

# Utjecaj veličine supstituenta na stereoselektivnost pripreve derivata 3-metilenizoindolinona

---

Duplić, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:217:730082>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Filip Duplić

**Utjecaj veličine supstituenta na  
stereoselektivnost pripreve derivata  
3-metilenizoindolinona**

**Diplomski rad**

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

Zagreb, 2022.



Ovaj diplomski rad izrađen je u Laboratoriju za biomimetičku kemiju  
Instituta Ruđer Bošković pod mentorstvom dr. sc. Matije Gredičaka  
i neposrednim voditeljstvom dr. sc. Nikole Topolovčana. 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 pripremu tetrasupstituiranih kiralnih centara: Asimetrične katalitičke  
reakcije usmjerene protuanionom" (IP-2018-01-4053).



## Zahvale

*Zahvaljujem svojem mentoru dr. sc. Matiji Gredičaku i neposrednom voditelju dr. sc. Nikoli Topolovčanu na velikom trudu, strpljenju i mnogim stručnim savjetima koji su me učinili boljim kemičarom. Hvala Arbenu, Mateji i svim ostalim kolegama iz laboratorija za biomimetičku kemiju na ugodnoj radnoj atmosferi i na svim lijepim sjećanjima iz laboratorija. Zahvaljujem se izv. prof. dr. sc. Vesni Petrović Peroković na pomoći oko izrade rada, strpljenju i svemu što me naučila svih ovih godina.*

*Hvala svim mojim prijateljima i kolegama, posebice Stjepanu, Davidu, Anti i vječnom studentu Hasi na nezaboravnim uspomjenama i najljepšim trenucima studiranja. Hvala mojem budućem tehničaru Čuligu i Lauri na velikoj pomoći tijekom cijelog studiranja.*

*Veliko hvala mojoj cijeloj obitelji, posebice mojim roditeljima i bratu Svenu, koji su bili samnom u najtežim trenucima. Hvala im na podršci, strpljenju i razumijevanju svih ovih godina.*

*Najveće hvala Natali na strpljenju, požrtvornosti, razumijevanju i predivnim trenucima koje smo zajedno proveli.*



# Sadržaj

<b>SAŽETAK.....</b>	<b>X</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>XII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. LITERATURNI PREGLED .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Priprava biološki aktivnih 3-metilenizoindolinona .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Priprava 3-metilenizoindolinona katalizom s kompleksima prijelaznih metala .....</b>	<b>11</b>
2.2.1. Kataliza kompleksima paladija.....	11
2.2.2. Kataliza kompleksima kobalta.....	18
2.2.3. Kataliza kompleksima bakra.....	20
2.2.4. Kataliza kompleksima nikla.....	24
2.2.5. Kataliza kompleksima rodija .....	25
2.2.6. Kataliza kompleksima rutenija .....	27
<b>2.3. Organokatalitička priprava 3-metilenizoindolinona.....</b>	<b>31</b>
<b>2.4. Transformacije 3-metilenizoindolinona.....</b>	<b>35</b>
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>39</b>
<b>3.1. Materijali i metode.....</b>	<b>39</b>
<b>3.2. Priprava 3-alkil-3-hidroksiizoindolinona .....</b>	<b>40</b>
3.2.1. Priprava 3-etil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1a</b> ).....	40
3.2.2. Priprava 3-benzil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1b</b> ).....	40
3.2.3. Priprava 3-butil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1c</b> ).....	41
3.2.4. Priprava 5,6-diklor-3-etil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1e</b> ).....	41
3.2.5. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-metilizoindolinona ( <b>1f</b> ).....	42
3.2.6. Priprava 2-benzil-3-etil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1g</b> ).....	43
3.2.7. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metoksibenzil)izoindolinona ( <b>1h</b> ) .....	43
3.2.8. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metilbenzil)izoindolinona ( <b>1i</b> ).....	44
3.2.9. Priprava 3-etil-2-fenil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1j</b> ) .....	45
3.2.10. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)izoindolinona ( <b>1k</b> ).....	46
3.2.11. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metoksifenil)izoindolinona ( <b>1m</b> ) .....	46
3.2.12. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(3-metoksifenil)izoindolinona ( <b>1n</b> ).....	47
3.2.13. Priprava 2-(2,5-dimetoksifenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1o</b> ) .....	48
3.2.14. Priprava 2-(3,4-dimetoksifenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1p</b> ) .....	48
3.2.15. Priprava 2-(3,5-dimetilfenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1q</b> ).....	49



3.2.16. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(naftalen-2-il)izoindolinona ( <b>1r</b> ).....	50
3.2.17. Priprava 2-(4-bromfenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1s</b> ).....	51
3.2.18. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(4-metoksifenil)izoindolinona ( <b>1t</b> ).....	51
3.2.19. Priprava 2-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona ( <b>1z</b> ).....	53
<b>3.3. Priprava 3-alkilidenizoindolinona.....</b>	<b>54</b>
3.3.1. Priprava (Z)-3-etilidenizoindolinona ( <b>Z-2a</b> ).....	54
3.3.2. Priprava (Z)-3-benzilidenizoindolinona ( <b>Z-2b</b> ).....	54
3.3.3. Priprava (Z)-3-butilidenizoindolinona ( <b>Z-2c</b> ).....	55
3.3.4. Priprava (Z)-5,6-diklor-3-etilidenizoindolinona ( <b>Z-2e</b> ).....	55
3.3.5. Priprava (E)-3-etiliden-2-metilizoindolinona ( <b>E-2f</b> ).....	56
3.3.6. Priprava (E)-2-benzil-3-etilidenizoindolinona ( <b>E-2g</b> ).....	56
3.3.7. Priprava (E)-3-etiliden-2-(2-metoksibenzil)izoindolinona ( <b>E-2h</b> ).....	57
3.3.8. Priprava (E)-3-etiliden-2-(2-metilbenzil)izoindolinona ( <b>E-2i</b> ).....	58
3.3.9. Priprava (E)-3-etiliden-2-fenilizoindolinona ( <b>E-2j</b> ).....	59
3.3.10. Priprava (E)-3-etiliden-2-(2-hidroksifenil)izoindolinona ( <b>E-2k</b> ).....	59
3.3.11. Priprava (E)-2-(2,5-dimetoksifenil)-3-etilidenizoindolinona ( <b>E-2o</b> ).....	60
3.3.12. Priprava (E)-2-(3,4-dimetoksifenil)-3-ethylidenizoindolinona ( <b>E-2p</b> ).....	61
3.3.13. Priprava (E)-2-(3,5-dimetilfenil)-3-etilidenizoindolinona ( <b>E-2q</b> ).....	61
3.3.14. Priprava (E)-3-etiliden-2-(naftalen-2-il)izoindolinona ( <b>E-2r</b> ).....	62
3.3.15. Priprava (E)-2-(4-bromfenil)-3-etilidenizoindolinona ( <b>E-2s</b> ).....	63
3.3.16. Priprava (E)-3-etiliden-2-(4-metoksifenil)izoindolinona ( <b>E-2t</b> ).....	63
<b>3.4. Kontrolni eksperimenti.....</b>	<b>65</b>
3.4.1. Priprava 3-etil-3-(1H-indol-3-il)izoindolinona ( <b>3</b> ).....	65
3.4.2. Priprava 13b-etil-7,8,13,13b-tetrahidro-5H-benzo[1,2]indolizino[8,7-b]indol-5-ona ( <b>4</b> ).....	66
<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA.....</b>	<b>67</b>
<b>§ 5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>84</b>
<b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA (PREMA POTREBI).....</b>	<b>85</b>
<b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>87</b>
<b>§ 8. DODATAK.....</b>	<b>XC</b>
<b>8.1. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, NOESY i 2D NMR spektri.....</b>	<b>xc</b>
<b>§ 9. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>CXL</b>





Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

### Utjecaj veličine supstituenta na stereoselektivnost pripreve derivata 3-metilenizoindolinona

Filip Duplić

U sklopu ovog diplomskog rada opisana je stereoselektivna priprema raznih 3-metilenizoindolinona katalitičkim dehidratiranjem odgovarajućih 3-alkilizoindolinonskih alkohola u prisutnosti Brønstedove kiseline. Istražen je utjecaj veličine supstituenta na atomu dušika na stereoselektivnost reakcije. Ako je na atomu dušika vezan atom vodika, nastaje *Z*-izomer. S druge strane, kod supstituenta većeg volumena (metil, fenil, benzil i sl.), zbog nepovoljnih steričkih interakcija pretežito nastaje *E*-izomer. Polazni 3-alkilizoindolinonski alkoholi pripremljeni su adicijom Grignardovih reagensa na ftalimid i njegove derivate. Određeni su najpovoljniji reakcijski uvjeti dehidratiranja dobivenih alkohola, te je pomoću specifičnih reakcija dobiven uvid u mehanizam ove transformacije. Struktura svih pripremljenih spojeva potvrđena je analitičkim tehnikama i postupcima (NMR, MS, HPLC).

(89 stranice, 100 slika, 2 tablice, 66 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:** Brønstedova kiselina, katalitičko dehidratiranje, 3-metilenizoindolinoni, stereoselektivnost, sterički utjecaj supstituenta na dušiku

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

Neposredni voditelj: dr. sc. Nikola Topolovčan, zn. sur.

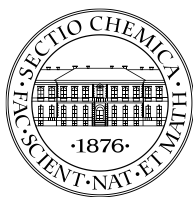
Nastavnica (imenovana od strane Kemijskog odsjeka): izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković
  2. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
  3. prof. dr. sc. Biserka Prugovečki
- Zamjena: doc. dr. sc. Željka Car

Datum diplomskog ispita: 3. svibnja 2022.





University of Zagreb  
Faculty of Science  
**Department of Chemistry**

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### **Influence of substituent size on stereoselectivity of 3-methyleneisindolinone derivative preparation**

Filip Duplić

In this diploma thesis, the stereoselective preparation of various 3-methyleneisindolinones by catalytic dehydration of the corresponding 3-alkylisindolinone alcohols in the presence of Brønsted acid is described. The influence of the size of the substituent on the nitrogen atom on the stereoselectivity of the reaction was investigated. If a hydrogen atom is attached to a nitrogen atom, the *Z*-isomer is formed. In the case of a substituent of higher volume (methyl, phenyl, benzyl, etc.), due to unfavorable steric interactions, the *E*-isomer is predominantly formed. The starting 3-alkylisindolinone alcohols were prepared by adding Grignard reagents to phthalimide and its derivatives. The most favorable reaction conditions for dehydration of the obtained alcohols were determined, and with the help of specific reactions, an insight into the mechanism of this transformation was obtained. The structure of all prepared compounds was confirmed by analytical techniques and procedures (NMR, MS, HPLC).

(89 pages, 100 figures, 2 tables, 66 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: Brønsted acid, catalytic dehydration, 3-methyleneisindolinones, stereoselectivity, steric influence of substituent on nitrogen

Mentor: Dr. sc. Matija Gredičak, Senior Research Associate

Assistant mentor: Dr. sc. Nikola Topolovčan, Research Associate.

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

Reviewers:

1. Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor
  2. Dr. Biserka Prugovečki, Professor
  3. Dr. Iva Juranović Cindrić, Professor
- Substitute: doc. dr. sc. Željka Car

Date of exam: May 3rd, 2022.

Filip Duplić

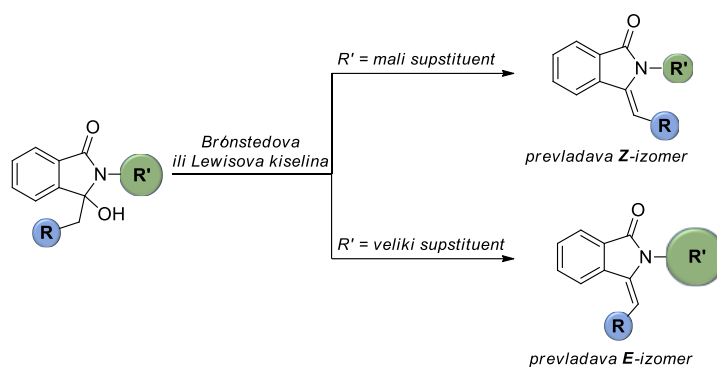
*Diplomski rad*



## § 1. UVOD

3-metilenizoindolinoni su česti strukturni motivi u brojnim biološki aktivnim spojevima i farmaceuticima. Razni prirodni spojevi koji sadrže 3-metilenizoindolinonsku strukturu pokazuju antileukemijsko djelovanje,<sup>1</sup> posjeduju antitumorska svojstva,<sup>2</sup> a također se koriste kao antihipertenzivi<sup>3</sup> i kao antiupalna sredstva.<sup>4</sup> Zbog njihove biološke važnosti, razvijen je niz metoda njihove pripreme koje se često temelje na uporabi kompleksa prijelaznih metala kao katalizatora zbog njihove učinkovitosti i tolerancije prema velikom broju funkcijskih skupina. Reakcije mogu biti katalizirane kompleksima paladija<sup>5</sup>, kobalta,<sup>6</sup> bakra,<sup>7</sup> nikla,<sup>8</sup> rodija<sup>9</sup> i rutenija.<sup>10</sup> Usprkos efikasnosti navedenih metoda neki od nedostataka su visoka cijena korištenih katalizatora te potreba za specifičnim laboratorijskim tehnikama. Također, veliki problem predstavlja i kompeticijska regioselektivnost između 5-*exo*-dig i 6-*endo*-dig ciklizacije koja rezultira nastankom dvaju strukturno različitih produkata.<sup>11</sup> Uz samu regioselektivnost, često zanemareni faktor kod pripreme ovih spojeva jest stereoselektivnost oko dvostruke ugljik – ugljik veze koja utječe na biološku aktivnost ovakvih alkaloida. Organokatalitičke metode rijeđe se koriste i u posljednjih dvadesetak godina razvijeno ih je samo nekoliko.<sup>12-14</sup> Iako se na ovaj način mogu efikasno pripremiti 3-metilenizoindolinoni, njihova stereokemija, s obzirom na supstituente na dušikovom atomu, nije detaljno istražena.

U sklopu ovog diplomskog rada istražiti će se utjecaj veličine supstituenata na atomu dušika na stereoselektivnost reakcije katalitičkog dehidratiranja 3-alkilizoindolinonskih alkohola. Hipotetska okosnica predloženih istraživanja prikazana je na shemi 1. Aktivacijom hidroksilne skupine pomoću Brønstedove ili Lewisove kiseline i eliminacijom molekule vode nastaje reaktivni ketiminijev ion. Stereodivergentni faktor u narednoj  $\beta$ -eliminaciji atoma vodika trebala bi biti veličina supstituenta na atomu dušika. Ako je na atom dušika vezan atom vodika ili supstituent manjeg volumena (primjerice metil), očekuje se većinsko nastajanje *Z*-izomera. S druge strane, kada je supstituent većeg volumena (primjerice *ortho*-hidroksifenil), zbog nepovoljnih steričkih interakcija očekuje se pretežno nastajanje *E*-izomera.



Shema 1. Koncept stereoselektivnog dehidriranja 3-alkil-3-hidroksiizoidolinona

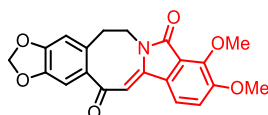
Adicijom Grignardovih reagensa na ftalimid i njegove derivate pripravit će se polazni 3-alkilizoindolinonski alkoholi. Za dehidriranje nastalih alkohola u svrhu priprave ciljnih *N*-supstituiranih 3-metilenizoindolinona, bit će istraženi najpovoljniji reakcijski uvjeti. Dobiveni međuprodukti i krajnji produkti bit će karakterizirani analitičkim metodama i tehnikama kao što su nuklearna magnetska rezonancija, spektrometrija masa i tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti.



## § 2. LITERATURNI PREGLED

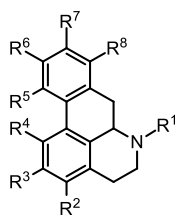
### 2.1. Priprava biološki aktivnih 3-metilenizoindolinona

U posljednjih nekoliko godina značajan je porast broja metoda priprave 3-metilenizoindolinona. Razvijeni su brojni postupci za izgradnju takvog strukturnog motiva koji se nalazi u raznim farmaceuticima i prirodnim spojevima kao što su aristolaktami, fumaridini i kularinoidi. Kao jedan od primjera prirodnog produkta koji sadrži 3-metilenizoindolinonsku jezgru je biološki aktivan alkaloid magalanezin (slika 1) izoliran iz *Berberis darwinii*.<sup>15</sup>



Slika 1. Strukturna formula molekule magalanezina

Aristolaktami spadaju u skupinu povezanih fenantrenskih laktamskih alkaloida koji su strukturno slični aporfinima (slika 2). Koriste se kao antitrombotici i za liječenje upala, hepatomegalije te raznih reumatskih bolesti, a izoliraju se iz biljaka porodice *Menispermaceae*, *Annonaceae*, *F. balansae* (A. DC.) Merr. i *F. oldhamii* (Hemsl.) Merr. (tablica 1).<sup>16-17</sup>

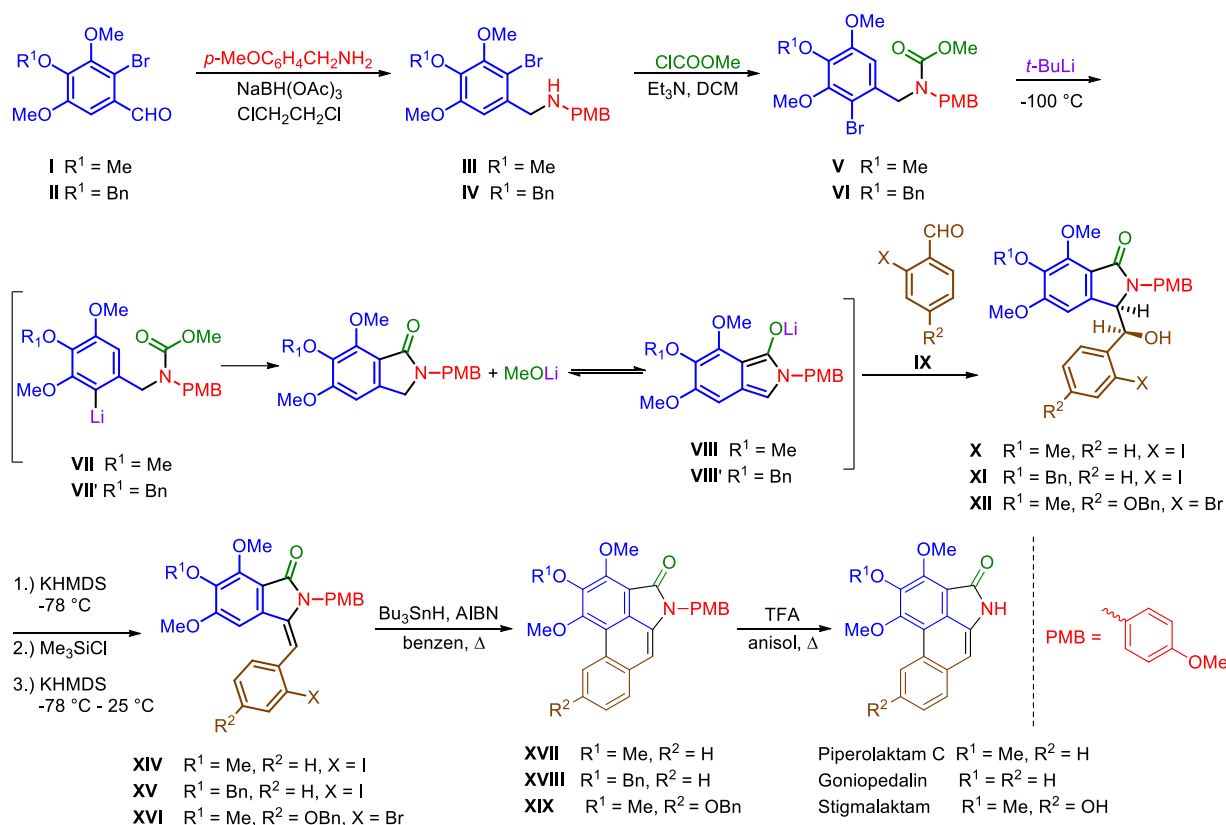


Slika 2. Općenita strukturna formula aporfina

Tablica 1. Vrste prirodnih aristolaktama

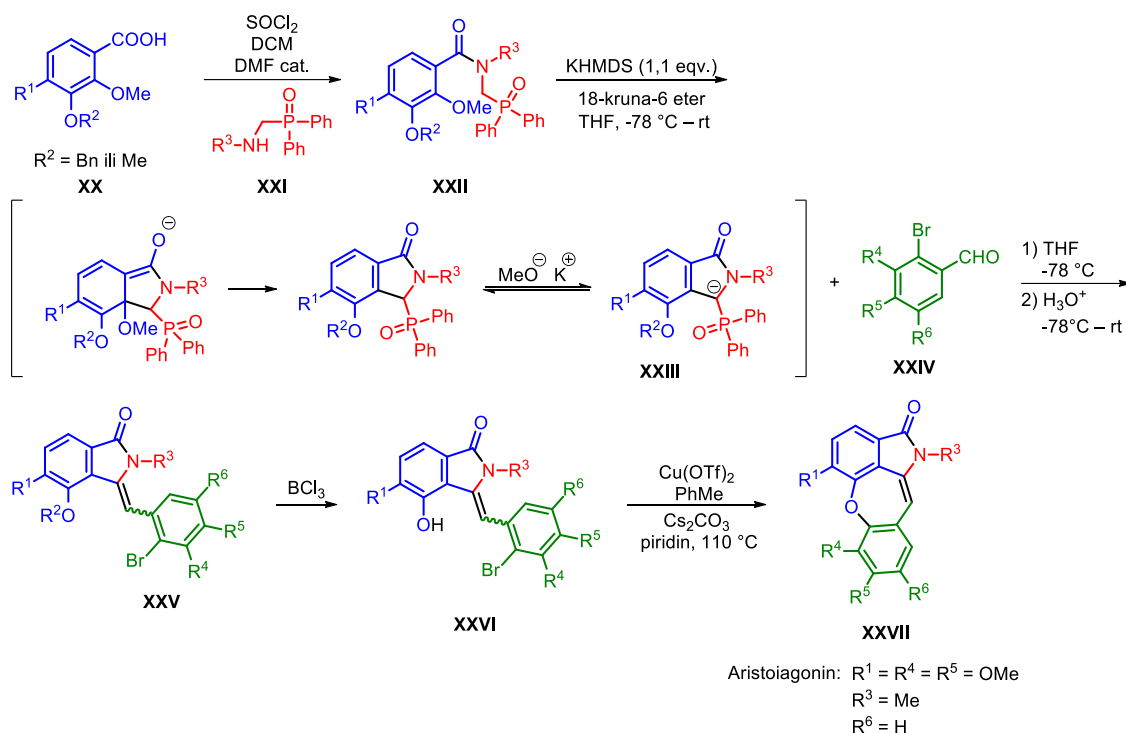
Aristolaktami:			
Stigmalaktam	$R^1 = R^2 = R^3 = \text{OCH}_3$	$R^4 = \text{OH}$	$R^5 = R^6 = \text{H}$
Piperolaktam A	$R^2 = \text{OCH}_3$	$R^3 = \text{OH}$	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$
Piperolaktam C	$R^1 = R^2 = R^3 = \text{OCH}_3$		$R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$
Aristolaktam AII	$R^3 = \text{OCH}_3$	$R^2 = \text{OH}$	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$
Aristolaktam AIIIa	$R^3 = \text{OCH}_3$	$R^2 = R^4 = \text{OH}$	$R^1 = R^5 = R^6 = \text{H}$
Aristolaktam BII	$R^2 = R^3 = \text{OCH}_3$		$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$
Aristolaktam BIII	$R^2 = R^3 = R^4 = \text{OCH}_3$		$R^1 = R^5 = R^6 = \text{H}$
Aristolaktam FII	$R^1 = R^3 = \text{OCH}_3$	$R^2 = \text{OH}$	$R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$
Goniotalaktam	$R^2 = R^3 = \text{OCH}_3$	$R^4 = \text{OH}$	$R^1 = R^5 = R^6 = \text{H}$
Enterocarpam I	$R^3 = R^5 = R^6 = \text{OCH}_3$	$R^2 = \text{OH}$	$R^1 = R^4 = \text{H}$

Polialkoksilirani alkaloidi piperolaktam C, goniopedalin i stigmalaktam mogu se pripremiti kombinacijom metalacijskih i ciklizacijskih strategija uključujući Parhamovu tehniku u kojoj do intramolekularne ciklizacije na elektrofilno mjesto dolazi izmjenom halogenida i litija kod arillitijevih ili heteroarillitijevih spojeva. Njihova priprava započinje reduktivnom aminacijom odgovarajućih brombenzaldehida **I** i **II** s *p*-metoksibenzilaminom pri čemu nastaju benzilaminski derivati **III** i **IV** koji u narednoj reakciji s metil-klorformijatom daju karbamate **V** i **VI** (shema 2). Preko međuprodukta **VII**, dolazi do intramolekularnog zatvaranja prstena i nastanka stabiliziranog karbaniona **VIII**. U reakciji s halobenzaldehydima **IX** nastaju odgovarajući alkoholi **X**, **XI** i **XII**. Naredna E1cB eliminacija provodi se u dva koraka: i) *O*-silyliranjem alkohola **X**, **XI** i **XII**, te ii) deprotonacijom benzilnih laktama. Tako nastali arilidenzoindolinoni *E*-konfiguracije **XIV**, **XV** i **XVI** podliježu oksidativnoj radikalskoj ciklizaciji pri čemu se formiraju produkti **XVII**, **XVIII** i **XIX**. Uklanjanjem benzilne zaštitne skupine mogu se pripremiti piperolaktam C, goniopedalin i stigmalaktam.<sup>18</sup>



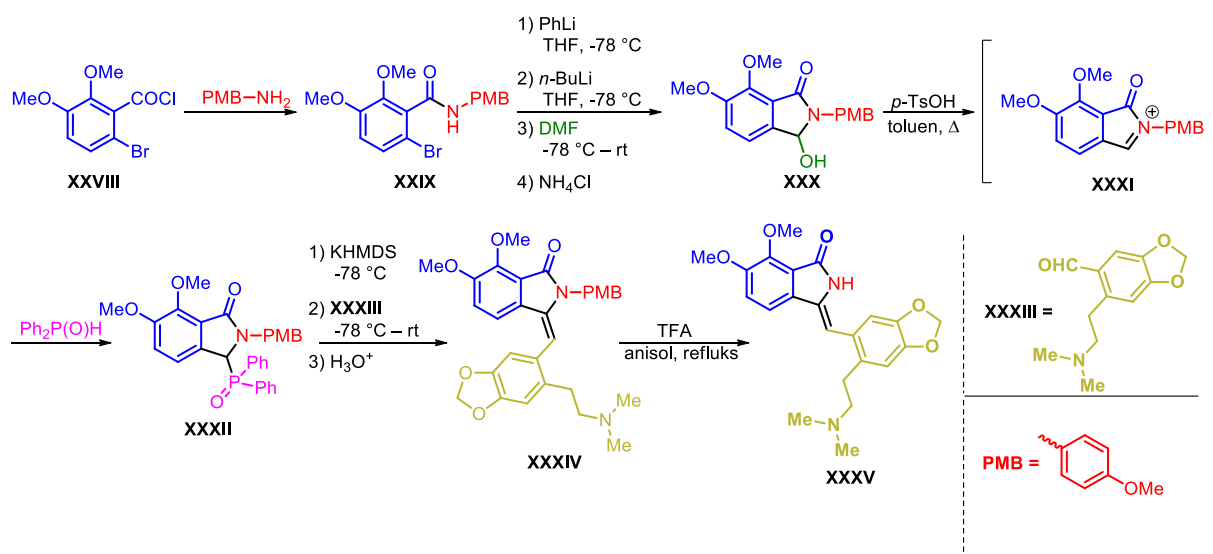
Shema 2. Totalna sinteza alkaloida piperolaktama C, goniopedalina i stigmatalaktama.

Na sličan način mogu se sintetizirati aristokularini koji spadaju u skupinu izokinolinskih alkaloida kularinoida. Prisutni su u biljkama porodice *Fumariaceae*, najviše u rodu *Sarcocapnos enneaphylla*. Aristoiagonin jedini je primjer prirodnog kularinskog alkaloida koji sadrži peteročlani laktam. Pokazuje znatna ljekovita svojstva i biološku aktivnost, ali je vrlo rijedak u prirodi. Stoga se jednostavno može prirediti u nekoliko koraka koristeći fosforilirane 4-alkoksiizoindolinone, Hornerovu reakciju, uklanjanje zaštite i diaril-etersku kondenzaciju. U prvom koraku, derivati benzojevih kiselina **XX** prevode se u acil-kloride, a zatim oni reagiraju s fosforiliranim aminima **XXI**. Priređeni fosforilirani benzamidi **XXII** prevode se u fosforil-stabilizirane  $\alpha$ -aminokarbanione **XXIII** reakcijom koja se odvija S<sub>N</sub>Ar mehanizmom. Adicijom odgovarajućeg brombenzaldehida **XXIV** nastaju arilmetilenizoindolinoni **XXV** pretežito Z-konfiguracije. Demetoksilacijom pomoću BCl<sub>3</sub> nastaju međuproducti **XVI**. U posljednjem koraku katalitičke diaril-eterske kondenzacije pomoću bakrovog triflata nastaju odgovarajući kularinoidi **XVII** (shema 3).<sup>19</sup>



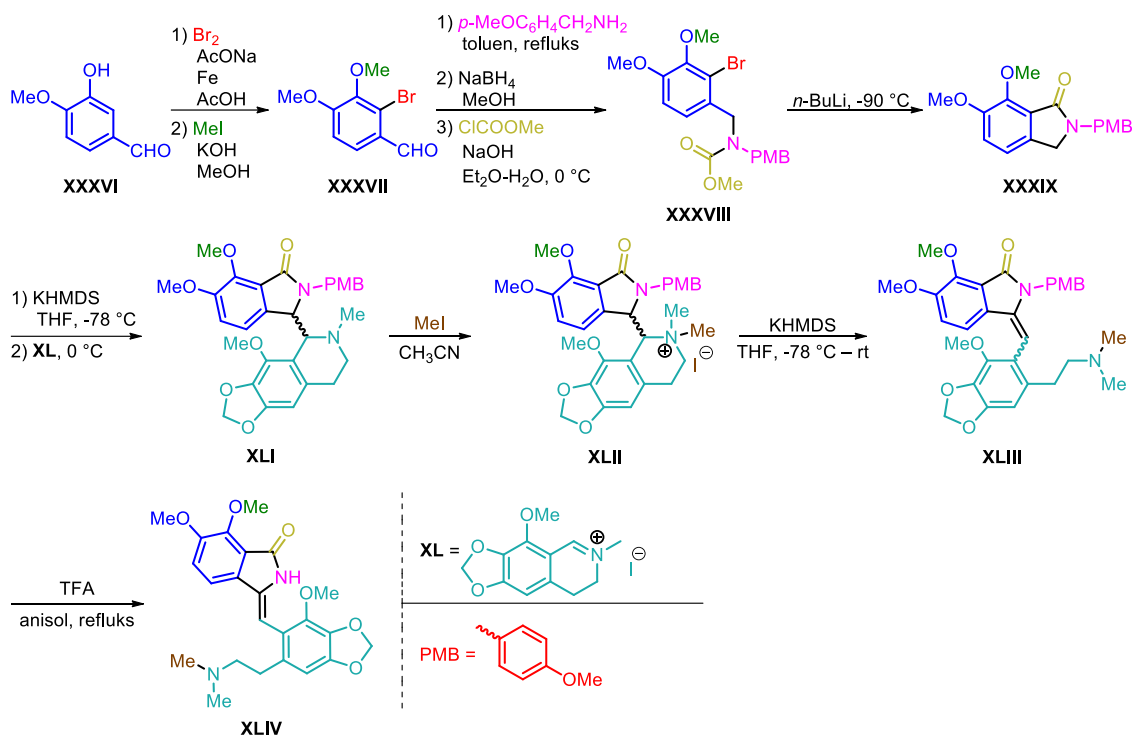
Shema 3. Priprava aristoiagonina i drugih aristokularina

Fumaridin je biološki aktivan spoj prisutan u biljkama porodice *Fumariaceae* i *Papaveraceae* koji sadrži stilbenoidnu dvostruku vezu *Z*-konfiguracije ugrađene u ftalimidni kostur. Njegova priprava započinje reakcijom odgovarajućeg benzoil-klorida **XXVIII** s *p*-metoksibenzilaminom pri čemu nastaje *o*-brombenzamid **XXIX** (shema 4). Deprotonacijom *N*-H i brom-litijevom izmjenom spoja **XXIX** formira se hidroksilaktam **XXX** koji u kiselim uvjetima generira *N*-aciliminijev kation **XXXI**. Dodatkom difenilfosfin-oksida nastaje fosforilirani laktam **XXXII**. Njegovom deprotonacijom pomoću KHMDS-a (kalijevog heksametildisililazida) i provođenjem Hornerove reakcije s benzaldehidom **XXXIII** nastaje arilmetilenizoidolinon **XXXIV** *E*-konfiguracije. Željeni produkt fumaridin **XXXV** *Z*-konfiguracije nastaje uklanjanjem *p*-metoksibenzilne zaštitne skupine i promjenom konfiguracije pomoću trifluoroctene kiseline.<sup>20</sup>



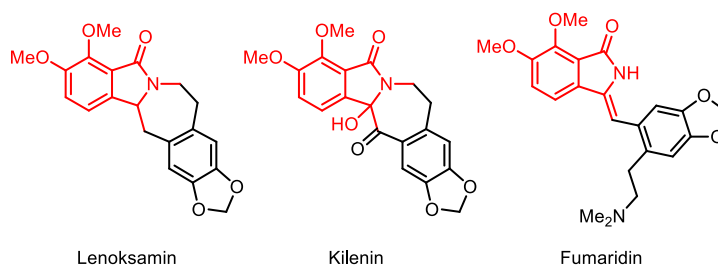
Shema 4. Totalna sinteza biološki aktivnog spoja fumaridina

Na sličan način priprema se i biološki aktivan spoj narcein imid koji posjeduje kemoterapeutska svojstva. Njegova priprava započinje bromiranjem i *O*-metiliranjem izovanilina **XXXVI** pri čemu nastaje tetrasupstituirani derivat brombenzaldehida **XXXVII** (shema 5). Njegovom reduktivnom aminacijom s *p*-metoksibenzilaminom i reakcijom s metilklorformijatom formira se karbamat **XXXVIII**. Time je pripravljen supstrat pogodan za provođenje Parhamove ciklizacije koja rezultira stvaranjem izoindolinona **XXXIX**. Deprotonacijom pomoću KHMDS-a i reakcijom s izokinolin jodidom **XL**, generira se smjesa razdvojivih diastereoizomera **XLI**. Kvaternizacija dušikovog atoma izokinolinskog prstena rezultira nastajanjem izokinolinske soli **XLII**. Intramolekularna eliminacija pomoću KHMDS-a formira arilmetilenizoindolinon **XLIII** pretežito *E*-konfiguracije (85:15). Pomoću trifluoroctene kiseline, dolazi do promjene konfiguracije dvostruke veze u *Z*-konfiguraciju pri čemu nastaje željeni narcein imid **XLIV**.<sup>1</sup>



Shema 5. Totalna sinteza narcein imida

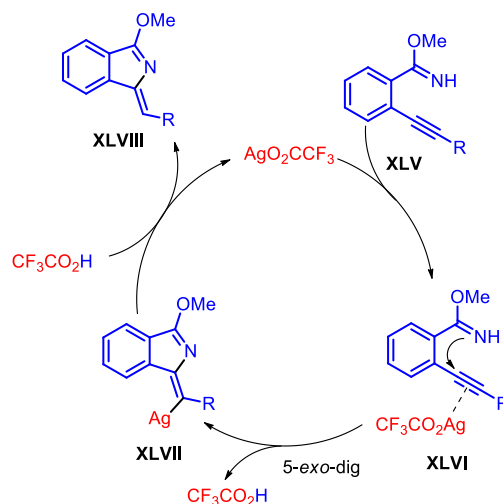
Drugi način priprave fumaridina i biološki aktivnih spojeva lenoksamina i kilenina (slika 3) temelji se na formiranju izoindolinonskih strukturnih motiva koji nastaju u reakcijama kataliziranim srebrovim kompleksima.



