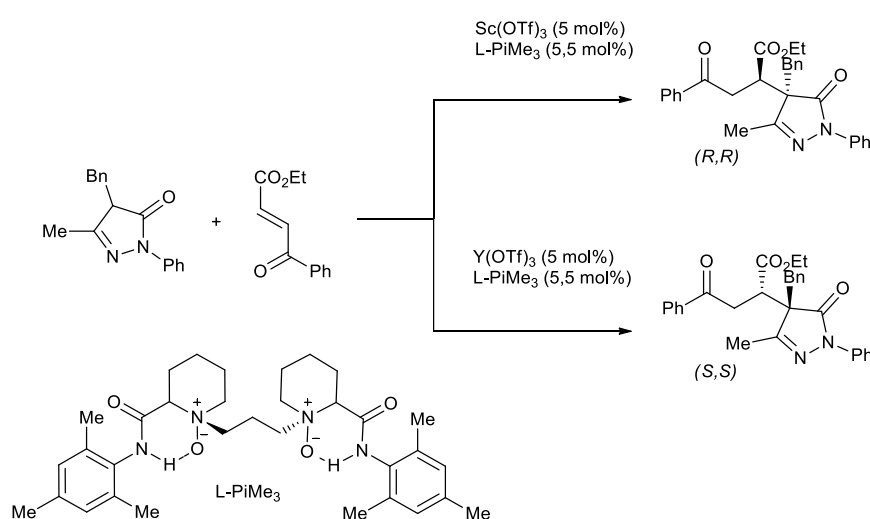
Stereoselektivnost reakcije određena je i steričkim zahtjevima, što znači da malom strukturnom reorganizacijom skupina unutar prijelazne strukture može doći do znatne promjene u energiji prijelaznih stanja. Najstabilnije prijelazno stanje jest ono u kojemu je najpovoljnija orijentacija skupina unutar prijelazne strukture u kojoj su minimizirane steričke smetnje.²⁷

Stereoselektivna kataliza uključuje katalizu kompleksima prijelaznih metala, biokatalizu te organokatalizu.

2.2.1. Kataliza kompleksima prijelaznih metala i kombinirane metode katalize

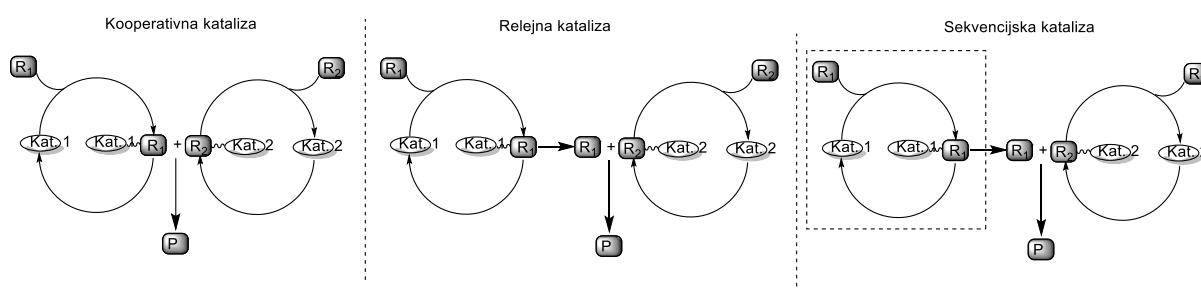
U posljednjih nekoliko desetljeća katalizom su dominirali katalitički procesi temeljeni na prijelaznim metalima. Metali i njihove soli mogu aktivirati različite kemijske veze i funkcijske skupine u organskoj molekuli, čak i one uvriježeno neaktivne skupine. Ovi se katalizatori dodaju u vrlo malim količinama zbog svoje visoke katalitičke učinkovitosti.²⁸

Na stereokemijski ishod reakcije najviše utječu kiralni ligandi, od kojih potječe kiralnost, te aditivi, otapalo, temperatura i protuion (ako se katalizator generira *in situ* iz soli metala i liganda). Osim navedenog, i centralni metalni atom ima bitnu ulogu u reaktivnosti kompleksnog katalizatora i stereokemijskom ishodu reakcije (Slika 8).²⁹



Slika 8. Shematski prikaz Michaelove reakcije 4-supstituiranog pirazolona i 4-okso-4-aril-butanoata u prisutnosti katalizatora i dva različita metalna kompleksa

Kataliza kompleksima prijelaznih metala može se koristiti i u kombinaciji s drugim katalitičkim metodama, među kojima je i organokataliza, koja je opisana u poglavlju 2.2.3. Kombinirane metode koriste se u slučajevima kada sami organokatalizatori nisu sposobni samostalno aktivirati sve željene transformacije.^{30,31} Organokataliza u kombinaciji s katalizom prijelaznim metalima uključuje kooperativnu, relejnu i sekvencijsku katalizu (Slika 9).²⁸ Kooperativna i relejna kataliza zahtijevaju visoku kompatibilnost korištenih katalizatora. U kooperativnoj katalizi dolazi do simultane aktivacije obje komponente reakcije (supstrata) različitim katalizatorima. U relejnoj katalizi katalizatori djeluju postupno. U jednom katalitičkom ciklusu iz supstrata nastaje nova vrsta koja potom reagira s drugom vrstom aktiviranom u drugom katalitičkom ciklusu. Kako nije potrebna dodatna obrada međuprodukata, štedi se vrijeme i smanjuje otpad.³² Za razliku od relejne, u sekvencijskoj katalizi katalizatori nisu kompatibilni, stoga se dodaju zasebno.³³



Slika 9. Shematski prikaz koncepta kombinirane katalize kompleksima prijelaznih metala i organokatalize

2.2.2. Biokataliza

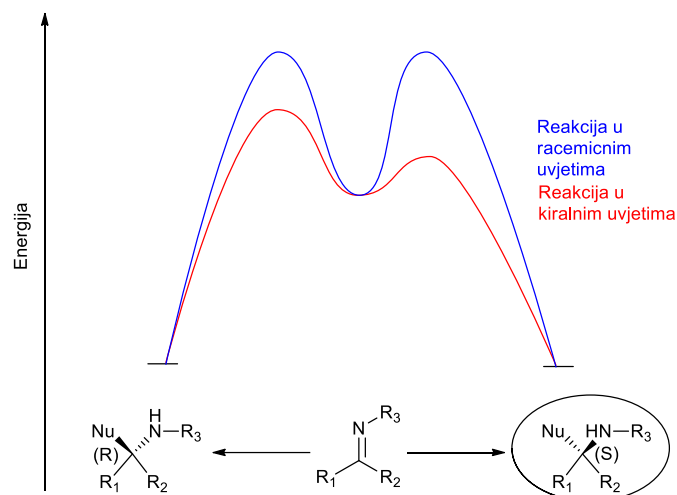
Enzimi su biološki katalizatori koji se uspješno primjenjuju u katalizi različitih organskih transformacija za dobivanje produkata visoke kemo-, regio- i stereoselektivnosti. Jako su efikasni, ekološki prihvatljivi i djeluju pri blagim uvjetima. Međutim, njihova primjena je uglavnom ograničena na uzak raspon supstrata i temperatura. Enzimi su jako specifični, odnosno nastaje samo jedan enantiomer, te je za dobivanje drugog enantiomera potrebno proći dug put pronalaženja enzima koji daje takav stereokemijski ishod. Zahtijevaju uski raspon optimalnih uvjeta, poput temperature, pH-vrijednosti te koncentracije soli. Najveću katalitičku aktivnost pokazuju u vodenom mediju, gdje su organske molekule slabo topljive ili netopljive. Podložni su inhibiciji u određenim reakcijama, mogu uzrokovati alergije te se vežu isključivo za svoje prirodne kofaktore koji su jako skupi.³⁴

U sintezi se mogu koristiti cijele mikrobijalne stanice ili izolirani enzimi,³⁵ a prema reakciji koju kataliziraju dijele se u sedam kategorija: oksidoreduktaze, transferaze, hidrolaze, liaze, izomeraze, ligaze i translokaze.³⁶ Od iznimne važnosti su enzimski katalizirane reakcije kojima se dobivaju nove C-C veze, uključujući aldolnu reakciju čiji se stereokemijski ishod može kontrolirati upotrebom odgovarajućeg enzima kao katalizatora.³⁷

2.2.3. Organokataliza

U posljednjih 20-ak godina veliki je interes usmjeren na razvoj organokatalizatora, malih organskih molekula koje mogu ubrzavati sintetski korisne reakcije s visokim razinama stereoselektivnosti. Organokatalizatori pokušavaju oponašati aktivno mjesto enzima, tako što se vežu na supstrat preko dvije (kod enzima tri) pristupne točke, ali bez složenosti strukture. Ekološki su prihvatljiviji, nisu toksični, jeftini su i lako dostupni, te ne zahtijevaju suhe i aerobne reakcijske uvjete. Podložni su strukturnim modifikacijama i mogu se imobilizirati na različite čvrste nosače.³⁸ Jednostavna i jeftina priprava organokatalizatora uvelike olakšava dostupnost različitih enantiomerno čistih kiralnih građevnih jedinica iz kiralnog spremnika ili nekih drugih izvora. Izvrсна stabilnost i konformacijska rigidnost, tolerancija prema različitim funkcijskim skupinama te tendencija da vežu Lewisove baze odlike su kiralnih organokatalizatora zbog kojih imaju primjenu u brojnim sintetički korisnim stereoselektivnim reakcijama u kojima nastaju C-C veze.³⁹

Na element kiralnosti unutar strukture katalizatora obično su vezane odgovarajuće skupine koje mogu dirigitirati prilaz nukleofila elektrofilu, ali i orijentaciju samog elektrofila.^{40,41} Prilikom adicije nukleofila, preferencije za adiciju na *Si* i *Re* prokiralnu stranu elektrofila nisu jednake. Ovisno s koje se strane veže, dolazi do dobrog slaganja supstrata i katalizatora te se energija aktivacije smanjuje (Slika 10).⁴¹ Stoga se stereoselektivni ishod reakcije pripisuje maloj, ali vrlo važnoj, razlici energija prijelaznih stanja enantioselektivnih (dijastereoselektivnih) izomera, koja može iznositi i do 10 kcal mol⁻¹.⁴²



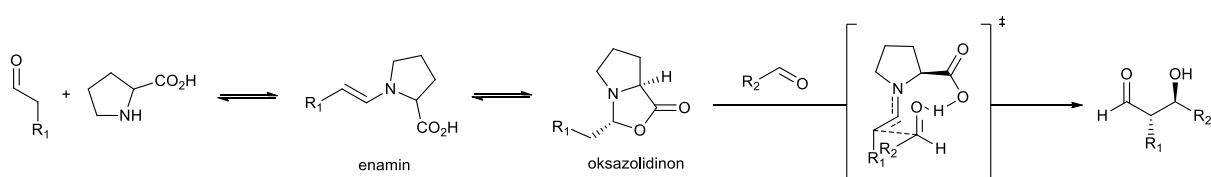
Slika 10. Grafički prikaz razlike između Gibbsovih slobodnih energija pro-*R* i pro-*S* prijelaznih stanja u racemičnim i stereoselektivnim (kiralnim) uvjetima

Organokataliza se temelji se na dva katalitička principa. Prema jednom katalizator se kovalentno veže na supstrat, dok prema drugom dominiraju nekovalentne interakcije koje uključuju interakcije ionskog para te vodikove veze ("djelomično protoniranje"), u često složenom međudjelovanju s drugim slabim nekovalentnim interakcijama kao što je primjerice aromatsko π -slaganje.²⁸

2.2.3.1. Kovalentna organokataliza

Kovalentna organokataliza temelji se na nastajanju kovalentne veze između supstrata i katalizatora, među kojima se najčešće koriste analozi dimetilaminopiridina (DMAP), *N*-heterociklički karbeni te derivati prolina.^{43,44}

U kovalentnoj katalizi nastajanje katalitičkog adukta može se dogoditi u jednom koraku (interakcije Lewisove kiseline i Lewisove baze) ili u više koraka.⁴⁴ Nastajanje adukta u više koraka prikazano je na primjeru aldolne reakcije katalizirane prolinom. Prolin se veže na supstrat, inducira stereokemijski ishod, te se u zadnjem koraku sinteze ukloni, pri čemu nastaje stereokontrolirani produkt (Slika 11).⁴³

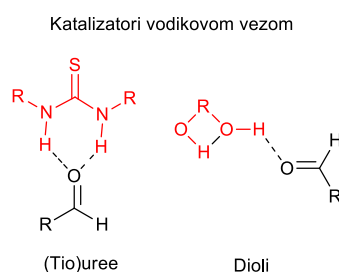


Slika 11. Shematski prikaz aldolne reakcije katalizirane prolinom

2.2.3.2. Nekovalentna organokataliza

Nekovalentne interakcije između katalizatora i supstrata sveprisutne su u kemijskom i biološkom sustavu i one su puno slabije od kovalentnih veza, kratkog su dometa i manje su usmjerene. Takve interakcije najviše uključuju elektrostatske interakcije i vodikove veze, zatim π - π interakcije, π -kation, hidrofobne i van der Waalsove interakcije, koje direktno utječu na stereokemijski ishod reakcija u stereoselektivnoj katalizi.^{27,42} Takvim se interakcijama stabilizira prijelazno stanje odgovarajućeg katalitičkog adukta i time smanjuje energija aktivacije.²⁷

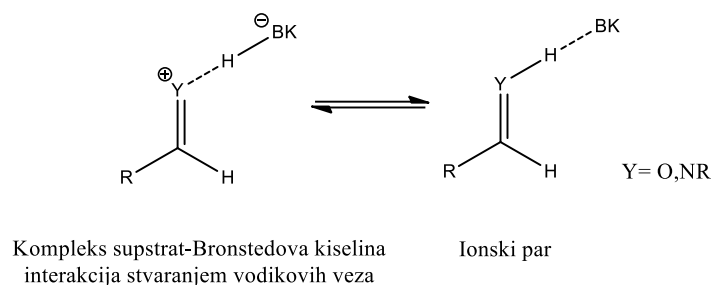
Najvažnije i najzastupljenije interakcije u nekovalentnoj katalizi su vodikove veze. Katalizatori koji aktiviraju supstrat stvaranjem vodikovih veza su primjerice (tio)uree i dioli (Slika 12).



Slika 12. Shematski prikaz katalizatora koji aktiviraju supstrat vodikovom vezom

Uvođenjem dodatnih funkcionalnosti u strukturu katalizatora mogu se postići dodatne interakcije sa supstratima, pa se tako kod katalizatora koji aktiviraju supstrat vodikovom vezom mogu naći i π - π interakcije koje dodatno stabiliziraju adukt supstrat-katalizator. Osim π - π interakcija, postoje i elektrostatske interakcije koje se rjeđe javljaju, ali također utječu na stereokemijski ishod reakcije. U organskoj kiralnoj katalizi to su anion- π ⁴⁵ i kation- π interakcije,⁴⁶ do kojih dolazi ukoliko u reakciji nastaje anionski ili kationski intermedijer iz supstrata. Najčešće su to anioni ili kationi koji u strukturi imaju aromate.^{45,46}

Ukoliko se kao katalizatori upotrebljavaju jače Brønstedove kiseline (ili Brønstedove baze), poput fosfornih kiselina, dolazi do djelomičnog ili potpunog prijenosa protona na elektrofilnu komponentu reakcije, pri čemu dolazi do generiranja elektrofila i nastaje ionski par (Slika 13).⁴⁷

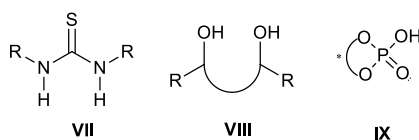


Slika 13. Shematski prikaz aktivacije supstrata Brønstedovim kiselinama

Osim Brønstedovih kiselina postoje i kiralne Brønstedove baze, koje također aktiviraju supstrat nekovalentnim interakcijama te mogu katalizirati velik broj transformacija, poput Mannichove reakcije, Michaelove reakcije, Henryjeve reakcije, α -heterofunkcionalizacija karbonila i druge.⁴⁸

2.2.4. Kataliza kiralnim Brønstedovim kiselinama

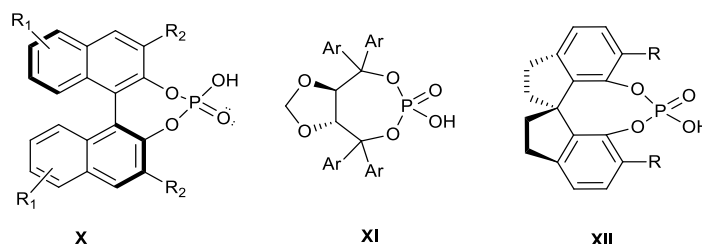
Kataliza kiralnim Brønstedovim kiselinama temelji se na nekovalentnim interakcijama između supstrata i organokatalizatora. Slabe kiseline poput (tio)urea, diola, kiralnih karboksilnih i fosfornih kiselina (Slika 14) aktiviraju supstrat stvaranjem vodikovih veza ili ionskog para.⁴⁹ Najčešće korištene prirodne kiralne karboksilne kiseline su aminokiseline i vinska kiselina, jabučna kiselina, kojična kiselina, biotin i njihovi derivati. Derivati vinske kiseline kataliziraju entioselektivnu aza-Friedel-Craftsovu reakciju indola s α -iminoesterom.⁵⁰ Derivati *N*-supstituiranih aminokiselina pokazuju visoku enantioselektivnost u reakciji redukcije aril-alkil-ketona (primjerice acetofenona) s triklorisilanom.⁵¹ α -hidroksikiseline kataliziraju regioselektivnu i enantioselektivnu aldolnu reakciju enamina i nitrozobenzena. Karboksilne kiseline su nukleofilne, pa supstrat treba biti inertan prema njima, slabije su od fosfornih, te mogu aktivirati manji broj supstrata. Stoga se sve češće koriste fosforne kiseline, koje pokazuju visoku enantioselektivnost dajući produkte visoke optičke čistoće u velikim prinosima.⁵²



Slika 14. Općenita strukturalna formula slabih kiselih katalizatora: (tio)urea (VII); diola (VIII); kiralne fosforne kiseline (IX)

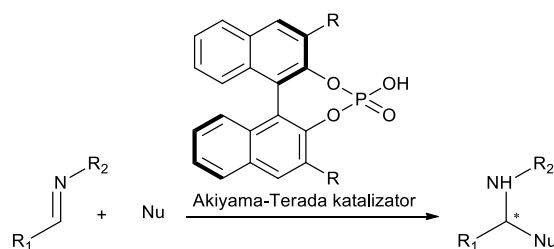
2.2.4.1. Kataliza kiralnim fosfornim kiselinama

Kiralne fosforne kiseline (eng. *Chiral Phosphoric Acids*, CPA) esteri su fosforne kiseline koji imaju kiralnu strukturnu okosnicu. Najčešće korištene fosforne kiseline su derivati BINOL-a i TADDOL-a, koji imaju kiralnu C₂-os, i SPINOL-a, koji ima kiralni centar (Slika 15), pri čemu kiralne fosforne kiseline binaftolnih derivata imaju najširu primjenu.



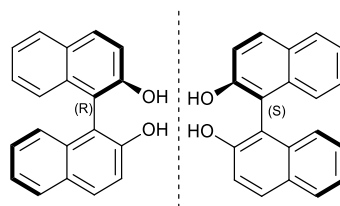
Slika 15. Shematski prikaz kiralnih fosfornih kiselina strukturnih derivata BINOL-a (X), TADDOL-a (XI), SPINOL-a (XII)

Binaftolne fosforne kiseline počele su se primjenjivati u stereoselektivnoj katalizi 2004. godine,⁵³ te su ih prvi put primjenili Akiyama i suradnici te Terada i suradnici, i stoga ih nazivaju i Akiyama-Terada katalizatori.⁵⁴ Osim Mannichove reakcije (Slika 16), koja je ujedno i prva katalizirana reakcija ovom vrstom katalizatora, utvrđeno je da kataliziraju širok raspon organskih transformacija, poput kiralnog hidrogeniranja, Diels-Alderove reakcije, Friedel-Craftsove reakcije, aldolne reakcije, različitih pregradnja i višekomponentnih reakcija. Reakcije katalizirane kiralnim binaftolnim fosfornim kiselinama često su jednostavne, provode se u blagim uvjetima i visoko su stereoselektivne dajući produkte u visokim prinosima.^{53,55}



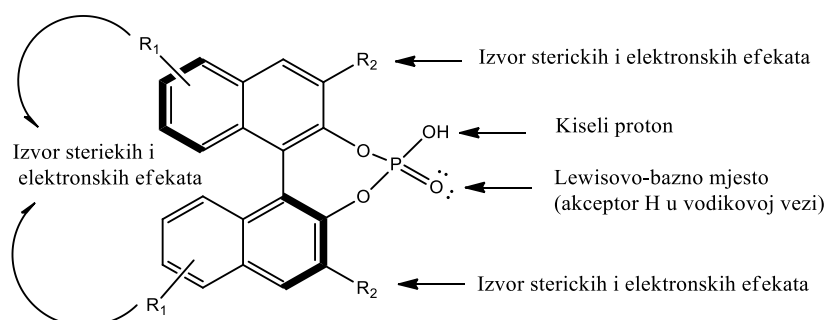
Slika 16. Shematski prikaz Mannichove reakcije katalizirane Akiyama-Terada katalizatorom

S obzirom na to da je kod BINOL-a ograničena rotacija oko jednostruke veze, ovi spojevi i njihovi derivati posjeduju os kiralnosti te postoje u obliku dva različita atropoizomera (Slika 17).