Slika 3. Strukturne formule molekula izoindolinonskih alkaloida

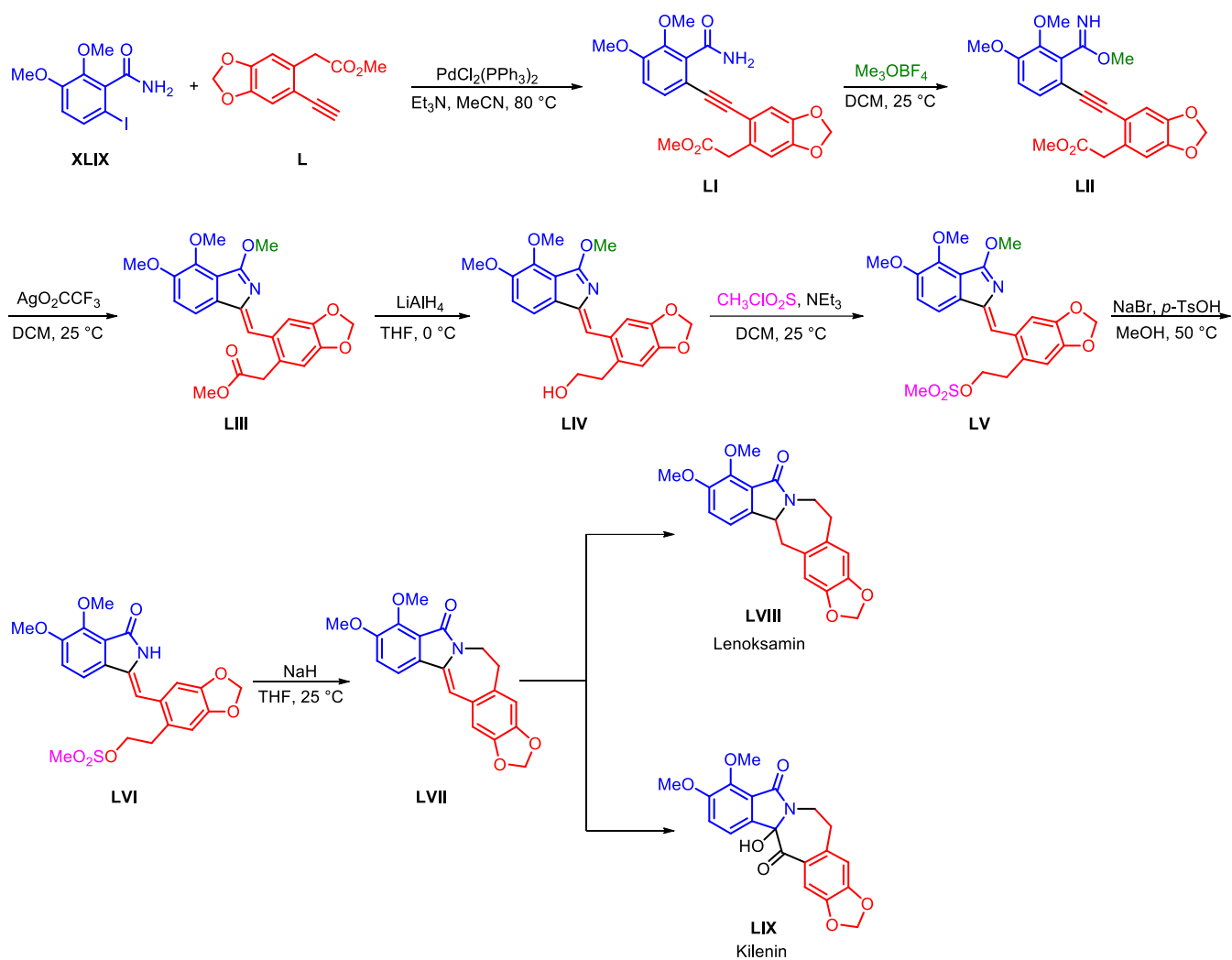
Katalitički ciklus započinje koordinacijom  $\text{AgO}_2\text{CCF}_3$  na trostruku vezu alkinilbenzimidata **XLV** pri čemu nastaje međuprodukt **XLVI** (shema 6). Time je povećana elektrofilnost trostruke veze čime se potiče 5-*exo*-dig ciklizacija u organosrebrov međuprodukt **XLVII**. Metoksi-skupine koje se nalaze na benzenskom prstenu izoindolinonskog kostura kontroliraju regioselektivnost ciklizacije steričkim efektom i sprječavaju konkurentnu 6-*endo*-dig ciklizaciju u izokinolinonske regioizomere. Protoniranjem organosrebrovog međuprodukta

**XLVII** s  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , regenerira se srebrov katalizator uz nastanak *Z*-3-metoksi-1-metilen-1*H*-izoindola **XLVIII**.



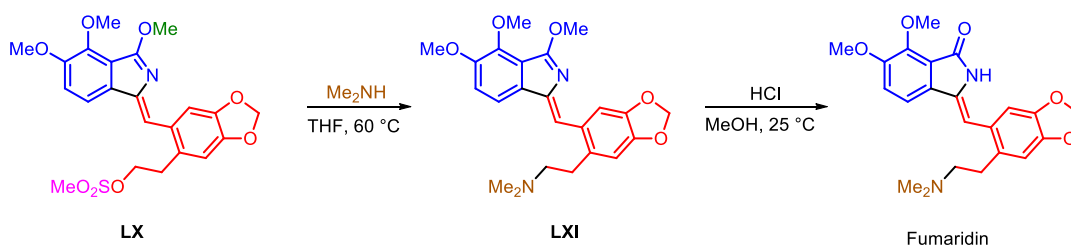
Shema 6. Formiranje izoindolinonske strukture katalitičkom ciklizacijom

3-metilenizoindolinoni se mogu pripraviti i reakcijama koje uključuju Sonogashira kondenzaciju, stvaranje imidata, ciklizaciju i selektivnu demetilaciju. Takvim pristupom mogu se sintetizirati lenoksamin i kilenin iz 2-jodbenzamida **XLIX** koji se kondenzira s terminalnim alkinom **L** dajući 2-alkinilbenzamid **LI** (shema 7). On se tretira s  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  pri čemu nastaje imidat **LII** koji je podvrgnut katalitičkoj ciklizaciji. Redukcija nastalog *Z*-3-metoksi-1-metilen-1*H*-izoindola **LIII** rezultira spojem **LIV** koji u reakciji s metansulfonil-kloridom generira spoj **LV**. Selektivnom demetilacijom nastaje ključni međuprodukt 3-metilenizoindolinon **LVI**. Na kraju, ciklizacijom nastaje dehidrolenoksamin **LVII** koji se raznim metodama može prevesti u lenoksamin **LVIII** i kilenin **LIX**.



Shema 7. Totalna sinteza lenoksamina i kilenina

Fumaridini se sintetiziraju reakcijom 3-metoksi-1-metilen-1*H*-izoindola **LX** s  $\text{Me}_2\text{NH}$ , nakon čega se nastali međuprodukt **LXI** selektivno demetilira (shema 8)<sup>21</sup>.



Shema 8. Totalna sinteza fumaridina

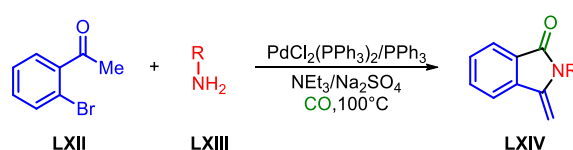


## 2.2. Priprava 3-metilenizoindolinona katalizom s kompleksima prijelaznih metala

Priprave 3-metilenizoindolinona temeljene na uporabi kompleksa prijelaznih metala kao katalizatora pokazuju visoku efikasnost, stereoselektivnost i toleranciju na različite funkcijske skupine. Od svih prijelaznih metala, najčešće se koriste katalizatori temeljeni na kompleksima paladija. Osim pomoću paladijevih kompleksa, 3-metilenizoindolinoni mogu se pripraviti katalizom kobaltovim, bakrovim, niklovim, rodijevim i rutenijevim katalizatorima.

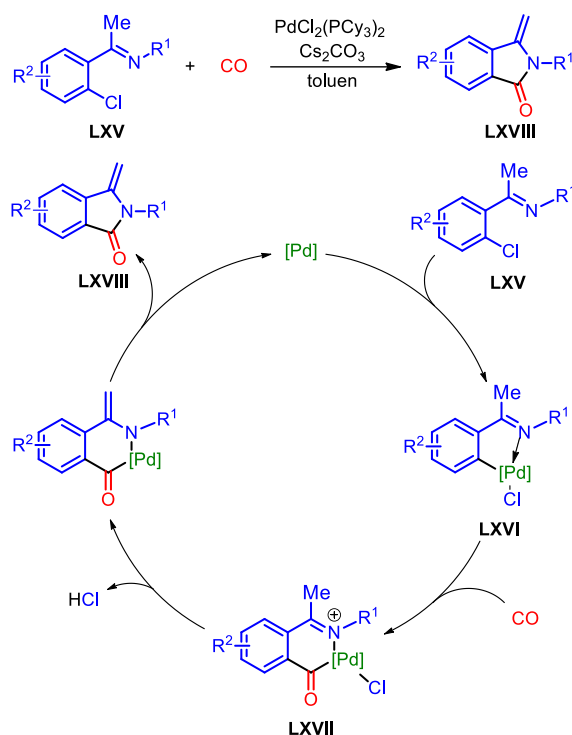
### 2.2.1. Kataliza kompleksima paladija

3-metilenizoindolinoni mogu se pripraviti iz 2-bromacetofenona **LXII** i raznih alifatskih primarnih amina **LXIII** pomoću katalizatora  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  u atmosferi ugljikovog monoksida. Intramolekularnom karbopaladacijom formira se željeni 3-metilenizoindolinon **LXIV** (shema 9).<sup>22</sup>



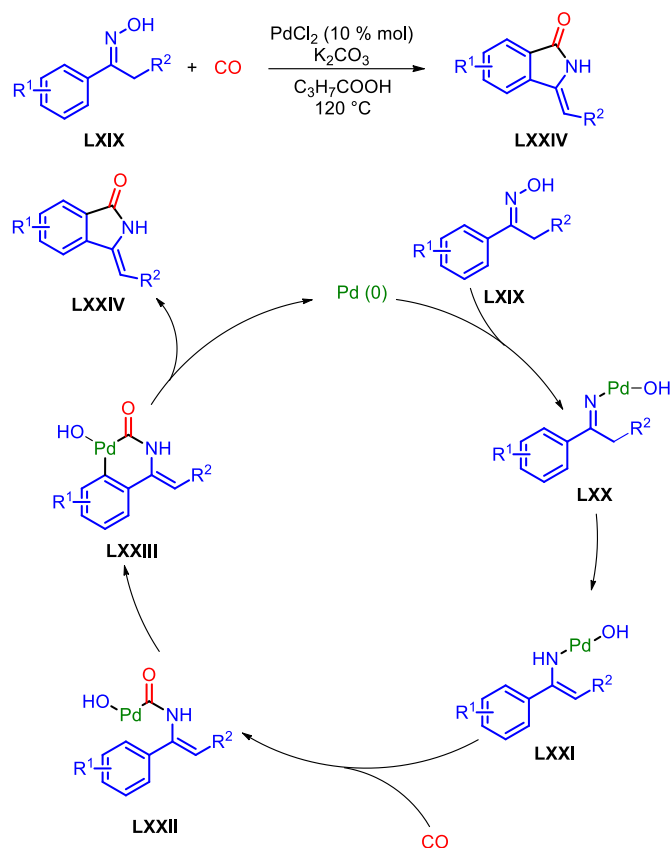
Shema 9. Priprava 3-metilenizoindolinona katalizirana  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

Ciklokarbonilativna kondenzacija *o*-klorarilketimina s ugljikovim monoksidom katalizirana s  $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  omogućuje pripravu raznih *N*-supstituiranih 3-metilenizoindolinona. Paladijev katalizator oksidativno se adira na *o*-klorketimin **LXV** pri čemu nastaje paladijev međuprodukt **LXVI** (shema 10). Nakon toga dolazi do uvođenja molekule ugljikovog monoksida čime nastaje šesteročlani ciklički paladijev kompleks **LXVII**. Na kraju slijedi reduktivna eliminacija kojom se formira izoindolinonski produkt **LXVIII** uz regeneraciju katalizatora.<sup>23</sup>



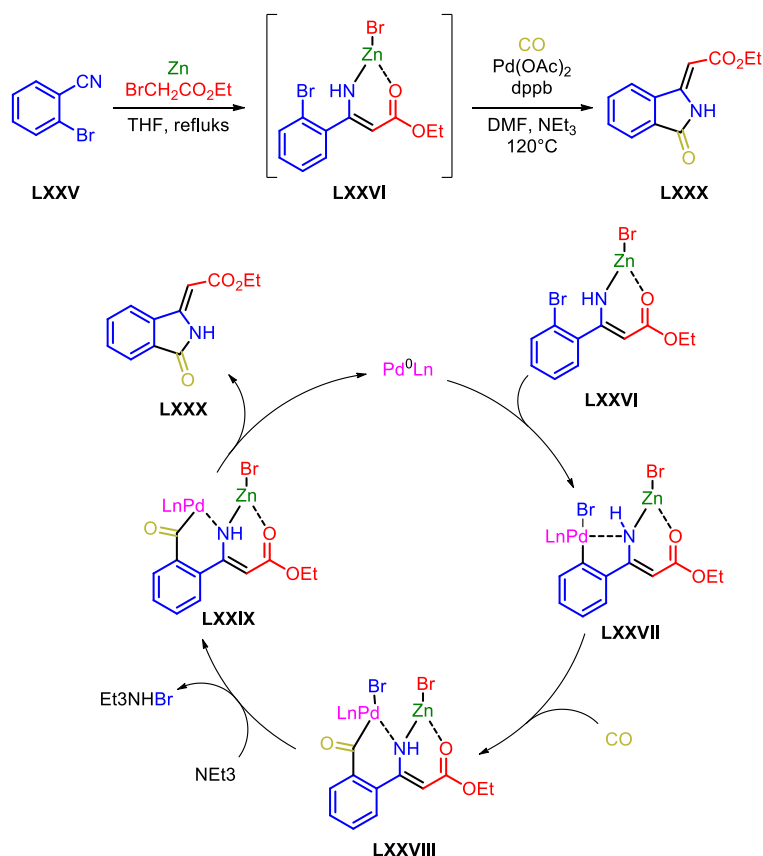
Shema 10. Reakcija i katalitički ciklus ciklokarbonilativne kondenzacije *o*-klorarilketimina s ugljikovim monoksidom katalizirana paladijevim kompleksom  $PdCl_2(PCy_3)_2$

Selektivna karbonilacija aromatskih oksima katalizirana paladijevim(II) kloridom, omogućuje pripremu raznih *N*-nesupstituiranih 3-metilenizindolinona. Ugljikov monoksid služi kao izvor karbonilne skupine. Oksidativnom adicijom paladijevog katalizatora na aromatski oksim **LXIX** nastaje međuprodukt **LXX** koji tautomerizira u enaminsku amido- $Pd(II)$  vrstu **LXXI** (shema 11). Vezanje molekule ugljikovog monoksida rezultira formiranjem kompleksa **LXXII**, a *C-H* aktivacijom nastaje kompleks **LXXIII**. Njegovom reduktivnom eliminacijom nastaje odgovarajući 3-metilenizindolinon **LXXIV** većinski kao *Z*-izomer.<sup>24</sup>



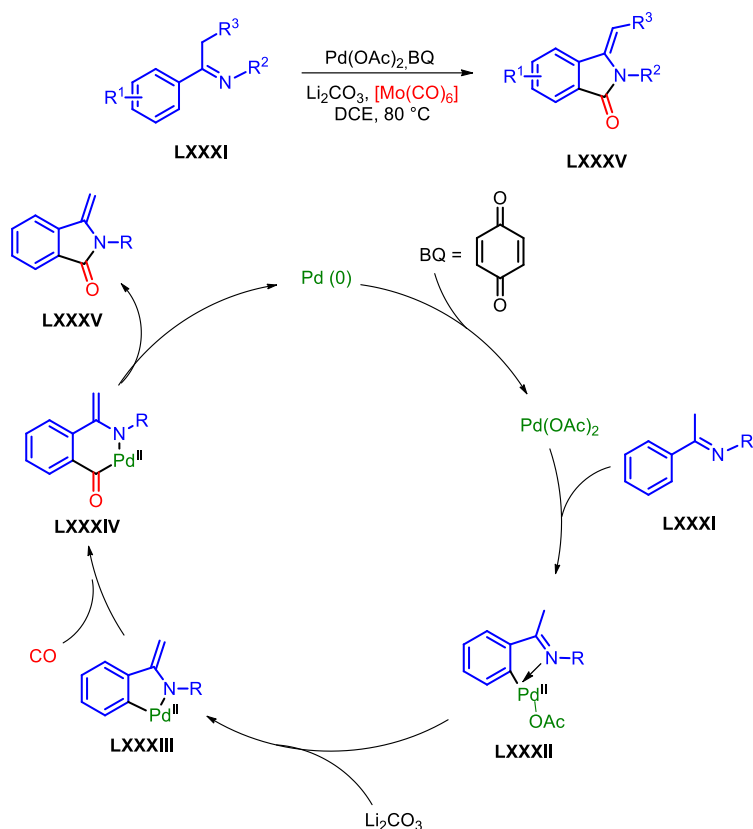
Shema 11. Reakcija i katalitički ciklus priprave raznih *N*-nezaštićenih 3-metilenizoindolinon derivata katalizom paladijevim(II) kloridom

Z-3-metilenizoindolinoni mogu se pripraviti pomoću Blaiseove reakcije iz 2-bromarilnitrila **LXXV**, nakon čega slijedi intramolekularna aminokarbonilacija katalizirana paladijevim acetatom (shema 12). *In situ* pripravom Reformatskyevog reagensa **LXXVI** i oksidativnom adicijom Pd(0) na arilbromid nastaje *N*-koordinirani kompleks **LXXVII**. Umetanjem molekule ugljikovog monoksida, generira se acilirani Pd(II) kompleks **LXXVIII**. Deprotonacijom se formira međuprodukt **LXXIX** koji se reduktivno eliminira dajući 3-metilenizoindolinon **LXXX**.<sup>25</sup>



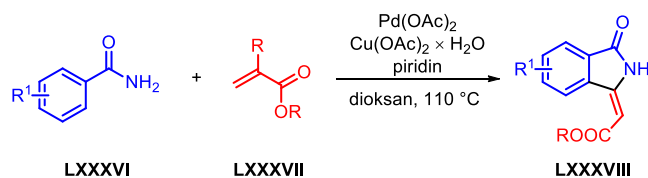
Shema 12. „One pot“ priprava Z-3-metilenizoindolinona Blaiseovom reakcijom iz arilnitrila kataliziranom paladijevim acetatom i njezin mehanizam

Kao izvor ugljikovog monoksida može se koristiti i  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ , pri čemu se 3-metilenizoindolinoni mogu pripremiti karbonilativnom intramolekularnom ciklizacijom ketimina kataliziranom paladijevim acetatom. U prvom koraku dolazi do oksidativne adicije paladijevog acetata na imin **LXXXI** pri čemu nastaje *o*-aktivirani paladijev kompleks **LXXXII** (shema 13). Dodatkom baze  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  odvija se izomerizacija imina čime nastaje kompleks **LXXXIII**. Ugljikov monoksid se u međuvremenu oslobodi iz  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  pomoću koordinacije benzokinona. Reakcijom ugljikovog monoksida s kompleksom **LXXXIII** nastaje ciklički paladijev kompleks **LXXXIV** koji reduktivnom eliminacijom daje produkt **LXXXV**.<sup>26</sup>



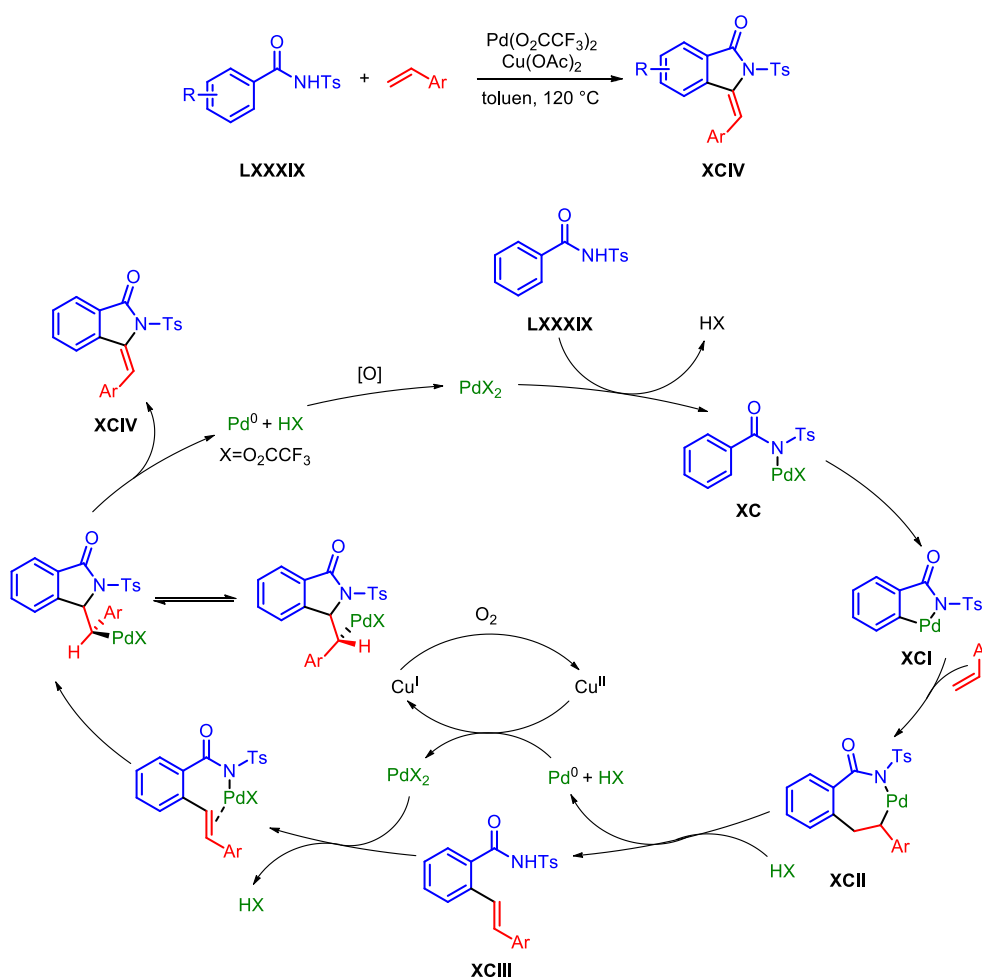
Shema 13. Paladijem katalizirana karbonilativna priprava 3-metilenizoindolinona iz ketimina

*E*-3-metilenizoindolinoni **LXXXVIII** se mogu pripraviti pomoću tandemne oksidativne anulacije primarnih benzamida **LXXXVI** s akrilatima **LXXXVII** preko intramolekularne *N*-alkenilacije katalizirane paladijevim kompleksom nakon koje slijedi C-alkenilacija nastalih enamida (shema 14).<sup>27</sup>



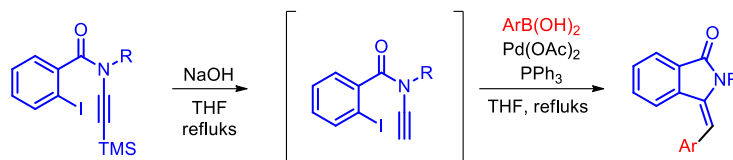
Shema 14. Stereoselektivna priprava *E*-3-metilenizoindolinona oksidativnom anulacijom primarnih benzamida s akrilatima katalizirana paladijevim(II) acetatom

Regio- i stereoselektivna priprava *E*-3-arilmetilenizindolinona može se provesti Pd(II)/Cu(II) katalizom u reakciji određenih amida i stirena pri čemu se formiraju C-C i C-N veze. *N*-tosilkarboksamid služi kao zaštitna skupina koja omogućuje formiranje *E*-konfiguracije. Reakcija započinje oksidativnom adicijom paladijeva katalizatora na *N*-arilbenzamid **LXXXIX** i formiranja Pd-N veze generirajući Pd(II) kompleks **XC** (shema 15). Ireverzibilnom usmjerenom *o*-C-*H* aktivacijom nastaje peteročlani ciklički kompleks **XCI**. Navedeni kompleks ulazi u reakciju sa stirenom formirajući kompleks **XCII**, a nakon toga slijedi  $\beta$ -hidridna eliminacija čime završava Fujiwara-Moritanijev proces koji rezultira nastankom *o*-alkenilnog međuprodukta **XCIII**. Takav međuprodukt podvrgnut je intramolekularnoj aza-Wacker ciklizaciji pri čemu nastaju 3-arilmetilenizindolinoni **XCIV**. Pd(0) se ponovno oksidira pomoću Cu(OAc)<sub>2</sub> i kisika generirajući katalitički aktivnu Pd(II) vrstu.<sup>28</sup>



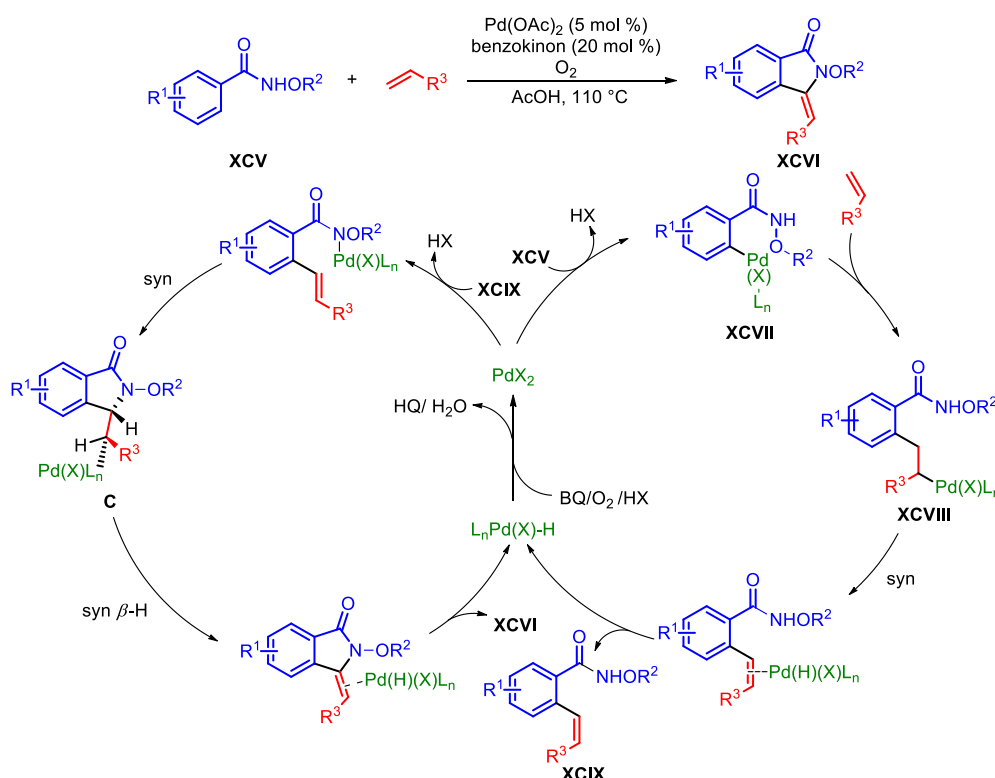
Shema 15. Pd(II)/Cu(II) katalizirana regio- i stereoselektivna priprava *E*-3-arilmetilenizindolinona

*E*-stereoizomeri 3-arilmetilenizoindolinona mogu se pripraviti Heck-Suzuki-Miyaura domino reakcijom kataliziranom s Pd(OAc)<sub>2</sub> (shema 16).<sup>29</sup>



Shema 16. Priprava *E*-3-arilmetilenizoindolinona Heck-Suzuki-Miyaura domino reakcijom

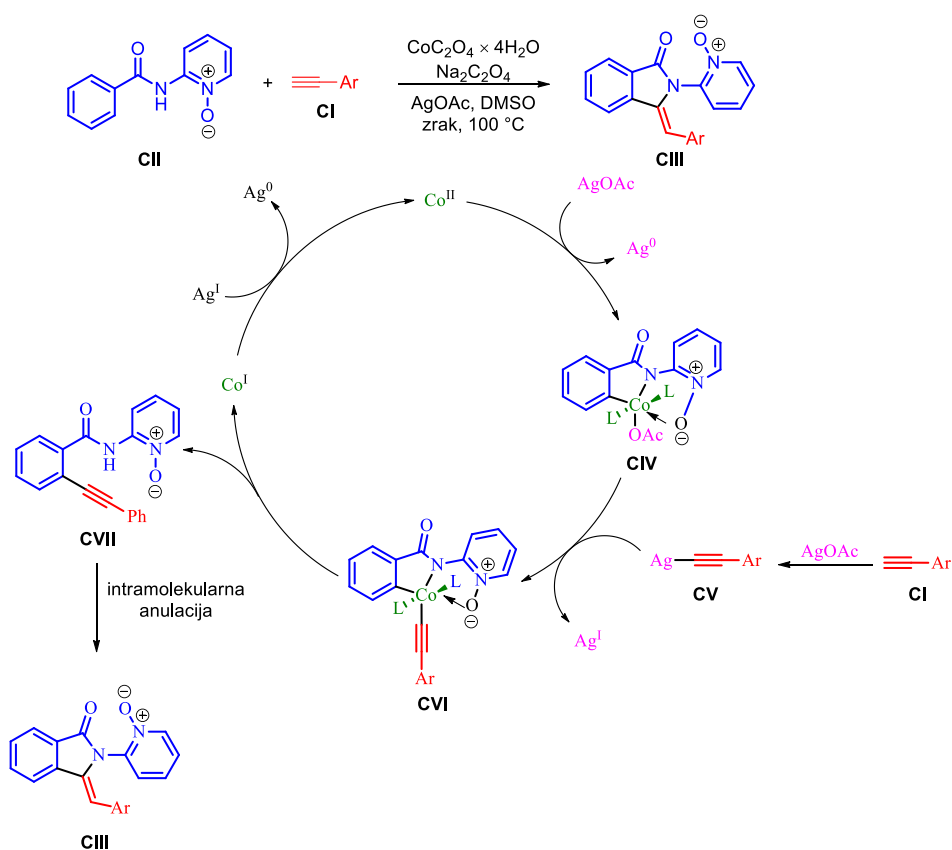
*N*-alkoksibenzamidi **XCIV** pogodni su reaktanti za pripravu raznih alkilidenizoindolinona **XCVI** *E*-konfiguracije. Oksidativnom kondenzacijom Heckovog tipa i intramolekularnom aza-Wacker reakcijom kataliziranom s Pd(OAc)<sub>2</sub>, mogu se pripraviti razni supstituirani izoindolinoni. Prvi katalitički ciklus započinje umetanjem Pd(II) kompleksa u C-*H* vezu pri čemu nastaje kompleks **XCVII** (shema 17). Heckovom reakcijom nastaje međuprodukt **XCVIII** koji β-hidrid eliminacijom generira spoj **XCIX**. Drugi katalitički ciklus odnosi se na aza-Wackerovu reakciju u kojoj se spoj **XCIX** ciklizira u spoj **C**, a nakon toga slijedi rotacija C-C veze i β-hidrid eliminacija, tvoreći alkiliden izoindolinon **XCVI** *E*-konfiguracije.<sup>30</sup>



Shema 17. Priprava *E*-alkiliden izoindolinona i mehanizam katalitičkog ciklusa

## 2.2.2. Kataliza kompleksa kobalta

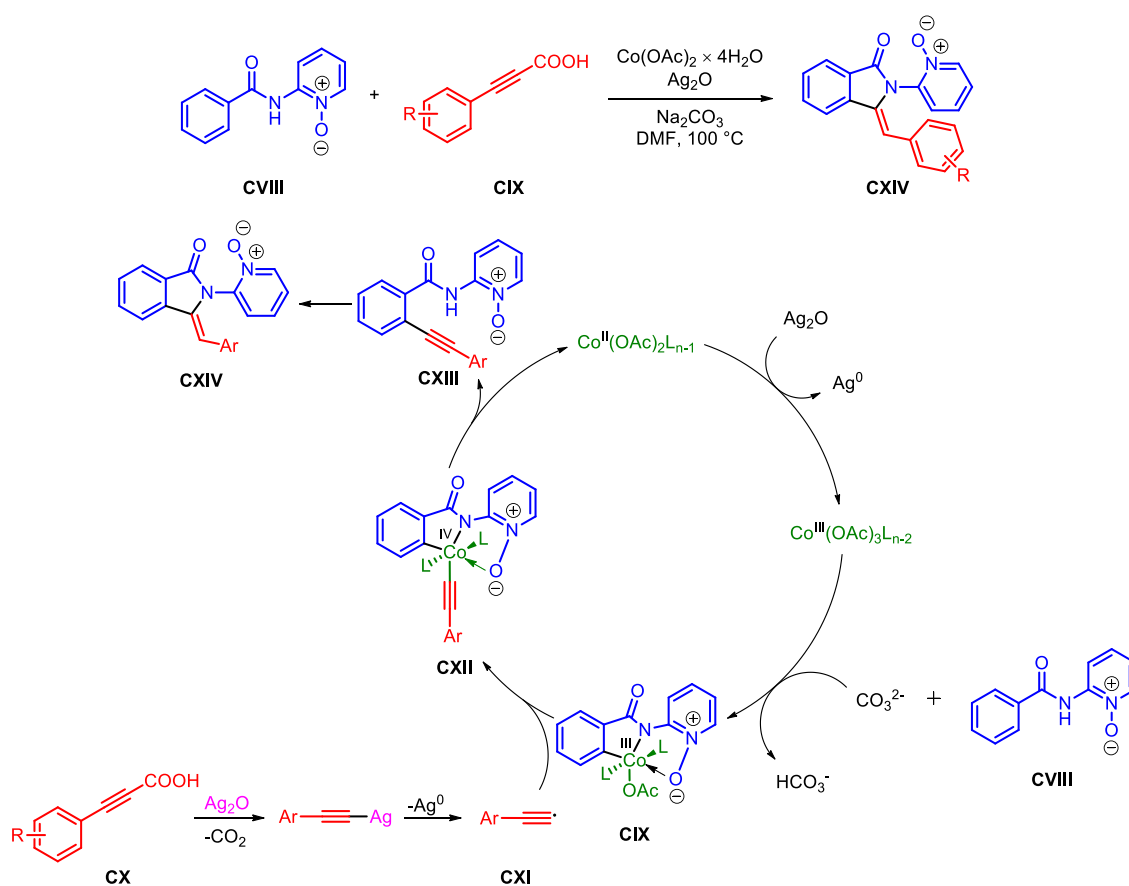
Zbog visoke efikasnosti, često se upotrebljava kataliza kobaltovim kompleksima. Provođenjem alkinilacije i anulacije s terminalnim alkinima **CI**, koristeći se *N,O*-bidentatnim usmjerivačkim skupinama kao što je 2-benzamidopiridin-1-oksid **CII**, omogućena je priprava 3-arilmtilenizoidolinona **CIII** uz katalizu s  $\text{CoC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (shema 18). Pomoću  $\text{AgOAc}$  kao terminalnog oksidansa, kobaltov(II) kompleks se oksidira u visoko-valentnu kobalt(III) vrstu **CIV** pri čemu dolazi do aktivacije *C-H* veze. Transmetalacijom srebrovog acetilida **CV** dolazi do formiranja međuprodukta **CVI**. Reduktivnom eliminacijom nastaje međuprodukt **CVII**, a intramolekularnim anuliranjem nastaje 3-arilmtilenizoidolinon **CIII**. Pripremljeni produkti pretežito su *Z*-konfiguracije.<sup>31</sup>



Shema 18. Reakcija i katalitički ciklus alkinilacije i anulacije derivata 2-benzamidopiridin-1-oksida katalizirana kobaltovim kompleksom  $\text{CoC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$



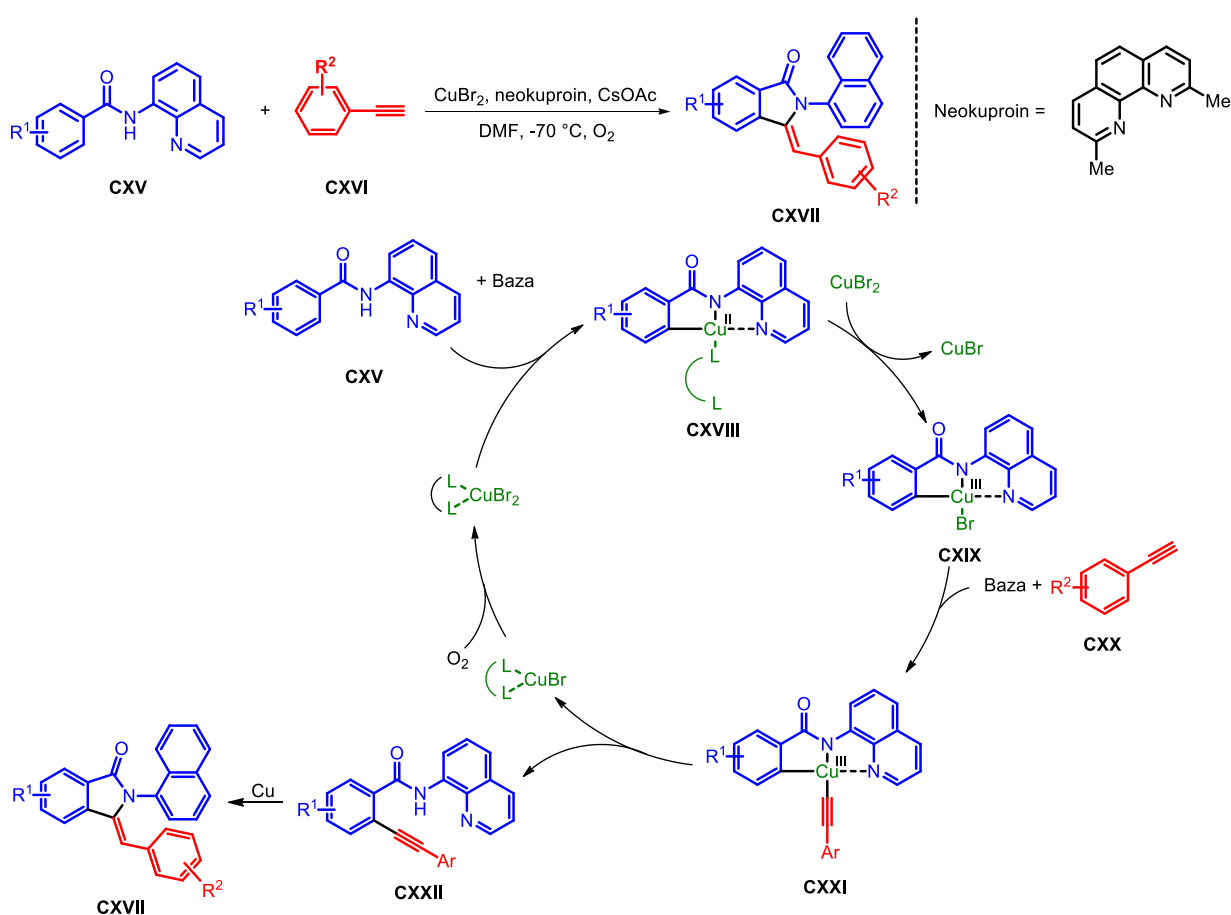
Na sličan način, pomoću 2-benzamidopiridin-1-oksida i alkinilkarboksilnih kiselina, omogućena je priprava raznih izokinolinona i izoindolinona. Kobaltov katalizator  $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  se oksidira pomoću  $\text{Ag}_2\text{O}$  čime nastaje visoko oksidirani kobaltov(III) kompleks koji u reakciji s 2-benzamidopiridin-1-oksidom **CVIII** formira kobaltov ciklički kompleks **CIX** (shema 19). Protodekarboksilacijom alkinilkarboksilnih kiselina **CX** sa  $\text{Ag}_2\text{O}$  dolazi do formiranja alkinil radikala **CXI** koji reagira sa **CIX** pri čemu nastaje međuprodukt **CXII**. Alkinilirani produkt **CXIII** nastaje reduktivnom eliminacijom, nakon čega slijedi intramolekularno anuliranje u odgovarajući Z-3-metilenizoindolinon **CXIV**.<sup>32</sup>



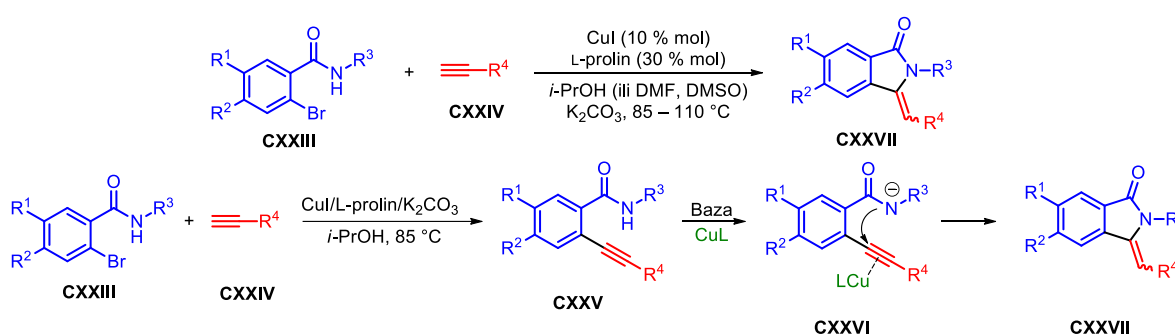
Shema 19. Dekarboksilativna C-H aktivacija i anulacija benzamida i alkinilkarboksilnih kiselina katalizirana s  $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$

## 2.2.3. Kataliza kompleksima bakra

Direktna anulacijska reakcija između arena i terminalnih alkina omogućena je katalizom jeftinim i lako dostupnim bakrovim kompleksima. Reakcijom između *N*-supstituiranog arilamida **CXV** i terminalnog alkina **CXVI** u prisutnosti kisika, bakrovog(II) bromida kao katalizatora i neokuproina kao liganda nastaju razni derivati *Z*-3-arilmetilenizoindolinona **CXVII** (shema 20). U prvom koraku dolazi do oksidativne adicije Cu(III) na *N*-supstituirane arilamide **CXV** u prisutstvu baze pri čemu nastaje metalociklički kompleks **CXVIII**. Nakon toga slijedi disproporcioniranje Cu(II) pri čemu nastaje Cu(I) i aril-Cu(III) međuprodukt **CXIX**. U trećem koraku dolazi do izmjene liganda između međuprodukta **CXIX** i terminalnog alkina **CXX** u prisutnosti baze pri čemu nastaje međuprodukt **CXXI**. Na kraju, reduktivnom eliminacijom nastaje alkinilirani produkt **CXXII** koji ciklizira dajući razne 3-metilenizoindolinone **CXVII**.<sup>33</sup>

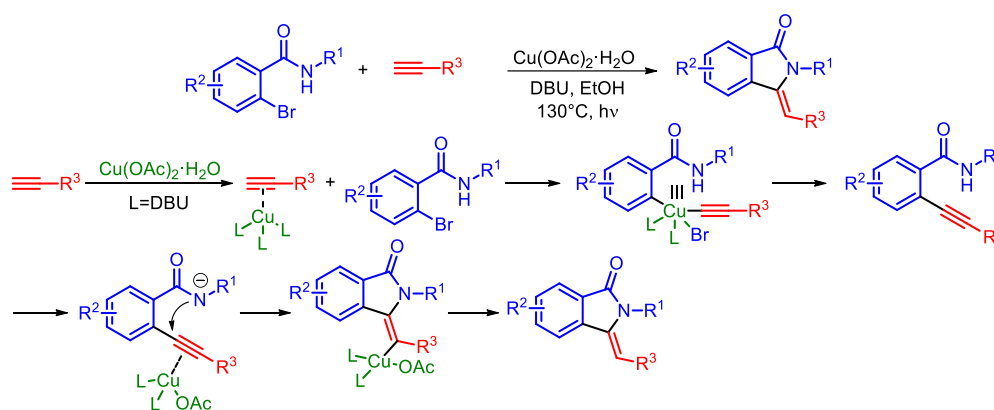
Shema 20. Anulacija 2-alkinilbenzamida katalizirana s  $\text{CuBr}_2$  u aerobnim uvjetima

Kataliza CuI/L-prolin katalizatorom omogućuje kondenzacijsku i aditivnu ciklizacijsku domino reakciju pri čemu nastaje *Z*-3-metilenizoidolinon iz 2-brombenzamida i terminalnih alkina. Reakcijski proces započinje kondenzacijom arilbromida **CXXIII** s terminalnim alkinima **CXXIV** u prisutnosti CuI/L-prolin katalizatora (shema 21). Produkti kondenzacije **CXXV** se deprotoniraju u prisutnosti baze i nastaje bakrom koordinirani međuprodukt **CXXVI**. Adicija dušikovog atoma na C=C vezu rezultira formiranjem 3-metilenizoidolinona **CXXVII**. Uporabom navedenog katalizatora, događala se isključivo 5-*egzo*-dig ciklizacija, a konkurentna 6-*endo*-dig ciklizacija nije uočena.<sup>34</sup>



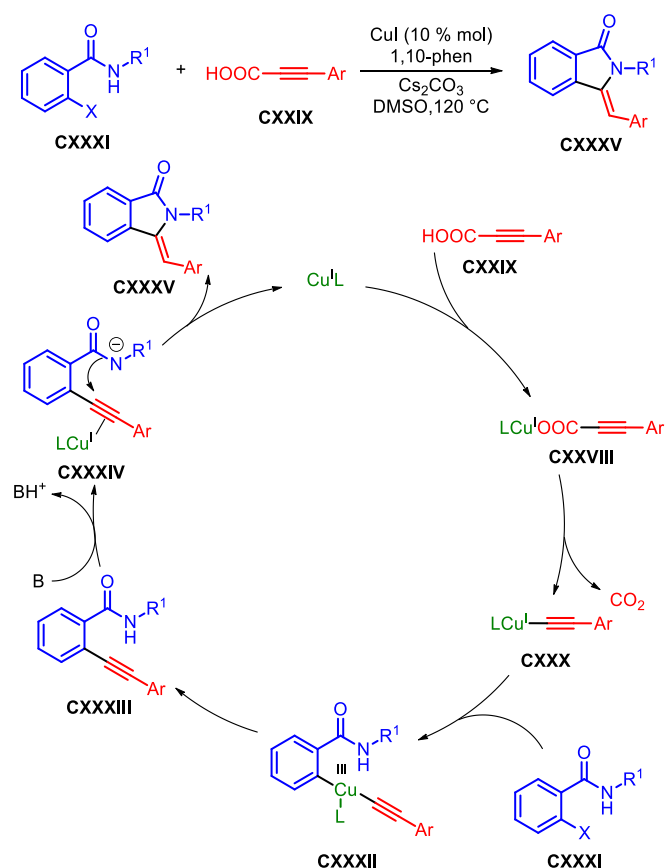
Shema 21. CuI/L-prolin kataliza u formiranju 3-metilenizoidolinona

Mikrovalno potpomognute sinteze znatno poboljšavaju iskorištenja reakcije 2-brombenzamida i terminalnih alkina uz smanjenje vremena reakcije. Prednosti takvih metoda su mogućnost uporabe jeftinih kompleksa bakra  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  kao katalizatora u prisutnosti DBU bez drugih aditiva i neosjetljivost reakcije na vodu. U prvom koraku dolazi do Sonogashirine kondenzacije, a nakon toga slijedi aktivacija trostruke veze. Intramolekularnom hidroaminacijom i protodemetalacijom nastaje 3-metilenizoindolinon Z-konfiguracije (shema 22).<sup>35</sup>



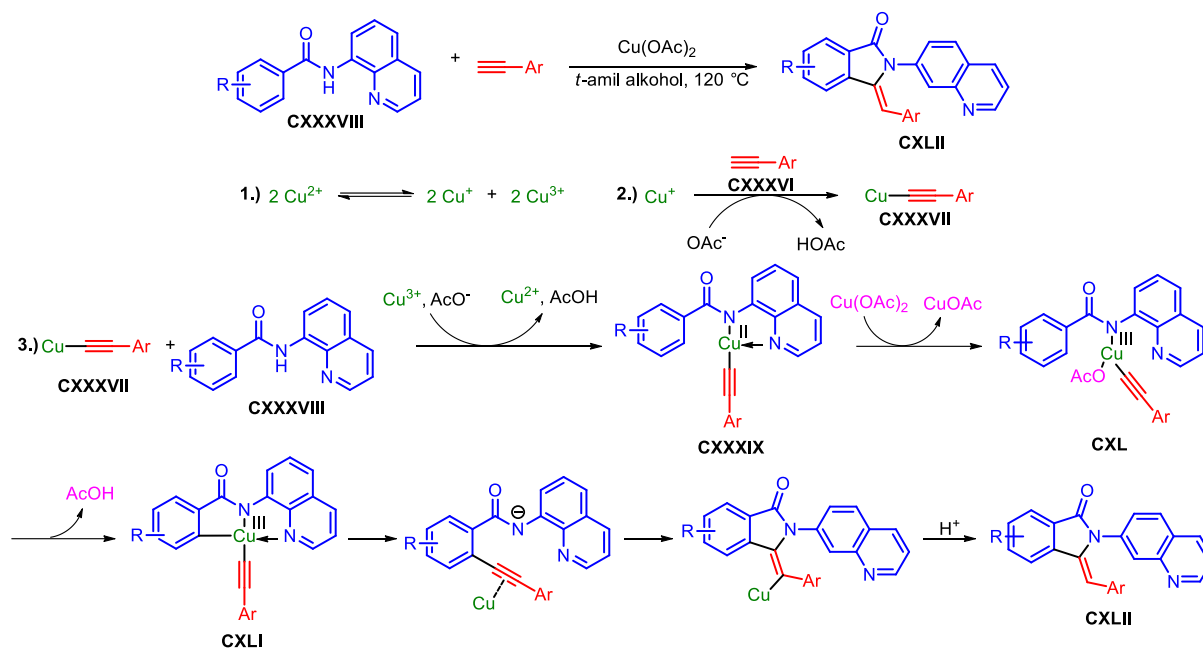
Shema 22. Mikrovalno potpomognuta priprava Z-3-metilenizoindolinona reakcijom 2-brombenzamida i terminalnih alkina katalizirana s  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

3-arilmetilenizoindolinoni također se sintetiziraju uporabom alkinilkarboksilnih kiselina. U toj reakciji dolazi do dekarboksilativne kondenzacije 2-halobenzamida s arilalkinil kiselinama nakon čega slijedi 5-*exo*-dig heteroanulacija. Konačni produkti su pretežito Z-konfiguracije. Kako bi 2-brombenzamidi mogli reagirati, potrebna je prisutnost liganda (1,10-fenantrolin), dok 2-jodbenzamidi ne zahtijevaju ligande. Alkinilkarboksilne kiseline kao alternativni izvori terminalnih alkina pružaju veću reaktivnost i lako su dostupne. Inicijalno, Cu(I) međuprodukt **CXXVIII** formira se oksidativnom adicijom bakra na arilpropionsku kiselinu **CXXIX** (shema 23). Dekarboksilativnim „*cross-couplingom*“ nastaje Cu-alkinilid **CXXX** koji je podvrgnut oksidativnoj adiciji s 2-brombenzamidom ili 2-jodbenzamidom **CXXXI** kako bi nastao Cu(III) međuprodukt **CXXXII**. Reduktivnom eliminacijom Cu(III) iz međuprodukta **CXXXII**, nastaje *o*-alkinilirani produkt **CXXXIII**. Deprotonacijom nastalog produkta **CXXXIII** formira se karbanion **CXXXIV**, a hidroaminacijom  $\text{C}\equiv\text{C}$  veze nastaje odgovarajući 3-arilmetilenizoindolinon **CXXXV** zajedno s regeneracijom Cu(I) kompleksa.<sup>36</sup>



Shema 23. Reakcija alkinilkarboksilnih kiselina i 2-halogenbenzamida katalizirana Cu(I) kompleksom

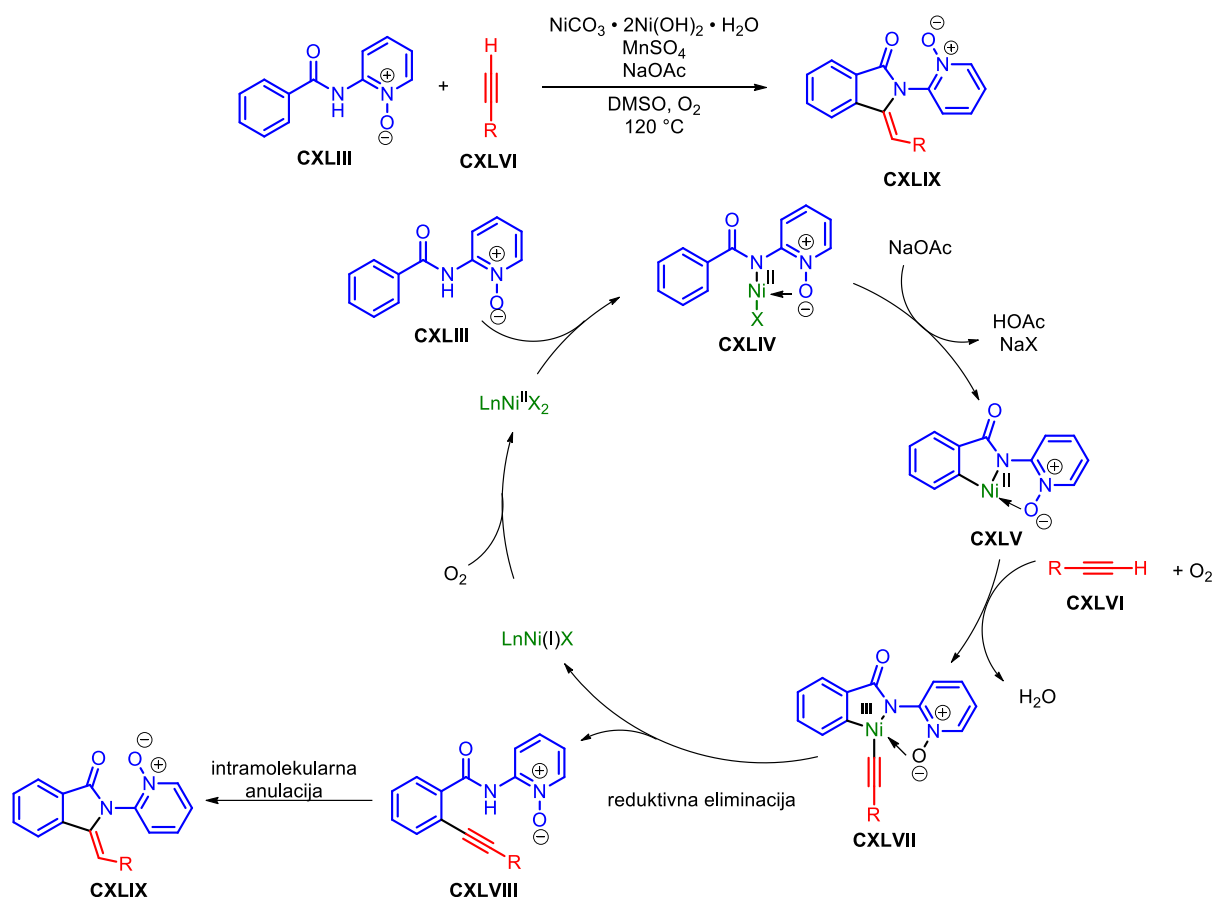
*N*-(kinolin-8-il)-supstituirani 3-metilenizoidolinoni mogu se pripraviti pomoću oksidativne C(sp<sup>2</sup>)-H / C(sp)-H *cross-coupling* reakcije i intramolekularne anulacije arena s terminalnim alkinima. Cu(OAc)<sub>2</sub> koristi se kao terminalni oksidans. Disproporcioniranjem Cu(II) (korak 1) nastaju Cu(I) i Cu(III) nakon čega dolazi do vezanja Cu(I) na terminalni alkin **CXXXVI** dajući bakrov arilacetilid **CXXXVII** (korak 2). Bidentatnom kelacijom sa spojem **CXXXVIII** generira se međuprodukt **CXXXIX**, a njegovom oksidacijom pomoću Cu(OAc)<sub>2</sub> formira se međuprodukt **CXL**. Nakon toga slijedi intramolekularna C-H aktivacija te nastajanje međuprodukta **CXLI** koji reaktivnom eliminacijom i intramolekularnom anulacijom prelazi u produkt **CXLII** (korak 3) (shema 24).<sup>7</sup>



Shema 24. Reakcija i mehanizam oksidativnog C(sp<sup>2</sup>)-H / C(sp)-H cross couplinga i intramolekularne anulacije benzamida s terminalnim alkinima

#### 2.2.4. Kataliza kompleksima nikla

Niklovi kompleksi također su prisutni u pripravama različitih 3-alkil/aril metilenizoindolinona. U reakciji kataliziranoj s  $\text{NiCO}_3 \cdot 2 \text{Ni(OH)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 2-benzamidopiridin-1-oksidi se alkiniliraju pomoću odgovarajućeg terminalnog alkina i anuliraju u prisutnosti kisika kao oksidansa pri čemu nastaje pretežito Z-produkt. Katalitički ciklus započinje koordinacijom Ni(II) s 2-benzamidopiridin-1-oksidom **CXLIII** pri čemu se formira međuprodukt **CXLIV**, a nakon toga slijedi C-H aktivacija kojom nastaje ciklički međuprodukt **CXLV** (shema 25). On se koordinira s alkil/aril acetilnom **CXLVI** procesom oksidativne adicije pri čemu nastaje međuprodukt **CXLVII**. Nakon toga slijedi reduktivna eliminacija međuprodukta **CXLVII** pri čemu se oslobađa Ni(I) vrsta i o-alkinilamid **CXLVIII** koji intramolekularnim anuliranjem daje alkil/aril metilenizoindolinon **CXLIX**. Katalitički ciklus završava oksidacijom Ni(I) i Ni(II) u prisutnosti kisika.<sup>37</sup>

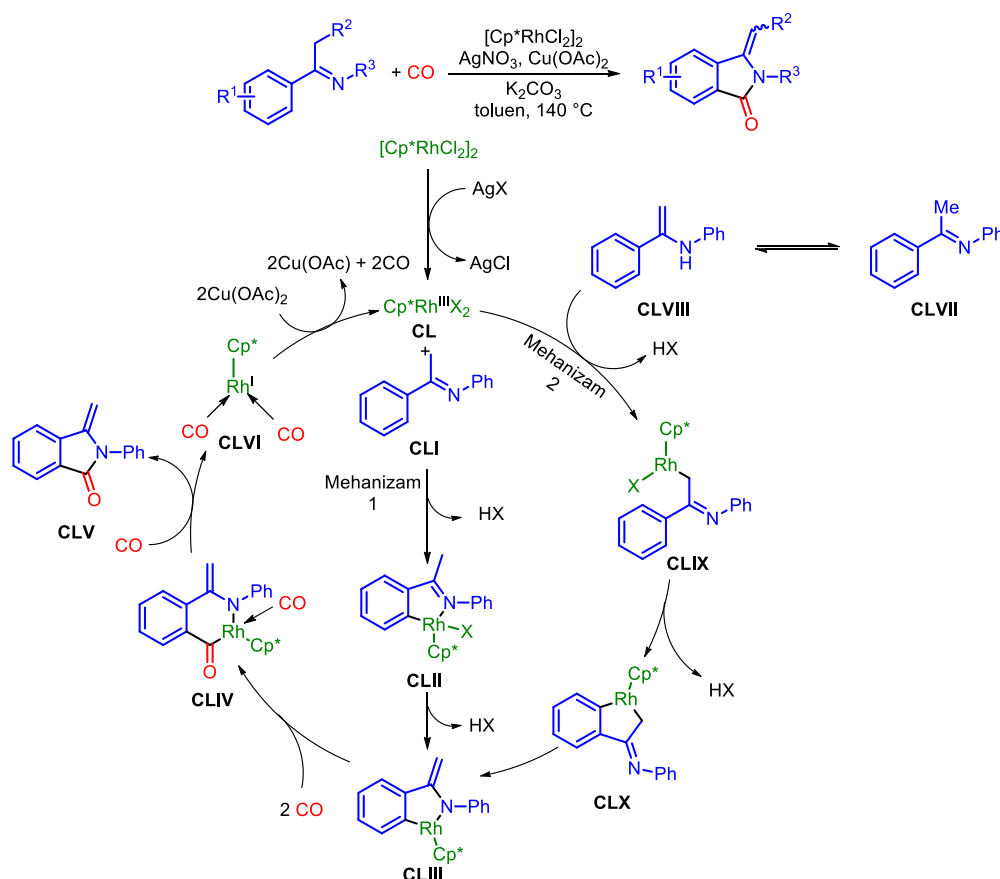


Shema 25. Priprava 3-alkil/aril-metilenizoindolinona alkiniliranjem 2-benzamidopiridin-1-oksida uz katalizu s  $\text{NiCO}_3 \cdot 2\text{Ni(OH)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