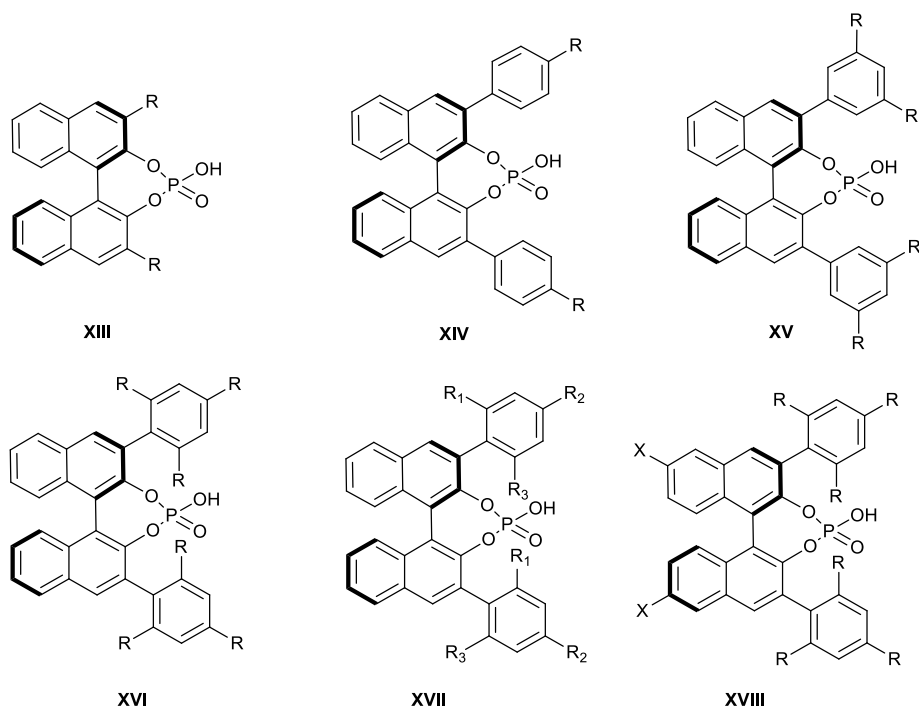
Slika 17. Shematski prikaz struktura dva atropoizomera BINOL-a

Aktivacija supstrata ovim katalizatorima odvija se preko fosforne skupine, koja se može ponašati kao akceptor vodikove veze (Lewisova baza) te donor vodikove veze (Brønstedova kiselina). Kiralne fosforne kiseline imaju vrijednosti pK_a između 12 i 14, i u interakciji sa supstratom mogu stvarati ionske parove ili vodikove veze. Stvaranje vodikove veze dovodi do parcijalnog, ali može doći i do potpunog prijenosa vodika na supstrat. Prijenos protona može se dogoditi na početku reakcije ili u prijelaznom stanju. Vrste koje mogu nastati su u ravnoteži, stoga nije lako razlikovati katalizu Brønstedovom kiselinom ili vodikovom vezom (Slika 18).



Slika 18. Strukturna formula i strukturne značajke kiralne fosforne kiseline binaftolne strukture

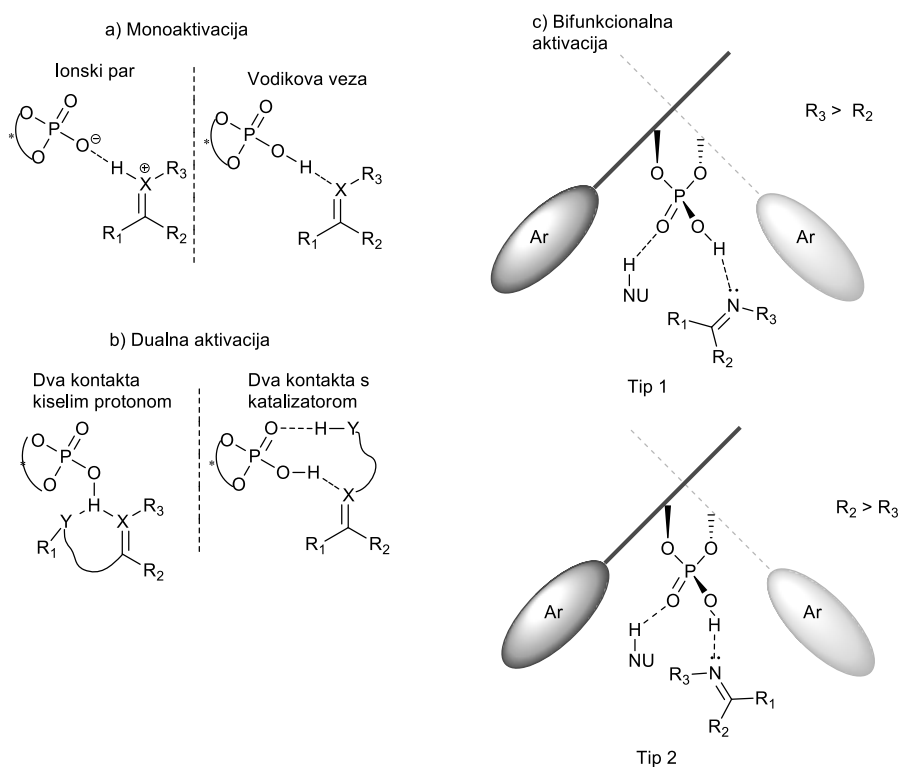
Supstituenti na 3,3'-položajima binaftolnog prstena imaju najveći utjecaj na selektivnost reakcije. Izbor katalizatora, odnosno supstituenata na položajima 3,3', ovisit će ponajviše o tipu katalitičke reakcije te o supstratima. Kako bi se postigla veća selektivnost, na te položaje se uvode voluminozne, sterički zahtjevne skupine, najčešće supstituirani aromati (Slika 19). Međutim, ako su supstituenti preveliki, može doći do steričkih smetnji prilikom interakcije supstrata i katalizatora, što može dovesti do smanjenja brzine reakcije i selektivnosti. Također, slabe nekovalentne interakcije poput π - π , CH- π , slobodni elektronski par- π , C=O---H i C-H---O igraju veliku ulogu u stereokontroliranom prijelaznom stanju, te samim time i u krajnjem ishodu reakcije.⁵³



Slika 19. Strukturne formule kiralnih binaftolnih fosforinih kiselina

Utvrđivanje točnih mehanizama katalize kiralnim fosforinim kiselinama nije jednostavno zbog velikog broja interakcija koje se mogu pojaviti između katalizatora i velikog broja različitih supstrata korištenih u reakciji tijekom ključnog stereoselektivnog koraka. Međutim, generalno postoje tri načina aktivacije kiralnim fosforinim kiselinama; monoaktivacija, dualna te bifunkcionalna aktivacija (Slika 20).

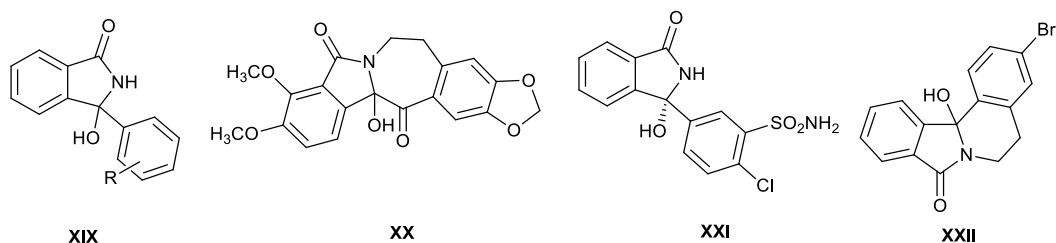
Monoaktivacija se odnosi na aktivaciju jednog od supstrata, najčešće elektrofila, ostvarivanjem jedne interakcije između katalizatora i supstrata. Također, dualna se aktivacija odnosi na aktivaciju elektrofilne komponente ostvarivanjem dviju specifičnih interakcija s katalizatorom. Treći način aktivacije je bifunkcionalna aktivacija, gdje dolazi do simultane aktivacije elektrofila i nukleofila kiralnom fosforinom kiselinom.⁵⁶



Slika 20. Shematski prikaz načina aktivacije supstrata kiralnom fosforom kiselinom: a) monoaktivacija ; b) dualna aktivacija; c) bifunkcionalna aktivacija.

2.3. 3-aril-3-hidroksiizindolinoni

3-aril-3-hidroksiizindolinoni i 3-hidroksiizindolinoni česti su strukturni motivi u prirodnim spojevima, poput kilenina, te spojevima koji pokazuju potencijalnu biološku aktivnost, poput klortalidona i CRR-228, PARP-1 inhibitora (Slika 21).⁵⁷ 3-hidroksiizindolinoni također se koriste kao građevni blokovi u pripravi α -kiralnih amina i ostalih heterocikla. Upravo zbog različite primjene i potencijalne biološke aktivnosti sve se više istražuju nove, jeftinije i ekološki prihvatljivije metode pripreve 3-aril-3-hidroksiizindolinona.^{3,57}

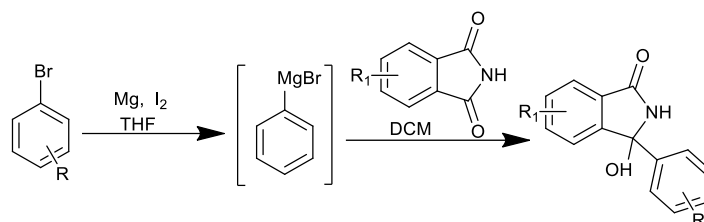


Slika 21. Općenita strukturna formula 3-aril-3-hidroksiizindolinona (XIX), kilenina (XX), klortalidona (XXI) i CRR-228 (XXII).

2.3.1. Metode priprave 3-aril-3-hidroksiizoindolinona i njegovih derivata

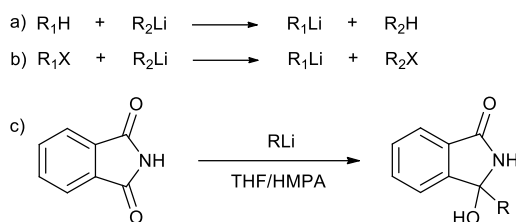
3-aril-3-hidroksiizoindolinoni mogu se pripraviti različitim metodama među kojima su najzastupljenije Grignardova reakcija te adicija organolitijevih reagensa na izoindolinon.⁵⁸

Grignardova reakcija pokazala se najsvestranijom reakcijom stvaranja ugljik-ugljik veze i izgradnje ugljikovodičnog skeleta. Adicijom Grignardovih reagensa na karbonilne skupine dobivaju se primarni, sekundarni ili tercijarni alkoholi. Grignardov reagens može biti komercijalno dostupan, ali se obično pripravlja iz komercijalno dostupnog aril-halogenida (alkil-halogenida) koji se polako dodaje smjesi magnezija u eteru (Slika 22). Reagens se obično ne izolira, nego se odmah dalje koristi, tako da mu se dodaje eterska otopina karbonilnog spoja. Ukoliko karbonilni spoj nije topljiv u eterima, Grignardov reagens se dodaje otopini/suspenziji karbonilnog spoja u nekom aprotičnom suhom otapalu poput diklormetana. Reagensi moraju biti suhi jer Grignardovi reagensi brzo reagiraju s vodom. Nakon završetka reakcije između Grignardovog reagensa i karbonilnog spoja, reakcijskoj smjesi se dodaje razrijeđena vodena otopina kiseline, pri čemu nastaje alkoholni produkt, u ovom slučaju 3-aril-3-hidroksiizoindolinon.^{3,58}



Slika 22. Shematski prikaz priprave 3-aril-3-hidroksiizoindolinona Grignardovom reakcijom

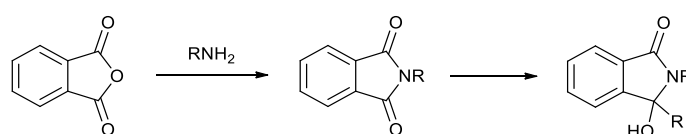
Organolitijevi spojevi koriste se u pripravi alkohola umjesto Grignardovog reagensa u slučaju sterički ometane karbonilne skupine te ukoliko postoje skupine s kojim Grignardov reagens burno reagira, poput fluora. Mogu se pripraviti iz alkil- ili aril-halogenida (litij-halogen izmjena) te direktnom litijacijom (litij-vodik izmjena) (Slika 23a i 23b). Litij-halogen izmjena karakteristična je za pripravu organolitijevih spojeva s sp^2 hibridiziranim ugljikovim atomom aril- ili alkenil-jodida ili bromida.⁵⁸ Izravna litijacija koristi se za pripravu alkinilitijevih reagensa ili arilitijevih reagensa. Relativna kiselost vodikovih atoma na supstratu, kao i prisutnost određenih usmjeravajućih skupina, mogu kontrolirati položaj litijacije. Za ove spojeve karakteristična je bazičnost i izrazita reaktivnost, stoga se reakcije provode u aprotičnom mediju.⁵⁹



Slika 23. Shematski prikaz a) litij-vodik izmjene; b) litij-halogen izmjene; c) sinteze 3-supstituiranog izoindolinona

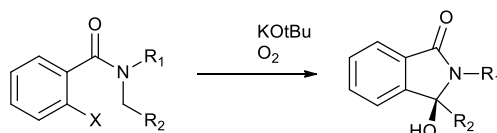
2.3.1.1. Sinteza *N*-supstituiranih 3-aril-3-hidroksiizoindolinona

N-supstituirani 3-aril-3-hidroksiizoindolinoni mogu se pripraviti u dva koraka. S obzirom da su *N*-supstituirani izoindolinoni derivati ftalne kiseline, lako se pripremaju reakcijom komercijalno dostupnih reagensa, ftalanhidrida i odgovarajućeg amina (Slika 24), koja se može provoditi i uz mikrovalno zračenje koje ubrzava reakciju.⁶⁰ Dobiveni *N*-supstituirani ftalimidi se adicijom organometalnih reagensa mogu prevesti u željene alkohole.



Slika 24. Shematski prikaz priprave *N*-supstituirani 3-aril-3-hidroksiizoindolinoni iz ftalanhidrida

N-supstituirani 3-aril-3-hidroksiizoindolina mogu se pripremiti reakcijom supstitucije iz komercijalno dostupnih *o*-halogenbenzamida (F, Cl, Br, I). U reakciji se koristi kalijev *tert*-butoksid, koji služi za deprotoniranje α -amino ugljikovoga atoma. Zatim se nukleofilnom aromatskom supstitucijom (S_NAr), ponovnim deprotoniranjem i adicijom molekularnog kisika formira superoksid, koji redukcijom prelazi u alkohol. Metoda je ekološki prihvatljiva te se na ovaj način mogu pripremiti različiti derivati *N*-zaštićenih 3-aril-3-hidroksiizoindolinona (Slika 25).⁵⁷

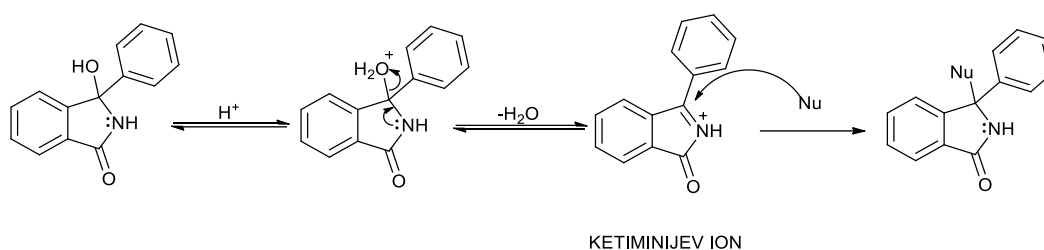


Slika 25. Shematski prikaz reakcije priprave 3-supstituiranih-3-hidroksiizoindolina

2.3.2. Reaktivnost 3-aril-3-hidroksiizindolinona

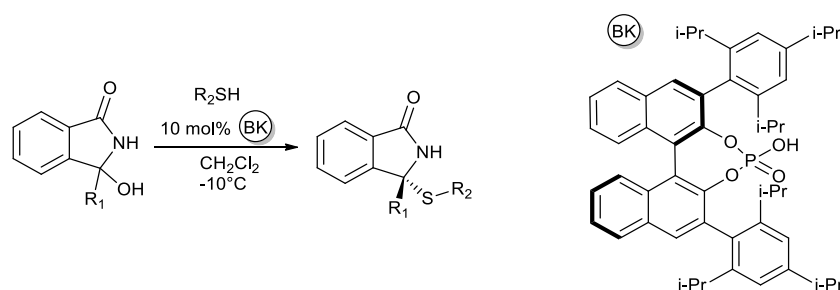
Derivati izoindolinona, 3-aril-3-hidroksiizindolini, osim što su strukturne podjedinice biološki aktivnih molekula, važni su reagensi u organskoj sintezi, stoga je potrebno istražiti reakcije i moguće transformacije funkcijskih skupina 3-aril-3-hidroksiizindolinona.

Za ove spojeve karakteristične su supstitucijske reakcije katalizirane kiselinom (Lewisovom ili Brønstedovom), pri čemu se ovisno o vrsti nukleofila dobivaju odgovarajući tetrasupstituirani derivati izoindolinona. Nekoliko istraživačkih skupina izvjestilo je o stereoselektivnoj adiciji različitih vrsta nukleofila na *N*-acilketimin generiran *in situ* iz 3-aril-3-hidroksiizindolinona (Slika 26), poput (hetero)aromata i heteroatoma.^{2,3,5}



Slika 26. Shematski prikaz mehanizma nukleofilne supstitucije (S_N1) – priprava derivata 3-arilizoindolinona

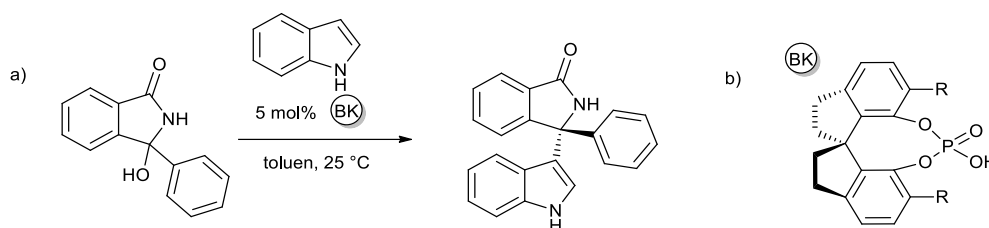
Prva organokatalitička stereoselektivna adicija tiola na *N*-acilketimin generiran *in situ* iz odgovarajućeg alkohola istražena je u Laboratoriju za biomimetičku kemiju Instituta Ruđer Bošković (Slika 27). U istraživanju su korišteni različito supstituirani aromatski i alifatski tioli s raznovrsnim *N*-acilketiminom generiranim *in situ* iz 3-supstituiranih-3-hidroksiioindolinona, pri čemu su dobiveni produkti u visokim prinosima i visokim enantiomernim omjerima.⁵



Slika 27. Shematski prikaz kiralne adicije tiola na *in situ* generiran ketiminijev ion iz 3-hidroksi izoindolinona

Istraživana je i stereoselektivna *aza*-Friedel-Craftsova reakcija indola s cikličkim α -diaril supstituiranim *N*-aciliminom generiranim *in situ* iz 3-aril-3-hidroksiizoindolinon, pri čemu nastaje α -tetrasupstituirani (3-indolil)(diaril)metanamin (Slika 28a). *Aza*-Friedel-Craftsova reakcija izravan je način pripreve 3-indolmetanamina, strukturnog motiva koji se nalazi u brojnim indol-alkaloidima ili u sintetskim derivatima indola. Heterociklički motiv 3-indol metanamina uspješno je implementiran kao supstrat u različitim kiralnim metalo- i organokatalitičkim transformacijama.

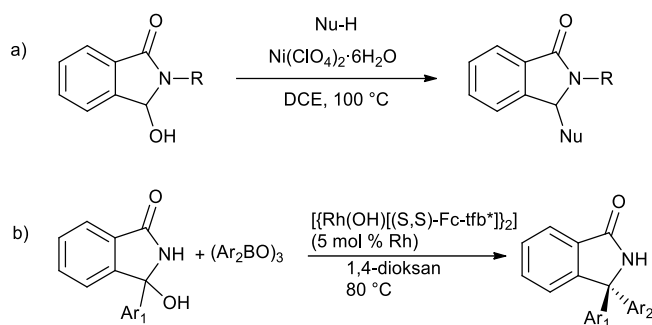
Za razliku od prethodnih reakcija, katalizator korišten u sintezi 3-indolmetanamina derivat je SPINOL-a (Slika 28b). Reakcijom različitih indola i izoindolinonskih alkohola dobiveni su α -tetrasupstituirani (3-indol)(diaril)metanamini u visokim iskorištenjima i enantiomernim omjerima.⁶



Slika 28. a) Shematski prikaz pripreve α -tetrasupstituiranog (3-indolil)(diaril)metanamina; b) Strukturna formula korištenog katalizatora

Ukoliko se kao nukleofil koristi enamid ili α,β -nezasićeni keton dobivaju se β,β -diaril-ketoni opisani u sljedećem poglavlju.^{2,7}

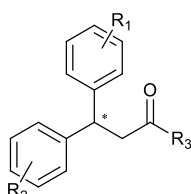
U reakcijama kataliziranim Lewisovim kiselinama, rodijeva ili niklova kompleksa, također se generira ketiminijev ion koji je podložan nukleofilnoj adiciji. Adiraju se različiti nukleofili, koji uključuju C, S, O, N atome (Slika 29a), pri čemu nastaju razni derivati 3-supstituiranih izoindolinona. Mogu se adirati i arilborani (Slika 29b), čime se dobivaju izoindolinoni s triaril-supstituiranim stereogenim centrom. Derivati 3-supstituiranih izoindolinona nastaju u visokom prinosu i s visokom enantioselektivnosti.^{4,61}



Slika 29. Shematski prikaz: a) nukleofilne supstitucije; b) arilacije 3-aryl-3-hidroksiindolinona u prisutnosti Lewisove kiseline

2.4. β,β -diaril-ketoni

β,β -diaril-ketoni su organski spojevi koji u β -položaju u odnosu na karbonilnu skupinu imaju dva aromatska supstituenta (Slika 30). Strukturne su podjedinice mnogih prirodnih spojeva i biološki aktivnih tvari te pokazuju antikarcinogeno, antifunglano i anksiolitičko djelovanje.^{62,63} Ukoliko su aromatski supstituenti različito supstituirani, molekula ima centar kiralnosti. Zbog mogućnosti naknadnih transformacija karbonilnih skupina, enantiomerno obogaćeni β,β -diaril-ketoni pokazuju velik potencijal kao sintetski posrednici u pripravi spojeva koji sadrže diarilalkilnu podjedinicu. Stoga se istražuju nove ekološki prihvatljive i ekonomične metode sinteze enantiomerno obogaćenih β,β -diaril-ketona.^{62,63}



Slika 30. Shematski prikaz općenite strukturne formule β,β -diaril-ketona

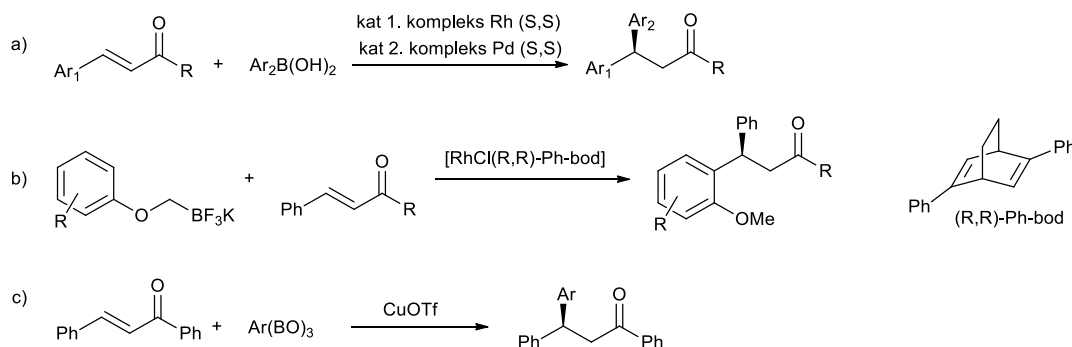
2.4.1. Metode stereoselektivne priprave β,β -diaril-ketona

U posljednjih dvadesetak godina metode stereoselektivne sinteze β,β -diaril-ketona sve su više istraživane. Do sada je većina istraženih metoda zahtijevala prisutnost prijelaznih metala.