### 2.2.5. Kataliza kompleksima rodija

Razni derivati *Z*- i *E*-3-metilenizoindolinona mogu se pripraviti oksidativnom ciklokarbonilacijom ketimina katalizirana rodijevim kompleksima. Reakcija je katalizirana kompleksom  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  i dolazi do cijepanja  $\text{Csp}^3\text{-H}$  veze na  $\alpha$ -ugljikovom atomu i  $\text{Csp}^2\text{-H}$  veze ketimina. Katalitički ciklus (mehanizam 1) započinje uklanjanjem klorida u kompleksu  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  koje uzrokuje  $\text{Ag}^+$  pri čemu se generira rodijev kompleks **CL** koji se koordinira na ketimin **CLI** dajući peterociklički rodijev kompleks **CLII** (shema 26). Deprotonacijom  $\text{Csp}^3\text{-H}$  veze metilne skupine generira se međuprodukt **CLIII**. Šesteročlani ciklički rodijev kompleks **CLIV** nastaje umetanjem molekule ugljikovog monoksida u Rh-C vezu međuprodukta **CLIII**. Reduktivnom eliminacijom formira se željeni derivat 3-metilenizoindolinona **CLV** i  $\text{Cp}^*\text{Rh(I)}$  međuprodukt **CLVI** koji se oksidira pomoću  $\text{Cu(OAc)}_2$  kako bi se regenerirala katalitički aktivna vrsta  $\text{Cp}^*\text{Rh(III)X}_2$ . Alternativni mehanizam

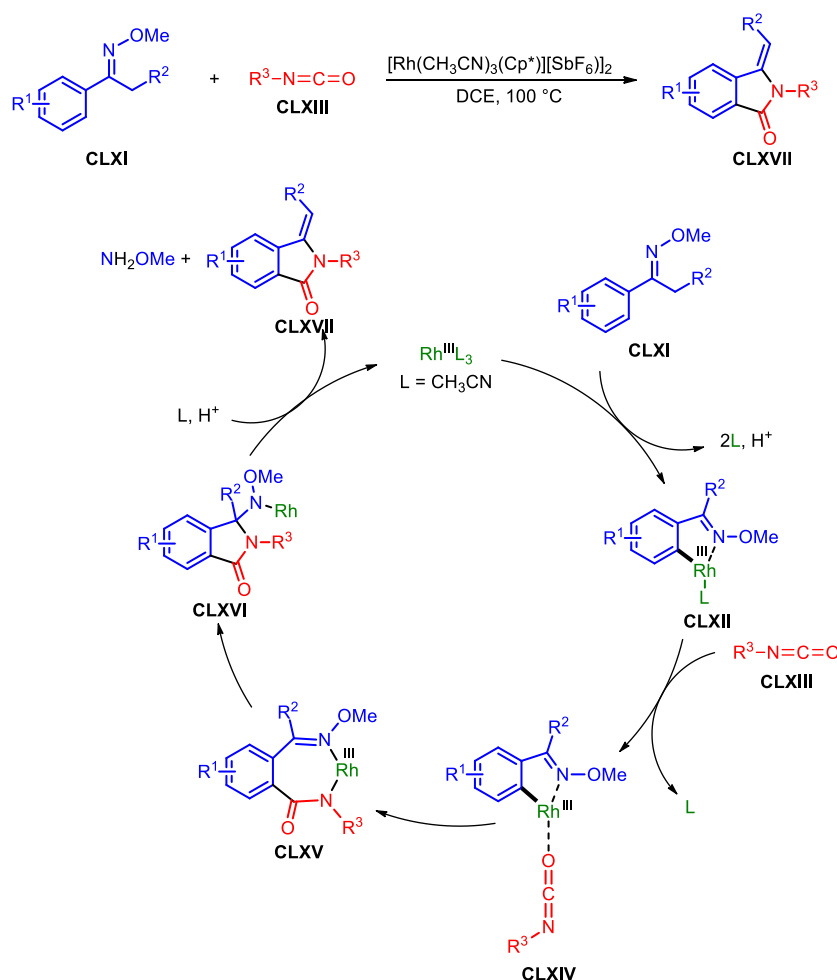
(mehanizam 2) uključuje izomerizaciju imina **CLVII** u enamin **CLVIII**. Njegovom reakcijom s  $\text{Cp}^*\text{Rh(III)X}_2$  katalizatorom formira se međuprodukt **CLIX**. Njegovom *o*-C-H aktivacijom generira se drugi međuprodukt **CLX** koji izomerizacijom prelazi u spoj **CLIII**.<sup>38</sup>



Shema 26. Rodijem katalizirana oksidativna ciklokarbonilacija ketimina

Anulacijom arilketon-*O*-metiloksima s izocijanatima omogućena je priprava različitih derivata 3-metilenizindolinona u katalizi rodijevim kompleksom  $[\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{Cp}^*)][\text{SbF}_6]_2$  pri čemu pretežito nastaju *E*-stereoizomeri. Na početku reakcije dolazi do koordinacije dušikovog atoma oksima spoja **CLXI** na rodijev kompleks nakon čega slijedi aktivacija *o*-C-H veze pri čemu nastaje peteročlani ciklički rodijev kompleks **CLXII** (shema 27). Izmjenom liganada s izocijanatom **CLXIII** nastaje koordinacijski kompleks **CLXIV**. Selektivnim umetanjem izocijanata u Rh-C vezu međuprodukta **CLXIV**, formira se novi sedmeročlani ciklički kompleks **CLXV** koji prolazi kroz intramolekularno umetanje oksima u N-Rh vezu dajući međuprodukt **CLXVI**. Njegovim protoniranjem i eliminacijom molekule metoksiamina nastaje derivat 3-metilenizindolinona **CLXVII**.<sup>39</sup>





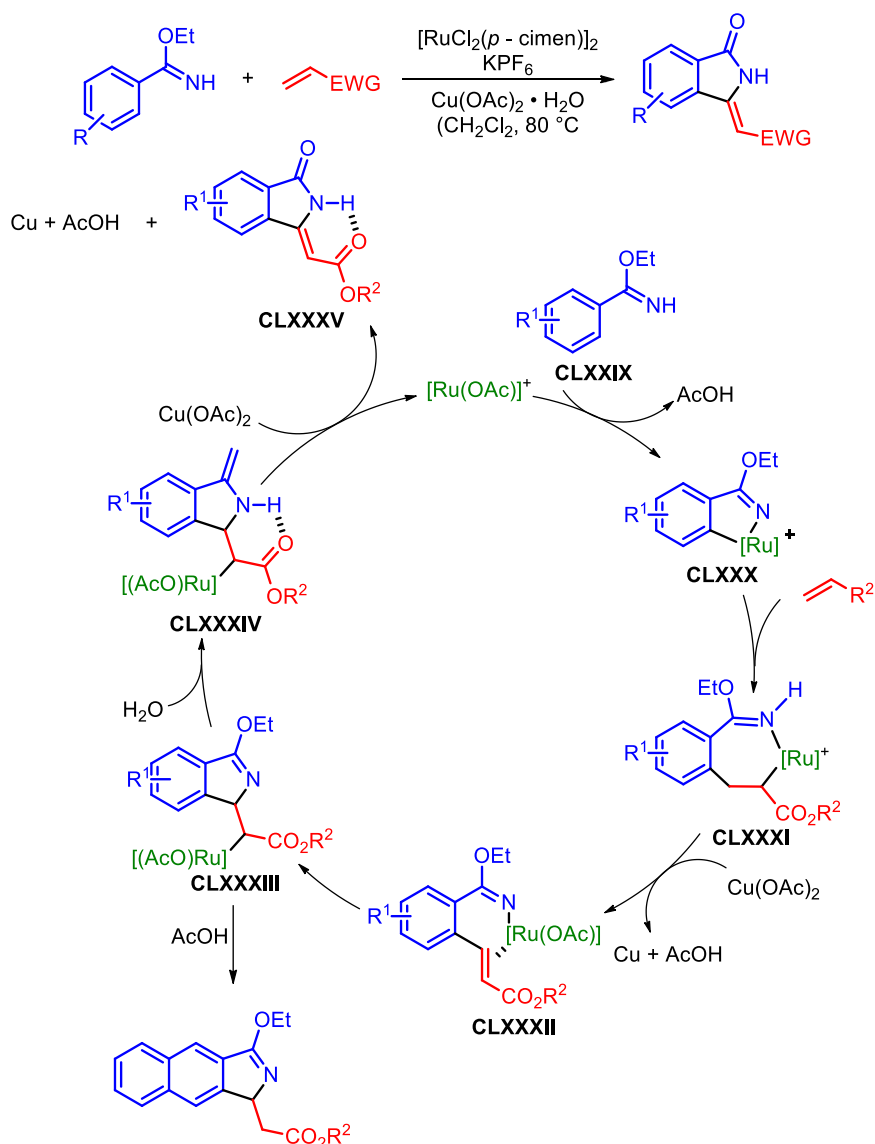
Shema 27. Anulacija arilketon-*O*-metiloksima s izocijanatima katalizirana rodijevim kompleksom  $[\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{Cp}^*)][\text{SbF}_6]_2$

### 2.2.6. Kataliza kompleksima rutenija

Upotreba kompleksa rutenija omogućuje stereoselektivnu pripremu raznih derivata *Z*-3-metilenizoindolinona. Aromatski nitrili se cikliziraju s aktiviranim alkenima u prisutnosti rutenijevog katalizatora  $[(\text{RuCl}_2(p\text{-cimen}))_2]$ ,  $\text{AgSbF}_6$  i  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . *Z*-stereoselektivnost je posljedica intramolekularne vodikove veze između *N-H* i karbonilne skupine. Katalitička reakcija je izrazito regioselektivna pri čemu do *o*-aktivacije *C-H* veze aromata dolazi na manje sterički ometanom položaju. U reakciji se odvijaju tri katalitička ciklusa. U prvome,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , kao Lewisova kiselina, koordinira se na benzonitril **CLXVIII** te nastaje međuprodukt **CLXIX**. Lewisova kiselina smanjuje elektronsku gustoću nitrilne skupine nakon čega dolazi do hidratacije i formiranja benzamida **CLXX** uz regeneraciju aktivnog  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ . U drugom

katalitičkom ciklusu,  $\text{AgSbF}_6$  uklanja kloridni ligand s  $[[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2]$  kompleksa nakon čega dolazi do izmjene liganda s  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  dajući kationsku rutenijevu vrstu **CLXXI**. Koordinacijom amidne skupine međuprodukta **CLXX** s rutenijevim kationom **CLXXI**, uz *o*-metalaciju, dolazi do formiranja peteročlanog cikličkog rutenijevog kompleksa **CLXXII**, pri čemu se oslobađa  $\text{AcOH}$ . Koordinativnim umetanjem alkena **CLXXIII** u Ru-C vezu kompleksa **CLXXII** formira se međuprodukt **CLXXIV**.  $\beta$ -hidridnom eliminacijom međuprodukta **CLXXIV** u prisutnosti  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , generira se alkenilirani produkt **CLXXV**, a pritom dolazi do regeneracije aktivne rutenijeve vrste **CLXXI**. Treći katalitički ciklus uključuje amidnu skupinu alkeniliranog produkta **CLXXV** koji se koordinira s rutenijevom vrstom **CLXXI** nakon čega slijedi intramolekularna koordinacija dvostruke veze pri čemu nastaje međuprodukt **CLXXVI** i  $\text{AcOH}$ . Intramolekularnim koordinativnim umetanjem N-Ru veze međuprodukta **CLXXVI** u alkenisku vrstu preko aza-Michaelove adicije, formira se međuprodukt **CLXXVII**. Na kraju dolazi do  $\beta$ -hidrid eliminacije međuprodukta **CLXXVII** u prisutnosti  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , konačno formirajući željeni produkt **CLXXVIII** uz regeneraciju rutenijevog kompleksa (shema 28).<sup>40</sup>



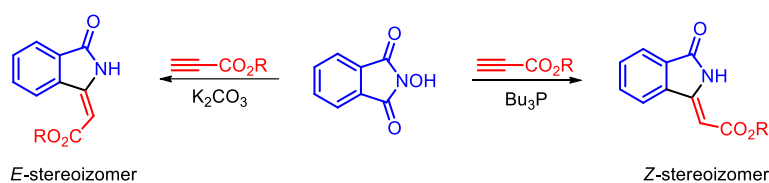


Shema 29. Oksidativno alkeniliranje i anulacija benzimidata i alkena katalizirana kompleksom  $[(\text{RuCl}_2(p\text{-cimen}))_2]$

Navedeni primjeri povoljni su za priprevu 3-metileneizoindolinona, ali glavni nedostaci većine metoda su povećani broj koraka, uporaba skupih reagensa, komplicirane eksperimentalne tehnike i problemi regioselektivnosti u ciklizacijskim reakcijama gdje kompeticija između 5-egzo-dig i 6-endo-dig ciklizacije dovodi do dva strukturno različita spoja.

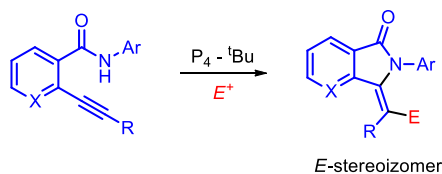
### 2.3. Organokatalitička priprava 3-metilenizoindolinona

Iako sinteza 3-metilenizoindolinona bez dodatka metalnih katalizatora nije detaljno obrađena u literaturi, u zadnjih par desetljeća opisano je nekoliko metoda njihove priprave. Zhou i Lu opisali su reakciju između alkina i *N*-hidroksiftalimida gdje stereokemijski ishod ovisi o uvjetima reakcije. U reakciji s kalijevim karbonatom, preferencijalno je nastajao *E*-izomer, a u reakciji s tributilfosfinom *Z*-izomer (shema 30).<sup>51</sup>



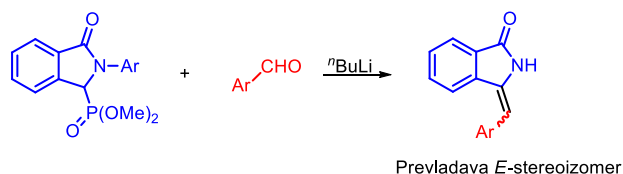
Shema 30. Reakcije alkina i *N*-hidroksiftalimida

Mehta i suradnici razvili su metodu priprave *E*-enamida intramolekularnom ciklizacijom 2-alkin benzamida kataliziranu pomoću  $\text{P}_4\text{-}^t\text{Bu}$  (shema 31).<sup>52</sup>



Shema 31. Priprava *E*-enamida intramolekularnom ciklizacijom

Hornerovom reakcijom između  $\alpha$ -aminofosfata i arilaldehida preferencijalno nastaje *E*-stereoizomer enamida (shema 32).<sup>45</sup>

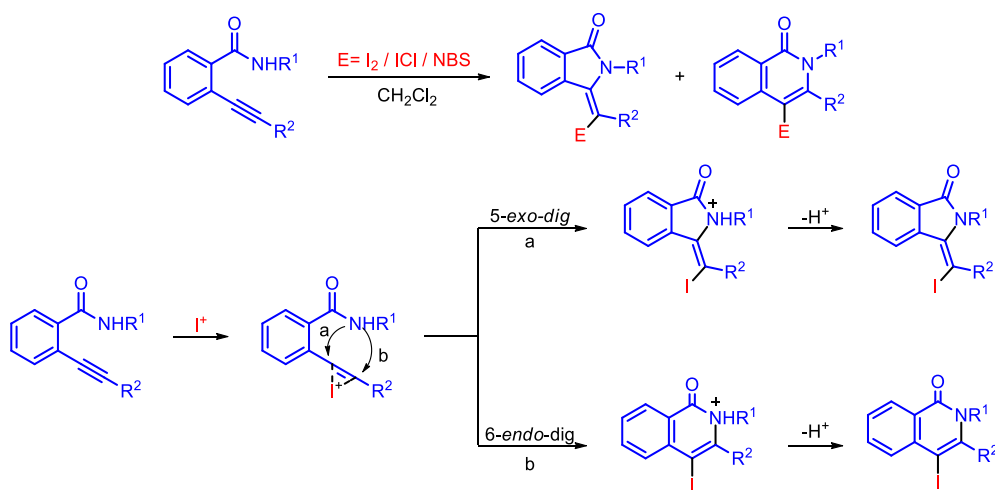


Shema 32. Hornerova reakcija  $\alpha$ -aminofosfata i arilaldehida

Pojedini izoindolinon alkaloidi posjeduju svojstva ublažavanja bolova isključivo u *Z*- ili *E*-konfiguraciji stilbenoidne jedinice. Stoga je stereoselektivna priprava takvih spojeva izrazito

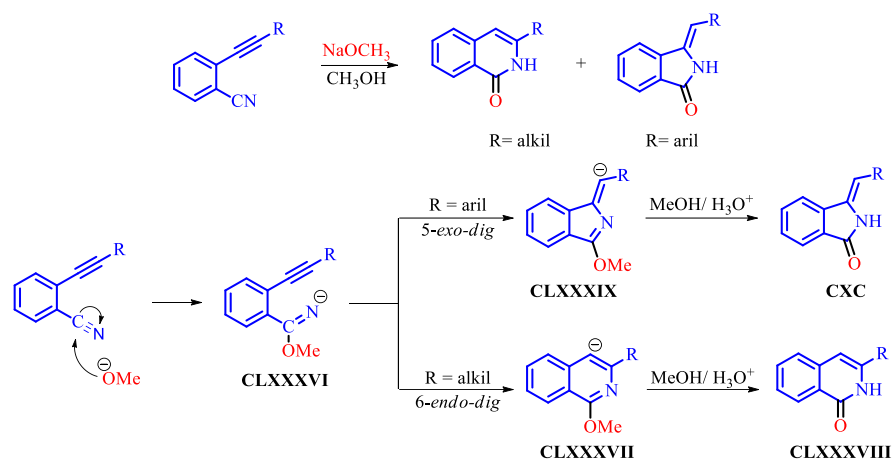
poželjna jer bi omogućila pristup međuproduktima u raznim sintezama koje vode biološki aktivnim supstancama.

U blagim reakcijskim uvjetima, supstituirani izoindolinoni mogu se pripraviti elektrofilnom ciklizacijom *o*-alkinilbenzamida s određenim elektrofilom. Pritom kao nusprodukti mogu nastati i različiti izokinolinoni ovisno o reakcijskim uvjetima, supstituentima, odabiru elektrofila i vremenu reakcije. U reakciji dolazi do nukleofilnog napada dušikovog atoma amidne skupine na C≡C vezu aktiviranu koordinacijom I<sup>+</sup> nakon čega slijedi deprotonacija i nastajanje ciklizacijskih produkata. Ovako dobiveni produkti mogu se iskoristiti u Sonogashirinoj reakciji za daljnje modifikacije (shema 33).<sup>4</sup>



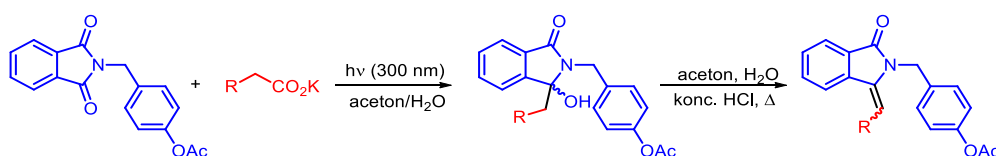
Shema 33. Reakcija i mehanizam nastajanja izoindolinonske i izokinolinonske strukture elektrofilnom ciklizacijom

Izoindolinonske derivate moguće je prirediti reakcijom odgovarajućih ariletinilbenzonitrila i natrijevog metoksida. Ukoliko se kao reaktanti koriste alkiletinilbenzonitrili, tada dolazi do formiranja šesteročlanog cikličkog izokinolinskog produkta koji je također često prisutan u raznim alkaloidima. Razlog tome je što se adicijom metoksida na nitrilnu skupinu generira iminijev anion **CLXXXVI** koji 6-*endo*-dig ciklizacijom daje aromatski izokinolinski međuprodukt **CLXXXVII** (shema 34). Njegovim protoniranjem i hidrolizom nastaje odgovarajući izokinolin **CLXXXVIII**. S druge strane, iminijev anion **CLXXXVI** u 5-*egzo*-dig ciklizaciji daje izoindolinonski međuprodukt **CLXXXIX**. U tom slučaju,  $\alpha$ -anion je stabiliziran arilnom (R) skupinom. Protoniranjem i hidrolizom, u ovom slučaju, formira se izoindolinonska struktura **CXC**.<sup>42</sup>



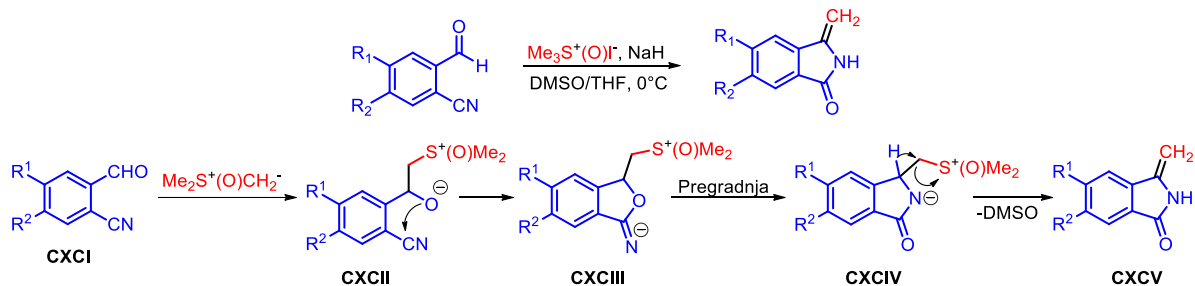
Shema 34. Priprava izoindolinonskih i izokinolinonskih struktura iz *o*-alkinilbenzocarbonitrila

3-metilenizoindolinoni mogu se sintetizirati i pomoću fotodekarboksilativne adicije karboksilata na *N*-supstituirane ftalimide u dva koraka. Fotoreakcije se provode ozračivanjem s UV svjetlom pri valnoj duljini od 300 nm, a kao alkilirajući reagens koristi se odgovarajući kalijev karboksilat. U kiselinom kataliziranoj dehidraciji i deprotekciji nastalih 3-hidroksiizoindolinona, formiraju se određeni 3-alkil ili 3-aril metilenizoindolinoni pretežito *E*-konfiguracije (shema 35).<sup>43</sup>



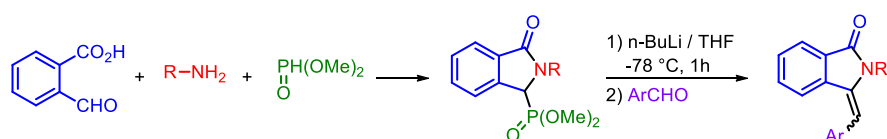
Shema 35. Fotodekarboksilativna adicija karboksilata na *N*-supstituirane ftalimide i dehidracija nastalih alkohola

Za pripravu 3-alkil- ili 3-arilmetilidenizoindol-1-ona koristi se 2-formilbenzocarbonitril u reakciji s dimetilokso-sulfonijevim metilidom. Vezanjem metilida na karbonilnu skupinu derivata 2-formilbenzocarbonitrila **CXCI**, nastaje adukt **CXCII**. Intramolekularna ciklizacija adukta **CXCII** rezultira stvaranjem imino anion međuprodukta **CXCIII**. Naknadnom pregradnjom formira se laktamski međuprodukt **CXCIV** koji eliminacijom dimetil-sulfoksida tvori konačni produkt **CXCV** (shema 36).<sup>44</sup>



Shema 36. Reakcija i mehanizam formiranja 3-alkil- ili 3-arilmetilidenizoindol-1-ona iz 2-formilbenzonitrila i dimetilokso-sulfonijevog metilida

Priprava 3-(arilmetilen)-izoindolinona provodi se pripravom dimetilizoindolinon-3-il fosfonata preko „one-pot“ trikomponentne reakcije 2-formilbenzojeve kiseline, određenog amina i dimetil-fosfita potpomognuta mikrovalnim zračenjem. Dobiveni fosfonat Hornerovom reakcijom s arilaldehidom prelazi u željeni 3-(arilmetilen)-izoindolinon pri čemu prevladava produkt *E*-konfiguracije (shema 37).<sup>45</sup>

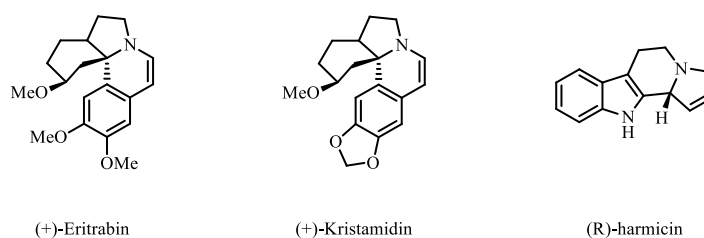


Shema 37. „One pot“ trikomponentna reakcija dobivanja izoindolinon-3-fosfonata i naredna Heckova reakcija kojom nastaju 3-(arilmetilen)-izoindolinoni



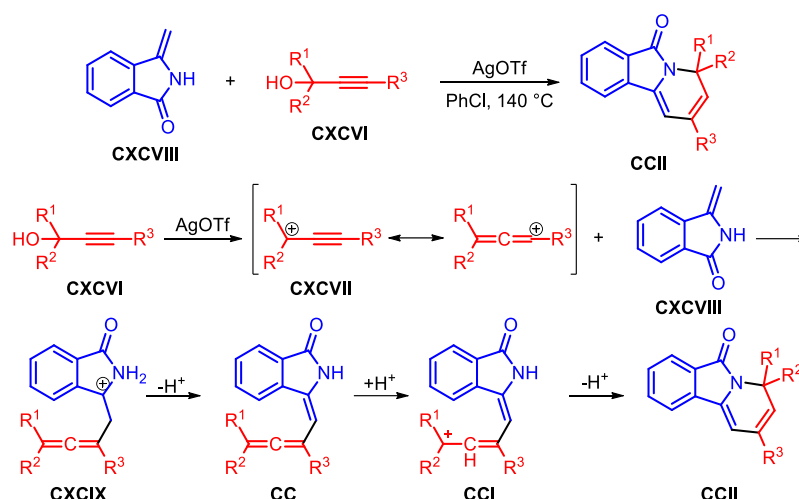
## 2.4. Transformacije 3-metilenizoindolinona

Prisutnost egzocikličke dvostruke veze čini 3-metilenizoindolinone korisnim supstratima u daljnjoj funkcionalizaciji. U prisutnosti katalitičke količine srebrove soli AgOTf, [3 + 3] cikloadicijska reakcija propargilnih alkohola s 3-metilenizoindolinonima omogućuje pripremu raznih 1,5-dihidroindolizin-3(2*H*)-ona prisutnih u mnogim biološki aktivnim spojevima kao što su (+)-eritrabin, (+)-kristamidin i (R)-harmicin (slika 4).



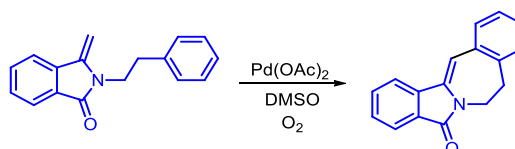
Slika 4. Strukturne formule molekula biološki aktivnih 1,5-dihidroindolizin-3(2*H*)-oni

Reakcija započinje Mayer-Schusterovom pregradnjom kojom iz derivata propargilnog alkohola **CXCVI** nastaje međuprodukt **CXCVII** u prisutnosti Lewisove kiseline kao katalizatora. Intramolekularnim nukleofilnim napadom 3-metilenizoindolinona **CXCVIII** na alenilni međuprodukt **CXCVII**, formira se međuprodukt **CXCIX** koji otpuštanjem protona tvori međuprodukt **CC**. Njegovim protoniranjem nastaje međuprodukt **CCI** u kojem dolazi do intramolekularnog nukleofilnog napada N-*H* skupine na alenilni dio molekule pri čemu se fomira željeni produkt **CCII** (shema 38).<sup>46</sup>



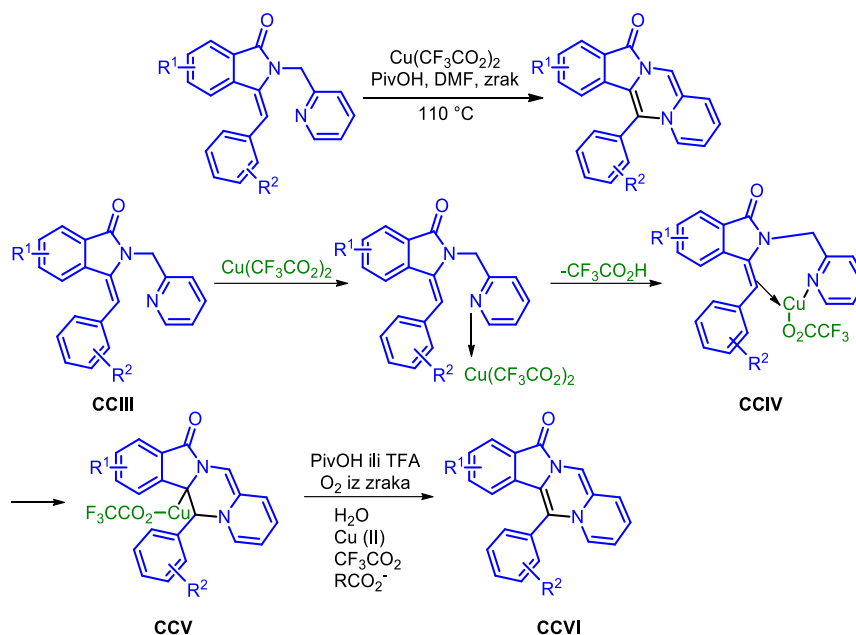
Shema 38. Reakcija i mehanizam nastajanja 1,5-dihidroindolizin-3(2H)-ona iz 3-metilenizoidolinona i propargilnih alkohola katalizirana s AgOTf

Intramolekularnom arilacijom tercijarnih enamida oksidativnim dehidrogenacijskim „*cross-coupling*“ procesom omogućeno je nastajanje izoindolobenzazepin-spojenih heterocikličkih struktura uz katalizu pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (shema 39).<sup>47</sup>



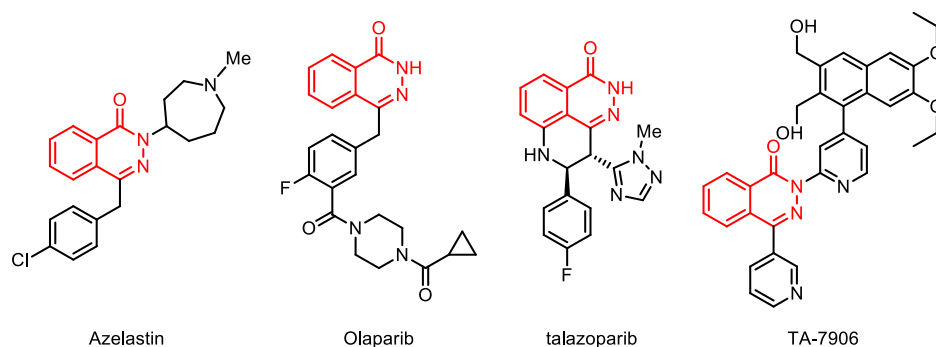
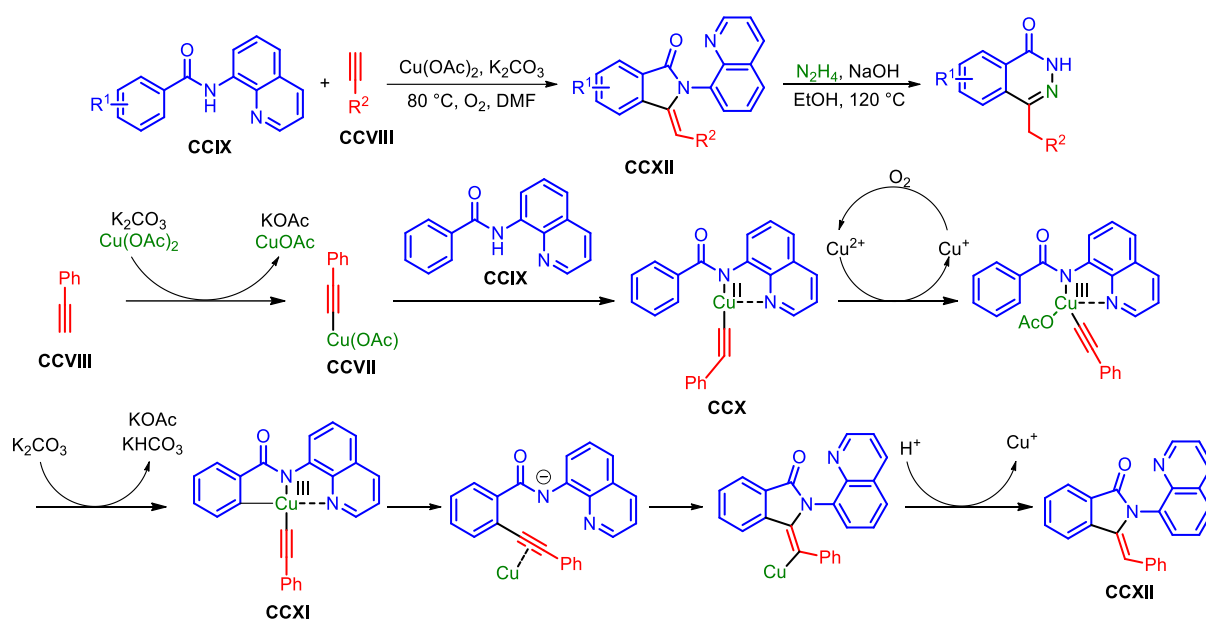
Shema 39. Intramolekularna arilacija katalizirana s Pd(OAc)<sub>2</sub>