Jedna od metoda priprave ovih spojeva, koju su 2005. godine predložili Carreira i suradnici, je enantioselektivna 1,4-adicija arilborne kiseline na aril-supstituirani nezasićeni karbonilni spoj (Slika 31a) katalizirana rodijevim(I) kompleksom. Sljedeće su godine Miyaura i suradnici za istu reakciju koristili, uz rodijev, i paladijev (II) kompleks kao katalizator (Slika 31a). Sličnu

metodologiju razvili su Hayashi i suradnici 2016. godine, u kojoj dolazi do adicije kalijevog arioloksimetilfluorborata na nezasićeni karbonilni spoj u prisutnosti rodijeveg katalizatora (Slika 31b).⁶³

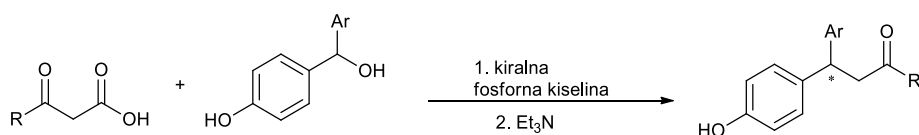
Osim uz rodijeve i paladijeve komplekse, Zhou i suradnici otkrili su da reakcija adicije arilboroksina na konjugirani karbonilni spoj ide i uz bakrov katalizator (Slika 31c).⁶⁴



Slika 31. Shematski prikaz reakcija pripreve β,β -diaril-ketona katalizirane kompleksima prijelaznih metala

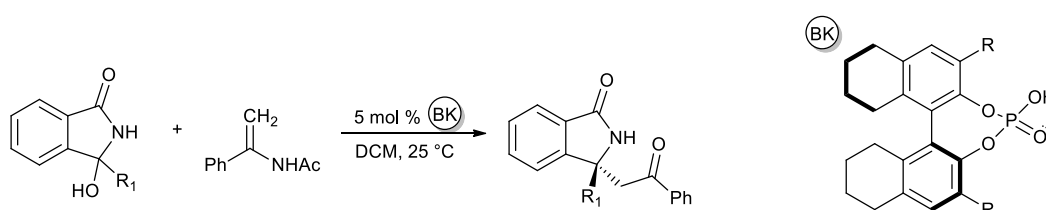
S druge strane, organokatalitički protokoli za njihovu pripravu, čija je prednost okolišna i ekonomska prihvatljivost, i dalje su nedovoljno istraženi.

Stereoselektivna dekarboksilacija β -ketokiseline katalizirana kiralnom fosfornom kiselinom jedna je od organokatalitičkih metoda pripreme β,β -diaril-ketona s β -stereogenim centrom iz komercijalno dostupnih β -keto-kiseline i 4-hidroksibenzilnih alkohola (Slika 32).⁶² Tijekom katalitičkog ciklusa dolazi do dehidriranja/1,6-adicije/dekarboksilacije (*one-pot* sinteza), a mehanizam reakcije dokazan je uspješnom izolacijom i karakterizacijom 1,6-adukta. Korištene su komercijalno dostupne β -ketokiseline i 4-hidroksibenzilni alkoholi. Ovom metodologijom pripremljen je velik broj β,β -diaril-ketona u gotovo kvantitativnim iskorištenjima i visokim enantiomernim omjerima.⁶²



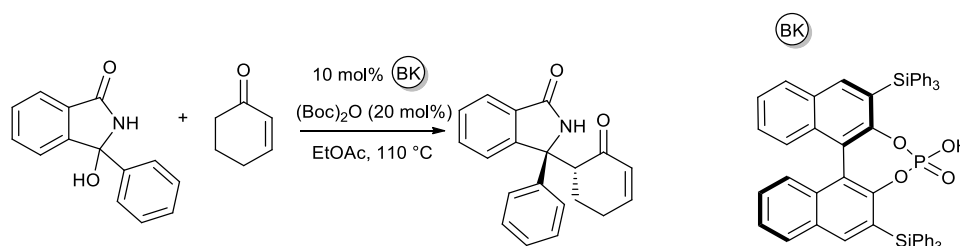
Slika 32. Shematski prikaz reakcije sinteze β,β -diaril ketona kataliziranom kiralnom fosfornom kiselinom

Feng i suradnici 2019. godine istražili su reakciju adicije enamida na ciklički, *in situ* generiran ketimin, pri čemu su dobili tetrasupstituirane β,β -diaril-ketone izoindolinonskog strukturnog motiva u visokim prinosima i enantiomernim omjerima (Slika 33). Dokazali su da se reakcija odvija *aza-en*-tipom mehanizma, gdje su i ciklički ketimin i enamid kooperativno aktivirani kiralnom fosforom kiselinom vodikovim vezama.⁷



Slika 33. Shematski prikaz priprave β,β -diaril-ketona izoindolinonskog motiva adicijom enamida na ketimin

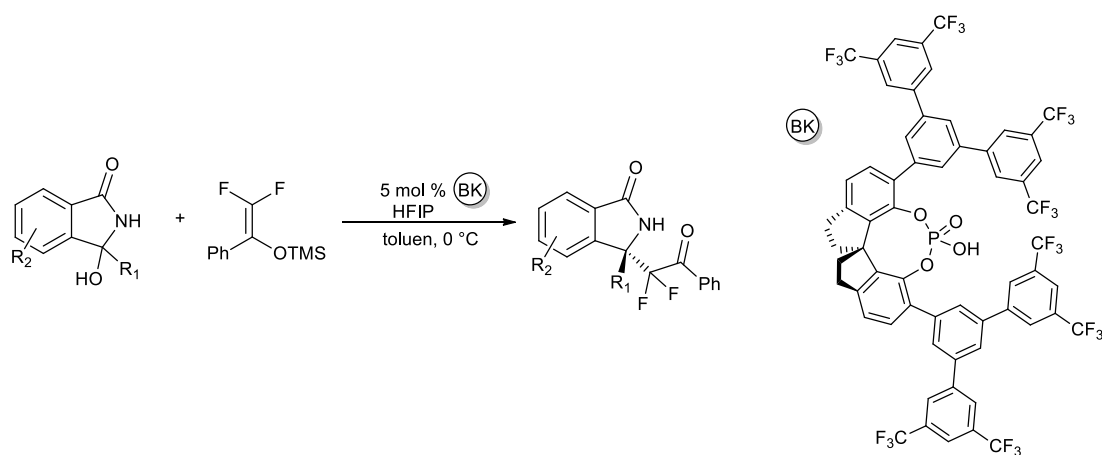
β,β -diaril-ketoni izoindolinonskog strukturnog motiva mogu se pripraviti reakcijom Mannichovog tipa odnosno reakcijom cikloheksenona i 3-aril-3-hidroksiizoindolinona u prisutnosti Brønstedove kiseline (Slika 34). Reakcija ide samo ukoliko se koriste ciklički enoni, dok s alifatskim enonima, poput metil-vinil-ketona, ne nastaje željeni produkt. Tijekom reakcije dolazi do adicije cikličkog enona na ciklički *N*-acil ketimin generiran *in situ* iz 3-aril-3-hidroksiizoindolinona, pri čemu su produkti dobiveni u visokim razinama enantioselectivnosti i diastereoeselectivnosti.²



Slika 34. Shematski prikaz priprave β,β -diaril-ketona izoindolinonskog strukturnog motiva reakcijom Mannichovog tipa

Tetrasupstituirane difluormetilirane β,β -diaril-ketone prvi su pripravili Zhang i suradnici 2020. godine reakcijom 3-aril-3-hidroksiizoindolinona sa difluormetilnim nukleofilom, odnosno difluor sililnim eterom, u prisutnosti kiralne Brønstedove kiseline (Slika 35). Na taj se način

velik broj 3-aryl-3-hidroksiizoindolinona može prvesti u β,β -diaril-ketone sa visokim prinosom i enantioselektivnosti.⁶⁵

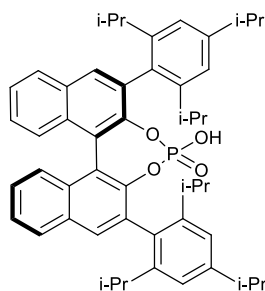


Slika 35. Shematski prikaz priprave tetrasupstituiranih difluormetiliranih β,β -diaril-ketona

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

U sintezama su korišteni komercijalno dostupni reagensi i otapala: (*R*)-3,3'-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenfosfat ((*R*)-TRIP)¹ (Slika 36), benzilamin, brombenzen, 4-bromanisol, 4-bromtoluen, butilamin, fenilhidrazin hidroklorid, ftalanhidrid, ftalimid, izopropilamin, jod, magnezij, *p*-toluensulfonska kiselina (*p*-TsOH), aceton, acetonitril, amonijev klorid, diklormetan, etil-acetat, dietil-eter, heksan, metanol, bezvodni natrijev sulfat, petroleter, tetrahidrofuran, toluen. Sva korištena otapala su pročišćavana i sušena uobičajenim postupcima.



Slika 36. Strukturna formula korištenog kiralnog katalizatora

Spojevi su pročišćivani (*flash*) kolonskom kromatografijom sa silikagelom (0,040-0,063 mm, Merck) kao stacionarnom fazom uz odgovarajuće sustave otapala kao eluens. Za praćenje tijekom reakcije, kontrolu čistoće spojeva i preliminarnu identifikaciju produkata korištena je tankoslojna kromatografija na pločicama silikagela (60 GF₂₅₄, 0,040-0,063 mm, Merck) uz detekciju UV svjetlom ($\lambda = 254$ nm) te otopinama *p*-anisaldehida, ninhidrina ili kamforsulfonske kiseline, pripremljenim prema literaturno poznatim propisima, uz zagrijavanje.

Pripremljeni spojevi identificirani su spektroskopijom nuklearne magnetske rezonancije. ¹H i ¹³C NMR spektri snimljeni su na instrumentu Bruker Avance 300 i 600 MHz u deuteriranom

¹ (*R*)-3,3'-Bis(2,4,6-triizopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenfosfat ((*R*)-TRIP), kiralni Brønstedov katalizator, prethodno je pripremljen unutar Laboratorija za biomimetičku kemiju, te njegova priprava nije dio ovog rada.

dimetilsulfoksidu (DMSO- d_6) ili deuteriranom kloroformu ($CDCl_3$) pri 298 K. Kemijski pomaci izraženi su relativno u odnosu na tetrametilsilan ($(CH_3)_4Si$, TMS) kao unutarnji standard u ppm vrijednostima.

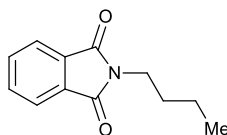
Razdvajanje enantiomera pripremljenih spojeva provedeno je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC) na instrumentu Varian Pro Star 230, na kolonama s kiralnim selektorom.

Temperature taljenja pripremljenih spojeva određene su pomoću Electrothermal 9100 instrumenta u otvorenim kapilarama.

3.2. Priprava *N*-supstituiranih izoindol-1,3-diona (1-4)

3.2.1. Priprava *N*-butilizoindol-1,3-diona (1)

U suspenziju ftalanhidrida (300 mg, 2,0 mmol) u toluenu (8 mL) doda se *n*-butilamin (1,5 ekv., 305 μ L, 3,0 mmol). Reakcijska smjesa se miješa pri temperaturi povratnog hlađenja (110 °C) 24 h. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (etil-acetat-petroleter 2:1). Nakon završetka reakcije, otapalo se upari i na dobiveni talog doda se mala količina etil-acetata. Nastala suspenzija se profiltrira, a bijeli talog se ispere s etil-acetatom. Žuti filtrat se djelomično upari pod sniženim tlakom, iz kojeg se čisti produkt dobije nakon pročišćavanja reakcijske smjese brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Spoj **1** dobiven je u obliku žutog ulja (243 mg, 60 %); $R_f = 0,80$ (etil-acetat-petroleter 2:1).



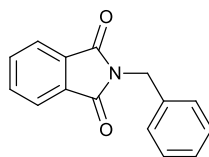
1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 7,88–7,81 (m, 4H, H-Ar), 3,56 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, H- CH_2), 1,56 (q, 2H, H- CH_2), 1,32–1,24 (m, 2H, H- CH_2), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, H- CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 168,4, 134,8, 132,1, 123,4, 37,5, 30,5, 19,9, 13,9.

3.2.2. Priprava *N*-benzilizoindol-1,3-diona (2)

U suspenziju ftalanhidrida (300 mg, 2,0 mmol) u toluenu (8 mL) doda se benzilamin (1,5 ekv., 332 μ L, 3,0 mmol). Reakcijska smjesa se miješa pri temperaturi povratnog hlađenja (110 °C) 22 h. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (etil-acetat-petroleter 10:1). Nakon završetka reakcije, otapalo se upari i na dobiveni talog doda se mala količina etil-acetata. Nastala suspenzija se profiltrira, a bijeli talog se ispere s etil-acetatom. Spoj **2**, svijetlo smeđi

prah, dobije se taloženjem u heksanu koji se upari pod sniženim tlakom (456 mg, 96 %); t.t. = 104,2-106,9 °C; $R_f = 0,83$ (etil-acetat-petroleter 10:1).

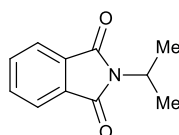


$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 7,93–7,80 (m, 4H, H-Ar), 7,35–7,23 (m, 5H, H-Ar), 4,76 (s, 2H, H-CH₂).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 168,2, 137,1, 135,0, 132,0, 129,0, 127,9, 127,8, 123,7, 41,3.

3.2.3. Priprava *N*-izopropilizoindol-1,3-diona (3)

U suspenziju ftalanhidrida (300 mg, 2,0 mmol) u toluenu (8 mL) doda se izopropilamin (1,5 ekv., 260 μL , 3,0 mmol). Reakcijska smjesa se miješa pri temperaturi povratnog hlađenja (110 °C) 24 h. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (etil-acetat-petroleter 10:1). Nakon završetka reakcije, otapalo se upari i na dobiveni talog doda se mala količina etil-acetata. Nastala suspenzija se profiltrira, a bijeli talog se ispere s etil-acetatom. Čisti spoj **3**, bijeli prah, dobije se taloženjem u heksanu koji se upari pod sniženim tlakom (318 mg, 84 %); t.t. = 85,0–87,7 °C; $R_f = 0,92$ (etil-acetat-petroleter 2:1).



$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 7,87–7,79 (m, 4H, H-Ar), 4,39 (dt, $J = 13,8$ Hz, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-CH), 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, H-CH₃).

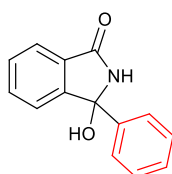
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 168,2, 134,8, 132,0, 123,3, 42,7, 20,3.

3.3. Priprava 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona Grignardovom reakcijom (4-6)

3.3.1. Priprava 3-hidroksi-3-fenilizoindolinona (4)

Dvogrla tikvica, u kojoj su strugotine magnezija (6 ekv., 0,99 g, 40,8 mmol) i kristalić joda (katalitička količina), evakuira se i ispuni argonom. Doda se svježe predestilirani tetrahidrofur (20 mL) i brombenzen (3 ekv., 2,1 mL, 20,4 mmol). Dobivena smjesa miješa se

pri temperaturi povratnog hlađenja (70 °C) 4 h. Nakon što se ohladi na sobnu temperaturu, siva otopina Grignardovog reagensa se špricom prenese i polako dokapa u suspenziju ftalimida (1 ekv., 1 g, 6,8 mmol) u diklormetanu (20 mL) u atmosferi argona uz hlađenje u ledenoj kupelji. Reakcijska smjesa se miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim se doda zasićena otopina amonijeva klorida (20 mL). Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj se ekstrahira s etil-acetatom (3×10 mL). Organski slojevi se spoje i osuše iznad bezvodnog natrijeva sulfata. Natrijev sulfat se odfiltrira, a filtrat ukoncentrira pod sniženim tlakom i pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Nakon uparavanja otapala dobije se spoj **4** u obliku bijelog praha (1,34 g, 87 %) t.t. = 155,3–156,8 °C; $R_f = 0,45$ (diklormetan-metanol 20:1).



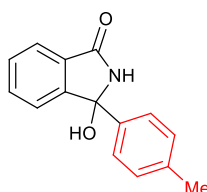
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 9,24 (s, 1H, H-NH), 7,68–7,60 (m, 1H, H-Ar), 7,58–7,42 (m, 4H, H-Ar), 7,40–7,23 (m, 4H, H-Ar), 6,90 (s, 1H, H-OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 168,8, 151,3, 142,6, 132,8, 131,1, 129,4, 128,7, 128,2, 125,9, 123,2, 123,0, 87,8.

3.3.2. Priprava 3-hidroksi-3-(*p*-metilfenil)izoindolinona (**5**)

Dvogrla tikvica, u kojoj su strugotine magnezija (6 ekv., 0,99 g, 40,8 mmol) i kristalić joda (katalitička količina), evakuira se i ispuni argonom. Doda se svježe predestilirani tetrahidrofuran (20 mL) i 4-bromtoluen (3 ekv., 2,5 mL, 20,4 mmol). Dobivena tamno siva smjesa miješa se pri temperaturi od 70 °C (refluks) 4 h. Nakon što se ohladi na sobnu temperaturu, siva otopina Grignardovog reagensa se špricom prenese i polako dokapa u prethodno pripremljenu suspenziju ftalimida (1 ekv., 1 g, 6,8 mmol) u diklormetanu (20 mL) u atmosferi argona uz hlađenje u ledenoj kupelji. Reakcijska smjesa miješa se preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim se doda zasićena otopina amonijeva klorida (20 mL). Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj se ekstrahira s etil-acetatom (3×10 mL). Organski slojevi se spoje i suše pomoću bezvodnog natrijeva sulfata, koji se odfiltrira, a filtrat ukoncentrira pod sniženim tlakom i pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Čisti spoj **5**, bijeli prah, dobije se nakon pročišćavanja reakcijske smjese brzom tekućinskom (*flash*)

kromatografijom na stupcu silikagela (1,56 g, 96 %); t.t. = 172,7–175,0 °C; R_f = 0,10 (diklormetan-metanol 20:1).

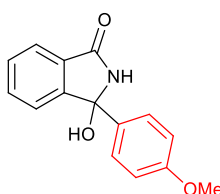


^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 9,19 (s, 1H, H-N), 7,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H, H-Ar), 7,58–7,41 (m, 2H, H-Ar), 7,31 (dd, J = 7,4 Hz, J = 1,2 Hz, 3H, H-Ar), 7,15 (d, 2H, H-Ar), 6,83 (s, 1H, H-OH), 2,27 (s, 3H, H-CH₃).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 169,0, 151,3, 139,4, 137,5, 132,9, 130,8, 128,9, 125,8, 123,1, 87,8, 21,0.

3.3.3. Priprava 3-hidroksi-3-(*p*-metoksifenil)izoindolinona (6)

Dvogrla tikvica, u kojoj su strugotine magnezija (6 ekv., 0,99 g, 40,8 mmol) i kristalić joda (katalitička količina), evakuira se i ispuni argonom. Doda se svježe predestilirani tetrahidrofuran (20 mL) i 4-bromanisol (3 ekv., 2,2 mL, 20,4 mmol). Dobivena tamno siva smjesa miješa se pri temperaturi od 70 °C (refluks) 4 h. Nakon što se ohladi na sobnu temperaturu, siva otopina Grignardovog reagensa se špricom prenese i polako dokapa u prethodno pripravljenu suspenziju ftalimida (1 ekv., 1 g, 6,8 mmol) u diklormetanu (20 mL) u atmosferi argona uz hlađenje u ledenoj kupelji. Reakcijska smjesa miješa se preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim se doda zasićena otopina amonijeva klorida (20 mL). Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj se ekstrahira s etil-acetatom (3×10 mL). Organski slojevi se spoje i suše pomoću bezvodnog natrijeva sulfata, koji se odfiltrira, a filtrat ukoncentrira pod sniženim tlakom i pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Čisti spoj **6**, bijeli prah, dobije se nakon pročišćavanja reakcijske smjese brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela (1,69 g, 97 %); t.t. = 174,0–176,9 °C; R_f = 0,08 (diklormetan-metanol 20:1).



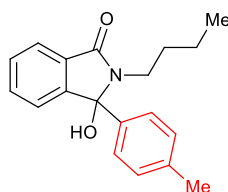
^1H NMR (600 MHz, Aceton- d_6) δ / ppm: 8,07 (s, 1H, H-NH), 7,67–7,62 (m, 1H, H-Ar), 7,60–7,42 (m, 4H, H-Ar), 7,37–7,31 (m, 1H, H-Ar), 6,91–6,86 (m, 2H, H-Ar), 5,73 (s, 1H, H-OH), 3,77 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H, H-OCH₃).

^{13}C NMR (151 MHz, Aceton- d_6) δ / ppm: 168,2, 159,6, 151,2, 133,9, 132,3, 130,7, 128,8, 126,9, 122,8, 122,7, 113,5, 87,5, 54,6.

3.4. Priprava N-zaštićenih 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona Grignardovom reakcijom (7-9)

3.4.1. Priprava N-butil-3-hidroksi-3-(p-metilfenil)izoindolinona (7)

Dvogrla tikvica, u koju su prethodno stavljene strugotine magnezija (6 ekv., 143 mg, 5,9 mmol) i kristalić joda (katalitička količina), evakuira se i ispuni argonom. Doda se svježe predestilirani tetrahidrofuran (10 mL) i 3-bromtoulen (3 ekv., 361 μL , 2,9 mmol). Reakcijska smjesa se miješa pri temperaturi povratnog hlađenja (70 °C) 4 h. Nakon što se ohladi na sobnu temperaturu, otopina Grignardovog reagensa se špricom prenese i polako dokapa u prethodno pripremljenu suspenziju spoja **1**, N-butiltalimida, (1 ekv., 200 mg, 0,98 mmol) u svježe predestiliranom diklormetanu (10 mL) u atmosferi argona uz hlađenje u ledenoj kupelji. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Zatim se doda zasićena otopina amonijeva klorida (10 mL). Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj se ekstrahira s etil-acetatom (3 \times 10 mL). Organski slojevi se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu, koji se odfiltrira, a filtrat se ukoncentrira pod sniženim tlakom i pročisti tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Dobiveni uljasti produkt istaloži se i trituiru s heksanom. U bijeli talog doda se dietil-eter, koji se zatim upari, pri čemu se dobije spoj **7** u obliku bijelog praha (233 mg, 80 %); t.t. = 149,9–152,7 °C; $R_f = 0,92$ (diklormetan-metanol 20:1).