Intramolekularnom oksidativnom C-H aminacijom također se mogu sintetizirati razni N-heterocikli u reakciji kataliziranoj s Cu(O<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. U prvom koraku dolazi do koordinacije piridinskog prstena spoja **CCIII** s Cu(O<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> i izomerizacije piridinskog prstena, nakon čega slijedi kompleksiranje s Cu(II) uz otpuštanje TFA pri čemu nastaje međuprodukt **CCIV**. Daljnjom intramolekularnom adicijom na ugljik – ugljik dvostruku vezu u međuproduktu **CCIV**, formira se međuprodukt **CCV**, a njegovom oksidacijom u prisutnosti kiseline nastaje N-heterociklički produkt **CCVI** (shema 40).<sup>48</sup>

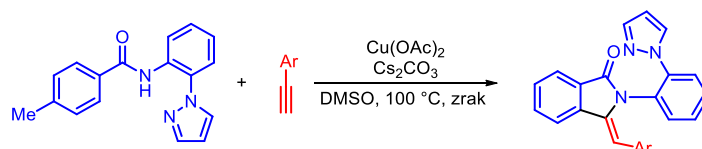


Shema 40. Reakcijski mehanizam intramolekularne oksidativne C-H aminacije 3-metilenizoidolinona u svrhu nastajanja raznih N-heterocikla

3-metilenizoidolinoni su vrlo korisni međuprodukti koji hidrazinolizom prelaze u ftalazin-1(2*H*)-one, važne strukturne motive prisutne u azelastinu, olaparibu, talazoparibu i TA-7906 (slika 5). Ti spojevi se koriste za tretiranje raznih oblika rinhitisa i kao inhibitori raznih fosfodiesteraza. Odgovarajući 3-metilenizoidolinoni u preferencijalno *Z*-konfiguraciji formiraju se reakcijom *N*-(kinolin-8-il)-benzamida s terminalnim alkinima pomoću kaskadne C-*H*(sp<sup>2</sup>)/C-*H*(sp) kondenzacije i intramolekularne anulacije u blagim uvjetima uz katalizu s bakrovim (II) acetatom. Mehanizam ove reakcije uključuje generiranje etinil-bakrovog međuprodukta **CCVII** iz etinilbenzena **CCVIII** (shema 41). Nakon toga slijedi bidentatna kelacija s *N*-(kinolin-8-il)-benzamidom **CCIX** pri čemu nastaje organobakrov(II) kompleks **CCX**. Daljnjom C-*H* aktivacijom nastaje kelatni organobakrov (III) međuprodukt **CCXI**. Reduktivnom eliminacijom i intramolekularnom anulacijom nastaje konačni produkt **CCXII**.<sup>49</sup>

Slika 5. Strukturne formule molekula biološki aktivnih ftalazin-1(2*H*)-onaShema 41. Priprava i mehanizam reakcije *N*-(kinolin-8-il)-benzamida i terminalnih alkina katalizirana s  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 

Na vrlo sličan način, alkiniliranje i anuliranje anilida katalizirano s  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , u reakciji terminalnih alkina i 2-aminofenil-1*H*-pirazola kao usmjeravajuće skupine, mogu se sintetizirati arilmetilenizoidolinoni koji hidrazinolizom na isti način daju ftalazin-1(2*H*)-one (shema 42).<sup>50</sup>

Shema 42. Formiranje arilmetilenizoidolinona reakcijom terminalnog alkina i 2-aminofenil-1*H*-pirazola kataliziranu s  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali i metode

Ukoliko nije drugačije naznačeno, otapala korištena u reakcijama bila su analitičke ili HPLC čistoće, bez dodatnog pročišćavanja. Kod smjesa otapala, izraženi omjeri su volumen:volumen. Ukoliko nije drugačije naznačeno, sve korištene vodene otopine bile su zasićene. Reagensi su korišteni izravno kako su isporučeni od glavnih dobavljača kemikalija. Spojevi **1d** i **1l** prethodno su bili pripremljeni u laboratoriju i korišteni su u takvom obliku.

Kolonska kromatografija provodila se korištenjem silikagela (Merck, 40-69  $\mu\text{m}$  veličine čestica). Analitička tankoslojna kromatografija provodila se na Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub> 0,25 mm presvučenim aluminijskim pločicama. Vizualizacija je ostvarena pod ultraljubičastim zračenjem (254 nm) i zagrijavanjem s otopinom amonijevog molibdata ili kiselog *p*-anisaldehida. Otopina amonijevog molibdata za vizualizaciju pripravljena je otapanjem amonijevog molibdata (5 g) i cerijevog sulfata (0,2 g) u 5 % sumpornoj kiselini (100 mL), dok je otopina *p*-anisaldehida pripremljena miješanjem 270 mL apsolutnog etanola, 10 mL koncentrirane sumporne kiseline, 3,0 mL ledene octene kiseline i 7,4 mL *p*-anisaldehida.

NMR spektri snimljeni su s Bruker Avance 600 MHz i 300 MHz spektrometrima, snimajući pri 150,92 ili 75,47 MHz za <sup>13</sup>C i 600,13 ili 300,13 MHz za <sup>1</sup>H jezgru. Kemijski pomaci su izraženi u ppm vrijednostima s obzirom na rezidualni pik nedeuteriranog otapala. <sup>1</sup>H spektri asignirani su na sljedeći način: <sup>1</sup>H NMR (frekvencija spektrometra, otapalo):  $\delta$  kemijski pomak/ppm (multiplicitet, *J* - konstante sprege, broj protona, vrsta protona). <sup>13</sup>C spektri su prikazani na sljedeći način: <sup>13</sup>C NMR (frekvencija spektrometra, otapalo):  $\delta$  kemijski pomak/ppm. Skraćene oznake za multiplicitet su: br – široki pik; s – singlet; d – dublet; t – triplet; q – kvartet; m – multiplet, dd – dublet dubleta; dt – dublet tripleta; td – triplet dubleta. Multipleti spojeva zabilježeni su u smjeru smanjenja veličine konstante sprege. Asignacija spektra potpomognuta je rezultatima NOESY eksperimenata. Spektri su snimljeni pri 298 K.

Infracrveni spektri snimljeni su na Bruker Tensor 27 FTIR spektrometru opremljen s nastavkom za prigušavanje totalne refleksije s internom kalibracijom. Apsorpcijski maksimumi ( $\nu_{\text{max}}$ ) izraženi su kao recipročne vrijednosti valnih duljina ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Spektrometrija masa visoke rezolucije (HRMS) provedena je na 4800 Plus MALDI TOF/TOF analizatoru.

Temperature tališta (m.p.) određene su elektrotermalnim 9100 uređajem u otvorenim kapilarama.

Početni *N*-supstituirani ftalimidi korišteni u pripravi 3-alkil-3-hidroksiizoindolinona pripremljeni su u laboratoriju iz ftalanhidrida i pripadajućih anilina.

## 3.2. Priprava 3-alkil-3-hidroksiizoindolinona

### 3.2.1. Priprava 3-etil-3-hidroksiizoindolinona (**1a**)

Pod atmosferom argona u otopinu izoindolin-1,3-diona (0,147 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,27$ ) dobiveno je 0,157 g (89 %) produkta **1a** (slika 6) u obliku bezbojne krutine.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,72 (s, 1H, NH), 7,62-7,56 (m, 2H, Ar), 7,52-7,44 (m, 2H, Ar), 6,14 (s, 1H, OH), 1,96-1,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,67 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)



Slika 6. Strukturna formula molekule spoja **1a**

### 3.2.2. Priprava 3-benzil-3-hidroksiizoindolinona (**1b**)

Pod atmosferom argona u otopinu izoindolin-1,3-diona (1,000 g, 6,80 mmol) u diklormetanu (25,0 mL) dodan je benzilmagnezijev bromid (2,44 mL, 18,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24

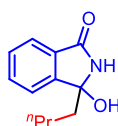
sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,42$ ) dobiveno je 3,960 g (92 %) produkta **1b** (slika 7) u obliku bezbojne krutine.



Slika 7. Strukturna formula molekule spoja **1b**

### 3.2.3. Priprava 3-butil-3-hidroksiizoindolinona (**1c**)

Pod atmosferom argona u otopinu izoindolin-1,3-diona (0,294 g, 2,00 mmol) u diklormetanu (15,0 mL) dodan je n-butillitij (1,0 mL, 2,40 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 2:1,  $R_f = 0,51$ ) dobiveno je 0,205 g (50 %) produkta **1c** (slika 8) u obliku žute krutine.

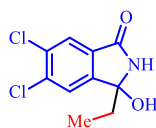


Slika 8. Strukturna formula molekule spoja **1c**

### 3.2.4. Priprava 5,6-diklor-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (**1e**)

Pod atmosferom argona u otopinu 5,6-dikloroizoindolin-1,3-diona (0,216 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim

je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,23$ ) dobiveno je 0,218 g (89 %) produkta **1e** (slika 9) u obliku smeđe krutine. **m.p.** = 269,6 °C - 270,8 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,02 (s, 1H, NH), 7,85 (s, 1H, Ar), 7,78 (s, 1H, Ar), 6,35 (s, 1H, OH), 2,00-1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,68 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  165,6, 149,2, 134,9, 132,4, 132,0, 124,7, 124,3, 87,5, 31,1, 8,0; **IR**  $\nu_{\max}$  (neat) 3242, 2360, 1704, 1346, 991, 602 cm<sup>-1</sup>; **MS-ESI:**  $m/z$  [M-OH]<sup>+</sup> 228,5.

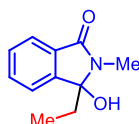


Slika 9. Strukturna formula molekule spoja **1e**

### 3.2.5. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-metilizoindolinona (**1f**)

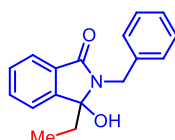
Pod atmosferom argona u otopinu 2-metilizoindolin-1,3-diona (0,161 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,13$ ) dobiveno je 0,166 g (87 %) produkta **1f** (slika 10) u obliku bezbojne krutine. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,64-7,59 (m, 2H, Ar), 7,56-7,47 (m, 2H, Ar), 6,27 (s, 1H, OH), 2,82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,11-1,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,35 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 165,9, 147,1, 131,9, 131,8, 129,0, 122,04, 122,01, 90,3, 28,4, 22,8, 7,6.



Slika 10. Strukturna formula molekule spoja **1f**

### 3.2.6. Priprava 2-benzil-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (**1g**)

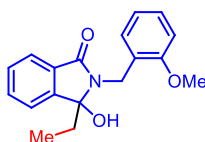
Pod atmosferom argona u otopinu 2-benzilizoindolin-1,3-diona (0,237 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,24$ ) dobiveno je 0,204 g (76 %) produkta **1g** (slika 11) u obliku bezbojne krutine.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,69-7,43 (m, 6H, Ar), 7,38-7,2 (m, 3H, Ar), 6,48 (s, 1H, OH), 4,63 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4,44 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,03-1,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,15 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166,8, 147,3, 138,8, 132,2, 131,4, 129,1, 128,12, 128,07, 126,8, 122,3, 122,1, 91,4, 29,4, 7,5.

Slika 11. Strukturna formula molekule spoja **1g**

### 3.2.7. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metoksibenzil)izoindolinona (**1h**)

Pod atmosferom argona u otopinu 2-(2-metoksibenzil)izoindolin-1,3-diona (0,267 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su

zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,66$ ) dobiveno je 0,283 g (95 %) produkta **1h** (slika 12) u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 156,1 °C - 157,9 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,68 (td,  $J = 7,2, 0,6$  Hz, 1H, Ar), 7,65 (td,  $J = 7,8, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,59 (td,  $J = 7,2, 0,6$  Hz, 1H, Ar), 7,53 (td,  $J = 7,2, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,27 (dd,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H, Ar), 7,21 (td,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H, Ar), 6,99 (dd,  $J = 8,4, 0,6$  Hz, 1H, Ar), 6,85 (td,  $J = 7,8, 0,6$  Hz, 1H, Ar), 6,41 (s, 1H, OH), 4,63 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4,41 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,01 – 1,96 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,93 – 1,88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  167,0, 156,2, 147,5, 132,1, 131,4, 129,1, 128,4, 127,8, 126,0, 122,3, 122,2, 120,0, 110,3, 91,2, 55,3, 35,7, 29,2, 7,7; **IR**  $\nu_{max}$  (neat) 3252, 3001, 2929, 1669, 1530, 1435, 1245, 1178, 1025, 869, 744 cm<sup>-1</sup>; **MS-ESI**: m/z [M-H]<sup>-</sup> 298,4.

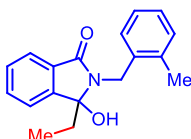


Slika 12. Strukturna formula molekule spoja **1h**

### 3.2.8. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metilbenzil)izoindolinona (**1i**)

Pod atmosferom argona u otopinu 2-(2-metilbenzil)izoindolin-1,3-diona (0,251 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,43$ ) dobiveno je 0,240 g (85 %) produkta **1i** (slika 13) u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 147,5 °C - 149,0 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,69 (td,  $J = 7,8, 0,6$  Hz, 1H, Ar), 7,65 (td,  $J = 7,8, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,59 (td,  $J = 7,2, 0,6$  Hz, 1H, Ar), 7,54 (td,  $J = 7,8, 0,6$  Hz, 1H, Ar), 7,27 (dd,  $J = 7,2, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,15 (dd,  $J = 7,2,$

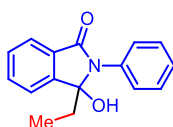
1,2 Hz, 1H, Ar), 7,13 (td,  $J = 7,2, 1,8$  Hz, 1H, Ar), 7,10 (td,  $J = 7,2, 1,8$  Hz, 1H, Ar), 6,47 (s, 1H, OH), 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,02 – 1,96 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,87-1,83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,28 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  166,8, 147,4, 136,2, 135,1, 132,2, 131,3, 129,8, 129,1, 127,9, 126,6, 125,5, 122,3, 122,2, 91,4, 29,5, 19,0, 7,7; IR  $\nu_{\max}$  (neat) 3313, 3005, 2978, 1667, 1505, 1409, 1170, 1038, 744, 707 cm<sup>-1</sup>; MS-ESI: m/z [M-H]<sup>-</sup> 282,4.



Slika 13. Strukturna formula molekule spoja **1i**

### 3.2.9. Priprava 3-etil-2-fenil-3-hidroksiizindolinona (**1j**)

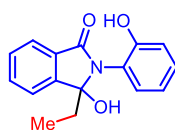
Pod atmosferom argona u otopinu 2-fenilizoindolin-1,3-diona (0,223 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,51$ ) dobiveno je 0,243 g (96 %) produkta **1j** (slika 14) u obliku sive krutine. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,77-7,58 (m, 6H, Ar), 7,46 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H, Ar), 7,32 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, Ar), 6,94 (s, 1H, OH), 2,08-2,03 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,86-1,79 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,41 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 165,9, 146,9, 136,2, 132,8, 131,1, 129,3, 128,7, 126,6, 126,5, 122,8, 122,3, 93,0, 28,8, 7,6.



Slika 14. Strukturna formula molekule spoja **1j**

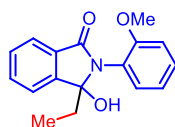
3.2.10. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)izoindolinona (**1k**)

Pod atmosferom argona u otopinu 2-(2-hidroksifenil)izoindolin-1,3-diona (0,239 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,77$ ) dobiveno je 0,179 g (67 %) produkta **1k** (slika 15) u obliku tamno zelene krutine  $m.p. = 92,9\text{ }^\circ\text{C} - 94,2\text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,38 (brs, 1H - integrira kao 0,49 vjerojatno zbog izmjene protona između OH i ostatka vode u deuteriranom otapalu, OH), 7,70 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ar), 7,66 (dd,  $J = 7,2, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,63-7,61 (m, 1H, Ar), 7,56 (td,  $J = 7,2, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,28 (dd,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H, Ar), 7,21 (td,  $J = 8,1, 1,5$  Hz, 1H, Ar), 6,96 (dd,  $J = 8,1, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 6,85 (td,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 6,70 (brs, 1H - integrira kao 0,24 vjerojatno zbog izmjene protona između OH i ostatka vode u deuteriranom otapalu, OH), 2,02-1,89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,80-1,68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,66 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,5, 154,5, 147,7, 132,2, 131,3, 130,7, 129,1, 128,8, 122,64, 122,55, 118,8, 116,5, 92,5, 29,4, 8,1 –jedan signal nije vidljiv;  $\text{IR } \nu_{\text{max}}$  (neat) 3207, 2360, 1674, 1536, 1383, 1310, 1102, 907, 858, 818, 751 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{MS-ESI: } m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  268,7.

Slika 15. Strukturna formula molekule spoja **1k**3.2.11. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metoksifenil)izoindolinona (**1m**)

Pod atmosferom argona u otopinu 2-(2-metoksifenil)izoindolin-1,3-diona (0,253 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i

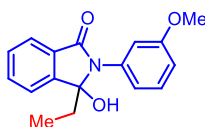
narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,33$ ) dobiveno je 0,238 g (84 %) produkta **1m** (slika 16) u obliku sive krutine.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,72-7,55 (m, 4H, Ar), 7,38 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, Ar), 7,16 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 7,01 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, Ar), 6,61 (s, 1H, OH), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,92-1,88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,67-1,64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,63 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  147,8, 132,2, 131,2, 130,7, 129,2, 129,0, 124,0, 122,7, 122,6, 120,2, 112,3, 92,4, 55,5, 29,4, 8,00.



Slika 16. Strukturna formula molekule spoja **1m**

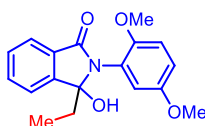
### 3.2.12. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(3-metoksifenil)izoindolinona (**1n**)

Pod atmosferom argona u otopinu 2-(3-metoksifenil)izoindolin-1,3-diona (0,253 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,36$ ) dobiveno je 0,246 g (87 %) produkta **1n** (slika 17) u obliku smeđe krutine.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,74-7,55 (m, 4H, Ar), 7,37 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H, Ar), 7,23-7,20 (m, 2H, Ar), 6,93 (brs, 2H, OH/Ar – dolazi do preklapanja signala OH i Ar protona), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,14-2,01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,93-1,81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,40 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166,0, 159,3, 146,9, 137,3, 132,9, 131,0, 129,37, 129,36, 122,8, 122,3, 118,6, 112,5, 111,6, 93,2, 55,2, 28,9, 7,7.

Slika 17. Strukturna formula molekule spoja **1n**

### 3.2.13. Priprava 2-(2,5-dimetoksifenil)-3-etil-3-hidroksiizoidolinona (**1o**)

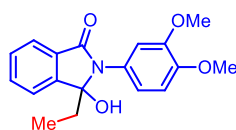
Pod atmosferom argona u otopinu 2-(2,5-dimetoksifenil)isoindolin-1,3-diona (0,283 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 2:1,  $R_f = 0,14$ ) dobiveno je 0,263 g (84 %) produkta **1o** (slika 18) u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 149,5 °C – 150,9 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,72-7,68 (m, 2H, Ar), 7,63 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ar), 7,55 (td,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,09-6,94 (m, 3H, Ar), 6,61 (s, 1H, OH), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,98-1,86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,72-1,63 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,63 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  165,3, 152,7, 150,6, 147,7, 132,3, 131,1, 129,1, 124,7, 122,7, 122,6, 117,0, 113,3, 113,1, 92,5, 56,0, 55,4, 29,5, 7,9; **IR**  $\nu_{max}$  (neat) 3266, 3036, 2918, 1678, 1523, 1504, 1316, 1218, 1038, 898, 781, 698, 536 cm<sup>-1</sup>; **MS-ESI**:  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 312,7.

Slika 18. Strukturna formula molekule spoja **1o**

### 3.2.14. Priprava 2-(3,4-dimetoksifenil)-3-etil-3-hidroksiizoidolinona (**1p**)

Pod atmosferom argona u otopinu 2-(3,4-dimetoksifenil)izoidolin-1,3-diona (0,283 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri

0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,26) dobiveno je 0,187 g (60 %) produkta **1p** (slika 19) u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 168,8 °C – 170,2 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,73 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,70 (td, 7,2, 0,6 Hz, 1H, Ar), 7,64 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,57 (td,  $J$  = 7,2, 0,6 Hz, 1H, Ar), 7,15 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H, Ar), 7,08 (dd,  $J$  = 8,4, 2,4 Hz, 1H, Ar), 7,03 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, Ar), 6,81 (s, 1H, OH), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,07-2,01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,85-1,79 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,44 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  165,9, 148,4, 147,5, 146,9, 132,7, 131,2, 129,3, 128,7, 122,7, 122,3, 119,3, 111,6, 111,4, 92,8, 55,62, 55,58, 28,9, 7,8; **IR**  $\nu_{max}$  (neat) 3336, 3036, 2972, 1512, 1468, 1359, 1238, 1192, 1025, 879, 703, 598 cm<sup>-1</sup>; **MS-ESI**:  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 312,7.

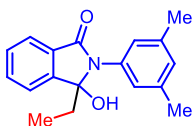


Slika 19. Strukturna formula molekule spoja **1p**

### 3.2.15. Priprava 2-(3,5-dimetilfenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (**1q**)

Pod atmosferom argona u otopinu 2-(3,5-dimetilfenil)izoindolin-1,3-diona (0,251 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 2:1,  $R_f$  = 0,40) dobiveno je 0,267 g (95 %) produkta **1q** (slika 20) u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 210,4 °C – 212,7 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$

7,72 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 7,70 (td,  $J = 7,2, 0,6$  Hz, 1H, Ar), 7,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 7,57 (td,  $J = 7,8, 0,6$  Hz, 1H, Ar), 7,20 (s, 2H, Ar), 6,96 (s, 1H, Ar), 6,84 (s, 1H, OH), 2,30 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,07-2,01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,85-1,79 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,41 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  165,9, 146,9, 137,6, 136,0, 132,7, 131,1, 129,3, 128,0, 124,3, 122,7, 122,3, 93,0, 28,9, 21,0, 7,7; IR  $\nu_{\max}$  (neat) 3245, 2971, 2359, 1680, 1515, 1382, 1158, 1094, 866, 839, 697 cm<sup>-1</sup>; MS-ESI:  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 280,7.

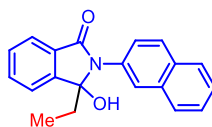


Slika 20. Strukturna formula molekule spoja **1q**

### 3.2.16. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(naftalen-2-il)izoindolinona (**1r**)

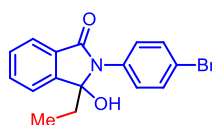
Pod atmosferom argona u otopinu 2-(naftalen-2-il)izoindolin-1,3-diona (0,273 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,61$ ) dobiveno je 0,236 g (78 %) produkta **1r** (slika 21) u obliku smeđe krutine. **m.p.** = 182,1 °C – 183,5 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,15 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, Ar), 8,01-7,93 (m, 3H, Ar), 7,82-7,77 (m, 2H, Ar), 7,75-7,67 (m, 2H, Ar), 7,61 (td,  $J = 7,5, 1,5$  Hz, 1H, Ar), 7,56-7,53 (m, 2H, Ar), 7,08 (s, 1H, OH), 2,17-2,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,95-1,83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,44 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  166,2, 147,0, 133,9, 133,01, 132,98, 131,4, 131,0, 129,4, 128,1, 127,8, 127,5, 126,4, 126,0, 125,2, 124,1, 122,9, 122,4, 93,4, 29,0, 7,7; IR  $\nu_{\max}$  (neat) 3260, 1683, 1395, 1092, 697, 546 cm<sup>-1</sup>; MS-ESI:  $m/z$  [M-OH]<sup>+</sup> 286,8.



Slika 21. Strukturna formula molekule spoja **1r**

### 3.2.17. Priprava 2-(4-bromfenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (**1s**)

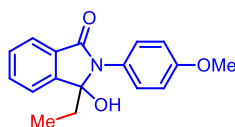
Pod atmosferom argona u otopinu 2-(4-bromfenil)izoindolin-1,3-diona (0,302 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,40$ ) dobiveno je 0,293 g (88 %) produkta **1s** (slika 22) u obliku bezbojne krutine **m.p.** = 126,6 °C – 128,0 °C.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ar), 7,73 (td,  $J = 7,8, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,67-7,65 (m, 3H, Ar), 7,63 - 7,61 (m, 2H, Ar), 7,59 (td,  $J = 7,2, 0,6$  Hz, 1H, Ar), 7,03 (s, 1H, OH), 2,12-2,06 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,88-1,82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,38 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,9, 146,8, 135,6, 133,1, 131,7, 130,7, 129,5, 128,0, 122,9, 122,3, 118,9, 93,2, 28,8, 7,5; **IR**  $\nu_{\text{max}}$  (neat) 3319, 2971, 1673, 1372, 1092, 699, 515  $\text{cm}^{-1}$ ; **MS-ESI**:  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 330,6.

Slika 22. Strukturna formula molekule spoja **1s**

### 3.2.18. Priprava 3-etil-3-hidroksi-2-(4-metoksifenil)izoindolinona (**1t**)

Pod atmosferom argona u otopinu 2-(4-metoksifenil)izoindolin-1,3-diona (0,253 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon

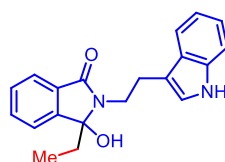
njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,38$ ) dobiveno je 0,199 g (70 %) produkta **1t** (slika 23) u obliku sive krutine **m.p.** = 125,0 °C – 126,2 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,75-7,67 (m, 2H, Ar), 7,64-7,54 (m, 2H, Ar), 7,47-7,42 (m, 2H, Ar), 7,04-6,99 (m, 2H, Ar), 6,81 (s, 1H, OH), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,09-1,97 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,82-1,70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0,43 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166,0, 157,8, 147,0, 132,6, 131,2, 129,2, 128,5, 128,4, 122,7, 122,3, 113,9, 92,7, 55,3, 28,9, 7,7; **IR**  $\nu_{\text{max}}$  (neat) 3326, 2974, 2360, 1677, 1515, 1249, 1034, 826, 526  $\text{cm}^{-1}$ ; **MS-ESI**:  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 282,6.



Slika 23. Strukturna formula molekule spoja **1t**

3.2.19. Priprava 2-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (**1z**)

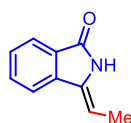
Pod atmosferom argona u otopinu 2-(2-(1H-indol-3-il) etil)izoindolin-1,3-dion (0,290 g, 1,00 mmol) u diklormetanu (10,0 mL) dodan je etilmagnezijev bromid (1,0 mL, 3,00 mmol) pri 0 °C, a zatim je na istoj temperaturi reakcijska smjesa miješana na magnetskoj miješalici dva sata i narednih 24 sata na 25 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon njenog završetka, u reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću diklormetana (3 x 10 mL). Spojene organske faze isprane su zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim su sušene na magnezijevom sulfatu, filtrirane i koncentrirane pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom dobivene krutine na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,56$ ) dobiveno je 0,261 g (82 %) produkta **1z** (slika 24) u obliku žute krutine. **m.p.** = 97,4 °C – 98,6 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,85 (s, 1H, NH), 7,69-7,50 (m, 5H, Ar) 7,35 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 7,26 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H, Ar), 7,09 (td,  $J = 7,2, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,02 (td,  $J = 7,8, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 6,46 (s, 1H, OH), 3,75-3,65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,48-3,38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,15-3,01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,22-2,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,45 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  166,4, 147,3, 136,3, 132,0, 131,8, 129,1, 127,1, 122,7, 122,1, 121,0, 118,3, 111,8, 111,4, 91,2, 29,2, 24,8, 7,8 – ostali signali nisu vidljivi; **IR**  $\nu_{\max}$  (neat) 3306, 2934, 1669, 1412, 1087, 740 cm<sup>-1</sup>; **MS-ESI**: m/z [M-H]<sup>-</sup> 319,7.

Slika 24. Strukturna formula molekule spoja **1z**

### 3.3. Priprava 3-alkilidenizoindolinona

#### 3.3.1. Priprava (Z)-3-etilidenizoindolinona (Z-2a)

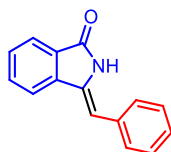
U suspenziju 3-etil-3-hidroksiizoindolinona (35 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 15 minuta na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,57) dobiveno je 29 mg (91 %) produkta Z-2a (slika 25) u obliku žute krutine.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,54 (s, 1H, NH), 7,83 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 1H, Ar), 6,67 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,62 (td,  $J$  = 7,5, 0,9 Hz, 1H, Ar), 7,48 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 5,75 (q,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, =CH), 1,93 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167,7, 137,4, 134,3, 131,8, 129,3, 128,3, 122,9, 122,4, 119,8, 102,4, 12,33.



Slika 25. Strukturna formula molekule spoja Z-2a

#### 3.3.2. Priprava (Z)-3-benzilidenizoindolinona (Z-2b)

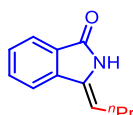
U suspenziju 3-benzil-3-hidroksiizoindolinona (24 mg, 0,10 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (0,65  $\mu$ L, 0,01 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 2 sata na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,73) dobiveno je 21 mg (91 %) produkta Z-2b (slika 26) u obliku bezbojne krutine.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,71 (s, 1H, NH), 8,05 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,75 (d, 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,70 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,64 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H, Ar), 7,56 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,41 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H, Ar), 7,28 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 6,76 (s, 1H, =CH);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,4, 139,2, 135,0, 132,8, 132,6, 129,5, 129,1, 128,6, 127,6, 123,1, 120,8, 106,2 – jedan signal se preklapa;  $\text{IR } \nu_{\text{max}}$  (neat) 3233, 1697, 1305, 1142, 687  $\text{cm}^{-1}$ .



Slika 26. Strukturna formula molekule spoja Z-2b

### 3.3.3. Priprava (Z)-3-butilidenizoindolinona (Z-2c)

U suspenziju 3-butil-3-hidroksiizoindolinona (21 mg, 0,10 mmol) u acetonitrilu (0,5 mL) dodana je metansulfonska kiselina (0,65  $\mu$ L, 0,01 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijava se u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 20 minuta na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,58) dobiveno je 16 mg (86 %) produkta Z-2c (slika 27) u obliku žute krutine.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,51 (s, 1H, NH), 7,67 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,61 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,48 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 5,73 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, =CH), 2,32 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,55-1,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,93 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) – produkt sadrži manju količinu neidentificirane nečistoće.