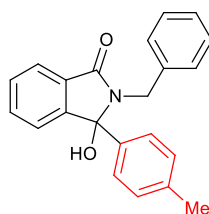


^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 7,67 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-Ar), 7,53–7,43 (m, $J = 21,5, 7,3, 1,1$ Hz, 2H, H-Ar), 7,8 (dd, $J = 15,8, 7,8$ Hz, 3H, H-Ar), 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-Ar), 6,95 (s, 1H, H-OH), 2,25 (s, 3H, H-CH₃), 1,48–1,29 (m, 2H, H-CH₂), 1,22–1,11 (m, 2H, H-CH₂), 0,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, H-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 167,0, 150,2, 137,8, 137,7, 132,7, 131,1, 129,4, 126,2, 123,1, 122,7, 91,0, 30,9, 21,1, 20,3, 14,1.

3.4.2. Priprava *N*-benzil-3-hidroksi-3-(*p*-metilfenil)izoindolinona (**8**)

Dvogrla tikvica, u koju su prethodno stavljene strugotine magnezija (6 ekv., 0,12 mg, 5,1 mmol) i kristalić joda (katalitička količina), evakuira se i ispunji argonom. Doda se svježe predestilirani tetrahidrofuran (10 mL) i 3-bromtoulen (3 ekv., 309 μL , 2,5 mmol). Reakcijska smjesa se miješa pri temperaturi povratnog hlađenja (70 °C) 4 h. Nakon što se ohladi na sobnu temperaturu, otopina Grignardovog reagensa se špricom prenese i polako dokapa u prethodno pripremljenu suspenziju spoja **2**, *N*-benzilftalimida, (1 ekv., 200 mg, 0,84 mmol) u svježe predestiliranom diklormetanu (10 mL) u atmosferi argona uz hlađenje u ledenoj kupelji. Pripremljena reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi preko noći. Zatim se doda zasićena otopina amonijeva klorida (10 mL). Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj se ekstrahira s etil-acetatom (3 \times 10 mL). Organski slojevi se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu, koji se odfiltrira, a filtrat se ukoncentrira pod sniženim tlakom i pročisti tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Dobiveni uljasti produkt istaloži se i trituiru s heksanom. U bijeli talog doda se dietil-eter, koji se zatim upari i izolira se spoj **8** u obliku bijelog praha (223 mg, 80 %); t.t. = 165,2–167,7 °C; R_f = 0,56 (diklormetan-metanol 20:1).

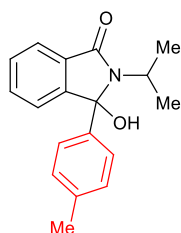


^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-Ar), 7,52 (dt, J = 23,0 Hz, J = 7,3 Hz, 2H, H-Ar), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H-OH), 7,21–7,01 (m, 10H, H-Ar), 4,47 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H-CH $_2$), 4,11 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H-CH $_2$), 2,23 (s, 3H, H-CH $_3$).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 167,3, 150,2, 138,7, 137,7, 137,5, 133,0, 130,8, 129,6, 129,4, 128,3, 128,2, 126,9, 126,4, 123,3, 122,9, 91,2, 43,1, 21,1.

3.4.3. Priprava *N*-izopropil-3-hidroksi-3-(*p*-metilfenil)izindolinona (**9**)

Dvogrla tikvica, u kojoj se nalaze strugotine magnezija (6 ekv., 0,15 mg, 6,3 mmol) i katalitička količina joda, evakuira se i ispuni argonom. Zatim se doda svježe predestilirani tetrahidrofuran (10 mL) i 3-bromtoulen (3 ekv., 390 μ L, 3,2 mmol). Reakcijska smjesa se miješa 4 h pri temperaturi povratnog hlađenja (70 °C). Nakon što se ohladi na sobnu temperaturu, otopina Grignardovog reagensa se špricom prenese i polako dokapa u prethodno pripremljenu suspenziju spoja **3**, *N*-izopropilftalimida, (1 ekv., 200 mg, 1,05 mmol) u svježe predestiliranom diklormetanu (10 mL) u atmosferi argona uz hlađenje u ledenoj kupelji. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Zatim se doda zasićena otopina amonijeva klorida (10 mL). Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj se ekstrahira s etil-acetatom (3 \times 10 mL). Organski slojevi se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu, koji se odfiltrira, a filtrat se ukoncentrira pod sniženim tlakom i pročisti tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Dobiveni uljasti produkt istaloži se i trituiru s heksanom. U bijeli talog doda se dietil-eter, koji se zatim upari, pri čemu se izolira spoj **9** u obliku bijelog praha (249 mg, 84 %); t.t. =138,2–141,3 °C; R_f = 0,67 (diklormetan-metanol 20:1).



^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H-Ar), 7,47 (dq, J = 12,7 Hz, J = 6,3 Hz, 2H, H-Ar), 7,21 (t, J = 15,1 Hz, 2H, H-Ar), 7,17–7,07 (m, 3H, H-Ar), 6,94 (s, 1H, H-OH), 3,41 (dt, J = 13,7 Hz, J = 6,8 Hz, 1H, H-CH), 2,26 (s, 3H, H-ArCH $_3$), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H, H-CH $_3$), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-CH $_3$).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 166,6, 150,0, 137,6, 132,6, 132,1, 129,5, 129,2, 126,5, 126,2, 123,0, 122,5, 91,3, 44,1, 21,1, 20,2.

3.5. Priprava β,β -diaril-ketona s jednim kvaternim kiralnim centrom (10-12)

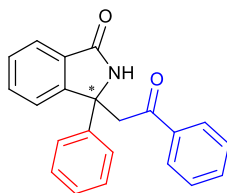
3.5.1. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolinona (10)

3.5.1.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolinona (*rac*-10)

Spoj **4**, 3-fenil-3-hidroksiizoindolinon, (1 ekv., 50 mg, 0,2 mmol) i *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %, 8,4 mg, 0,04 mmol) otope se u acetonitrilu (2 mL) uz zagrijavanje. Doda se acetofenon (5 ekv., 130 μ L, 1,0 mmol) i reakcijska smjesa se miješa 5 h pri temperaturi od 80 °C. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-etil-acetat 3:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Spoj *rac*-**10** dobije se taloženjem iz heksana u obliku bijele krutine (61 mg, 93 %), t.t. = 113,0–116,2 °C, R_f = 0,40 (diklormetan-etil-acetat 4:1).

3.5.1.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolinona (10)

Spoj **4** (1 ekv., 22,5 mg, 0,1 mmol) i (*R*)-TRIP (10 mol %, 7,5 mg, 0,01 mmol) otope se u acetonitrilu (1 mL) uz zagrijavanje te se doda acetofenon (5 ekv., 58 μ L, 0,5 mmol). Reakcijska smjesa miješa se 48 h pri temperaturi od 80 °C. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-etil-acetat 8:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Talženjem u heksanu, koji se ukloni pod sniženim tlakom, dobije se enantiomerno obogaćeni spoj **10** u obliku bijele krutine (30,9 mg, 95 %), t.t. = 113,0–116,2 °C, R_f = 0,40 (diklormetan-etil-acetat 4:1); e.r. = 94:6 [Daicel Chiralpack OD (0,46 cm I.D. · 25 cmL) , 20 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm).



^1H i ^{13}C NMR spektar (Dodatak 1)

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 8,91 (s, 1H, H-NH), 7,94 (d, J = 7,4 Hz, 2H, H-Ar), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H-Ar), 7,65–7,60 (m, J = 7,6 Hz, 2H, H-Ar), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 2H, H-Ar), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H-Ar), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H-Ar), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H-

Ar), 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-Ar), 7,22 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-Ar), 4,62 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H, H-CH₂), 3,83 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H, H-CH₂).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 197,2, 169,5, 151,7, 143,3, 137,2, 133,8, 132,3, 131,1, 129,1, 129,0, 128,5, 128,5, 127,5, 125,4, 123,6, 123,4, 64,8, 46,3.

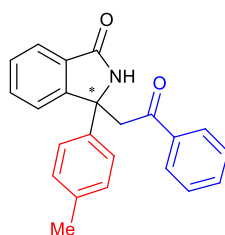
3.5.2. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-metilfenil)izoindolinona (11)

3.5.2.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-metilfenil)izoindolinona (*rac*-11)

Spoj **5**, 3-(*p*-metilfenil)-3-hidroksiizoindolinon, (1 ekv., 50 mg, 0,21 mmol) i *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %, 7,95 mg, 0,042 mmol) otope se u acetonitrilu (2 mL) uz zagrijavanje. Doda se acetofenon (5 ekv., 122 μ L, 1,05 mmol) i reakcijska smjesa se miješa 7 h pri temperaturi od 80 °C. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-etil-acetat 3:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Taloženjem u heksanu, koji se ukloni pod sniženim tlakom, dobije se spoj *rac*-**11** u obliku bijele krutine (67 mg, 93 %), t.t. = 161,7–164,2 °C, $R_f = 0,46$ (diklormetan-etil-acetat 10:1).

3.5.2.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-metilfenil)izoindolinona (11)

Spoj **5** (1 ekv., 24 mg, 0,1 mmol) i (*R*)-TRIP (10 mol %, 7,5 mg, 0,01 mmol) otope se u acetonitrilu (1 mL) uz zagrijavanje te se doda acetofenon (5 ekv., 58 μ L, 0,5 mmol). Reakcijska smjesa miješa se 19 h pri temperaturi od 80 °C. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-etil-acetat 8:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti tekućinskom kromatografijom na stupcu silikagela. Taloženjem u heksanu, koji se ukloni pod sniženim tlakom, dobije se enantiomerno obogaćeni spoj **11** u obliku bijele krutine (33 mg, 96 %), t.t. = 161,7–164,2 °C, $R_f = 0,46$ (diklormetan-etil-acetat 4:1); e.r. = 94:6 [Daicel Chiralpack OD (0,46 cm I.D. · 25 cmL), 20 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm).



¹H i ¹³C NMR spektar (Dodatak 2)

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 8,82 (s, 1H, H-NH), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H-Ar), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H-Ar), 7,62 (dt, J = 7,4, 3,6 Hz, 2H, H-Ar), 7,54–7,47 (m, 3H, H-Ar), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H-Ar), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1H, H-Ar), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H-Ar), 4,58 (d, J = 17,6 Hz, 1H, H-CH₂), 3,79 (d, J = 17,6 Hz, 1H, H-CH₂), 2,23 (s, 3H, H-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 197,3, 169,5, 151,8, 140,3, 137,3, 136,6, 133,8, 132,2, 131,1, 129,5, 129,1, 128,5, 128,4, 125,3, 123,6, 123,3, 64,6, 20,9.

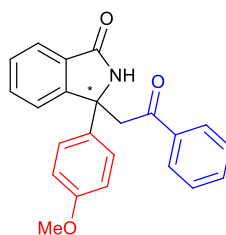
3.5.3. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-metoksifenil)izoindolinona (12)

3.5.3.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-metoksifenil)izoindolinona (*rac*-12)

Spoj **6**, 3-(*p*-metoksifenil)-3-hidroksiizoindolinon, (1 ekv., 50 mg, 0,2 mmol) i *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %, 7,5 mg, 0,04 mmol) otope se u acetonitrilu (2 mL) uz zagrijavanje. Doda se acetofenon (5 ekv., 114 μL , 1,0 mmol) i reakcijska smjesa se miješa 7 h pri temperaturi od 80 °C. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-etil-acetat 3:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Taloženjem u heksanu, koji se ukloni pod sniženim tlakom, dobije se spoj *rac*-**12** u obliku bijele krutine (68 mg, 96 %), t.t. = 209,0-212,9 °C, R_f = 0,34 (diklormetan-etil-acetat 10:1).

3.5.3.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-metoksifenil)izoindolinona (12)

Spoj **6**, 3-(*p*-metoksifenil)-3-hidroksiizoindolinon (1 ekv., 26 mg, 0,1 mmol) i (*R*)-TRIP (10 mol%, 7,5 mg, 0,01 mmol) otope se u acetonitrilu (1 mL) uz zagrijavanje te se doda acetofenon (5 ekv., 58 μL , 0,5 mmol). Reakcijska smjesa miješa se 48 h pri temperaturi od 80 °C. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-etil-acetat 3:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti tekućinskom kromatografijom na stupcu silikagela. Taloženjem u heksanu, koji se ukloni pod sniženim tlakom, dobije se enantiomerno obogaćeni spoj **12** u obliku bijele krutine (34 mg, 99 %), t.t. = 209,0-212,9 °C, R_f = 0,34 (diklormetan-etil-acetat 10:1); e.r. = 96:4 [Daicel Chiralpack OD (0,46 cm I.D. · 25 cmL), 20 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm).



^1H i ^{13}C NMR spektar (Dodatak 3)

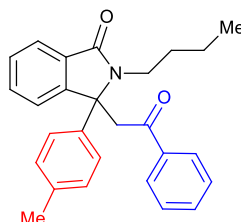
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 8,80 (s, 1H, H-NH), 7,93 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-Ar), 7,67 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-Ar), 7,65–7,59 (m, $J = 7,2, 4,1$ Hz, 2H, H-Ar), 7,55–7,44 (m, 5H, H-Ar), 7,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-Ar), 6,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-Ar), 4,54 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H, H-CH₂), 3,81 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H, H-CH₂), 3,70 (s, 3H, H-OCH₃).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 197,3, 169,6, 158,7, 151,9, 137,2, 134,9, 133,8, 132,4, 130,9, 129,1, 128,5, 128,4, 126,6, 123,5, 123,4, 114,3, 64,5, 55,5.

3.6. Priprava *N*-zaštićenih β,β -diaril-ketona s jednim kvaternim kiralnim centrom (13-14)

3.6.1. Priprava racemičnog *N*-butil-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolinona (*rac*-13)

Spoj **7**, *N*-butil-3-hidroksi-3-(*p*-metilfenil)izoindolinon, (1 ekv., 20 mg, 0,07 mmol) i *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %, 3,2 mg, 0,01 mmol) otope se u acetonitrilu (1 mL) uz zagrijavanje. Doda se acetofenon (10 ekv., 80 μL , 0,7 mmol) i reakcijska smjesa se miješa 13 dana pri temperaturi od 80 °C. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-metanol 40:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela, pri čemu se dobije se čisti produkt **13**, svijetlo žuto ulje (18 mg, 68 %), $R_f = 0,25$; (diklormetan-etil-acetat 15:1).



^1H i ^{13}C NMR spektar (Dodatak 4)

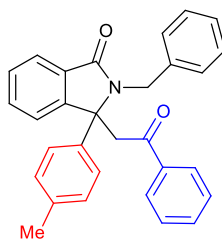
^1H NMR (DMSO- d_6) δ / ppm: 8,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, H-Ar), 7,75 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H, H-Ar), 7,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-Ar), 7,57 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-Ar), 7,51–7,40 (m, 3H, H-Ar), 7,27 (dd, $J = 21,6$ Hz, $J = 8,3$ Hz, 4H, H-Ar), 4,73 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H, H-CH₂), 4,38 (d, $J = 17,5$

Hz, 1H, H-CH₂), 2,37 (s, 3H, H-ArCH₃), 1,26 (dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-CH₂), 1,19 (dd, $J = 14,2$ Hz, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-CH₂), 0,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ / ppm: 196,0, 168,7, 150,4, 138,0, 137,9, 137,5, 133,1, 132,2, 131,5, 129,3, 128,5, 127,8, 126,2, 122,4, 122,3, 68,3, 40,4, 30,2, 20,1, 19,9, 12,9.

3.6.2. Priprava racemičnog *N*-benzil-3--(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolinona (*rac*-**14**)

Spoj **8**, *N*-benzil-3-hidroksi-3-(*p*-metilfenil)izoindolinon, (20 mg, 0,06 mmol) i *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %, 2,1 mg, 0,01 mmol) otope se u acetonitrilu (1 mL) uz zagrijavanje. Doda se acetofenon (10 ekv., 72 μ L, 0,6 mmol) i reakcijska smjesa se miješa 10 dana pri temperaturi od 80 °C. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-metanol 40:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Taloženjem u heksanu, koji se ukloni pod sniženim tlakom, dobije se čisti spoj **14** u obliku bijelog praha (21 mg, 83 %), t.t.=158,6-160,4 °C, $R_f = 0,2$; (diklormetan-etil-acetat 15:1).



¹H i ¹³C NMR spektar (Dodatak 5)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ / ppm: 7,86 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H, H-Ar), 7,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-Ar), 7,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-Ar), 7,53 (m, 2H, H-Ar), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H, H-Ar), 7,29 – 7,14 (m, 6H, H-Ar), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-Ar), 6,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-Ar), 4,96 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H-CH₂), 4,60 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H, H-CH₂), 4,17 (dd, $J = 40,8$ Hz, $J = 16,7$ Hz, 2H, H-CH₂), 2,36 (s, 3H, H-CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 195,6, 169,2, 151,3, 140,0, 137,9, 137,4, 137,1, 133,2, 132,3, 131,6, 129,7, 128,5, 128,5, 128,2, 128,1, 128,0, 126,9, 126,6, 123,1, 122,6, 68,6, 43,9, 41,2, 20,9.

3.7. Priprava β,β -diaril-ketona s dva uzastopna α,β -kiralna centra (15-17)

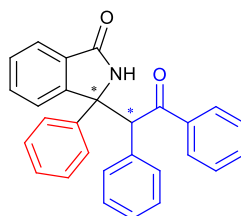
3.7.1. Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolinona (15)

3.7.1.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolinona (*rac*-15)

Spoj **4** (50 mg, 0,2 mmol) i *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %, 8,4 mg, 0,04 mmol) i benzil-fenil-keton (5 ekv., 217 mg, 1,0 mmol) otope se u acetonitrilu (2 mL) i reakcijska smjesa se miješa pri temperaturi od 80 °C 5h. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-etil-acetat 4 : 1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti brzom gradijentnom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Očišćeni diastereomeri **15** i **15'** istaloženi su iz heksana i izolirani kao bijele krutine. Spoj **15**: 62 mg, 83 %, t.t. = 257,0–259,3 °C, $R_{f1} = 0,62$; Spoj **15'**: 6 mg, $R_{f2} = 0,26$; d.r. = 11:1) (1. diklormetan-etil-acetat 10:1, 2. diklormetan-etil-acetat 4:1).

3.7.1.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolinona (15)

Spoj **5**, 3-fenil-3-hidroksiizoindolinon, (23 mg, 0,1 mmol), (*R*)-TRIP (10 mol %, 7,5 mg, 0,01 mmol) i benzil-fenil-keton (5 ekv., 98 mg, 0,5 mmol) otope se u acetonitrilu (1 mL). Reakcijska smjesa miješa se 48 h pri temperaturi od 80 °C. Tijek reakcije se prati tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-etil-acetat 8:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti brzom gradijentnom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela, pri čemu se izoliraju dva diastereomera spoja **15**, koji su nakon taloženja u heksanu i di-eteru bijele krutine (spoj **15** : 28 mg, 69 %, t.t. = 257,0–259,3 °C, $R_{f1} = 0,62$; e.r. = 95:5 [Daicel Chiralpack AD (0,46 cm I.D. · 25 cmL), 25 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm); spoj **15'**: 1 mg, $R_{f2} = 0,26$; d.r. = 16:1 (određeno iz ^1H NMR spektra reakcijske smjese)) (1. diklormetan-etil-acetat 10:1, 2. diklormetan-etil-acetat 4:1).



^1H i ^{13}C NMR spektar (Dodatak 6)

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 9,04 (s, 1H, H-NH), 8,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-Ar), 7,84 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-Ar), 7,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H, H-Ar), 7,53 (dd, $J = 17,6, 7,5$ Hz, 3H, H-Ar), 7,40 (dt, $J = 14,5, 7,5$ Hz, 4H, H-Ar), 7,28 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-Ar), 7,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16–7,09 (m, 2H, H-Ar), 7,08–7,02 (m, 3H, H-Ar), 6,18 (s, 1H, H-CH).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 197,5, 168,3, 147,2, 142,1, 136,9, 133,7, 131,6, 128,4, 123,0, 69,7, 59,7, 21,2, 14,5.

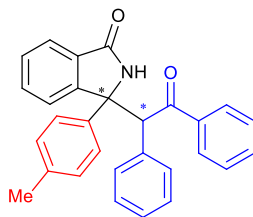
3.7.2. Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*p*-metilfenil)izoindolinona (16)

3.7.2.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*p*-metilfenil)izoindolinona (*rac*-16)

Spoj **5** (50 mg, 0,21 mmol) i *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %, 8,4 mg, 0,04 mmol) i benzil-fenil-keton (5 ekv., 217 mg, 1,0 mmol) otope se u acetonitrilu (2 mL) i reakcijska smjesa se zagrijava pri temperaturi od 80 °C 16,5 h. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-etil-acetat 4:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti brzom gradijentnom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela, pri čemu se izoliraju dva diastereomera spoja **16**, koji su nakon taloženja u heksanu i detil-eteru bijele krutine (spoj **16**: 76,6 mg, 93 %, t.t. = 253,9–257,3 °C, $R_{f1} = 0,45$; spoj **16'**, 5 mg, 96 %, $R_{f2} = 0,18$; d.r.= 16:1) (1. diklormetan-etil-acetat 10:1, 2. diklormetan-etil-acetat 10:1).

3.7.2.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*p*-metilfenili)izoindolinona (16)

Spoj **5**, 3-(*p*-metilfenil)-3-hidroksiizoindolinon, (22,5 mg, 0,1 mmol), (*R*)-TRIP (10 mol %, 7,53 mg, 0,01 mmol) i benzil-fenil-keton (5 ekv., 98,1 mg, 0,5 mmol) otope se u acetonitrilu (1 mL). Reakcijska smjesa miješa se 39 h pri temperaturi od 80 °C, a tijekom reakcije se prati tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-etil-acetat 8:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti brzom gradijentnom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela, pri čemu se izoliraju dva diastereomera spoja **16**, koji su nakon taloženja u heksanu i detil-eteru bijele krutine (spoj **16**: 32,4 mg, 86 %, t.t. = 253,9–257,3 °C, $R_{f1} = 0,45$ e.r. = 96:4 [Daicel Chiralpack AD (0,46 cm I.D. · 25 cmL) , 25 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm]; spoj **16'**: 3 mg, 79 %, $R_{f2} = 0,18$; d.r.= 10:1) (1. diklormetan-etil-acetat 10:1, 2. diklormetan-etil-acetat 10:1).