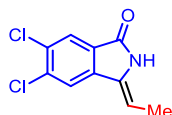


Slika 27. Strukturna formula molekule spoja Z-2c

### 3.3.4. Priprava (Z)-5,6-diklor-3-etilidenizoindolinona (Z-2e)

U suspenziju 5,6-diklor-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (49 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijava se u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 1 sat na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,57) dobiveno je 38 mg (83 %) produkta Z-2e (slika 28) u obliku sive krutine.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,81 (s, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, Ar), 7,88 (s, 1H, Ar), 5,92 (q,  $J$  =

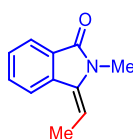
7,8 Hz, 1H, =CH), 1,93 (d,  $J = 7,8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  165,7, 137,1, 134,9, 132,7, 131,2, 129,4, 124,3, 122,5, 105,7, 12,6; IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat) 3058, 2359, 1713, 1285, 987, 770, 630 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MALDI TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO 227,9983; found 227,9993.



Slika 28. Strukturna formula molekule spoja Z-2e

### 3.3.5. Priprava (E)-3-etiliden-2-metilizoindolinona (E-2f)

U suspenziju 3-etil-3-hidroksi-2-metilizoindolinona (38 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijava se u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 150 minuta na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,43$ ) dobiveno je 33 mg (96 %) nerazdvojive smjese stereoizomera Z-2f i E-2f (slika 29) u relativnom omjeru od 1:7. Dobiveni produkt je žuta krutina. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,95 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 7,74 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar) 7,67 (td,  $J = 7,8, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,54 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ar), 5,67 (q,  $J = 7,8$  Hz, 1H, =CH), 3,15 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,18 (d,  $J = 7,8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  164,9, 136,0, 134,8, 132,1, 130,0, 128,7, 123,5, 122,6, 106,4, 25,5, 12,6.

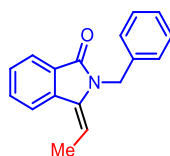


Slika 29. Strukturna formula molekule spoja E-2f

### 3.3.6. Priprava (E)-2-benzil-3-etilidenizoindolinona (E-2g)

U suspenziju 2-benzil-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (54 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijava se u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 30 minuta na

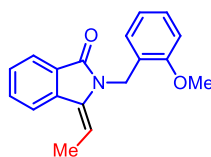
magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f = 0,75$ ) dobiveno je 47 mg (94 %) nerazdvojive smjese stereoizomera *Z*-**2g** i *E*-**2g** (slika 30) u relativnom omjeru od 1:8. Dobiveni produkt je bezbojna krutina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,96 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 7,83 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, Ar), 7,71 (td,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,59 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H, Ar), 7,33–7,21 (m, 5H, Ar), 5,64 (q,  $J = 7,8$  Hz, 1H, =CH), 4,96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,11 (d,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167,3, 137,7, 135,0, 134,3, 132,4, 130,0, 129,4, 126,8, 124,4, 123,3, 122,7, 119,6, 114,1, 55,3, 12,0.



Slika 30. Strukturna formula molekule spoja *E*-**2g**

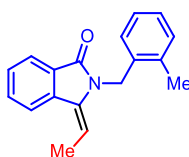
### 3.3.7. Priprava (*E*)-3-etiliden-2-(2-metoksibenzil)izoindolinona (*E*-**2h**)

U suspenziju 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metoksibenzil)izoindolinona (60 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu\text{L}$ , 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 30 minuta na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 5:1,  $R_f = 0,30$ ) dobiveno je 47 mg (84 %) nerazdvojive smjese stereoizomera *Z*-**2h** i *E*-**2h** (slika 31) u relativnom omjeru od 1:5. Dobiveni produkt je bezbojna krutina.  $m.p.$  = 117,8 °C – 118,6 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,99 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 7,82 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, Ar), 7,72 (td,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 7,59 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ar), 7,25 – 7,20 (m, 1H, Ar), 7,05 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 6,83 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, Ar), 6,75 (dd,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H, Ar), 5,49 (q,  $J = 7,5$  Hz, 1H, =CH), 4,88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,33 (s, 1H – signal od manje zastupljenog stereoizomera), 2,12 (d,  $J = 7,8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,3, 156,2, 135,0, 134,7, 132,4, 129,6, 128,9, 128,2, 126,4, 124,6, 123,8, 122,9, 120,4, 110,8, 107,1, 55,5, 37,0, 12,69;  $\text{IR } \nu_{\text{max}}$  (neat) 2958, 1690, 1530, 1415, 1261, 1241, 1025, 861, 786, 747  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{MS-ESI: } m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 279,3.

Slika 31. Strukturna formula molekule spoja *E-2h*

### 3.3.8. Priprava (*E*)-3-etiliden-2-(2-metilbenzil)izoindolinona (*E-2i*)

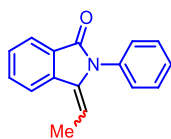
U suspenziju 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metilbenzil)izoindolinona (56 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 30 minuta na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 5:1,  $R_f$  = 0,38) dobiveno je 42 mg (80 %) nerazdvojive smjese stereoisomera *Z-2i* i *E-2i* (slika 32) u relativnom omjeru od 1:5. Dobiveni produkt je bezbojna krutina. **m.p.** = 139,6 °C – 141,3 °C **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,01 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,84 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,74 (td,  $J$  = 7,5, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,60 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,21-7,04 (m, 3H, Ar), 6,68 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 5,46 (q,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, =CH), 4,92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,09 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  165,3, 135,0, 135,0, 134,7, 134,6, 132,4, 130,1, 129,5, 128,9, 126,7, 126,0, 124,8, 123,8, 123,0, 107,5, 40,1, 18,7, 12,7; **IR**  $\nu_{\max}$  (neat) 2924, 1975, 1697, 1513, 1415, 1170, 978, 831, 783, 747  $\text{cm}^{-1}$ ; **MS-ESI**:  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 264,3.

Slika 32. Strukturna formula molekule spoja *E-2i*



### 3.3.9. Priprava (E)-3-etiliden-2-fenilizoindolinona (E-2j)

U suspenziju 3-etil-3-hidroksi-2-fenilizoindolinona (51 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 50 minuta na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 2:1,  $R_f$  = 0,64) dobiveno je 42 mg (89 %) nerazdvojive smjese stereoisomera **Z-2j** i **E-2j** (slika 33) u relativnom omjeru od 1:2. Dobiveni produkt je žuta krutina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  8,05 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 5,38 (q,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, =CH), 2,19 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) – Ostali signali u aromatskom području  $^1\text{H NMR}$  spektra se preklapaju sa signalima manje zastupljenog stereoisomera;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  165,9, 135,3, 133,1, 130,0, 129,9, 128,8, 128,0, 124,6, 124,0, 107,9, 13,0 – Ostali signali se preklapaju sa signalima manje zastupljenog stereoisomera. Uzorak sadržava manju količinu neidentificiranih nečistoća.



Slika 33. Strukturna formula molekule spoja **E-2j**

### 3.3.10. Priprava (E)-3-etiliden-2-(2-hidroksifenil)izoindolinona (E-2k)

U suspenziju 3-etil-3-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)izoindolinona (54 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 1 sat na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,37) dobiveno je 48 mg (96 %) nerazdvojive smjese stereoisomera **Z-2k** i **E-2k** (slika 34) u relativnom omjeru od 1:2. Dobiveni produkt je žuta krutina.  $m.p.$  = 175,1 °C – 176,5 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,77 (s, 1H, OH), 8,05 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,84 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 6,88-6,85 (m, 2H, Ar), 6,76-6,69 (m, 2H, Ar), 5,35 (q,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 2,15 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) – ostali signali se preklapaju

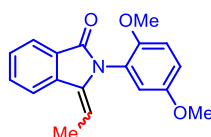
sa signalima manje zastupljenog stereoizomera;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164,7, 158,1, 136,8, 135,6, 134,8, 134,7, 132,60, 130,0, 129,2, 123,8, 123,1, 119,4, 115,9, 115,2, 107,9, 12,6;  $\text{IR } \nu_{\text{max}}$  (neat) 3138, 1653, 1455, 1268, 693  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{HRMS}$  (MALDI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  252,1025; found 252,1018.



Slika 34. Strukturna formula molekule spoja *E-2k*

### 3.3.11. Priprava (E)-2-(2,5-dimetoksifenil)-3-etilidenizoindolinona (*E-2o*)

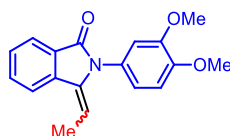
U suspenziju 2-(2,5-dimetoksifenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (31 mg, 0,10 mmol) u acetonitrilu (0,5 mL) dodana je metansulfonska kiselina (0,65  $\mu\text{L}$ , 0,01 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 1 sat na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,59) dobiveno je 24 mg (80 %) nerazdvojive smjese stereoizomera *Z-2o* i *E-2o* (slika 35) u relativnom omjeru od 1:2. Dobiveni produkt je smeđa krutina.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,04 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,83 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,76 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,62 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,14 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H, Ar), 7,06-7,04 (m, 2H – preklapa se sa signalom manje zastupljenog stereoizomera, Ar), 6,88 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H, Ar), 5,09 (q,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, =CH), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,12 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164,7, 153,2, 150,0, 136,3, 135,2, 132,5, 129,0, 123,7, 123,1, 119,6, 116,7, 115,1, 113,6, 113,0, 107,0, 56,1, 55,7, 12,5;  $\text{IR } \nu_{\text{max}}$  (neat) 2934, 1703, 1506, 1225, 1040, 733, 529  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{HRMS}$  (MALDI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  296,1287; found 296,1275.



Slika 35. Strukturna formula molekule spoja *E-2o*

## 3.3.12. Priprava (E)-2-(3,4-dimetoksifenil)-3-etilidenizoindolinona (E-2p)

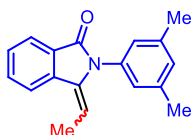
U suspenziju 2-(3,4-dimetoksifenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (63 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 30 minuta na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,43) dobiveno je 42 mg (71 %) nerazdvojive smjese stereoisomera *Z*-2p i *E*-2p (slika 36) u relativnom omjeru od 1:2. Dobiveni produkt je bezbojna krutina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,04 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,83 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,77 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,63 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,07 (s, 1H, Ar), 6,93-6,83 (m, 2H, Ar), 5,31 (q,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, =CH), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,15 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,0, 149,1, 148,6, 137,3, 134,9, 132,5, 129,4, 129,1, 127,3, 123,7, 123,1, 121,3, 112,7, 111,8, 107,8, 55,71, 55,69, 12,6; **IR**  $\nu_{\text{max}}$  (neat) 2941, 1693, 1453, 1254, 1020, 760, 595  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (MALDI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> 296,1287; found 296,1277.

Slika 36. Strukturna formula molekule spoja *E*-2p

## 3.3.13. Priprava (E)-2-(3,5-dimetilfenil)-3-etilidenizoindolinona (E-2q)

U suspenziju 2-(3,5-dimetilfenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (56 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 1 sat na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,57) dobiveno je 50 mg (95 %) nerazdvojive smjese stereoisomera *Z*-2q i *E*-2q (slika 37) u relativnom omjeru od 1:2. Dobiveni produkt je žuta krutina.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,05 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,83 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,77 (td,  $J$  = 9,0, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,63 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 1H, Ar), 7,10 (s, 1H, Ar), 6,93

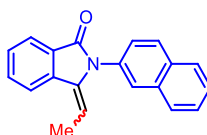
(s, 2H, Ar), 5,29 (q,  $J = 7,8$  Hz, 1H, =CH), 2,33 (s, 6H – signal se preklapa sa signalom manje zastupljenog stereoizomera, CH<sub>3</sub>), 2,14 (d,  $J = 7,8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  164,8, 138,6, 138,3, 137,0, 134,9, 134,6, 132,6, 129,6, 129,2, 126,5, 123,8, 123,1, 107,8, 20,7, 12,6; IR  $\nu_{\max}$  (neat) 2918, 1714, 1372, 1084, 717 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MALDI TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO 264,1388; found 264,1379.



Slika 37. Strukturna formula molekule spoja *E-2q*

#### 3.3.14. Priprava (E)-3-etiliden-2-(naftalen-2-il)izoindolinona (*E-2r*)

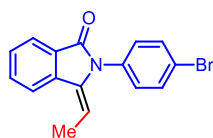
U suspenziju 3-etil-3-hidroksi-2-(naftalen-2-il)izoindolinona (61 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 30 minuta na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 5:1,  $R_f = 0,38$ ) dobiveno je 55 mg (96 %) nerazdvojive smjese stereoizomera *Z-2r* i *E-2r* (slika 38) u relativnom omjeru od 1:2. Dobiveni produkt je bezbojna krutina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  5,43 (q,  $J = 7,5$  Hz, 1H, =CH), 2,18 (d,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) - ostali signali u aromatskom području se preklapaju sa signalima manje zastupljenog stereoizomera; <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  166,1, 138,4, 136,5, 134,5, 133,6, 133,2, 129,83, 129,80, 128,8, 128,7, 128,6, 126,0, 127,5, 127,4, 124,6, 124,1, 120,2, 108,3, 12,9 - jedan signal se preklapao sa signalom manje zastupljenog stereoizomera; IR  $\nu_{\max}$  (neat) 2978, 2358, 1693, 1376, 1104, 756 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MALDI TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO 286,1232; found 286,1219



Slika 38. Strukturna formula molekule spoja *E-2r*

### 3.3.15. Priprava (E)-2-(4-bromfenil)-3-etilidenizoindolinona (E-2s)

U suspenziju 2-(4-bromfenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (66 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 1 sat na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,83) dobiveno je 59 mg (94 %) nerazdvojive smjese stereoizomera *Z*-2s i *E*-2s (slika 39) u relativnom omjeru od 1:3. Dobiveni produkt je žuta krutina. **m.p.** = 133,1 °C – 134,0 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,06 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 5,35 (q,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, =CH), 2,15 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) - ostali signali u aromatskom području se preklapaju sa signalima manje zastupljenog stereoisomera; **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  164,7, 136,5, 134,9, 134,0, 132,8, 132,3, 132,0, 131,1, 130,9, 129,3, 123,8, 123,2, 108,0, 12,6; **IR**  $\nu_{\max}$  (neat) 3309, 2359, 1701, 1490, 1010, 713  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (MALDI TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrNO 314,0181; found 314,0178.

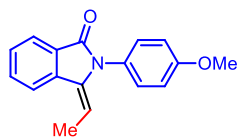


Slika 39. Strukturna formula molekule spoja *E*-2s

### 3.3.16. Priprava (E)-3-etiliden-2-(4-metoksifenil)izoindolinona (E-2t).

U suspenziju 3-etil-3-hidroksi-2-(4-metoksifenil)izoindolinona (57 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C i tako je miješana 30 minuta na magnetskoj miješalici. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 2:1,  $R_f$  = 0,29) dobiveno je 51 mg (96 %) nerazdvojive smjese stereoisomera *Z*-2t i *E*-2t (slika 40) u relativnom omjeru od 1:3. Dobiveni produkt je žuta krutina. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,05 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,84 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,77 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H, Ar), 7,63 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,25-7,24 (m, 2H, Ar), 7,09-7,08 (m, 2H, Ar), 5,27 (q,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, =CH), 3,82 (s, 3H – signal se preklapa sa signalom

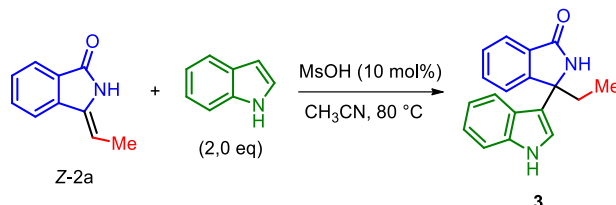
manje zastupljenog stereoizomera, OCH<sub>3</sub>), 2,13 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  158,9, 137,3, 134,9, 134,6, 132,6, 130,1, 129,2, 128,8, 127,1, 123,7, 123,1, 114,6, 107,7, 55,4, 12,6; IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat) 2937, 1703, 1510, 1247, 1023, 817 cm<sup>-1</sup>.



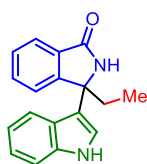
Slika 40. Strukturna formula molekule spoja *E-2t*

### 3.4. Kontrolni eksperimenti

#### 3.4.1. Priprava 3-etil-3-(1H-indol-3-il)izoindolinona (**3**)

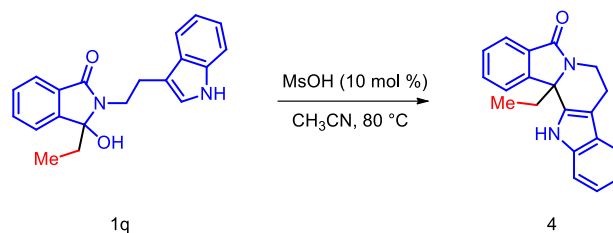


U suspenziju (*Z*)-3-etilidenizoindolinona **Z-2a** (32 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodan je indol (0,023 g, 0,2 mmol) i metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) temperaturi od 25 °C. Reakcijska smjesa miješana je 1 sat na magnetskoj miješalici uz zagrijavanje u uljnoj kupelji pri 80 °C. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:2,  $R_f$  = 0,29) dobiveno je 47 mg (85 %) produkta **3** (slika 41) u obliku žute krutine.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,06 (s, 1H, NH), 8,85 (s, 1H, NH), 7,69 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 1H, Ar), 7,51-7,41 (m, 3H, Ar), 7,31 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, Ar), 6,99 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H, Ar), 6,79 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H, Ar), 2,46-2,32 (m, 2H, CH<sub>2</sub> – signal se djelomično preklapa sa signalom DMSO-a), 0,64 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $\text{IR}$   $\delta$   $\nu_{\text{max}}$  (neat) 3190, 2359, 1672, 1355, 1122, 739 cm<sup>-1</sup>.  $\text{HRMS}$  (MALDI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O 277,1341; found 277,1338.

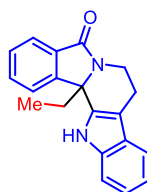


Slika 41. Strukturna formula molekule spoja **3**.

## 3.4.2. Priprava 13b-etil-7,8,13,13b-tetrahidro-5H-benzo[1,2]indolizino[8,7-b]indol-5-ona (4)



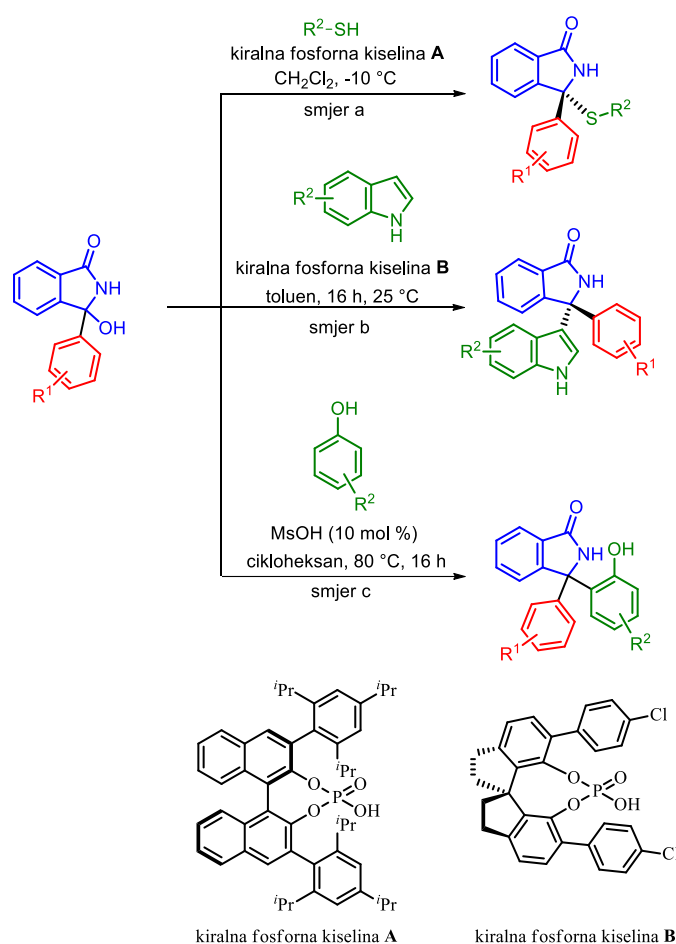
U suspenziju 2-(2-(1*H*-indol-3-yl)etil)-3-etil-3-hidroksiizoidolinona **1q** (64 mg, 0,20 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,30  $\mu$ L, 0,02 mmol) pri 25 °C. Reakcijska smjesa miješana je 1 sat na magnetskoj miješalici uz zagrijavanje u uljnoj kupelji pri 80 °C. Potpuna potrošnja početnog materijala potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela (petroleter/etil-acetat = 1:1,  $R_f$  = 0,51) dobiveno je 41 mg (68 %) produkta **4** (slika 42) u obliku zelene krutine. **m.p.** = 253,8 °C – 255,2 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,29 (s, 1H, NH), 8,24 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,72-7,71 (m, 2H, Ar), 7,52 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,38 (t,  $J$  = 9,6 Hz, 2H, Ar), 7,08 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 6,97 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 4,55-4,52 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,35-3,32 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,80-2,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,45-2,42 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,26-2,22 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  167,7, 147,0, 136,1, 135,2, 132,1, 131,4, 128,5, 125,9, 123,0, 122,7, 121,5, 118,8, 118,2, 111,1, 106,3, 65,3, 35,4, 30,2, 21,3, 7,4. **IR**  $\delta$   $\nu_{\max}$  (neat) 3186, 2360, 1662, 1395, 740  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (MALDI TOF)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O 303,1497; found 303,1493.

Slika 42. Strukturna formula molekule spoja **4**.



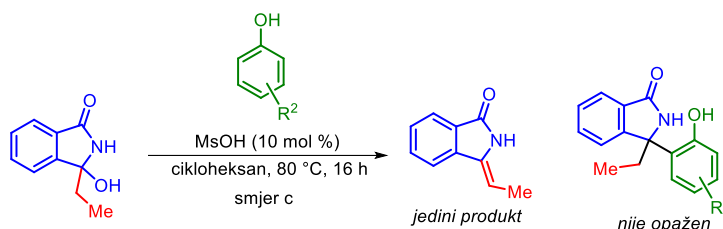
## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

Ovaj diplomski rad temeljen je na jednom pravcu istraživanja koja se provode u Laboratoriju za biomimetičku kemiju Instituta Ruđer Bošković. Istraživanja se odnose na stereoselektivne i racemične transformacije C-3 supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona u svrhu pripreve spojeva veće molekulske kompleksnosti i određenih korisnih svojstava.<sup>53-57</sup> Uspješnost ovih reakcija temelji se na nastanku vrlo reaktivnih vrsta (ketimina) koje u reakcijama s određenom vrstom nukleofila daju *N,S*-acetale (smjer a) ili u *aza*-Friedel-Craftsovoj alkilaciji indola rezultiraju nastankom 3,3-disupstituiranih izoindolinonskih derivata (smjer b). Isto tako, u formalnoj Bettijevoj reakciji s nizom supstituiranih fenola u kiselim uvjetima pomoću metansulfonske kiseline, nastaju 3,3-diarilni produkti (smjer c) (shema 43).



Shema 43. Mogući produkti kiselinom kataliziranih reakcija 3-aryl-3-hidroksiizoindolinona.

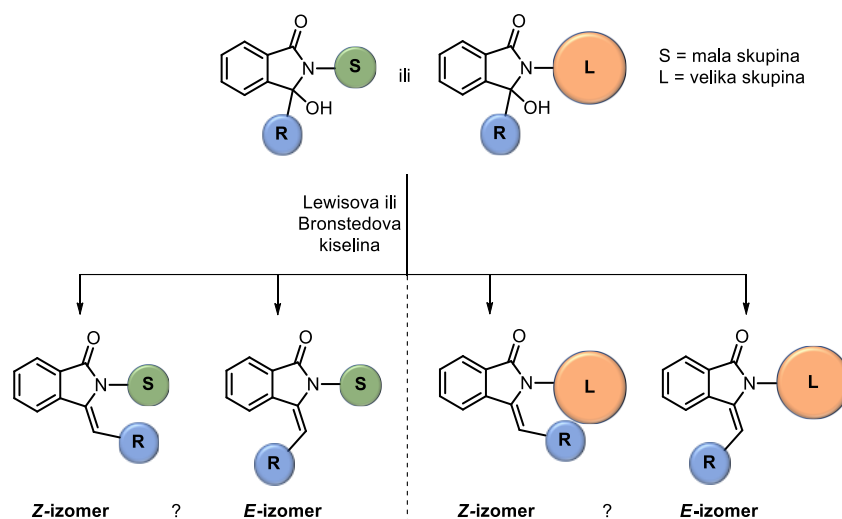
Kao što je vidljivo iz sheme 43, ukoliko se na C-3 položaju početnih alkohola nalazi aromatski supstituent, u reakcijama kataliziranim Brønstedovim kiselinama dolazi do nukleofilne supstitucije hidroksilne skupine. Opaženo je da pod istim uvjetima za Bettijevu reakciju dolazi do nastanka 3-metilenizoindolinona ukoliko je aromatski C-3 supstituent zamijenjen alifatskom skupinom (shema 44).



Shema 44. Bettijeva reakcija derivata fenola i 3-hidroksi-3-metilenizoindolinona

Ovakva vrsta dehidracije alkohola dodatkom stohiometrijske količine ili uz suvišak kiseline opisana je u literaturi,<sup>58</sup> ali katalitička dehidracija 3-hidroksiizoindolinona i utjecaj različitih faktora na stereokemiju oko novonastale ugljik – ugljik dvostruke veze do danas nije istražena.

Postavljena je hipoteza po kojoj bi veličina supstituenta na atomu dušika (*N*-supstituenta) trebala imati značajan utjecaj na nastajanje dva moguća stereoizomera (*E*- i *Z*-stereoizomeri), odnosno na stereoselektivnost reakcije (slika 43). Ukoliko na dušikov atom nije vezan supstituent ili je on dovoljno malen, tada se očekuje nastajanje pretežito *Z*-stereoizomera zbog manjeg steričkog utjecaja *N*-supstituenta i C-3 alifatske skupine. S druge strane, ukoliko je *N*-supstituent sterički zahtjevniji, očekuje se obrnuti stereokemijski ishod u kojem će alkilna skupina na C-3 atomu biti udaljena od njega pri čemu bi trebao nastati isključivo ili pretežito *E*-stereoizomer kao glavni produkt.

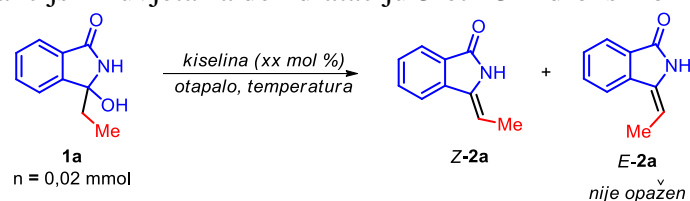


Slika 43. Shematski prikaz postavljene hipoteze o utjecaju veličine *N*-supstituenta na stereokemiju egzocikličke dvostruke veze

Kako bi se ispitala navedena hipoteza, s obzirom na manjak informacija o katalitičkoj dehidraciji 3-alkil-3-hidroksiizoidolinona u literaturi, provedeno je detaljno istraživanje reakcijskih uvjeta koji bi rezultirali najboljim iskorištenjem izoliranih ciljnih molekula (tablica 2). Kao modelni supstrat za probir reakcijskih uvjeta korišten je 3-etil-3-hidroksiizoidolinon **1a**. U početku je istražen utjecaj vrste katalizatora na reakciju koja se provodila u acetonitrilu pri 80 °C. Uporabom metansulfonske kiseline unutar 15 minuta nastaje odgovarajući produkt 3-metilenizoidolinon **2a** *Z*-konfiguracije (*Z/E* > 20:1) uz iskorištenje od 91 % (unos 1). U reakciji kataliziranoj octenom kiselinom željeni produkt nastao je nakon 2 dana uz iskorištenje od 86 % (unos 2). Reakcija katalizirana trifluorocetnom kiselinom provedena na sličan način rezultirala je malo boljim iskorištenjem od 92 % unutar dva sata (unos 3). U reakciji provedenoj uz dodatak *p*-toluensulfonske kiseline produkt je nastao unutar jednog sata uz 86 % iskorištenje (unos 4). Reakcija katalizirana benzojevom kiselinom (unos 5) odvijala se puno sporije (7 dana), a iskorištenje je iznosilo 88 %. Difenil-fosfatom katalizirana reakcija rezultirala je stvaranjem produkta s iskorištenjem od samo 36 % (unos 6). Reakcija katalizirana fenilfosfinskom kiselinom (unos 7) odvijala se sporije (19 h) u odnosu na reakciju kataliziranu metansulfonskom kiselinom (15 min) pri čemu je iskorištenje iznosilo 82 %. Reakcija u kojoj se kao katalizator koristila kiralna Brønstedova kiselina (9-antraceni-supstituirani derivat (*S*)-BINOL-ne fosforne kiseline, unos 8), kako bi se potencijalno provela stereoselektivna priprava *E*-3-metilenizoidolinona **2a**, nije bila uspješna. Poznato je da određene Lewisove kiseline također iniciraju dehidraciju 3-hidroksiizoidolinona,<sup>59-64</sup> pa je stoga istražen njihov utjecaj

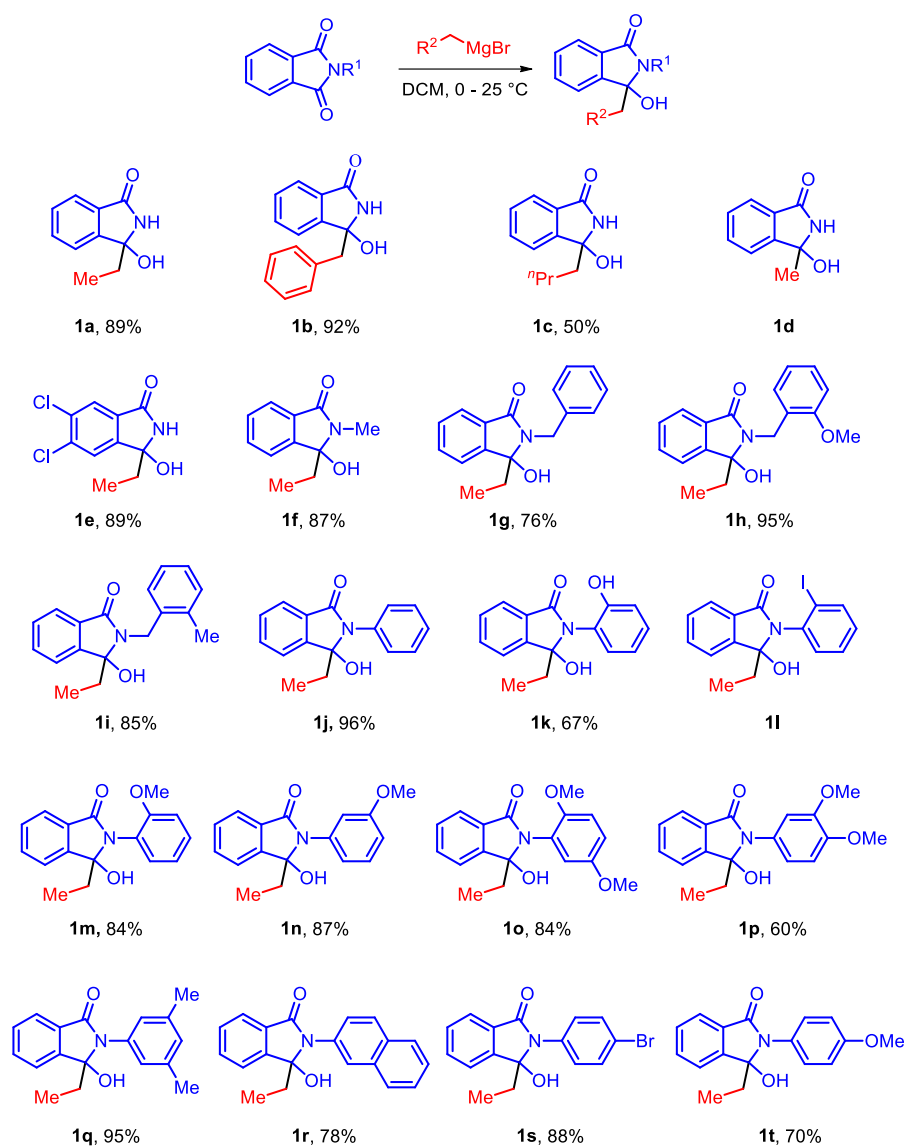
na istraživanu reakciju. Korištenjem  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  kao katalizatora, produkt nastaje nakon 24 sata s 86 % iskorištenjem (unos 9). Slični su rezultati dobiveni dehidracijom kataliziranom  $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (unos 10) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (unos 11) pri čemu produkt **2a** nastaje nakon 24 sata s gotovo identičnim iskorištenjem (92 % i 91 %). Ostale Lewisove kiseline kao što su  $\text{ZnCl}_2$  (unos 12),  $\text{FeCl}_3$  (unos 13) i  $\text{AlCl}_3$  (unos 14) pokazale su vrlo sličnu efikasnost (81 %, 70 %, 81 %), ali je potpuna potrošnja početnog alkohola opažena tek nakon 90 sati.