^1H i ^{13}C NMR spektar (Dodatak 7)

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ / ppm: 8,83 (s, 1H, H-NH), 8,07 (dd, $J = 7,6, 3,5$ Hz, 2H, H-Ar), 8,05 (s, 1H, H-Ar), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-Ar), 7,57–7,50 (m, 2H, H-Ar), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-Ar), 7,28–7,21 (m, 2H, H-Ar), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-Ar), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-Ar), 7,00 (s, 3H, H-Ar), 6,58 (s, 1H, H-CH), 2,19 (s, 3H, H-ArCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ / ppm: 198,4, 169,5, 150,3, 140,6, 136,7, 136,4, 134,0, 133,6, 131,9, 130,6, 129,6, 129,2, 128,2, 127,7, 125,2, 124,1, 122,8, 68,9, 58,3, 20,8.

3.7.3. Priprava 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolinona (17)

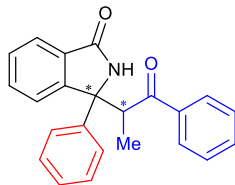
3.7.3.1. Priprava racemičnog 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolinona (*rac*-17)

Spoj **4**, 3-fenil-3-hidroksiizoindolinon, (50 mg, 0,2 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %, 8,4 mg, 0,04 mmol) i propiofenon (5 ekv., 147,7 μL , 1 mmol) otope se u acetonitrilu (2 mL) i reakcijska smjesa se zagrijava 17 h pri temperaturi od 80 °C. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-metanol 20:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela, pri čemu se izoliraju dva diastereomera spoja **17**, koji su nakon taloženja u heksanu i dietil-eteru bijele krutine (spoj **17**: 38 mg, 97 %, t.t. = 229,0–232,3 °C, $R_{f1}=0,27$; spoj **17'**: 27 mg, 92%, t.t. = 203,2–205,5 °C, $R_{f2}=0,08$; d.r. = 4:3) (diklormetan-etil-acetat 10:1)

3.7.3.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolinona (17)

Spoj **4**, 3-fenil-3-hidroksiizoindolinon, (23 mg, 0,1 mmol), (*R*)-TRIP (10 mol %, 7,5 mg, 0,01 mmol) i propiofenon (5 ekv., 67 μL , 0,5 mmol) otope se u acetonitrilu (1 mL). Reakcijska smjesa miješa se 5 dana pri temperaturi od 80 °C, a tijekom reakcije se prati tankoslojnom kromatografijom (diklormetan-metanol 20:1). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela, pri čemu se izoliraju dva diastereomera spoja **17**, koji su nakon taloženja u heksanu i dietil-eteru bijele krutine (spoj **17**: 24 mg, 99 %, t.t. = 229,0–232,3 °C, $R_{f1} = 0,27$; e.r. = 66:34 [Daicel Chiralpack AD (0,46

cm I.D. ·25 cmL] , 25 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm); spoj **17'**: 7 mg, 70 %, t.t. = 203,2–205,5 °C, $R_{f2} = 0,08$ (diklormetan-etil-acetat 10:1); d.r = 5:2; e.r. = 88:12 [Daicel Chiralpack IC (0,46 cm I.D. ·25 cmL] , 25 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm)).



^1H i ^{13}C NMR spektar (Dodatak 8)

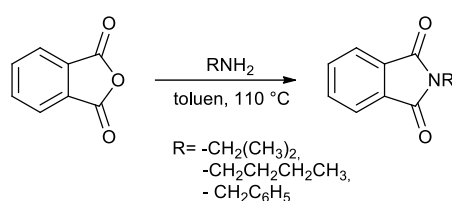
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 8,53 (s, 1H, H-NH), 8,09 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-Ar), 7,94 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-Ar), 7,64 (ddd, $J = 22,3, 11,4, 6,7$ Hz, 5H, H-Ar), 7,54 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-Ar), 7,46 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-Ar), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-Ar), 7,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-Ar), 5,28 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-CH), 0,78 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, H-CH $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 200,6, 169,0, 148,4, 141,6, 137,6, 132,6, 131,2, 128,8–126,6, 125,7, 124,0, 122,4, 68,5, 45,6, 13,8.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Priprava *N*-supstituiranih izoindol-1,3-diona (1-3)

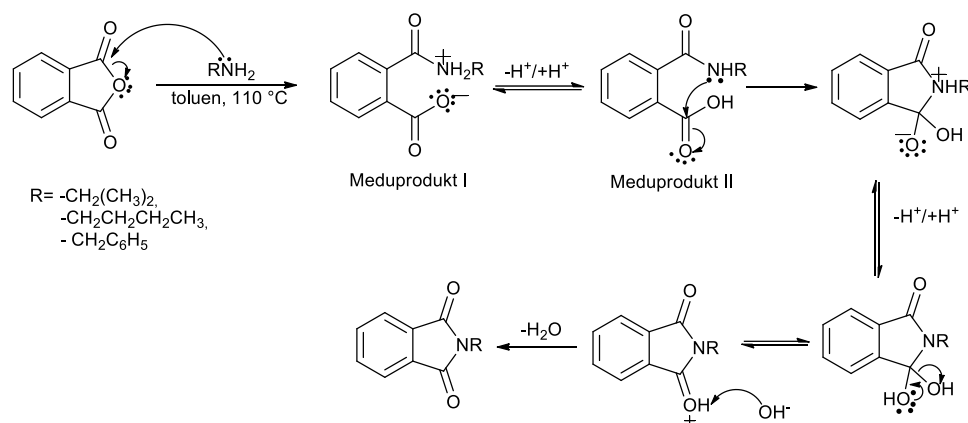
N-supstituirani izoindolinoni pripremaju se iz komercijalno dostupnog ftalanhidrida u toluenu na temperaturi povratnog hlađenja od 110 °C. U reakciji ftalanhidrida s nukleofilnim aminom (Slika 37) dolazi do supstitucije kisikovog atoma amino-skupinom, pri čemu se generira *N*-supstituirani ftalimid adicijsko-eliminacijskim mehanizmom.



Slika 37. Shematski prikaz priprave spojeva **1-3**

Reakcija započinje adicijom amina na jednu od karbonilnih skupina, pri čemu dolazi do otvaranja peteročlanog prstena te se generira međuprodukt I koji je u ravnoteži s neutralnim međuproduktom II. Intramolekulskim nukleofilnim napadom slobodnog elektronskog para atoma dušika na karboksilnu skupinu nastaje nestabilna vrsta, *N*-zastićeni-3,3-dihidroksiiizoindolinon, *gem*-diol, iz kojeg se eliminacijom vode dobije *N*-zaštićeni izoindol-1,3-dion (Slika 38).

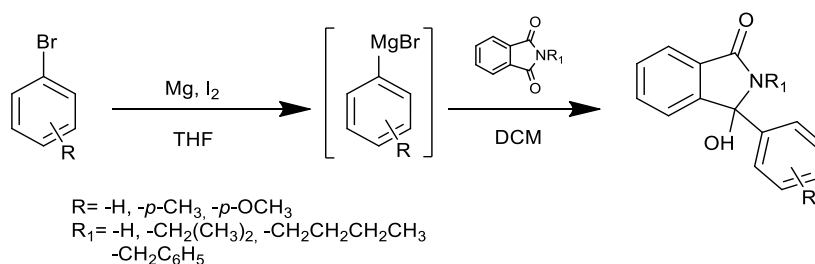
Dobiveni su spojevi **1-3** u prinosu od 60 %, 96 % i 84 % nakon čišćenja tekućinskom (*flash*) kromatografijom i taloženjem iz heksana i dietil-etera.



Slika 38. Shematski prikaz mehanizma pripreve spojeva 1-3

4.2. Priprema 3-supstituiranih i N-zaštićenih 3-supstituiranih 3-hidroksiizoidolinona Grignardovom reakcijom (4-9)

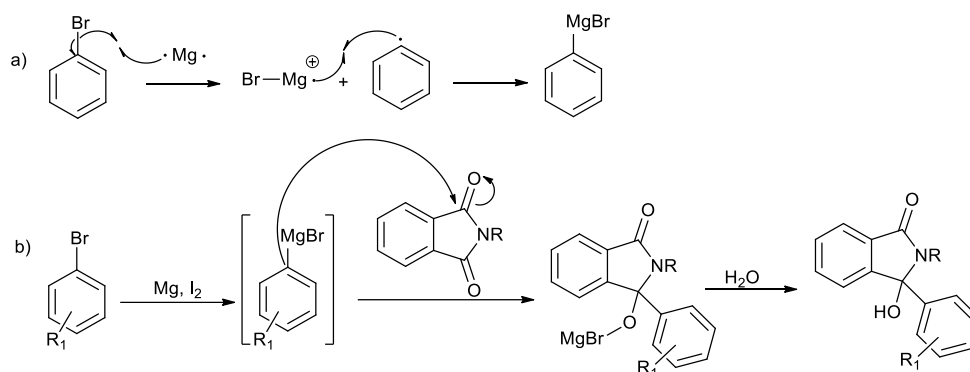
Spojevi (4-9) pripremaju se Grignardovom reakcijom (Slika 57).



Slika 39. Shematski prikaz pripreve 3-supstituiranih 3-hidroksiizoidolinona Grignardovom reakcijom

Reakcija se sastoji od tri koraka (Slika 39), gdje je prvi korak priprema Grignardova reagensa. Grignardov reagens priprema se radikalskim mehanizmom (Slika 40a) iz aril-halogenida, brombenzena odnosno 4-bromtoluena ili 4-bromanisola, i magnezija u prisutnosti katalitičke količine joda, koji služi za aktivaciju magnezija. Magnezij je potrebno aktivirati zbog nastajanja sloja magnezijevog oksida, a zbog osjetljivosti Grignardovog reagensa na vlagu iz zraka reakcija se provodi u inertnim uvjetima, odnosno u atmosferi argona. S obzirom da ftalanhidrid i produkt nisu dobro topljivi u THF-u, Grignardov reagens se dodaje u suspenziju ftalanhidrida u DCM-u, u kojem su ftalanhidrid i produkt djelomično topljivi. Također, zbog egzotermnosti reakcije adicije Grignardovog reagens na elektrofil, Grignardov reagens potrebno je polako dokapavati u suspenziju ftalanhidrida u DCM-u prethodno ohlađenu na 0 °C. Nastaje

međuprodukt koji se po završetku reakcije dodatkom kisele vodene otopine (amonijev klorid) prevodi u alkohol (Slika 40b). Time ujedno dolazi do reakcije suviška Grignardova reagensa s dodanom kiselinom, pri čemu nastaju benzen, odnosno toluen ili anisol i anorganske soli, koje se uklone ekstrakcijom.

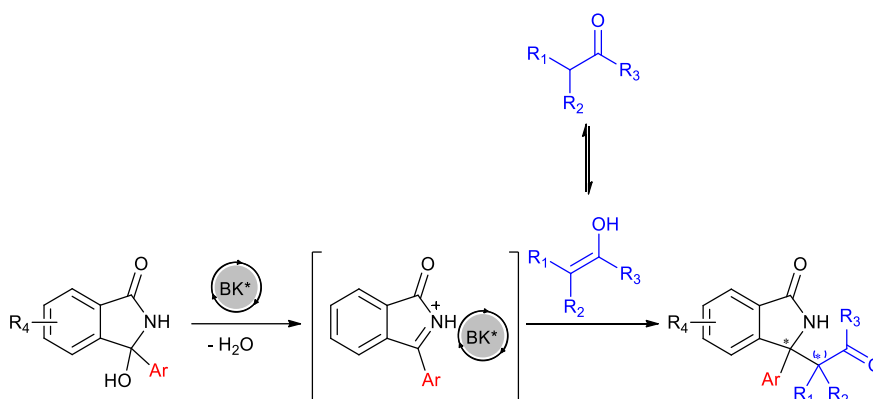


Slika 40. Shematski prikaz mehanizma: a) generiranja Grignardovog reagensa; b) priprave 3-supstituiranih i *N*-zaštićenih 3-supstituiranih 3-hidroksiizoinolinona (**4-9**) Grignardovom reakcijom

Spojevi (**4-6**) dobiveni su nakon tekućinske (*flash*) kromatografije u visokim iskorištenjima, 87 %, 96 % i 97 %, dok su spojevi **7-9** dobiveni u iskorištenjima od 80 %, 80 % i 84 %.

4.3. Priprava β,β -diaril-ketona (**10-17**)

U sklopu istraživanja unutar Laboratorija za biomimetičku kemiju Instituta Ruđer Bošković razvijena je nova metodologija priprave β,β -diaril-ketona koja uključuje adiciju enola na cikličke *N*-acilizoindolinonske ketimine generirane *in situ* iz odgovarajućih alkohola u prisutnosti Brønstedove kiseline (Slika 41).



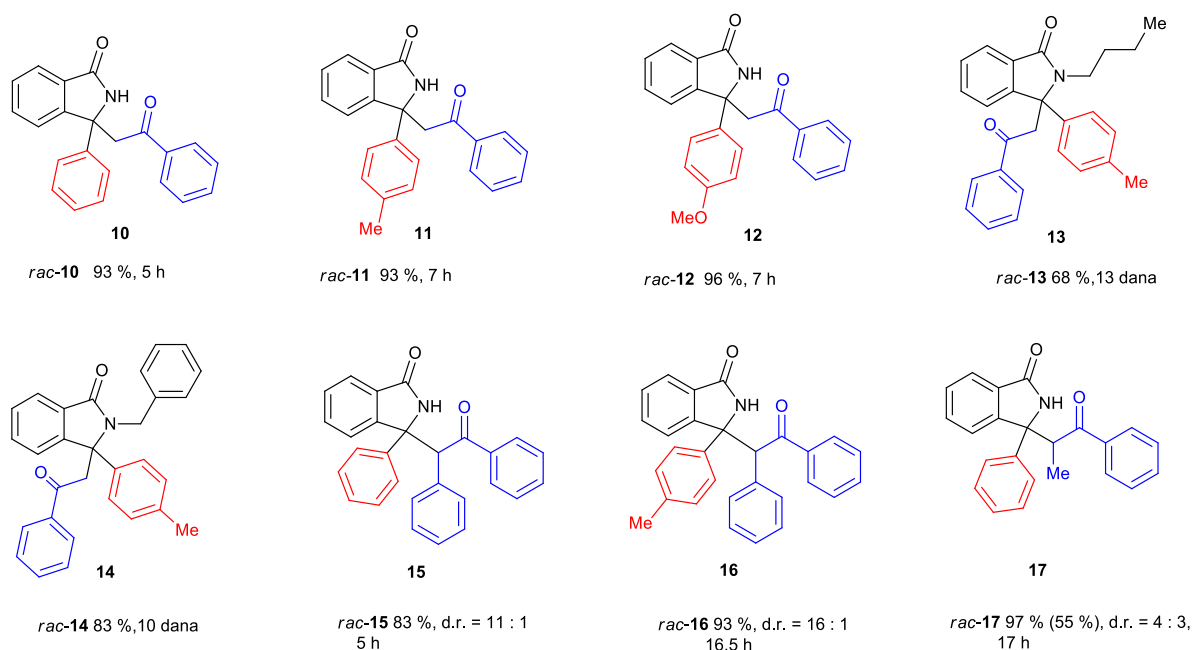
Slika 41. Shematski prikaz reakcije priprave β,β -diaril-ketona

Početni spojevi, 3-aril-3-hidroksiizoindolinoni, protoniraju se u prisutnosti kiseline pri čemu dolazi do eliminacije vode te se generira ketiminijev ion, koji je podložan nukleofilnoj adiciji. Sam nukleofil, enol, generira se iz ketona u otopini.

Brzina reakcije i enantioselektivnost ovise o različitim parametrima: strukturnim faktorima supstrata i kiselina kojima se objašnjavaju induktivni, sterički, rezonantni efekti, o pK_a vrijednosti kiseline, koncentraciji kiseline, odnosno nukleofila, te o temperaturi i otapalu.⁶⁶ Najpovoljniji uvjeti za pripremu β,β -diaril-ketona s izoindolinonskim strukturnim motivom prethodno su utvrđeni na modelnim supstratim, 3-fenil-3-hidroksiizoindolinonu i acetofenonu. Racemični β,β -diaril-ketoni pripremaju se u acetonitrilu, pri temperaturi od 80 °C u prisutnosti 20 mol % *p*-toluensulfonske kiseline. Enantiomerno obogaćeni β,β -diaril-ketoni pripremaju se pri istoj temperaturi i u istom otapalu, no koristi se 10 mol % kiralne fosforne kiseline.

4.3.1. Priprava β,β -diaril-ketona u racemičnim uvjetima (*rac*-10-*rac*-17)

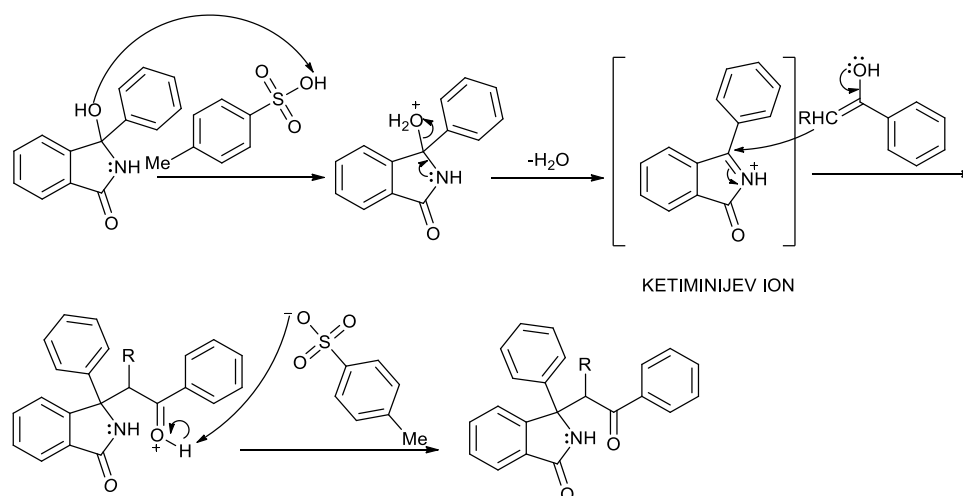
Adicijom enola na ketimin u prisustvu *p*-toluensulfonske kiseline pripremljeni su spojevi *rac*-10-*rac*-17 (Slika 42).



Slika 42. Shematski prikaz strukturnih formula pripremljenih racemičnih spojeva **10-17**

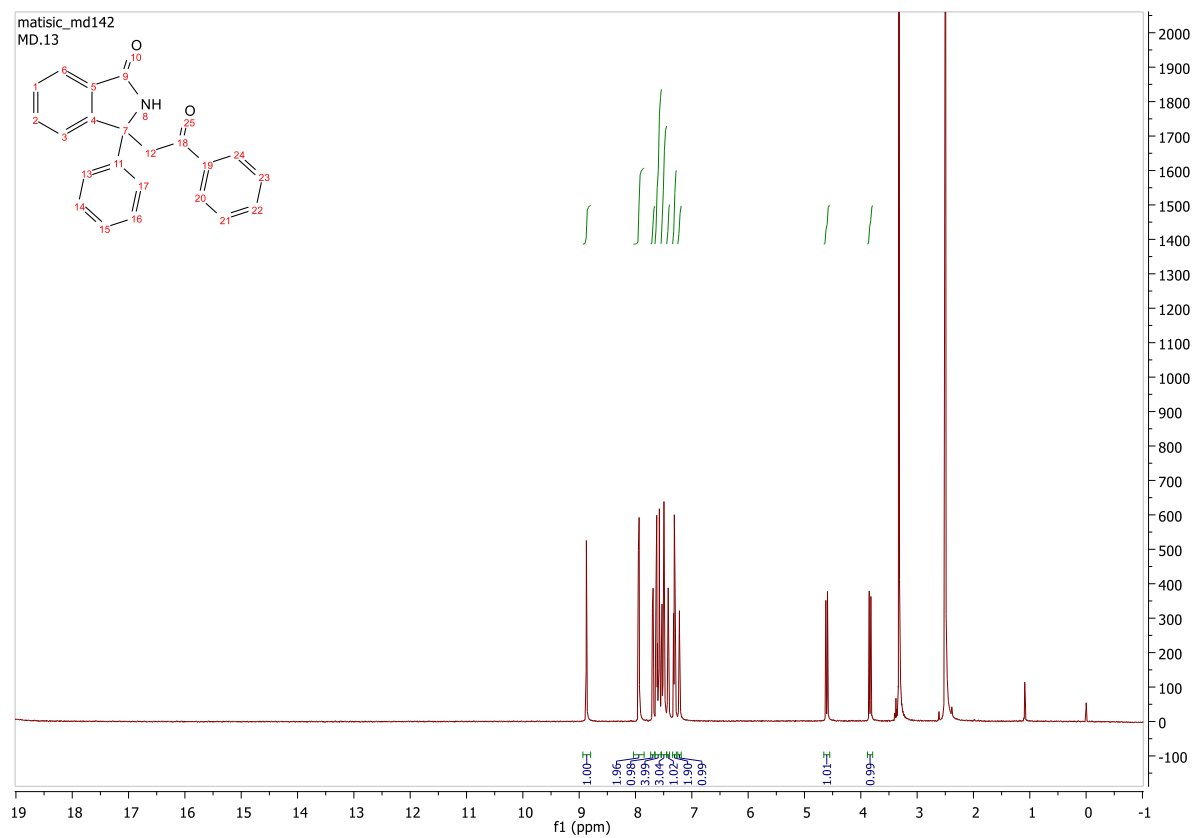
Reakcija pripreme racemičnih β,β -diaril-ketona započinje protoniranjem hidroksilne skupine 3-aril izoindolinonskog alkohola, pri čemu se eliminacijom vode generira ketiminijev ion. Ketiminijev ion, generiran *in situ*, podliježe nukleofilnoj adiciji enola, generiranog u otopini.