Nakon što se metansulfonska kiselina pokazala kao najbolji katalizator s obzirom na vrijeme reakcije i iskorištenje, daljnja istraživanja bila su usmjerena na utjecaj temperature, otapala i količine katalizatora. Pri 25 °C ciljana molekula **2a** nastaje nakon 24 sata, a povećanjem temperature, vremena reakcije se smanjuju uz gotovo identična visoka iskorištenja (unos 14–18). Reakcije provedene u toluenu (unos 19) i cikloheksanu (unos 20) formirale su enamid u nižim iskorištenjima (81 % i 89 %) i u duljem vremenskom razdoblju (40 minuta i 50 minuta) u odnosu na acetonitril. Reakcija provedena u dikloretanu nije toliko efikasna i produkt uz potpuni utrošak početnog reaktanta nastaje nakon 40 minuta u iskorištenju od samo 58 %, a ostatak su neidentificirane nečistoće (unos 21). Uporaba manje količine katalizatora (5,0 mol % i 1,0 mol %) nije imala znatan utjecaj na iskorištenje reakcije (89 % i 91 %), ali su vremena bila znatno dulja u odnosu na reakciju s 10,0 mol % katalizatora (unos 22 i 23). U svim navedenim reakcijama konačni produkt bio je 3-metilenizoindolinon **2a** u *Z*-konfiguraciji (*Z/E* > 20:1) Prema navedenom istraživanju reakcijskih uvjeta, najbolji rezultati s obzirom na vrijeme reakcije i iskorištenje dobiveni su katalizom s metansulfonskom kiselinom (10,0 mol %) pri 80 °C u acetonitrilu.

Tablica 2. Probir reakcijskih uvjeta za dehidrataciju 3-etil-3-hidroksiizoidolinona **1a**

Unos	Kiselina	mol %	otapalo	T/ °C	vrijeme	iskorištenje/%
1	MsOH	10	MeCN	80	15 min	91
2	AcOH	10	MeCN	80	2 dana	86
3	TFA	10	MeCN	80	2 h 15 min	92
4	<i>p</i> -TsOH · H <sub>2</sub> O	10	MeCN	80	1h	86
5	PhCO <sub>2</sub> H	10	MeCN	80	7 dana	88
6	DPP	10	MeCN	80	19 h 10 min	36
7	PPA	10	MeCN	80	19 h	82
8	kiralna Brønstedova kiselina	7	MeCN	80	/	/
9	BF <sub>3</sub> x Et <sub>2</sub> O	10	MeCN	80	24 sata	86
10	SnCl <sub>2</sub> · 2 H <sub>2</sub> O	10	MeCN	80	24 sata	92
11	Pd(OAc) <sub>2</sub>	10	MeCN	80	24 sata	91
12	ZnCl <sub>2</sub>	10	MeCN	80	90 sati	81
13	FeCl <sub>3</sub>	10	MeCN	80	90 sati	70
14	AlCl <sub>3</sub>	10	MeCN	80	90 sati	81
15	MsOH	10	MeCN	20	24 sata	95
16	MsOH	10	MeCN	60	3 h 45 min	94
17	MsOH	10	MeCN	40	5 h 20 min	92
18	MsOH	10	MeCN	25	24 sata	95
19	MsOH	10	MeCN	70	2 h 10 min	94
20	MsOH	10	toluen	80	40 min	81
21	MsOH	10	cikloheksan	80	50 min	89
22	MsOH	10	dikloretnan	80	40 min	58
23	MsOH	5	MeCN	80	45 min	89
24	MsOH	1	MeCN	80	1 h 20 min	91

Nakon utvrđivanja najboljih reakcijskih uvjeta za dehidrataciju, reakcije su provedene na različitim supstratima, pri čemu su istražena njihova ograničenja s obzirom na toleranciju postavljenih uvjeta. Početni 3-alkil-3-hidroksiizoidolinoni korišteni u okviru ovog diplomskog rada (slika 44) pripremljeni su Grignardovom reakcijom između određenih ftalimida ili njegovih derivata i odgovarajućih alkilmagnezij-bromida.

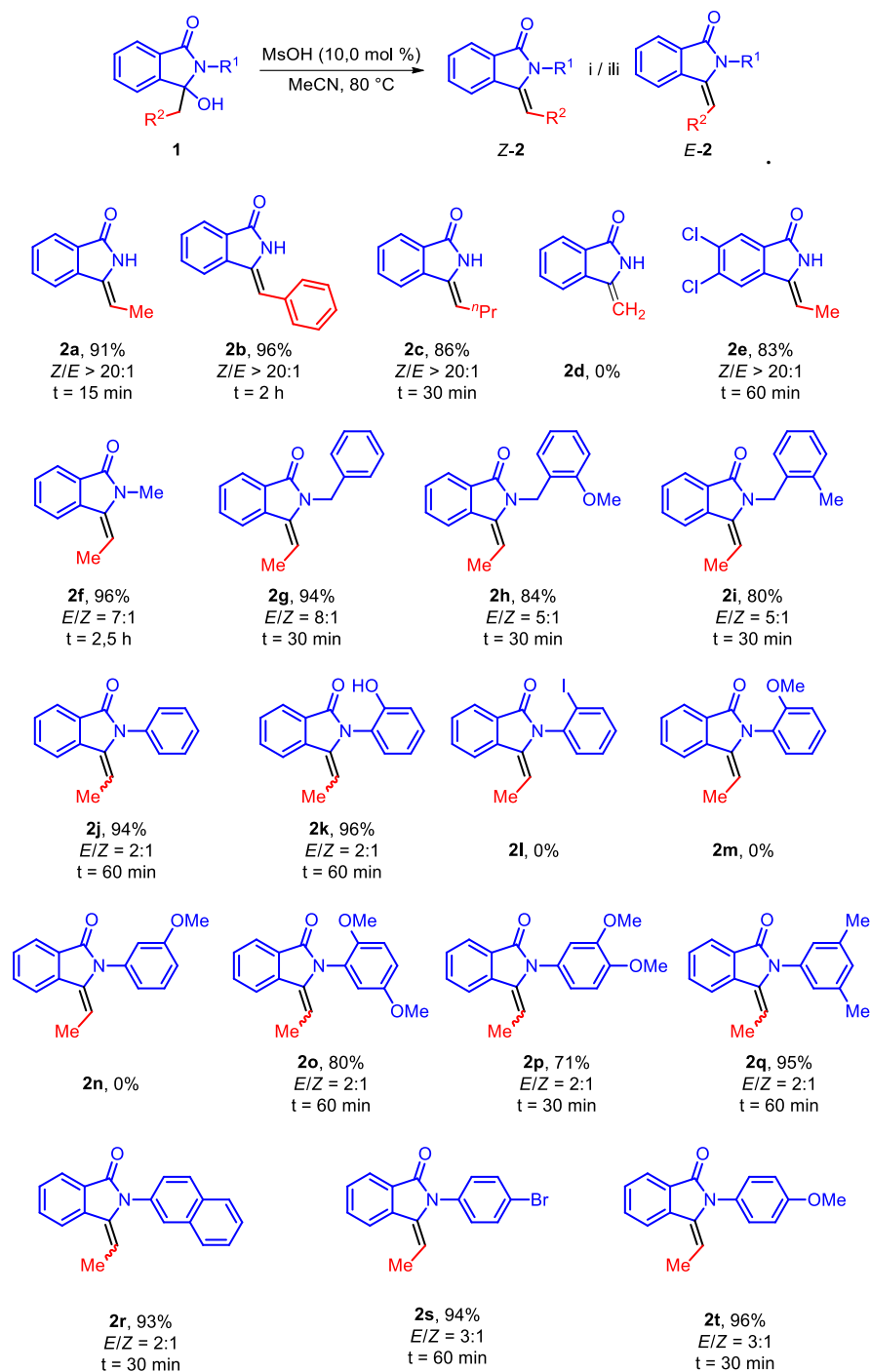


Slika 44. Priprava 3-alkil-3-hidroksiizoidolinona

Enamidi **2** su pripremljeni dodatkom metansulfonske kiseline (10,0 mol %) u suspenziju odgovarajućeg *N*-supstituiranog 3-etil-3-hidroksiizindolinona ili 3-alkil-3-hidroksiizindolinona u acetonitrilu (slika 45). Reakcijska smjesa miješala se pri temperaturi od 80 °C, a sami tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Kolonskom kromatografijom reakcijske smjese na stupcu silikagela izolirani su enamidi **2**, a zatim su analizirani 1D i 2D NMR spektroskopijskim metodama. Nadalje, strukture izoliranih produkata dodatno su okarakterizirane infracrvenom spektroskopijom i masenom spektroskopijom visoke djelotvornosti.

Reakcije supstrata koji na položaju 3 posjeduju benzilni (**1b**) i butilni (**1c**) supstituent daju isključivo *Z*-stereoizomere (**2b**, **2c**) s iskorištenjima od 96 % i 86 %. Reakcija provedena sa spojem **1d** koji sadrži metilnu skupinu na C-3 položaju u svrhu pripreve spoja **2d** nije dala željeni produkt. Dehidratacijom alkohola **1e** koji sadrži atome klora na benzenskome prstenu izoindolinonske jezgre na položajima C-5 i C-6, također nastaje samo *Z*-stereoizomer (**2e**) s iskorištenjem od 83 %. Ovi rezultati upućuju na to da veličina alkilnog supstituenta na položaju 3 ne utječe na stereokemijski ishod reakcije. Iz *N*-metil supstituiranog alkohola **1f** nastaje smjesa dvaju stereoizomera *E*-**2f** i *Z*-**2f** u omjeru 7:1 i iskorištenju od 96 % koji nisu uspješno razdvojeni. Iz 3-hidroksiizindolinona **1g** s *N*-benzilnim supstituenom nastaje produkt **2g** s iskorištenjem od 94 % uz gotovo isti stereokemijski ishod, pri čemu u nastaloj smjesi stereoizomera prevladava *E*-stereoizomer u *E/Z* omjeru 8:1. Dehidratacijom 3-hidroksiizindolinona **1h** i **1i** koji posjeduju sterički zahtjevne metoksi- ili metilne skupine u *ortho* položaju *N*-arilnog supstituenta nastaju produkti **2h** i **2i** kao smjese stereoizomera u *E/Z* omjeru 5:1 uz iskorištenja od 84 % i 80 %. Reakcijom *N*-fenil supstituiranog početnog alkohola **1j** nastaje produkt **2j** s iskorištenjem od 94 %, a omjer nastalih stereoizomera *E*-**2j** i *Z*-**2j** je 2:1. Dehidratacija spoja **1k** koji posjeduje *ortho*-supstituirani *N*-fenilni prsten također rezultira nastankom smjese *E*-**2k** i *Z*-**2k** stereoizomera u omjeru 2:1 u korist *E*-stereoizomera uz iskorištenje od 96 %. Iako se očekivao jači sterički utjecaj hidroksilne skupine u *ortho*-položaju, izomerni omjer se nije promijenio u odnosu na nesupstituirani *N*-fenilni prsten. Dehidratacijom spoja **1l** koji sadrži atom joda u *ortho*-položaju *N*-fenilnog supstituenta, nije došlo do nastajanja produkta **2l**. Reakcije spojeva **1m** i **1n** koji sadrže metoksi-skupine u *ortho*- ili *meta*-položaju *N*-fenilnog supstituenta, nisu rezultirale željenim produktima **2m** i **2n**. Reakcijom dehidratacije alkohola **1o** (80 %), **1p** (71 %) i **1q** (95 %) također nastaje smjesa stereoizomera u omjeru 2:1 u korist *E*-stereoizomera. Dehidratacijom *N*-naftilnog alkohola **1r** dobivena su oba

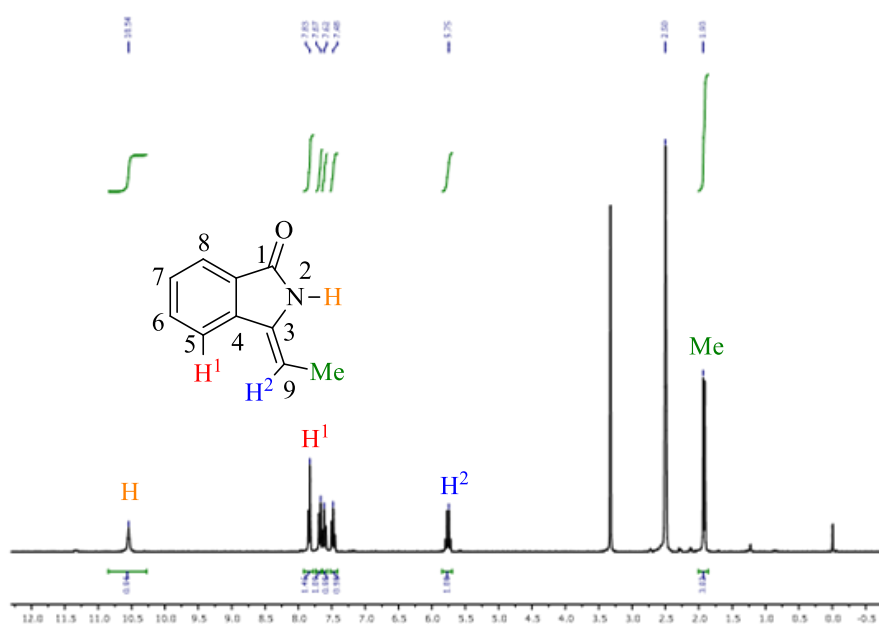
stereoizomera s iskorištenjem od 93 % u omjeru 2:1 u korist *E*-stereoizomera, a prisutnost atoma broma u *para*-položaju spoja **1s** (94 %) i *para*-metoksi-skupine u **1t** (96 %) nije znatno utjecalo na stereokemiju dvostruke veze pri čemu je dobivena smjesa enamida u omjeru 3:1 uz prevladavanje *E*-stereoizomera.



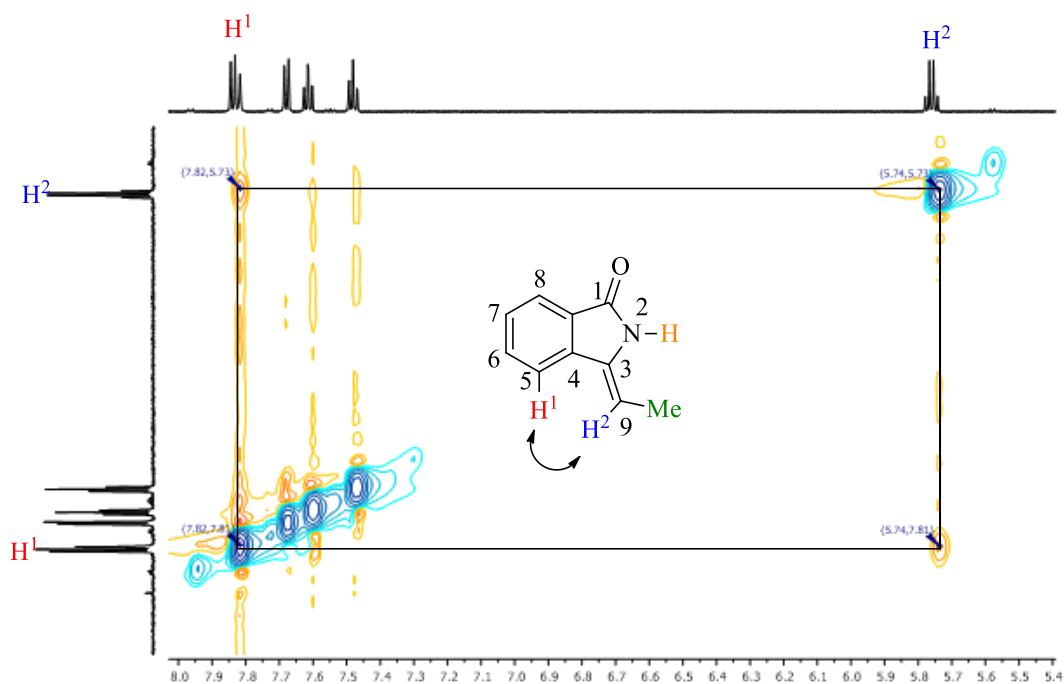
Slika 45. Priprava 3-alkilidenizindolinona



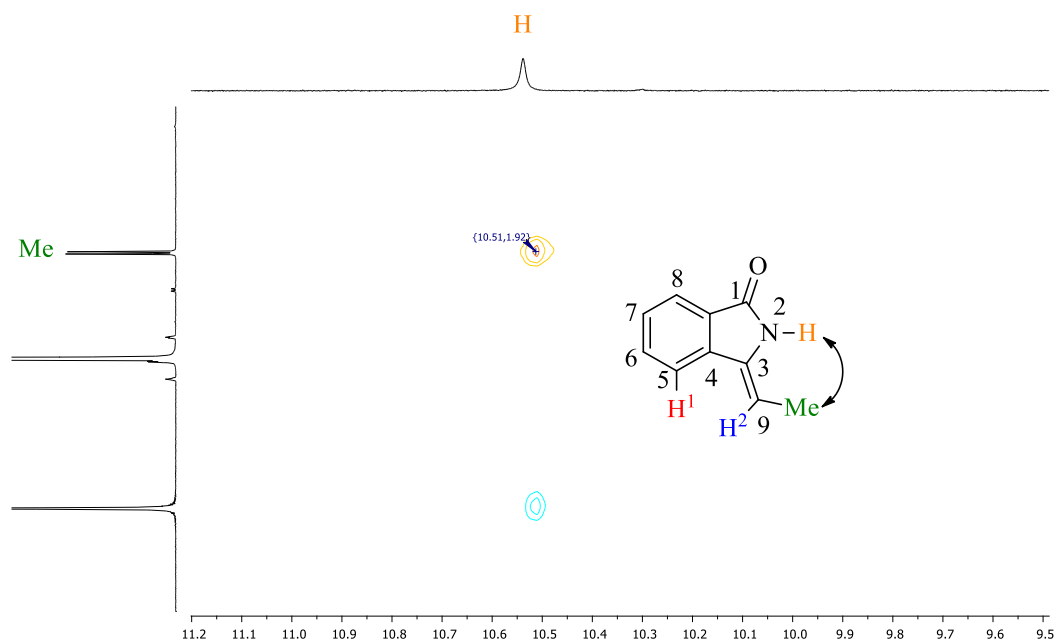
Stereokemija oko dvostruke veze dobivenih enamida **2** određena je pomoću 2D NMR tehnika. Na slici 47 prikazan je dio NOESY spektra spoja **Z-2a** u kojemu se vide interakcije između protona  $H^1$  koji se nalazi na C-5 atomu i protona  $H^2$  koji se nalazi na C-9 atomu. U navedenom slučaju vodikovi atomi metilne skupine na C-9 atomu su u interakciji s atomom vodika na nesupstituiranom dušikovom atomu što je vidljivo iz fragmenta NOESY spektra spoja **Z-2a** na slici 48. Kod *N*-nesupstituiranih 3-metilenizindolinona nije uočeno nastajanje drugih stereoizomera i stoga je potvrđeno formiranje isključivo *Z*-izomera.



Slika 46.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **Z-2a**



Slika 47. Fragment NOESY spektra spoja **Z-2a** koji pokazuje interakcije između protona H<sup>1</sup> i H<sup>2</sup>

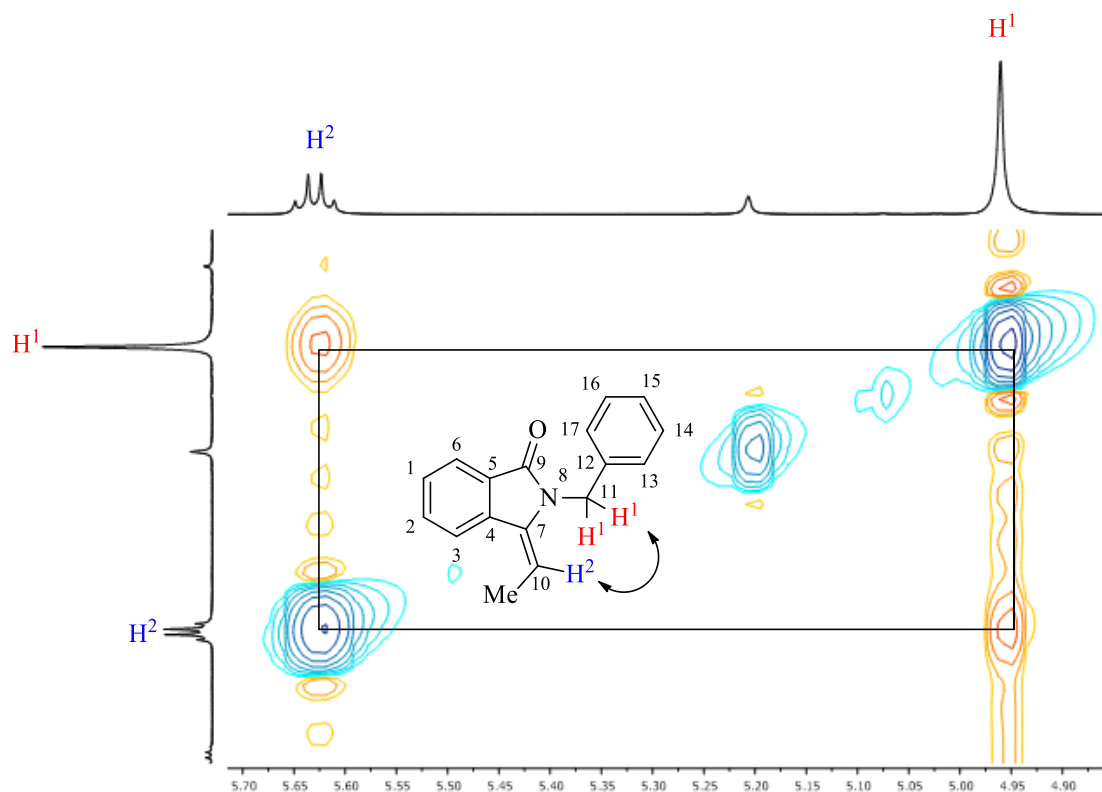


Slika 48. Fragment NOESY spektra spoja **Z-2a** koji pokazuje interakcije između protona N-H i metilne skupine (Me)

Kod *N*-supstituiranih 3-metilenizoindolinona nastaje smjesa stereoizomera pri čemu prevladava *E*-stereoizomer, a njegova struktura potvrđena je <sup>1</sup>H i 2D NOESY spektrima. Na primjeru spoja **2f**, za određivanje udjela većinskog stereoizomera u smjesi prvo je analiziran <sup>1</sup>H spektar (slika 49). Signal na 5,64 ppm (kvartet) poslužio je kao referentni signal većinskog stereoizomera i on je uspoređen sa signalom manjinskog produkta na 5,94 ppm, pri čemu omjer njihovih integrala iznosi 8:1.

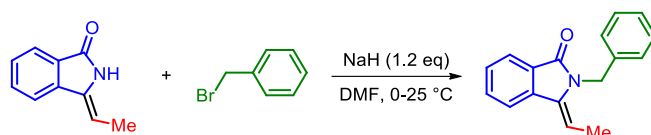


Nakon toga provedena je analiza signala glavnog produkta pomoću 2D NMR tehnike NOESY (slika 50). Na njegovom spektru jasno se vide interakcije između  $H^1$  protona na atomu C-13 i  $H^2$  protona na atomu C-10. Do takvih interakcija dolazi isključivo ako je metilna skupina usmjerena od supstituenta na dušikovom atomu što znači da je većinski stereoizomer *E*-konfiguracije. Na isti način je određena stereokemija svih ostalih *N*-supstituiranih 3-metilenizindolinona.



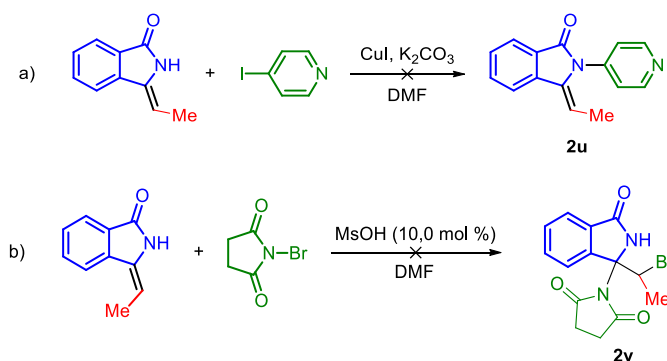
Slika 50. Fragment NOESY spektra koji pokazuje interakcije između  $H^1$  i  $H^2$  protona u spoju **2f**

Dobiveni rezultati ukazuju na mogućnost daljnjih modifikacija i uključivanje nastalih enamida u sintezu spojeva veće molekulske kompleksnosti koji imaju definiranu stereokemiju oko ugljik – ugljik dvostruke veze. Stoga je istražena mogućnost dobivanja samo jednog stereoizomera jednostavnom zamjenom redosljeda sintetskih koraka. Kako dehidratiranjem spoja **1a** nastaje produkt **Z-2a**, a iz spoja **1f** nastaje smjesa dvaju stereoizomera u kojoj je većinski *E*-izomer, istražena je mogućnost dobivanja **Z-2f** spoja jednostavnim *N*-alkiliranjem **Z-2a**. Deprotoniranje **Z-2a** pomoću natrijevog hidrida i narednom reakcijom s benzilbromidom, formirao se željeni produkt u visokom iskorištenju od 92 % (shema 45).

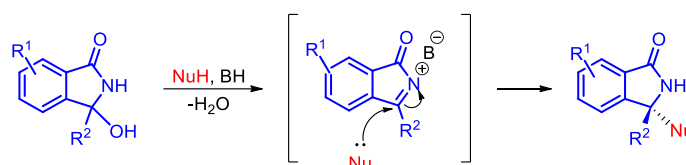
Shema 45. Reakcija dobivanja 3-metileizoindolinona **Z-2a**

Na taj način je pokazano da se promjenom redoslijeda sintetskih koraka u kojima se prvo provodi deprotoniranje enamida, a zatim alkiliranje dušikovog atoma, mogu stereospecifično pripremiti *N*-supstituirani 3-metilenizoindolinoni *Z*-konfiguracije.

Kako bi se sintetizirao *N*-supstituirani *Z*-3-metilenizoindolinon **2u**, koristio se 4-jodpiridin u reakciji sa *Z*-3-metilenizoindolinonom **2a** u prisutnosti CuI kao katalizatora i K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kao baze, ali do reakcije nije došlo (shema 46a). Reakcija između 3-metilenizoindolinona **2a** i *N*-bromosukcinimida u svrhu pripreve spoja **2v** nije dala željeni produkt (shema 46b).

Shema 46. (a) Reakcija 4-jodpiridina i *Z*-3-metilenizoindolinonom **2a**. (b) Reakcija *Z*-3-metilenizoindolinonom **2a** i *N*-bromosukcinimida

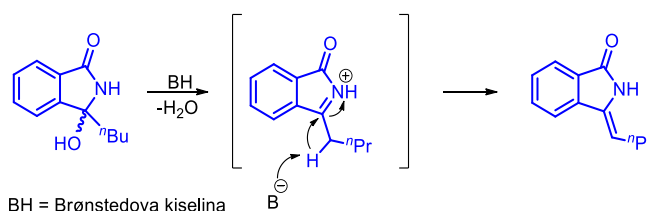
Poznato je da aktivacijom hidroksilne skupine u 3-aryl-3-hidroksiizindolinonima dolazi do eliminacije molekule vode pomicanjem elektronskog para sa susjednog dušikovog atoma pri čemu dolazi do nastanka vrlo reaktivnog i elektrofilnog *N*-acilketimina koji može reagirati s nukleofilima (shema 47).<sup>65, 66</sup>



BH = Brønstedova kiselina

Shema 47. Nastajanje elektrofilnog *N*-acilketimina

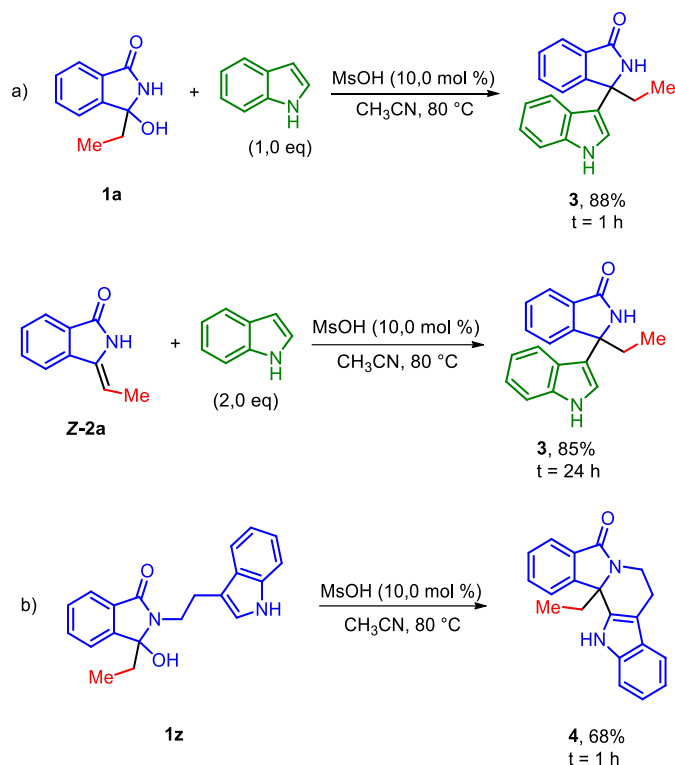
S druge strane, 3-alkil supstituirani aciliminijev međuprodukt podložan je deprotonaciji pri čemu prelazi u odgovarajući enamid (shema 48).<sup>58</sup>



BH = Brønstedova kiselina

Shema 48. Deprotoniranje 3-butil supstituiranog aciliminijevog međuprodukta nastalog dehidratacijom odgovarajućeg alkohola

Na temelju navedenoga istražena je kompetitivnost u brzini nastajanja enamida i adicije vanjskog nukleofila. Reakcija između **1a** i indola pri 80 °C u acetonitrilu uz dodatak metansulfonske kiseline (10,0 mol %) rezultirala je nastajanjem isključivo produkta **3**, dok nastajanje odgovarajućeg enamida **Z-2a** nije primijećeno. Aza-Friedel-Craftsova arilacija spoja **Z-2a** s indolom katalizirana metansulfonskom kiselinom daje produkt **3** s iskorištenjem od 85 %. Na sličan način, provedena je intramolekularna ciklizacija **1z** pri čemu nastaje policiklički spoj **4** (shema 49).

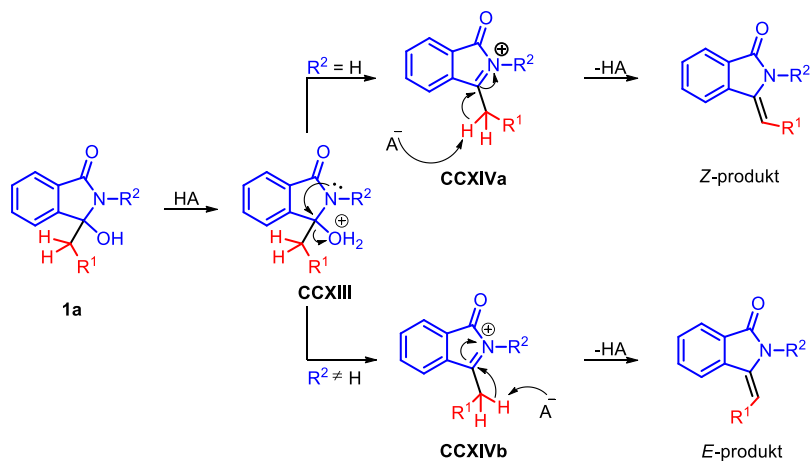


Shema 49. (a) Reakcija 3-etil-3-hidroksiizoindolinona i enamida s indolom;  
 (b) Intramolekularna ciklizacija spoja **1z**

Pokazano je kako *N*-supstitucija 3-metilenizoindolinona znatno utječe na brzinu formiranja ketimina.<sup>67</sup> Uzimajući u obzir razlike u vremenima reakcije između *N*-supstituiranih i *N-H* 3-alkil-3-hidroksiizoindolinona, razumno je pretpostaviti da dolazi do formiranja ketimina tijekom reakcije. Dehidracija početnog alkohola **1a** završena je unutar 15 minuta, a u ostalim slučajevima vrijeme potrebno za formiranje željenih enamida bilo je značajno duže (do 2 sata). Nadalje, spoj **3** direktno je pripremljen iz alkohola unutar jednog sata, dok je priprava iz enamida trajala 24 sata. Ovo opažanje isključuje mogućnost nastajanja enamida i njegovu naknadnu pretvorbu u spoj **3** u korištenim reakcijskim uvjetima. Na temelju dobivenih rezultata, predložen je mehanizam stereoselektivne katalitičke dehidracije 3-alkil-3-hidroksiizoindolinona **1a** koji je prikazan na shemi 50. Protoniranjem 3-hidroksiizoindolinona **1a** nastaje aktivirani međuprodukt **CCXIII**. Nakon toga, eliminira se molekula vode pri čemu nastaje reaktivni ketimin **CCXIV**. Deprotoniranje ketimina **CCXIV** moguća je na dva načina. Ukoliko nema supstituenta na dušikovom atomu, R<sup>1</sup> skupina se udaljava od izoindolinonskog aromatskog prstena pri čemu iz **CCXIVa** nastaje *Z*-produkt. S druge strane, veći supstituenti



na dušikovom atomu udaljavaju skupinu  $R^1$  od sebe, pri čemu deprotonacijom **CCXIVb** nastaje *E*-produkt.