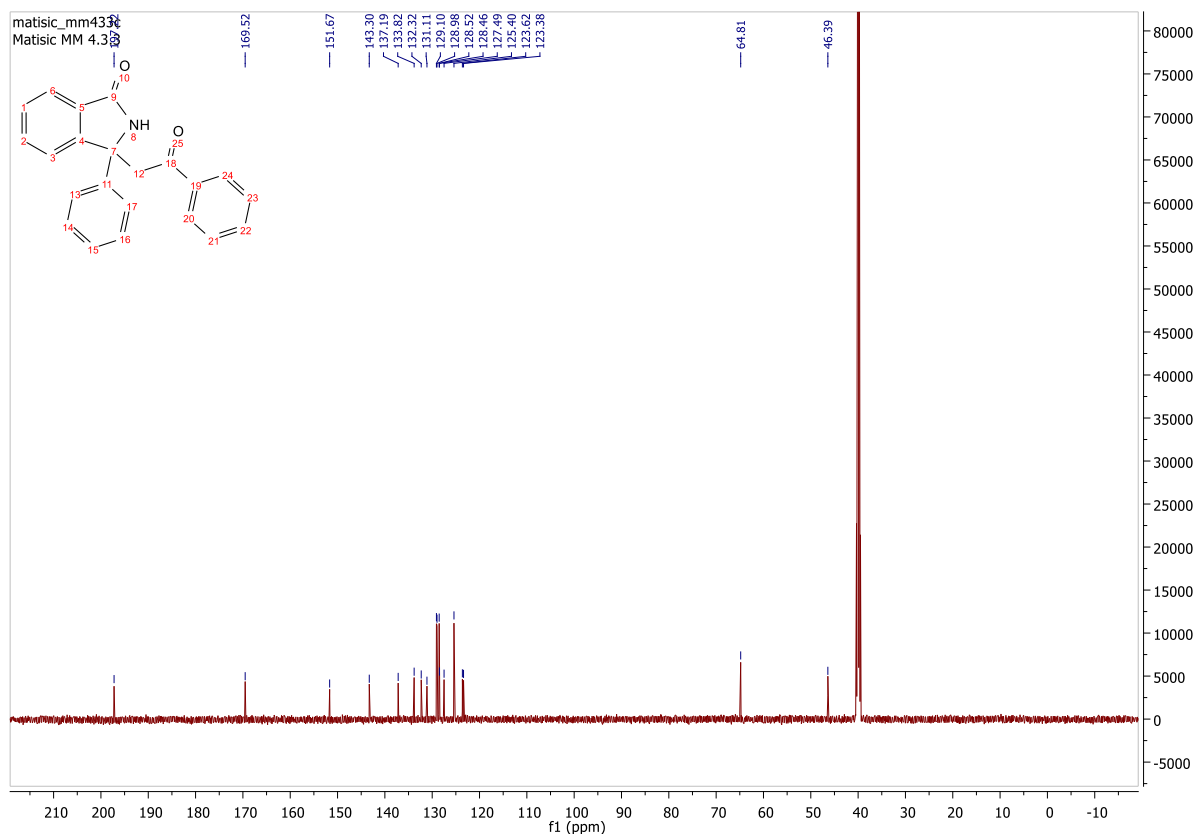
Nastaje pozitivno nabijena vrsta, kojoj konjugirana baza *p*-toluensufonske kiseline uzima proton, pri čemu nastaje β,β -diaril-keton (Slika 43).



Slika 43. Shematski prikaz mehanizma reakcije pripreme racemičnih β,β -diaril-ketona

Asignacijom ^1H i ^{13}C NMR spektara utvrđeno je da nastaje tetrasupstituirani β,β -diaril-keton. Na ^1H spektru najveći kemijski pomak odgovara vodiku NH skupine, između 7-8 ppm nalaze se arilni vodici, a na 3,8 ppm i 4,6 ppm dva dubleta koja odgovaraju vodicima CH_2 skupine (Slika 44). U ^{13}C spektru najmanji pomak odgovara CH_2 skupini, na 65 ppm nalazi se tetrasupstituirani ugljikov atom, zatim slijede signali 14 aromatskih ugljikovih atoma između 120 i 155 ppm (13 i 17, 14 i 16, 20 i 24, 21 i 23 su ekvivalentni), i konačno dvije karbonilne skupine pri najvećem kemijskom pomaku (Slika 45).

Slika 44. ^1H NMR spektr spoja **10**

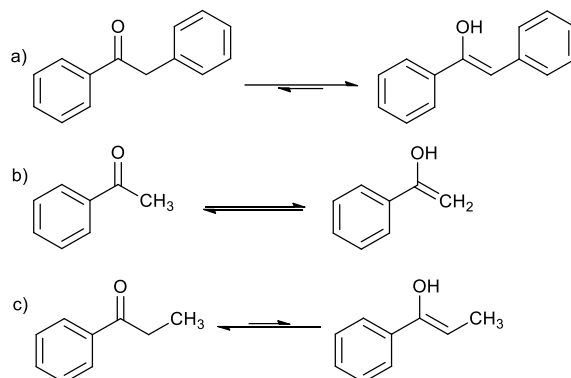
Slika 45. ^{13}C NMR spekter spoja **10**

Različito supstituirani alkoholi ne utječu na vrijeme reakcije ni na prinos što se može vidjeti u rezultatima pripreve spojeva *rac-10-rac-17*.

Vrijeme reakcije pripreve spojeva **13-14** (10-13 dana), u odnosu na spojeve *rac-10-rac-12* (5-7 h) je puno dulje, što upućuje na to da je generiranje *N*-supstituiranog ketimina otežano. Upravo zbog brzine reakcije u racemičnim uvjetima, nisu postavljene reakcije pripreve enantimerno obogaćenih *N*-supstituiranih β,β -diaril-ketona, jer bi brzina reakcije bila puno manja s obzirom da je kiralna fosforna kiselina slabija od *p*-toluensulfonske.

Prema rezultatima dobivenih za pripremu spojeva *rac-10* (5 h), *rac-15* (5 h) i *rac-17* (17 h) vidljivo je da brzina reakcije ovisi i o samom nukleofilu, odnosno ravnoteži između keto-oblika i enolnog oblika nukleofila u otopini. U usporedbi s acetofenomom kod benzil-fenil-ketona ravnoteža je pomaknuta prema enolu, zbog stabilizacije unutar konjugiranog sustava u strukturi enola (Slika 46). Međutim, zbog prisutnosti fenilne skupine može doći do steričkih smetnji prilikom adicije enolnog oblika benzil-fenil-ketona na ketimin i time do smanjenja brzine reakcije. Kod propiofenona ravnoteža je pomaknuta prema keto-obliku,⁶⁷ što znači da je udio

enola, nukleofila, u otopini manji te je samim time i reakcija sporija. Tome doprinosi i prisutnost metilne skupine na položaju 2 u odnosu na acetofenon, koja može sterički ometati adiciju nukleofila na ketimin.

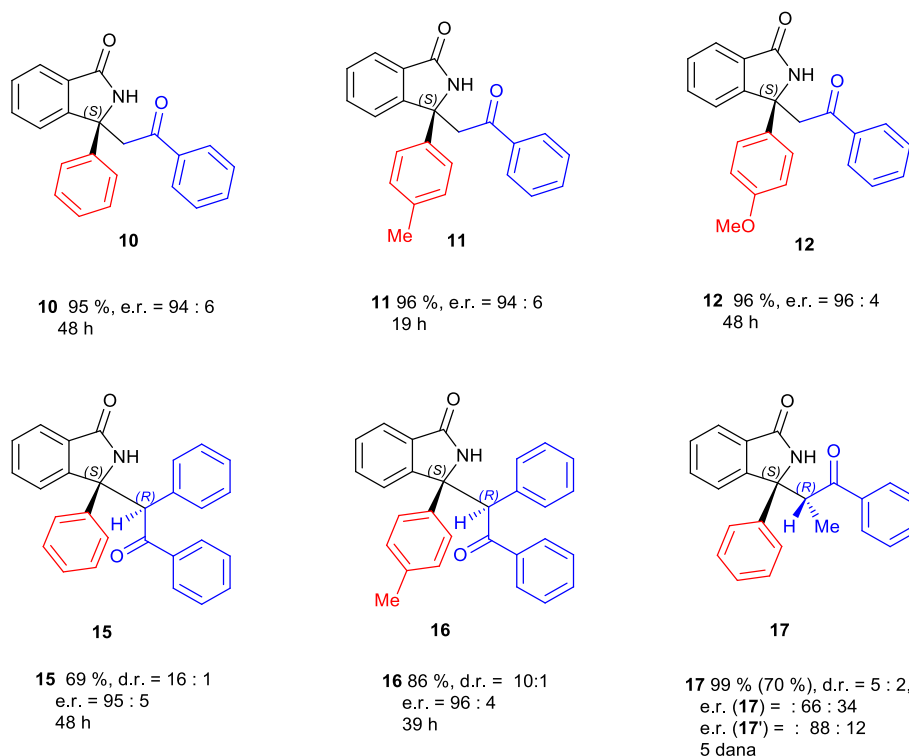


Slika 46. Ravnoteža keto-oblika i enolnog oblika u otopini: a) benziil-fenil-ketona; b) acetofenona; c) propiofenona

Na temelju NMR spektara, odnosno različitih kemijskih pomaka u ^1H NMR spektru, određeno je da kod pripreve spojeva *rac-15-rac-17* nastaju dva diastereomera. Kod spojeva *rac-15* i *rac-16* jedan je diastereomer u velikom suvišku, dok je kod spoja *rac-17* omjer diastereomera gotovo 1:1. Razlog tome je što se nukleofil orijentira tako da teži najmanjim steričkim smetnjama, a u ovom slučaju smetnje su prisutne kod obje orijentacije pri čemu nastaju oba diastereomera.

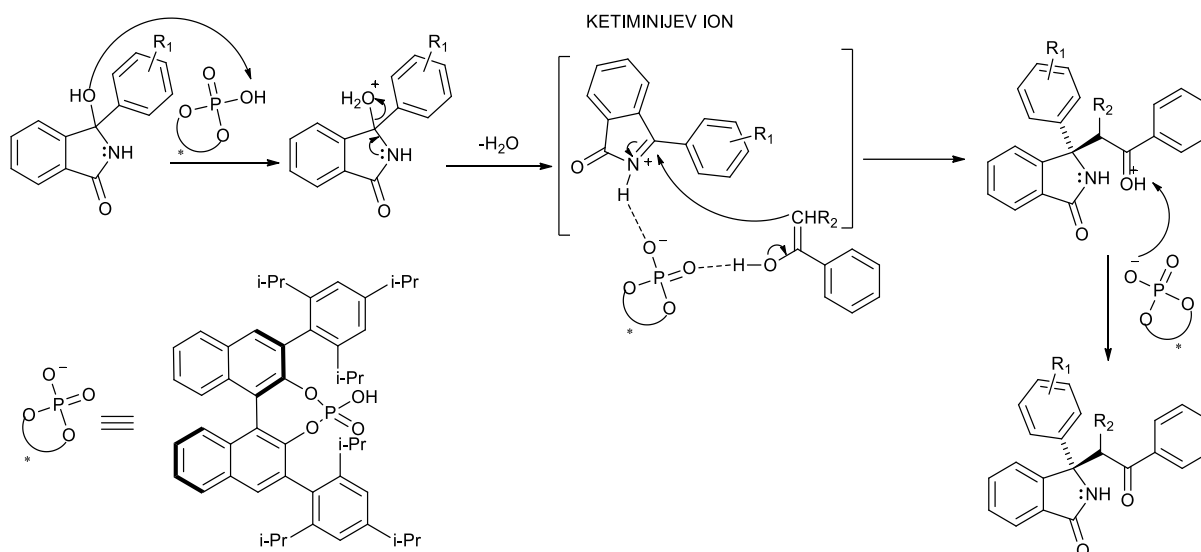
4.3.2. Priprava β,β -diaril-ketona u stereoselektivnim uvjetima (10-12, 15-17)

Adicijom enola na ketimin u prisustvu kiralne Brønstedove kiseline pripremljeni su spojevi **10-12** i **15-17** (Slika 47).



Slika 47. Shematski prikaz strukturnih formula pripremljenih enantiomerno obogaćenih spojeva **10-12** i **15-17**

Na temelju određene kristalne strukture pretpostavljen je mehanizam reakcije pripreve enantiomerno obogaćenih β,β -diaril-ketona katalaziranom (*R*)-TRIP-om. Reakcija započinje protoniranjem hidroksilne skupine 3-supstituiranog izoindolinonskog alkohola te se eliminacijom vode generira ketiminijev ion (Slika 48). Ketiminijev ion, generiran *in situ*, i konjugirana baza kiralne fosforne kiseline tvore bliski ionski par. Konjugirana baza kiralne fosforne kiseline sa slobodnim oksidnim kisikom tvori vodikovu vezu s atomom dušikom ketiminijevog iona. Fosforilirani atom kisika karbonilne skupina tvori vodikovu vezu s generiranim enolom, koji se smjesti tako da je što manja sterička smetnja supstituenata na 3,3-položaju binaftalnog prsten. Upravo se na taj način ostvaruje stereoselektivnost reakcije, koja je prethodno dokazana difrakcijom rendgenskog zračenja na monokristalu β,β -diaril-ketona s dva uzastopna α,β -kiralna centra, čija je konfiguracija (*S,R*), iz čega se može zaključiti da je nukleofilni napad enola na ketimin s *Re* strane.



Slika 48. Shematski prikaz mehanizma reakcije pripreme enantiomerno obogaćenih β,β -diaril-ketona

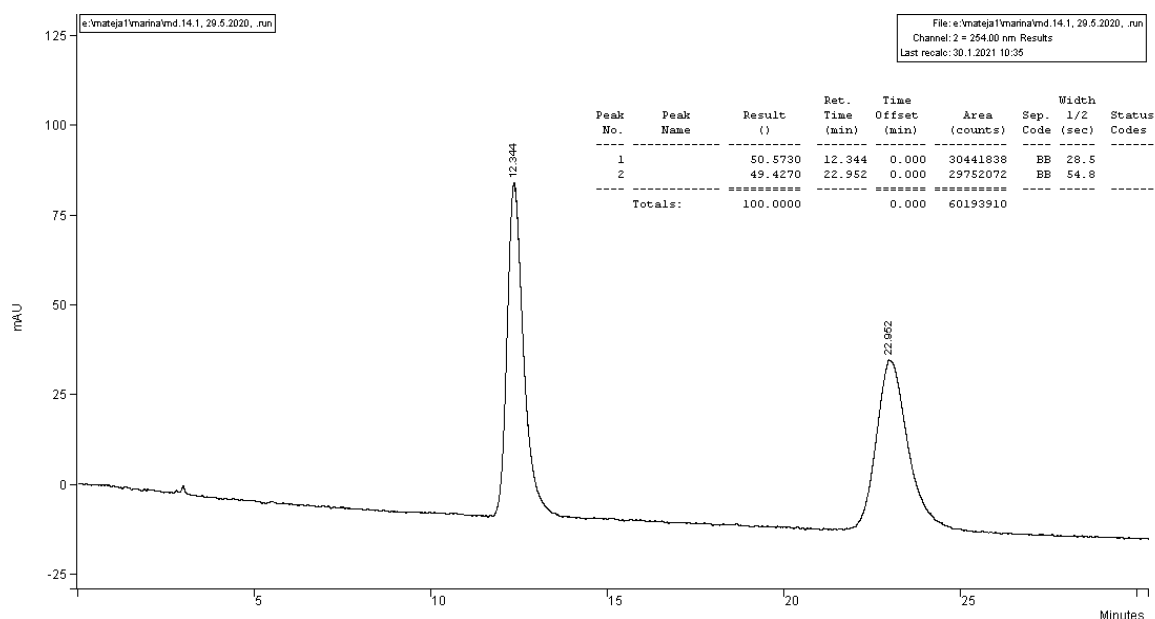
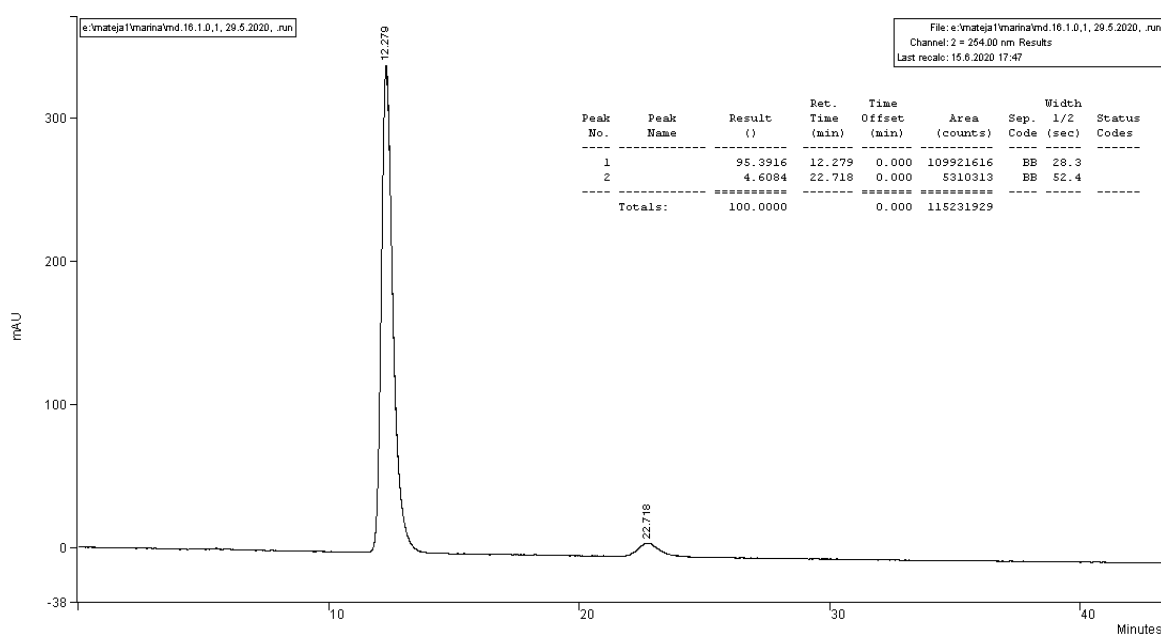
Različito supstituirani alkoholi ne utječu na vrijeme reakcije ni na prinos u stereoselektivnim uvjetima što se može vidjeti u rezultatima pripreve spojeva **10-12** i **15-16**.

Brzina reakcije pripreme enantiomerno obogaćenih spojeva **10** (48 h), **15** (48 h) i **17** (5 dana) ovisi o samom nukleofilu, ravnoteži između keto-oblika i enolnog oblika nukleofila u otopini (objašnjeno u prethodnom poglavlju, Slika 46).

p-toluensulfonska kiselina ima puno nižu vrijednost pK_a (-1,34) od kiralne fosforne kiseline (12-14) te su reakcije pripreve racemičnih β,β -diaril-ketona uz dodatak *p*-toluensulfonske kiseline puno brže u odnosu na pripravu enantiomerno obogaćenih β,β -diaril-ketona.

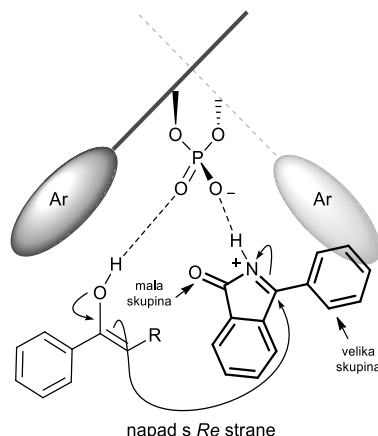
Iskorištenja reakcija pripreve spojeva **10-17** su visoka i prikazana na Slici 47.

Razdvajanje enantiomera pripremljenih spojeva i enantiomerni omjer određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC) na kolonama s kiralnom stacionarnom fazom. Na slici 49 prikazan je kromatogram spoja **15** pripremljenog u racemičnim uvjetima, odnosno reakcijom kataliziranom *p*-toluensulfonskom kiselinom, te se vidi da nastaju dva enantiomera u omjeru 50:50. Slika 50 prikazuje kromatogram spoja **15** pripremljenog u reakciji s kiralnom fosfornom kiselinom, te se vidi kako je reakcija enantioselektivna, jer je enantiomerni omjer 95:5.

Slika 49. Kromatogram racemičnog spoja **15**Slika 50. Kromatogram enantiomerno obogaćenog spoja **15**

Enantiomerni omjeri priređenih spojeva **10-12** i **15-16** približno su jednaki i iznose 94:6 za spojeve **10** i **11**, 96:4 za spojeve **12** i **16** te 95:5 spoja **15.**, što ukazuje da djelovanje katalizatora ne ovisi o različitim supstituentima. Kod spoja **17** enantiomerni je omjer manji i iznosi 66:34 e.r., odnosno 88:12 e.r., što se može protumačiti slabom vezom nukleofila i katalizatora, jer nukleofil sadrži metilnu skupinu s jedne strane i fenilnu s druge. Metilna skupina je premala da

bi katalizator mogao razlikovati enantiotopne strane nukleofila, vodikova veza između katalizatora i enola puno je dulja u odnosu na vezu kod ostalih nukleofila, te se propiofenon može rotirati oko vodikove veze, što dovodi do smanjenja enantioselektivnosti (Slika 51).



Slika 51. Shematski prikaz aktivacije nukleofila i elektrofila kiralnim fosforinim katalizatorom

U ovom su istraživanju prikazane metode sinteze β,β -diaril-ketona reakcijom različitih 3-aril-3-hidroksiizindolinona i ketona. Za daljnje istraživanje mogli bi se koristiti 3-aril-3-hidroksiizindolinoni s elektron-akceptorskim supstituentima ili s drugim elektron-donorskim supstituentima, te različito supstituirani ketoni kako bi se proširio spektar supstrata i reaktanta. Osim povećanja spektra supstrata i reaktanta mogle bi se ispitati odgovarajuće reakcije na pripremljenim spojevima.

§ 5. ZAKLJUČAK

- Reakcijom ftalanhidrida i odgovarajućeg amina pripremljeni su *N*-zaštićeni ftalimidi (**1-3**) u visokom iskorištenju.
- Grignardova reakcija dobra je metoda za pripravu početnih *N*-zaštićenih 3-supstituiranih-3-hidroksiizoindolinona (**4-6**) i 3-supstituiranih-3-hidroksiizoindolinona (**7-9**).
- Novo istraženom metodom adicije enola na *in situ* generiran ketimin u prisutnosti Brønstedove kiseline pripremljeni su racemični i enantiomerno obogaćeni β,β -diaril-ketoni (**10-12**, **15-17**):
 - 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolinon (**10**)
 - 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-metilfenil)izoindolinona (**11**)
 - 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-metoksifenil)izoindolinon (**12**)
 - 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolinona (**15**)
 - 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*p*-metilfenil)izoindolinon (**16**)
 - 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolinon (**17**).
- Reakcijom *N*-zaštićenih izoindolinonskih alkohola s enolom u prisutnosti *p*-toluensulfonske kiseline pripremljeni su racemični *N*-zaštićeni β,β -diaril-ketoni:
 - N*-butil-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolinon (**13**)
 - N*-benzil-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolinon (**14**).
- Vrijeme reakcije pripreme spojeva **13-14** u odnosu na spojeve **10-12** puno je dulje zbog otežanog nastajanja *N*-acilketimina kod *N*-zaštićenih 3-aril-3-hidroksiizoindolinona.
- Enantiomerni omjeri spojeva **10-16** su visoki (94 : 6, 95 : 5, 96 : 4) dok je kod spoja **17** enantiomerni omjer manji u odnosu na ostale.
- Strukture svih pripremljenih spojeva potvrđene su spektroskopijom NMR (^1H i ^{13}C).

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

| | |
|-------------------|---|
| BINOL | 1,1'-bi-2-naftol |
| BK | Brønstedova kiselina |
| CDCl ₃ | deuterirani kloroform |
| DFT | teorija funkcionala gustoće |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridin |
| DMSO | dimetil sulfoksid |
| HFIP | heksafluoro-2-propanol |
| HPLC | visoko djelotvorna tekućinska kromatografija |
| MeCN | acetonitril |
| NMR | nuklearna magnetska rezonanca |
| <i>p</i> -TsOH | <i>p</i> -toluensulfonska kiselina |
| (<i>R</i>)-TRIP | (<i>R</i>)-3,3'-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenfosfat |
| S _N 1 | monomolekulska nukleofilna supstitucija |
| S _N Ar | aromska nukleofilna supstitucija |
| SPINOL | 1,1'-spirobiindan-7,7'-diol |
| TADDOL | (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenildioksolan-4,5-dimetanol |
| TMS | trimetilsilan |
| UV | ultraljubičasto (eng. <i>ultraviolet</i>) |

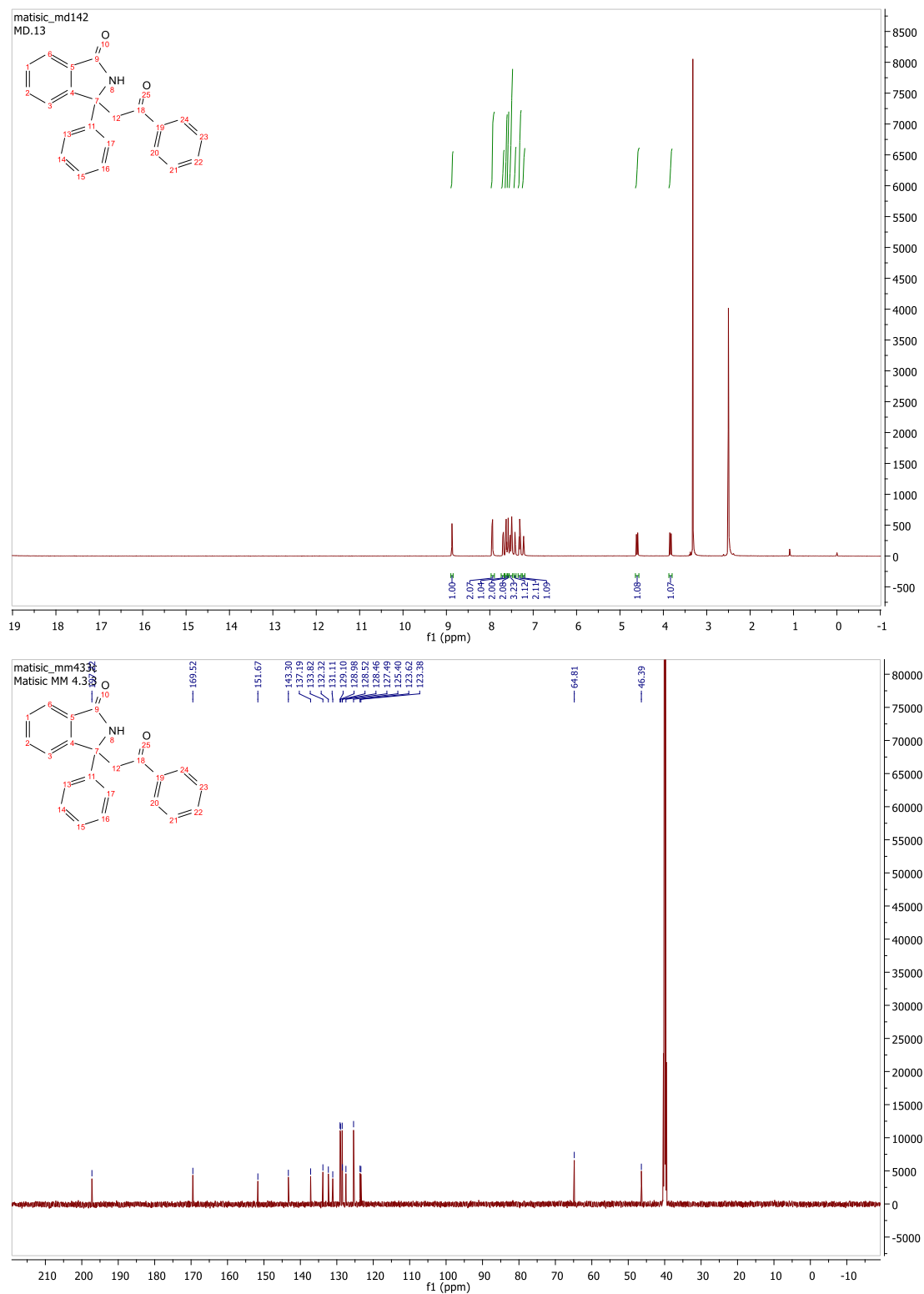
§ 7. LITERATURNI IZVORI

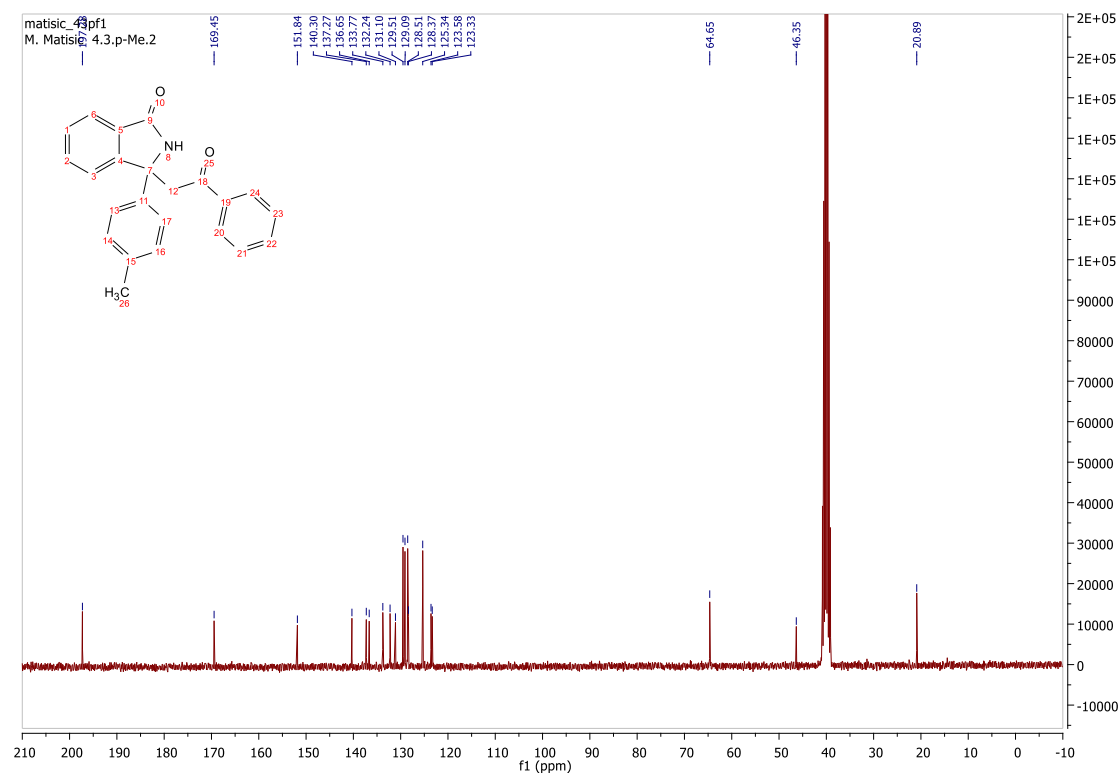
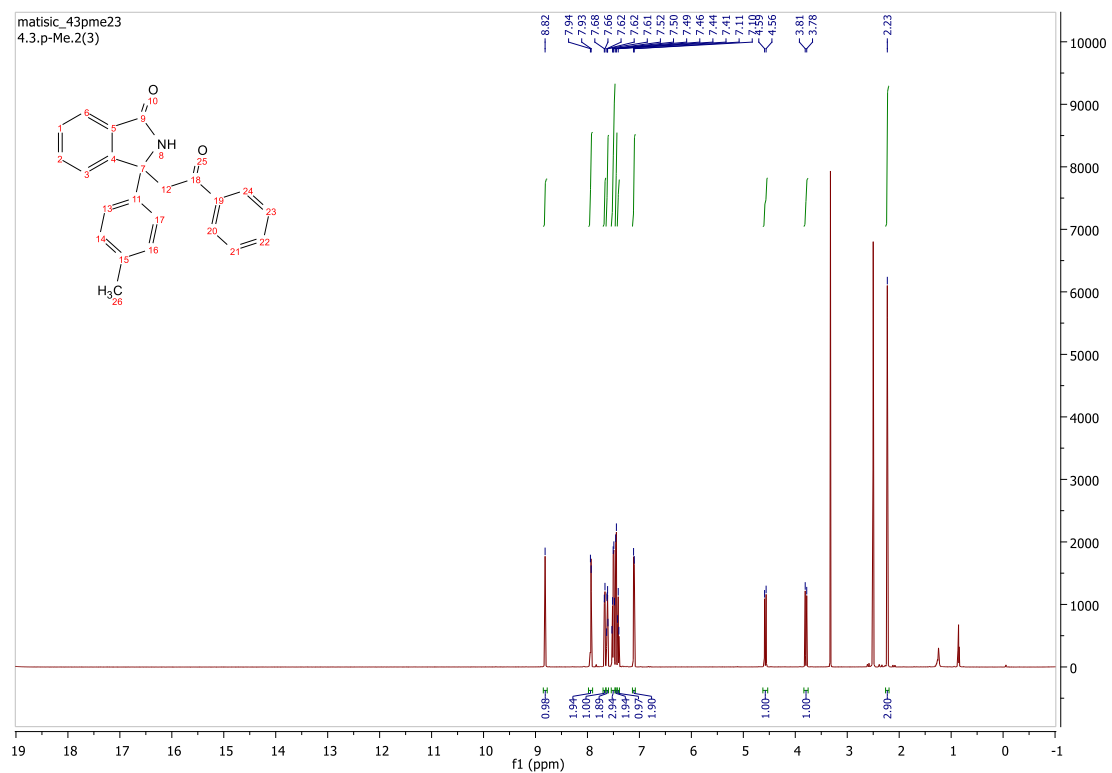
1. I. Sović, G. Karminski-Zamola, *Kem. u Ind. Chem. Chem. Eng.* **63** (2014) 173–182.
2. K.N. Reddy, M.V.K. Rao, B. Sridhar, B. V. Subba Reddy, *Chem. - An Asian J.* **14** (2019) 2958–2965.
3. D. Glavac, I. Dokli, M. Gredicak, *Curr. Org. Chem.* **21** (2017) 1335–1340.
4. S. Zhang, X. Shi, J. Li, Z. Hou, Z. Song, X. Su, D. Peng, F. Wang, Y. Yu, G. Zhao, *ACS Omega* **4** (2019) 19420-19436.
5. J. Suć, I. Dokli, M. Gredičak, *Chem. Commun.* **52** (2016) 2071–2074
6. D. Glavač, C. Zheng, I. Dokli, S.L. You, M. Gredičak, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 8752–8760.
7. F.F. Feng, J.S. Li, S. Li, J.A. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **361** (2019) 4222–4226
8. H.D. Flack, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **65** (2009) 371–389
9. G. Nagendrappa, *Resonance* (2007) 21–30
10. L.D. Barron, *Chirality* **24** (2012) 879–893.
11. S.W. J. Clayden, N. Greeves, *Organic Chemistry*, 1st ed., Oxford University Press, New York, 2001, str. 373
12. S.W. J. Clayden, N. Greeves, *Organic Chemistry*, 1st ed., Oxford University Press, New York, 2001, str. 392
13. <https://glossary.periodni.com/glossary.php?en=diastereoisomer> (datum pristupa 17. studeni 2020.)
14. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Organic_Chemistry\)/Chirality/Stereoisomers/Resolution](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Chirality/Stereoisomers/Resolution) (datum pristupa 29. Sječnja 2021.)
15. V. Gotor, I. Alfonso, E. García-Urdiales, *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008. str. 91
16. <https://academic.oup.com/chromsci/article/51/7/645/470693#7091355> (datum pristupa 29. Sječnja 2021.)
17. (<https://goldbook.iupac.org/terms/view/S05990>) (datum pristupa 30. Sječnja 2021.)
18. O.I. Kolodiazhnyi, *Asymmetric Synthesis in Organophosphorus Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2016. str. 1-26
19. J. McMurry, *Organic Chemistry* (6th ed.). Brooks/Cole. 2008. str. 301–303.
20. S.W. J. Clayden, N. Greeves, *Organic Chemistry*, 1st ed., Oxford University Press, New York, 2001, str. 882-897
21. B. Verlag, *Carotenoids*, Vol. 2 Syn, Basel; Boston; Berlin., 1996. str. 321

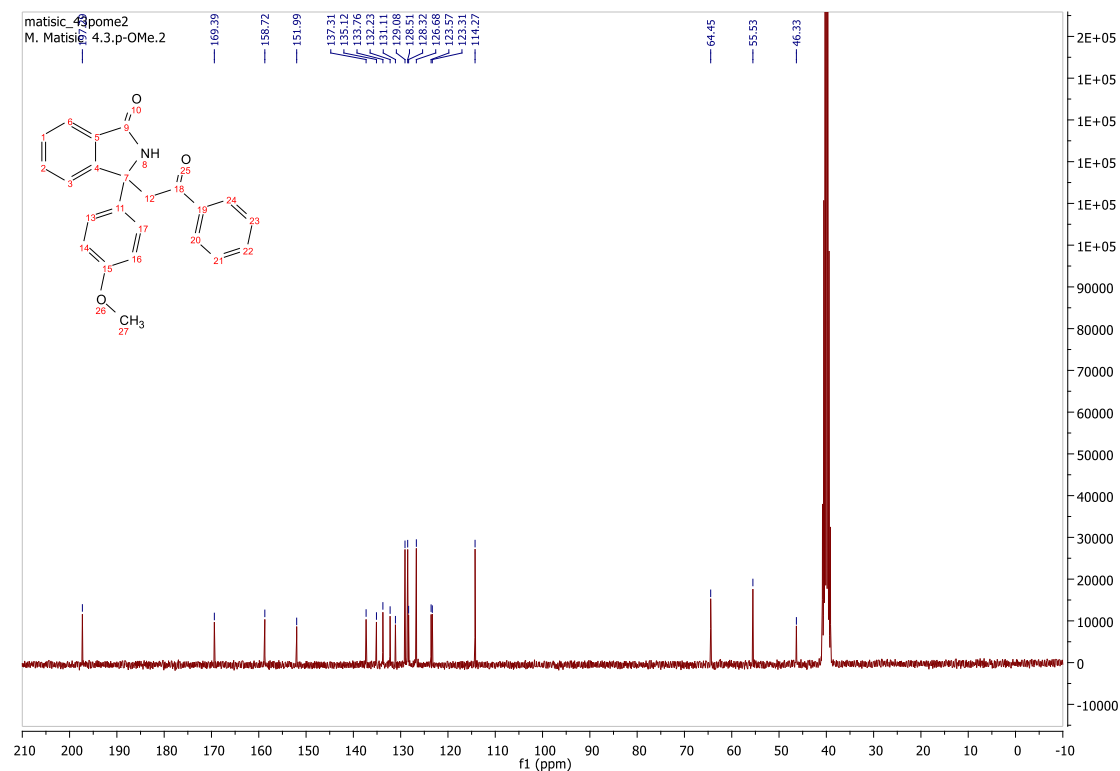
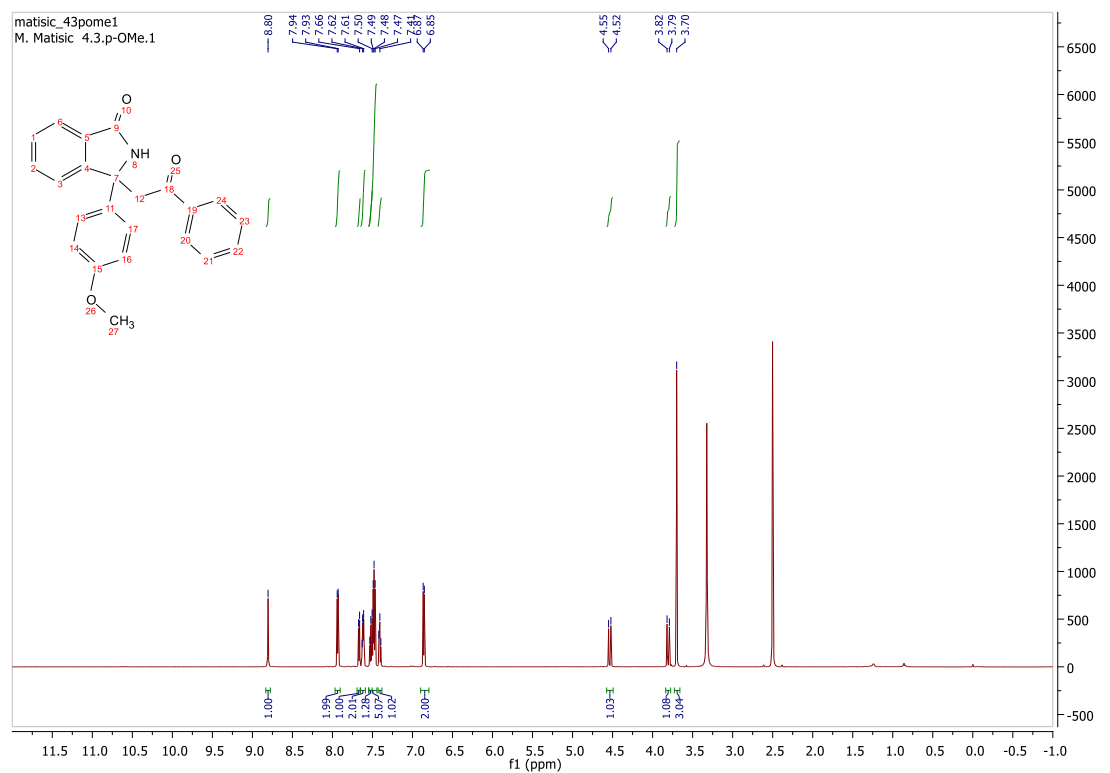
22. G. Diaz-Muñoz, I.L. Miranda, S.K. Sartori, D.C. Rezende, M. Alves Nogueira Diaz, *Chirality* **31** (2019) 776–812
23. M.M. Heravi, V. Zadsirjan, B. Farajpour, *RSC Adv.* **6** (2016) 30498–30551.
24. D. Evans, G. Helmchen, M. Rping, *Asymmetric Synth. - Essentials* (2008).
25. M. Kotke, P. R. Schreiner, u P. M. Pihko (ur.), *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2009, str. 141-332.
26. S. Lin, E. N. Jacobsen, *Nat Chem.* **4(10)** (2012) 817-824.
27. R.R. Knowles, E.N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107** (2010) 20678–20685.
28. D.F. Chen, Z.Y. Han, X. Le Zhou, L.Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **47** (2014) 2365–2377.
29. W. Cao, X. Feng, X. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **17** (2019) 6538–6550.
30. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **510** (2014) 485–496,
31. G. Bertrand u R. A. Moss, M. S. Platz, M. Jones, Jr., *Reactive Intermediate Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2004, str. 329 – 374
32. K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 14452–14453
33. P.S. Wang, D.F. Chen, L.Z. Gong, *Top. Curr. Chem.* **378** (2020) 1–21.)
34. K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 5th ed., Springer, 2004, str 3-9
35. S. Serra, *Catalysts* **9** (2019) 7–9.
36. (https://www.creative-enzymes.com/resource/enzyme-definition-and-classification_18.html) (datum pristupa 28. studeni 2020.)
37. K. Drauz, H. Gro, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Vol.1, 3rd ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2012, str. 897-898
38. I.R. Shaikh, *J. Catal.* **2014** (2014) 1–35.
39. S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **12** (2006), 5418 –5427
40. S. J. Connon, *Synlett* **2009(3)** (2009) 354–376.,
41. R. B. Sunoj, *Acc. Chem. Res* **49(5)** (2016) 1019-1028.
42. S. Malakar, S. V. Shree Sowndarya, R.B. Sunoj, *Org. Biomol. Chem.* **16** (2018) 5643–5652.
43. M.C. Holland, R. Gilmour, *Angew. Chemie Int. Ed.* **54** (2015) 3862–3871.
44. A. Berkessel, H. Greger, D. MacMillan, *Asymmetric Organocatalysis_ From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, 1st ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005, str 1-12
45. K.T. Mahmudov, M.N. Kopylovich, M.F.C.G. da Silva, A.J.L. Pombeiro, *Noncovalent Interactions in Catalysis*, The Royal Society of Chemistry, London. 2019, str. 126-134
46. K.T. Mahmudov, M.N. Kopylovich, M.F.C.G. da Silva, A.J.L. Pombeiro, *Noncovalent Interactions in Catalysis*, The Royal Society of Chemistry, London. 2019, str. 139-145
47. I. Karame, H. Miyabe, Srour, *Recent Advances in Organocatalysis*, ExLi4EvA, 2016, str-3-16

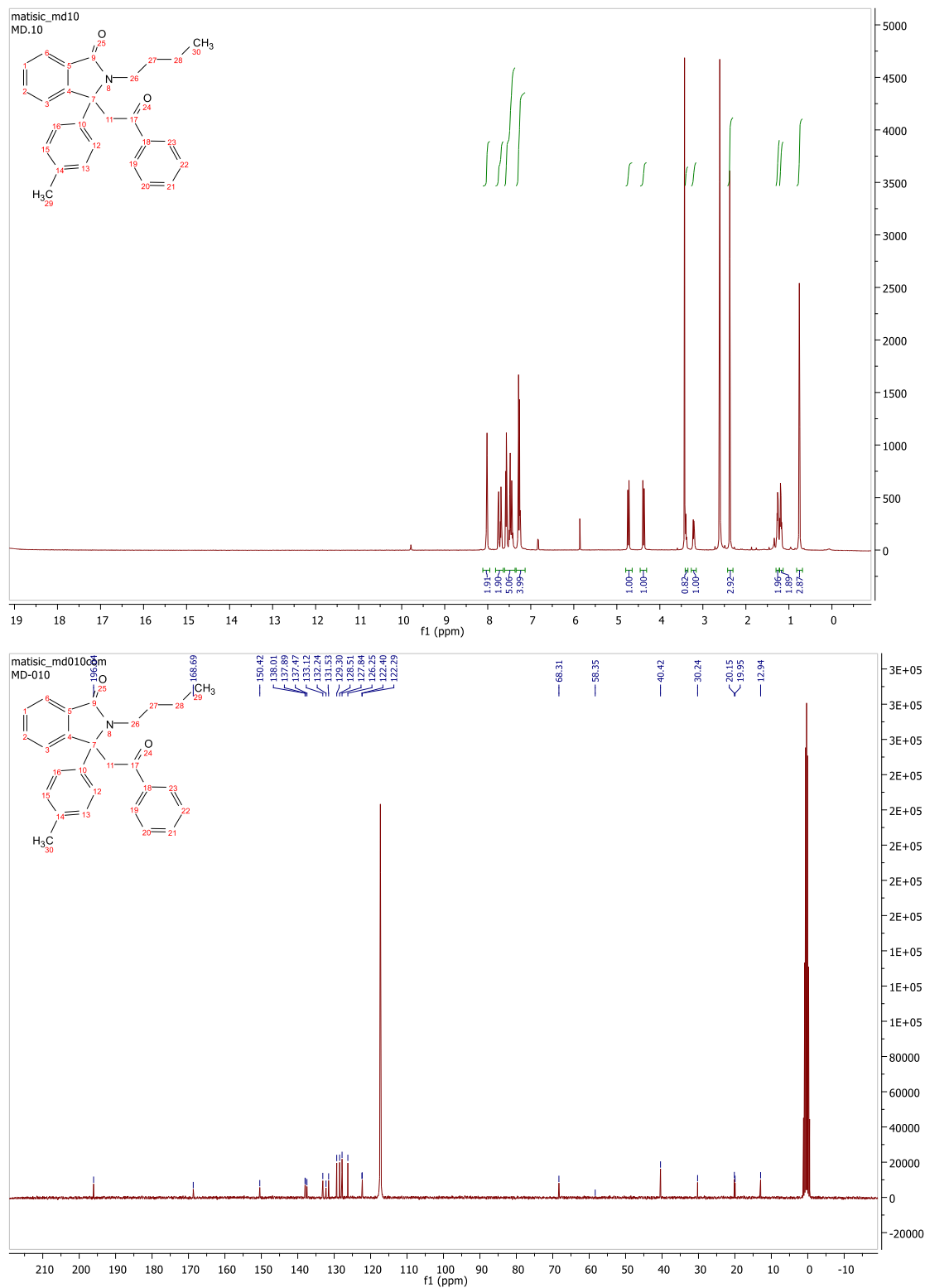
48. C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **38** (2009) 632–653.
49. C. Min, D. Seidel, *Chem. Soc. Rev.* **46** (2017) 5889–5902
50. H. Ube, S. Fukuchi, M. Terada, *Tetrahedron: Asymmetry*, **21** (2010) 1203–1205
51. Y. Matsumura, K. Ogura, Y. Kouchi, F. Iwasaki and O. Onomura, *Org. Lett.*, **8**, 2006, 3789–3792.
52. N. Momiyama and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2005, 1080–1081
53. K.T. Mahmudov, M.N. Kopylovich, M.F.C.G. da Silva, A.J.L. Pombeiro, *Noncovalent Interactions in Catalysis*, The Royal Society of Chemistry, London. 2019, str. 253-280
54. <https://en.chem-station.com/reactions-2/2015/04/akiyama-terada-catalyst.html> (datum pristupa 29. prosinac 2020.)
55. A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S.B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **8** (2010). 5262-5276
56. D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **114** (2014) 9047–9153.
57. J. Shen, Q. You, Q. Fu, C. Kuai, H. Huang, L. Zhao, Z. Zhuang, *Org. Lett.* **19** (2017) 5170–5173.
58. S. H. Pine, J. B. Hendrickson, D. J. Cram, G. S. Hammond, *Organska kemija*, 2. promijenjeno izdanje, prevela Irena Ranogajec, Školska knjiga, Zagreb, 1984., str. 239-248
59. S.W. J. Clayden, N. Greeves, *Organic Chemistry*, 1st ed., Oxford University Press, New York, 2001, str. 142
60. N.M. Jamel, K.A. Al-hammed, B. Ahmed, *J. Pharm. Sci. & Res.* Vol. **11(9)**, (2019) 3348-3354
61. T. Nishimura, A. Noishiki, Y. Ebe, T. Hayashi, *Angew. Chemie* **125** (2013) 1821–1824.
62. J.P. Niu, J. Nie, S. Li, J.A. Ma, *Chem. Commun.* **56** (2020) 8687–8690.
63. T. Jia, P. Cao, J. Liao, *Chem. Sci.* **9** (2018) 546–559.
64. C. Wu, G. Yue, C.D.T. Nielsen, K. Xu, H. Hirao, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **138** (2016) 742–745.
65. F.G. Zhang, J.A. Ma, M.Y. Rong, J.S. Li, Y. Zhou, *Org. Lett.* **22** (2020) 9010–9015.
66. S. H. Pine, J. B. Hendrickson, D. J. Cram, G. S. Hammond, *Organska kemija*, 2. promijenjeno izdanje, prevela Irena Ranogajec, Školska knjiga, Zagreb, 1984., str. 232
67. S.W. J. Clayden, N. Greeves, *Organic Chemistry*, 1st ed., Oxford University Press, New York, 2001, str. 523

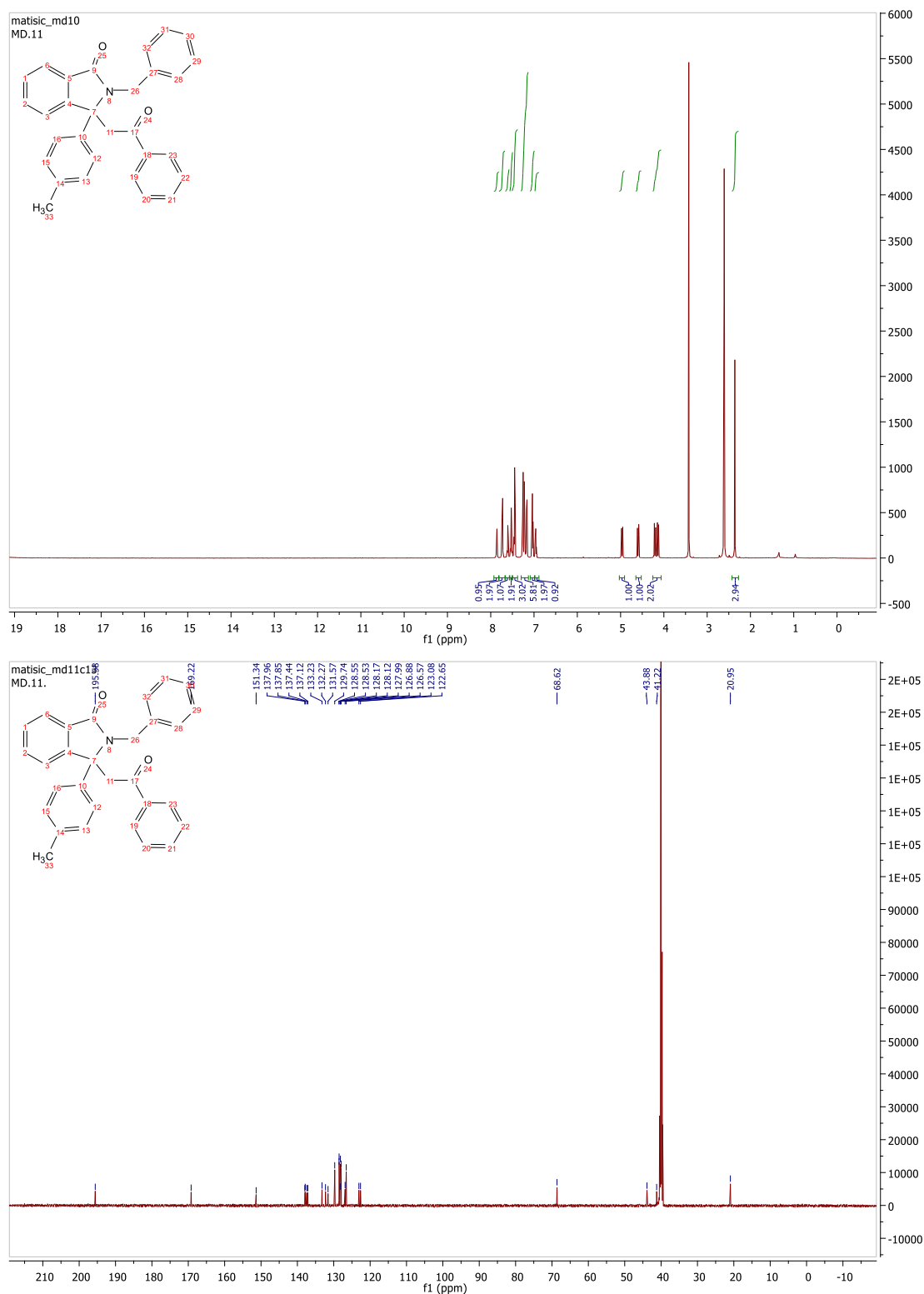
§ 8. DODATAK

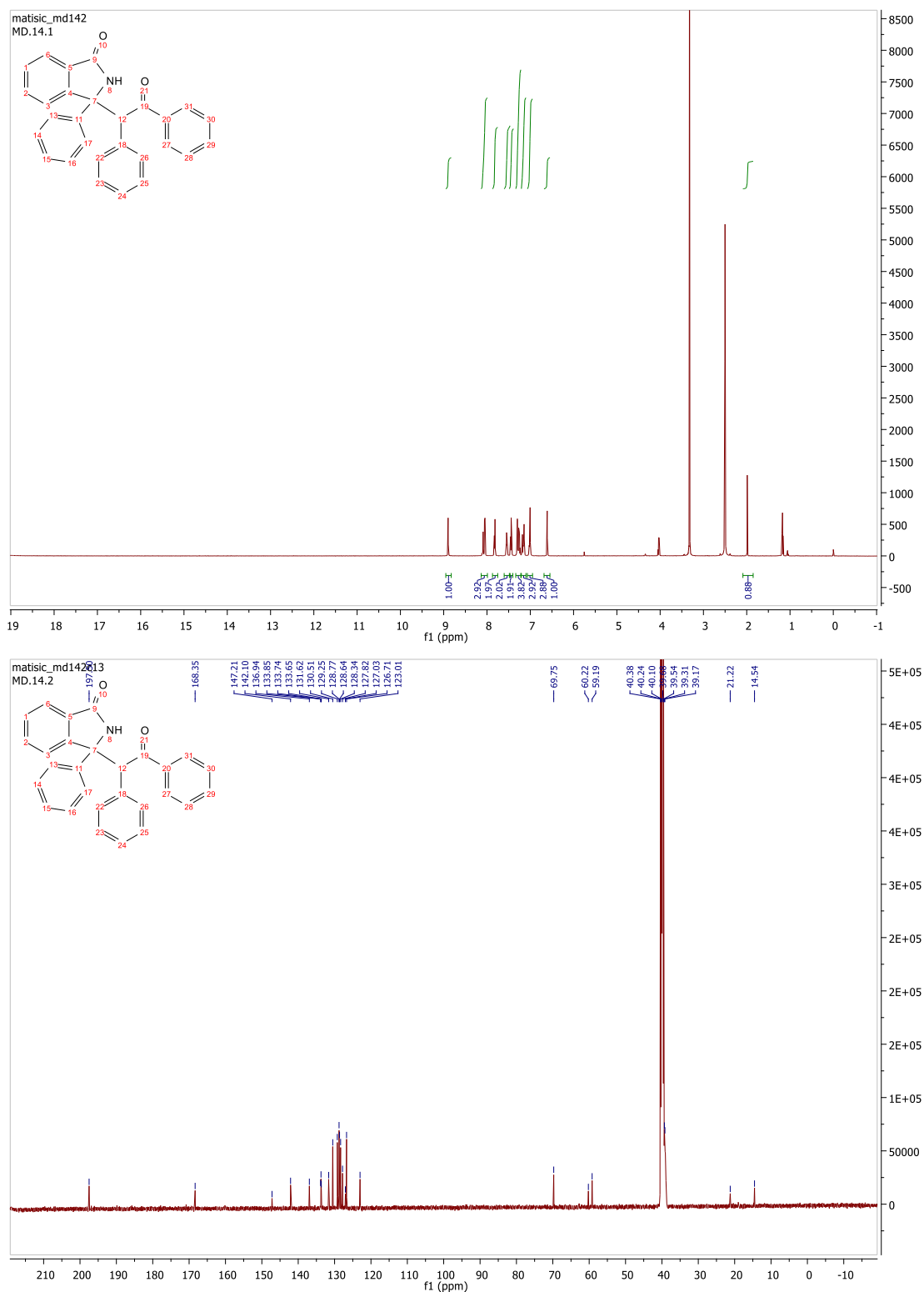
Dodatak 1. ^1H i ^{13}C NMR spektar spoja **10**

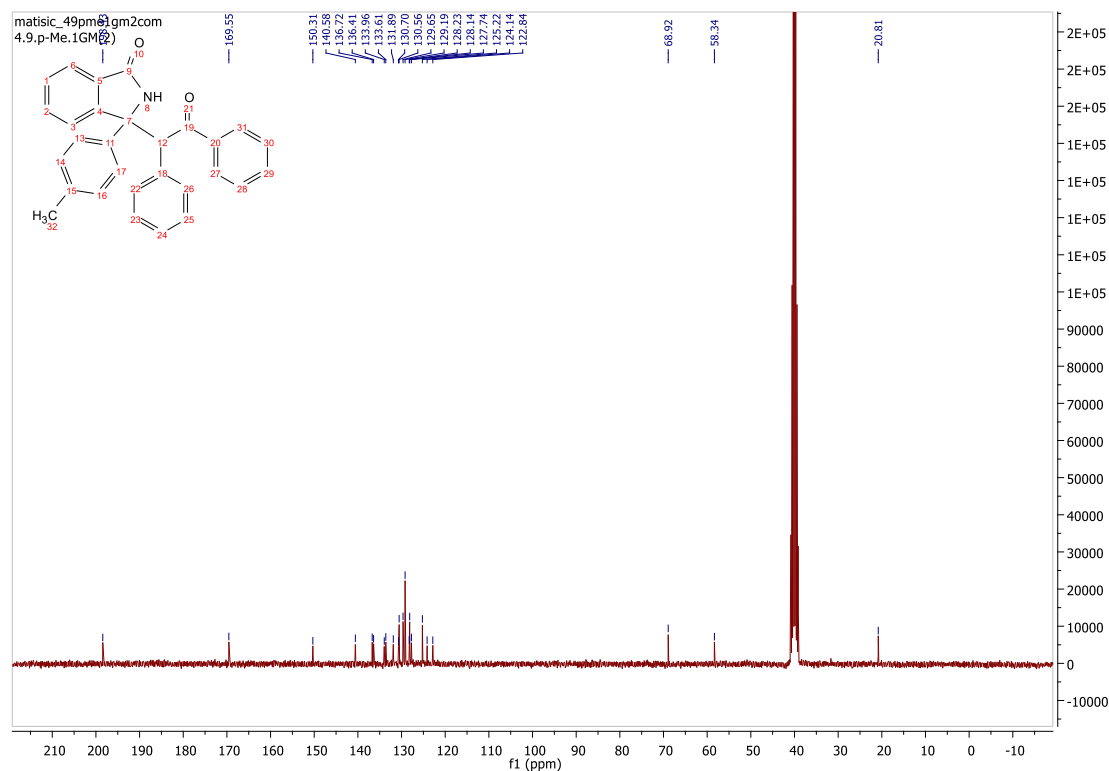
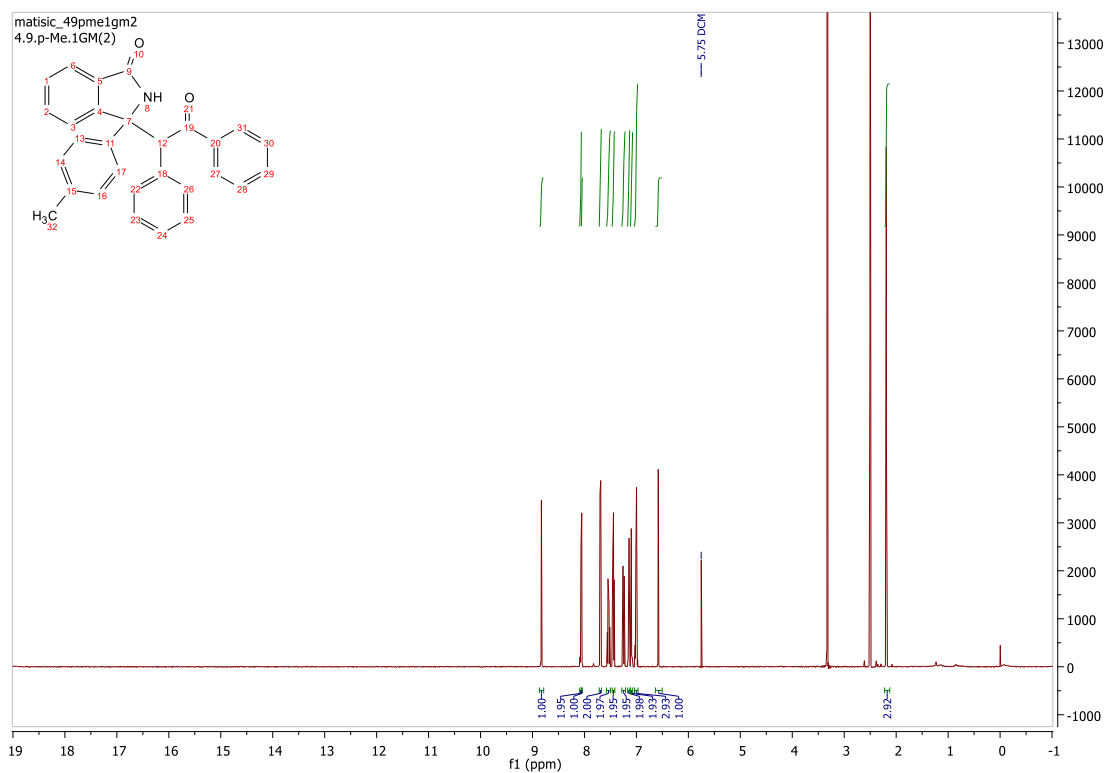
Dodatak 2. ^1H i ^{13}C NMR spektar spoja 11

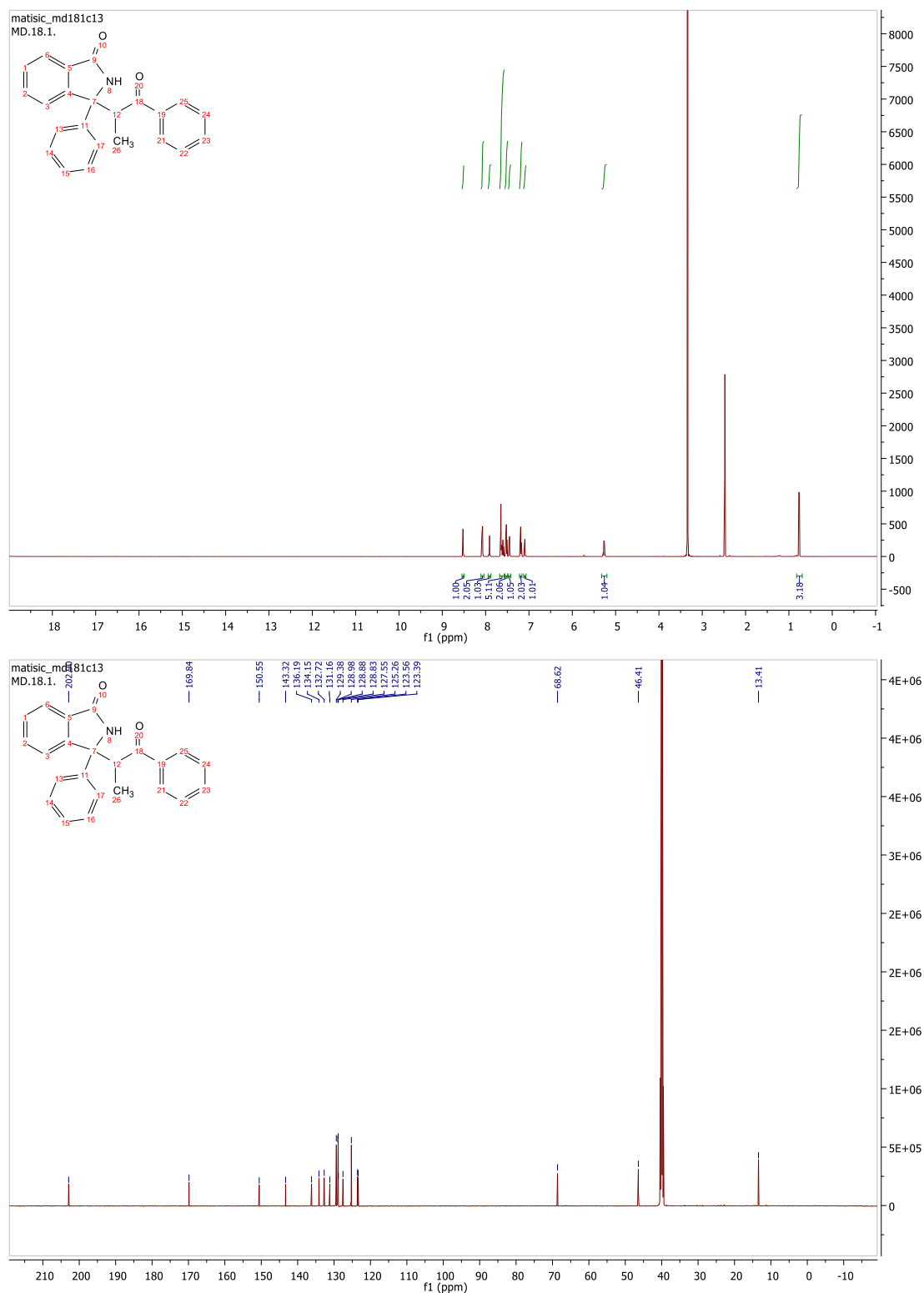
Dodatak 3. ^1H i ^{13}C NMR spektar spoja 12

Dodatak 4. ^1H i ^{13}C NMR spektar spoja 13

Dodatak 5. ^1H i ^{13}C NMR spektar spoja 14

Dodatak 6. ^1H i ^{13}C NMR spektar spoja 15

Dodatak 7. ^1H i ^{13}C NMR spektar spoja 16

Dodatak 8. ^1H i ^{13}C NMR spektar spoja 17

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Marina Degač

Datum rođenja: 28.08.1995.

Mjesto rođenja: Pula, Republika Hrvatska

Obrazovanje

2002–2010 Osnovna škola Kaštanjer, Pula

2010–2014 Opća Gimnazija Pula, Pula

2014–2018 Preddiplomski sveučilišni studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb 10000

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2016. Otvoreni dani kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet

2020-danas Volontiranje u Laboratoriju za biomimetičku kemiju na Institutu Ruđer Bošković