Shema 50. Predloženi mehanizam katalitičke dehidracije 3-alkil-3-hidroksiizoindolinona

## § 5. ZAKLJUČAK

Katalitičkom dehidracijom različitih 3-alkil-3-hidroksiizindolinona pripremljeni su razni derivati 3-metilenizindolinona. Istraživanjem reakcijskih uvjeta, najbolji rezultati s obzirom na vrijeme reakcije i iskorištenje pripremljenih produkata dobiveni su uporabom metansulfonske kiseline kao katalizatora (10,0 mol %) pri 80 °C u acetonitrilu. Dobiveni produkti okarakterizirani su spektroskopijom nuklearne magnetske rezonancije (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC, NOESY). Na temelju potvrđenih struktura pripremljenih 3-metilenizindolinona, pokazano je kako stereokemija oko dvostruke veze ugljik – ugljik ovisi o veličini, odnosno steričkom efektu supstituenta vezanog na atom dušika. Ukoliko se radi o supstituentu većeg volumena (spojevi **2f**, **2g**, **2h**, **2i**, **2j**, **2k**, **2o**, **2p**, **2q**, **2r**, **2s**, i **2t**), nastaje smjesa *E/Z* stereoizomera pri čemu prevladava *E*-izomer. S druge strane, ukoliko se na dušikovom atomu ne nalazi supstituent, tada nastaju isključivo *Z*-stereoizomeri (spojevi **2a**, **2b**, **2c** i **2e**). Ovi rezultati također upućuju na to da veličina alkilnog supstituenta vezanog na položaj 3 polaznih alkohola ne utječe na stereokemijski ishod reakcije dehidriranja.

Deprotoniranjem *N*-nesupstituiranih 3-metilenizindolinona natrijevim hidridom i narednim *N*-alkiliranjem omogućena je priprava isključivo *Z*-stereoizomera *N*-supstituiranih 3-metilenizindolinona. Time je pokazano da jednostavna zamjena redoslijeda sintetskih koraka može dovesti do željenog stereokemijskog ishoda.

Kontrolnim eksperimentima pokazano je kako postoje razlike u vremenima trajanja reakcije između *N*-supstituiranih- i *N-H*-3-alkil-3-hidroksiizindolinona, što ukazuje na nastajanje ketimina tijekom reakcije, temeljem čega je predložen reakcijski mehanizam.

Prednosti ove metode su vrlo brza, jednostavna i efikasna stereoselektivna priprava različitih derivata 3-metilenizindolinona bez korištenja skupih reagensa.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA (prema potrebi)

Ac – acetil

AcOH – octena kiselina

AIBN – azobisisobutironitril

Ar – aril

Bn – benzil

BQ – benzokinon

Cp\* – 1,2,3,4,5-pentametilciklopentadien

DBU – 1,8-diazobiciklo[5.4.0.]undek-7-en

DCE – dikloretnan

DCM – diklormetan

DMF – dimetilformamid

DMSO – dimetil-sulfoksid

DPP – difenil-fosfat

dppb – 1,4-bis(difenilfosfino)butan

Et – etil

Et<sub>2</sub>O – dietil-eter

EtOAc – etil-acetat

HMBC – heteronuklearna korelacijska spektroskopija višestrukih veza

HPLC – tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

HQ – hidrokinon

HRMS – spektrometrija masa visoke razlučivosti

HSQC – heteronuklearna jednostruka kvantna koherencijska spektroskopija

*i*-PrOH – izopropanol

KHMDS – kalijev heksametildisilazid

Ln – ligand

Me – metil

MeCN – acetonitril

MeOH – metanol

MsOH – metansulfonska kiselina

NOESY – spektroskopija nuklearnog Overhauserovog efekta

*p*-TsOH – *para*-toluensulfonska kiselina

PCy<sub>3</sub> – tricikloheksilfosfin

Ph – fenil

PivOH – pivalinska kiselina

PMB – *para*-metoksibenzil

PPA – fenilfosfinska kiselina

ppm – dijelovi na milijun (engl. *parts per milion*)

*R*<sub>f</sub> – faktor zaostajanja (engl. *retention factor*)

rt – sobna temperatura (engl. *room temperature*)

TFA – trifluoroctena kiselina

THF – tetrahidrofuran

TLC – tankoslojna kromatografija (engl. *thin layer chromatography*)

Ts – tosil

## § 7. LITERATURNI IZVORI

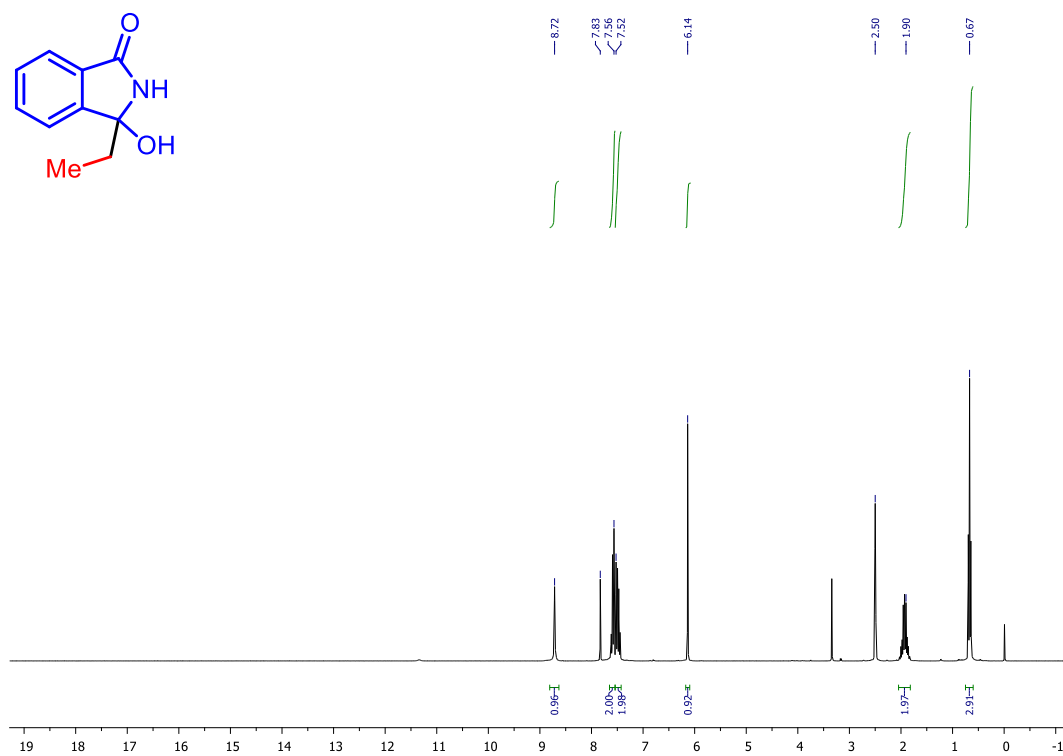
1. M. Lamblin, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *Org Biomol Chem.* **5** (2007) 1466-1471.
2. E. C. Taylor, L. D. Jennings, Z. Mao, B. Hu, J. G. Jun, P. Zhou, *J Org Chem.* **62** (1997) 5392-5403.
3. J. M. Ferland, C. A. Demerson, L. G. Humber, *Can J Chem.* **63** (1985) 361-365.
4. T. Yao, R. C. Larock, *J Org Chem.* **70** (2005) 1432-1437.
5. G. Albano, S. Giuntini, L.A. Aronica, *J Org Chem.* **85** (2020) 10022-10034.
6. J. Zhang, H. Chen, C. Lin, Z. Liu, C. Wang, Y. Zhang, *J Am Chem Soc.* **137** (2015) 12990-12996.
7. J. Dong, F. Wang, J. You, *Org Lett.* **16** (2014) 2884-2887.
8. C. Lin, J. Zhang, Z. Chen, Y. Liu, Z. Liu, Y. Zhang, *Adv Synth Catal.* **358** (2016) 1778-1793.
9. F. W. Patureau, T. Besset, F. Glorius, *Angew Chemie.* **123** (2011) 1096-1099.
10. R. Manikandan, M. Tamizmani, M. Jeganmohan, *Org Lett.* **19** (2017) 6678-6681.
11. R. Mancuso, I. Zicarelli, D. Armentano, N. Marino, S. V. Giofrè, B. Gabriele, *J Org Chem.* **79** (2014) 3506-3518.
12. X. J. Dai, M. Liu, J. Y. Zhang, X. Y. Xu, W. C. Yuan, X. M. Zhang, *ChemistrySelect.* **4** (2019) 4458-4461.
13. T. Bousquet, J. F. Fleury, A. Daïch, P. Netchitaïlo, *Tetrahedron.* **62** (2006) 706-715.
14. A. G. Griesbeck, K. D. Warzecha, Neudörfl J. M. Neudörfl, H. Görner, *Synlett* **13** (2004) 2347-2350.
15. E. Valencia, V. Fajardo, A. J. Freyer, M. Shamma. *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 993-996.
16. Y. C. Chia, F. R. Chang, C. M. Teng, Y. C. Wu, *J Prod.* **63** (2000) 1160-1163.
17. V. Kumar, Poonam, A. K. Prasad, V.S. Parmar, *Nat Prod Rep.* **20** (2003) 565-583.
18. V. Rys, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *European J Org Chem.* **3** (2003) 1231-1237.
19. A. Moreau, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *J Org Chem.* **69** (2004) 4527-4530.

20. V. Rys, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *Tetrahedron*. **59** (2003) 6615-6619.
21. T. Yao, Z. Guo, X. Liang, L. Qi, *J Org Chem*. **83** (2018) 13370-13380.
22. C. S. Cho, H. S. Shim, H. J. Choi, T. J. Kim, S. C. Shim, *Synth Commun*. **32** (2002) 1821-1827.
23. J. Ju, C. Qi, L. Zheng, R. Hua, *Tetrahedron Lett*. **54** (2013) 5159-5161.
24. Y. Xu, W. Hu, X. Tang, J. Zhao, W. Wu, H. Jiang, *Chem Commun*. **51** (2015) 6843-6846.
25. Z. Xuan, D. J. Jung, H. J. Jeon, S. G. Lee, *J Org Chem*. **81** (2016) 10094-10098.
26. Z. Wang, F. Zhu, Y. Li, X. F. Wu, *ChemCatChem*. **9** (2017) 94-98.
27. J. K. Laha, M. Kaur Hunjan, R. A. Bhimpuria, D. Kathuria, P. V. Bharatam, *J Org Chem*. **82** (2017) 7346-7352.
28. S. W. Youn, T. Y. Ko, Y. H. Kim, Y. A. Kim, *Org Lett*. **20** (2018) 7869-7874.
29. S. Couty, B. Liégault, C. Meyer, J. Cossy, *Org Lett*. **6** (2004) 2511-2514.
30. J. W. Wrigglesworth, B. Cox, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Org Lett*. **13** (2011) 5326-5329.
31. L. B. Zhang, X. Q. Hao, Z. J. Liu, et al, *Angew - Int Ed*. **54** (2015) 10012-10015. 32. X. Q. Hao, C. Du, X. Zhu, et al, *Org Lett*. **18** (2016) 3610-3613.
33. Y. Zhang, Q. Wang, H. Yu, Y. Huang, *Org Biomol Chem*. **12** (2014) 8844-8850.
34. L. Li, M. Wang, X. Zhang, Y. Jiang, D. Ma, *Org Lett*. **11** (2009) 1309-1312.
35. L. Zhang, Y. Zhang, X. Wang, J. Shen, *Molecules*. **18** (2013) 654-665.
36. A. Gogoi, S. Guin, S. K. Rout, G. Majji, B. K. Patel, *RSC Adv*. **4** (2014) 59902-59907.
37. X. X. Zheng, C. Du, X. M. Zhao, et al, *J Org Chem*. **81** (2016) 4002-4011.
38. B. Gao, S. Liu, Y. Lan, H. Huang, *Organometallics*. **35** (2016) 1480-1487.
39. B. Zhou, W. Hou, Y. Yang, Y. Li, *Chem - A Eur J*. **19** (2013) 4701-4706.
40. M. C. Reddy, M. Jeganmohan, *Org Lett*. **16** (2014) 4866-4869.
41. X. G. Li, M. Sun, K. Liu, P. N. Liu, *Adv Synth Catal*. **357** (2015) 395-399.
42. M. J. Wu, L. J. Chang, L. M. Wei, C. F. Lin, *Tetrahedron*. **55** (-13200).
43. F. Hatoum, J. Engler, C. Zelmer, et al, *Tetrahedron Lett*. **53** (2012) 5573-
44. K. Kobayashi, K. Matsumoto, D. Nakamura, S. Fukamachi, H. Konishi, *Helv Chim Acta*. **93** (2010) 1048-1051.
45. M. A. Reyes-González, A. Zamudio-Medina, M. Ordóñez *Tetrahedron Lett*. **53** (2012) 5756-5758.

46. X. S. Li, Y. P. Han, D. T. Xu, M. Li, W. X. Wei, Y. M. Liang, *J Org Chem.* **85** (2020) 2626-2634.
47. W. Zhu, S. Tong, J. Zhu, M. X. Wang, *J Org Chem.* **84** (2019) 2870-2878.
48. J. Lu, Y. Jin, H. Liu, Y. Jiang, H. Fu, *Org Lett.* **13** (2011) 3694-3697.
49. W. Zhu, B. Wang, S. Zhou, H. Liu, *Beilstein J Org Chem.* **11** (2015) 1624-1631.
50. W. C. C. Lee, W. Wang, J. J. Li, *J Org Chem.* **83** (2018) 2382-2388.
51. X. Chen, F. F. Ge, T. Lu, Q. F. Zhou, *J Org Chem.* **80** (2015) 3295-3301.
52. S. Mehta, D. Brahmchari, *J Org Chem.* **84** (2019) 5492-5503.
53. D. Glavač, I. Dokli, M. Gredičak, *Curr. Org. Chem.* **21**, (2017) 1335–1340.
54. J. Suć, I. Dokli, M. Gredičak, *Chem. Commun.* **52** (2016) 2071–2074.
55. D. Glavač, C. Zheng, I. Dokli, S. L. You, M. Gredičak, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 8752–8760.
56. D. Glavač, M. Gredičak, *Synlett* **28** (2017) 889–897.
57. D. Glavač, N. Topolovčan, M. Gredičak, *J. Org. Chem.* **85** (2020) 14253–14261.
58. M. W. Chen, Q. A. Chen, Y. Duan, Z. S. Ye, Y. G. Zhou, *Chem. Commun.* **48** (2012), 1698–1700.
59. A. J. Basson, M. G. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **85** (2020) 5615–5628.
60. D. Kumar Das, V. K. Kannaujiya, M. M. Sadhu, S. K. Ray, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **85** (2019) 15865–15876.
61. A. J. Basson, M. G. McLaughlin, *Chem. Commun.* **55** (2019) 8317–8320.
62. C. Qi, V. Gandon, D. Leboeuf, *Adv. Synth. Catal.* **359** (2017) 2671–2675.
63. R. Ben Othman, R. Affani, M. J. Tranchant, S. Antoniotti, V. Dalla, E. Duñach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** (2010) 776–780; *Angew. Chem.* **122** (2010), 788–792.
64. H. S. P. Rao, A. V. B. Rao, *J. Org. Chem.* **80** (2015) 1506–1516.
65. D. J. Cheng, Y. D. Shao, *Adv. Synth. Catal.* **360** (2018) 3614–3642.
66. W. Gao, M. wang Chen, Q. Ding, Y. Peng, *Chem. Asian J.* **14** (2019) 1306–1322.

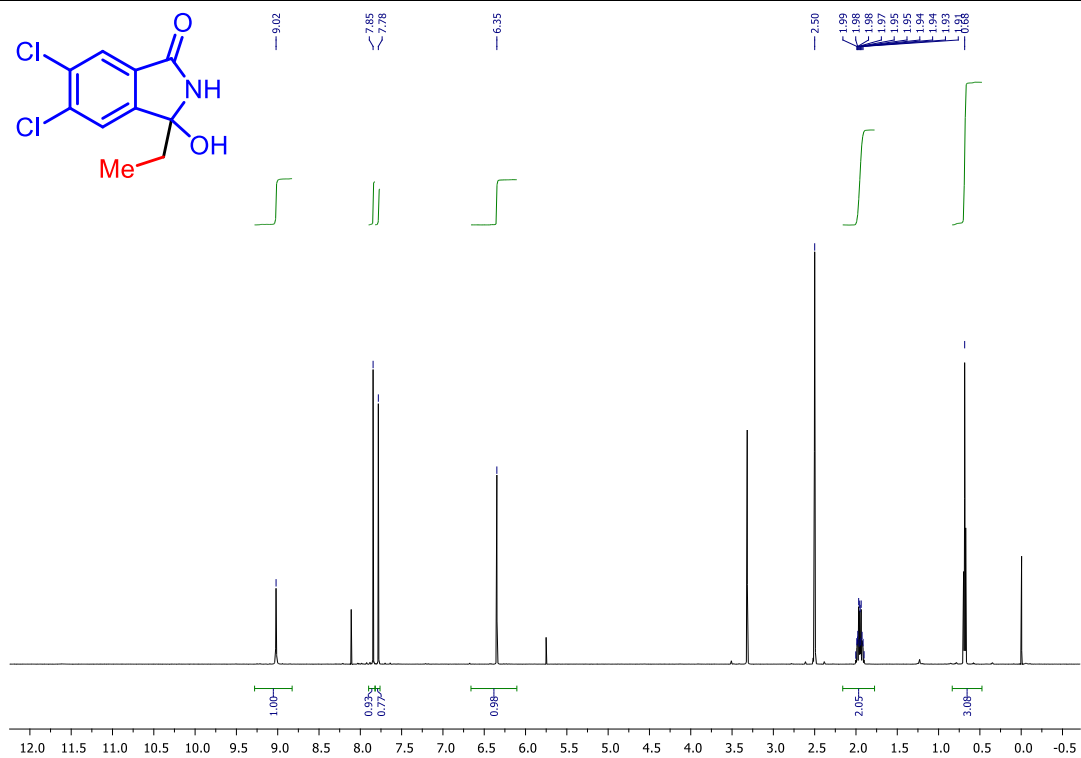
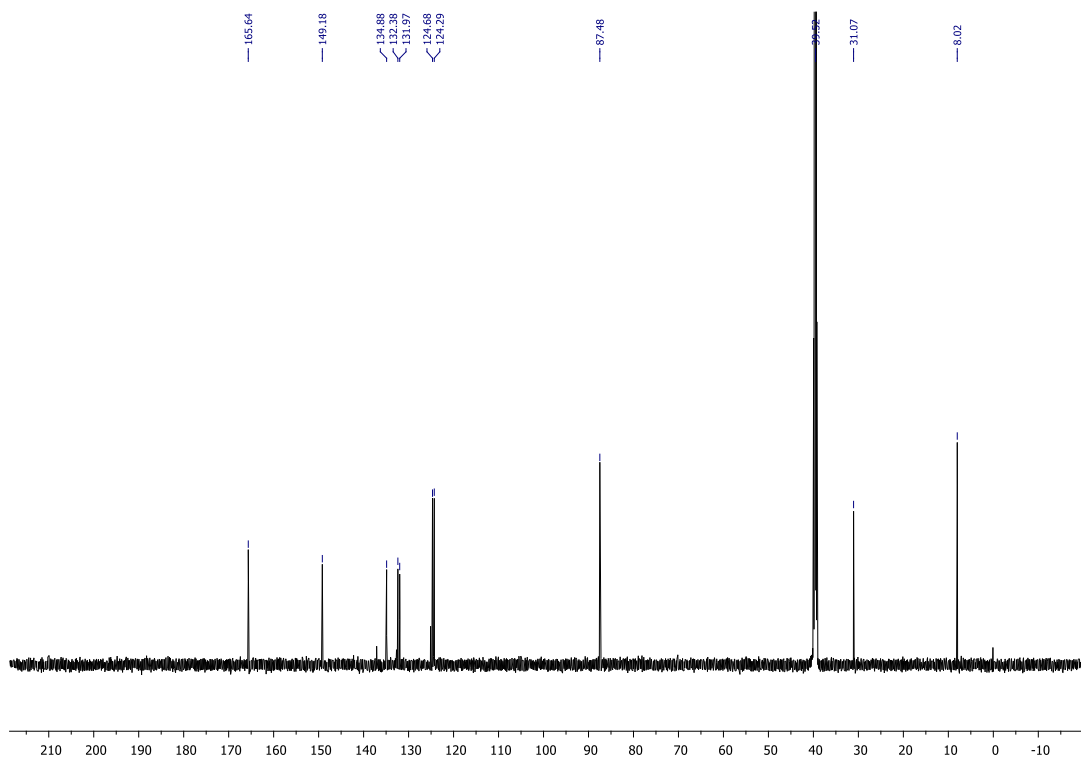
## § 8. DODATAK

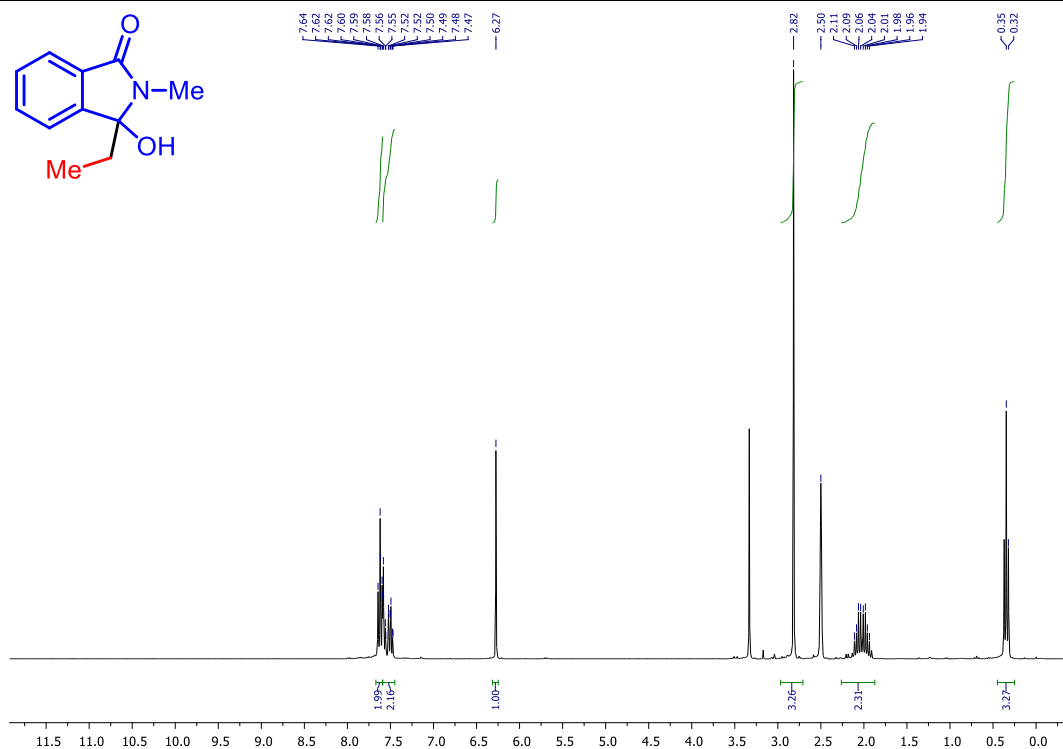
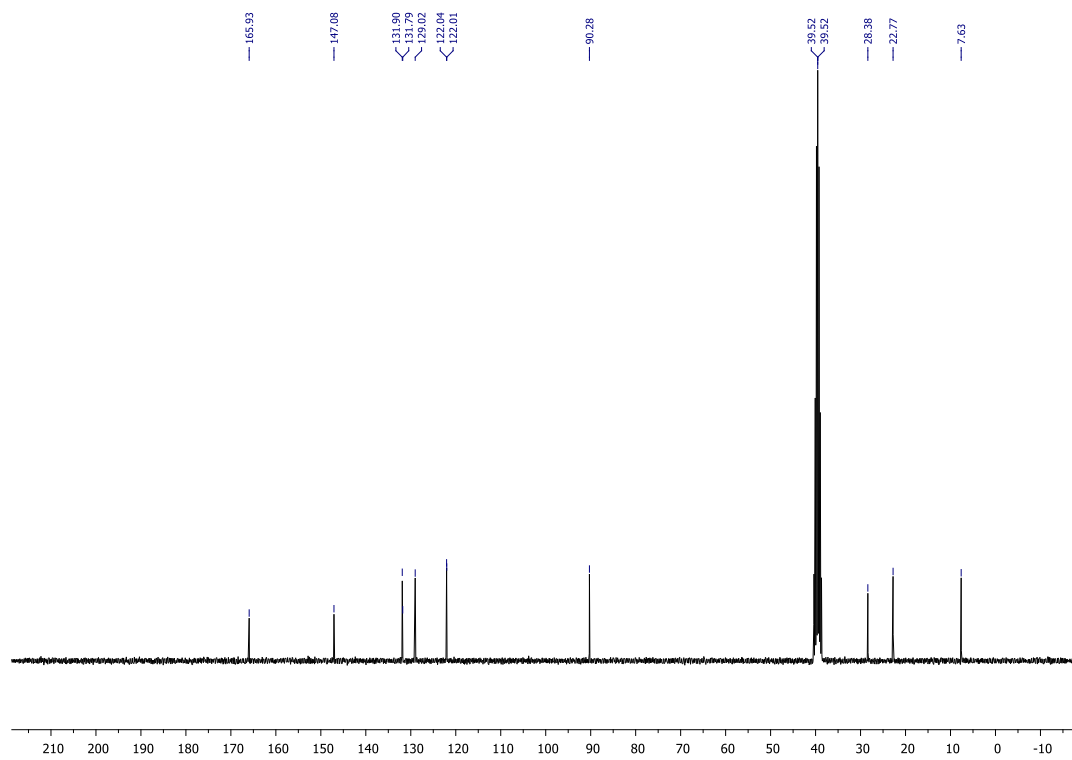
### 8.1. $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , NOESY i 2D NMR spektri

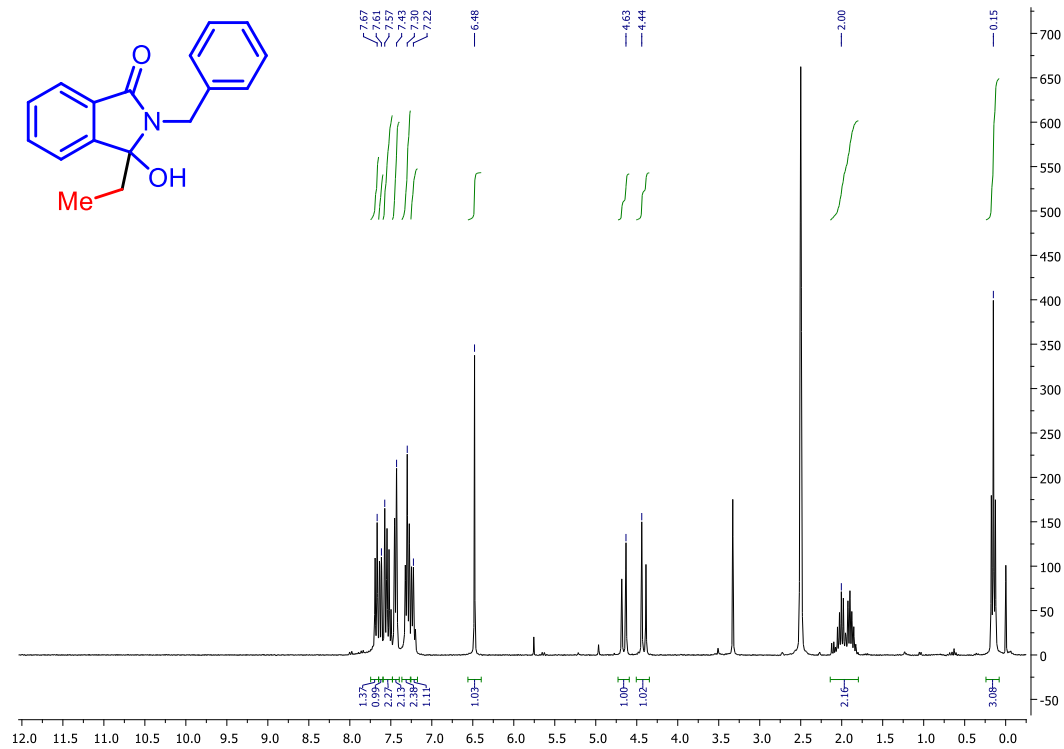
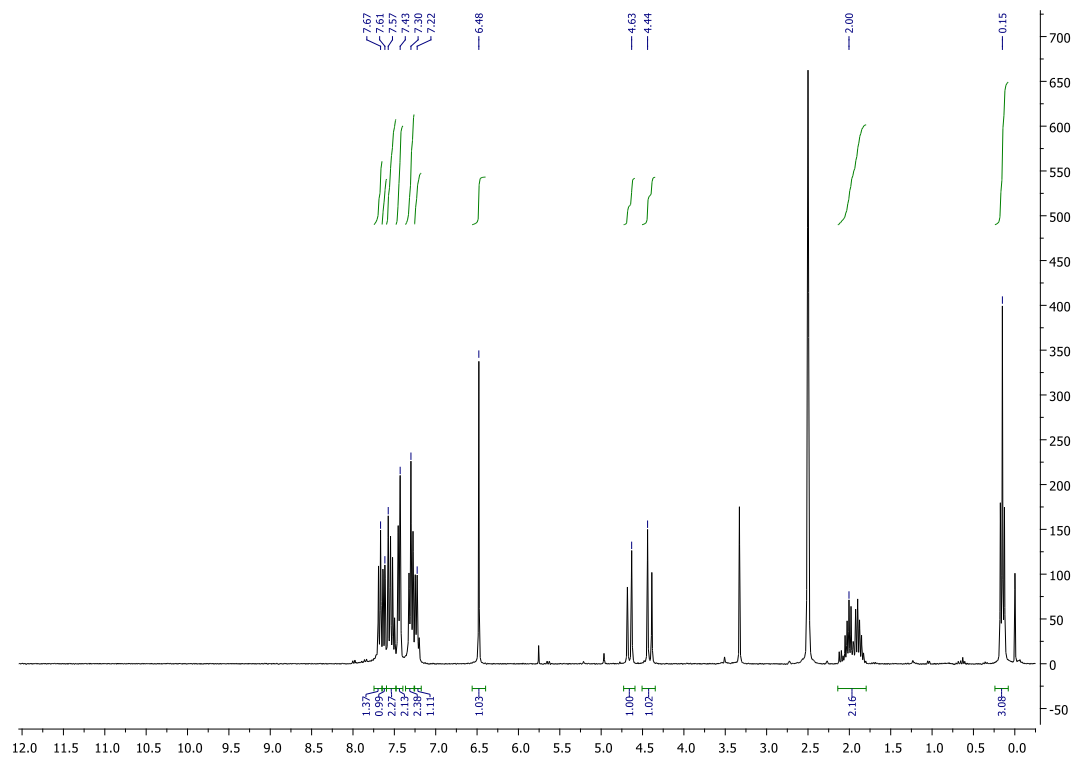


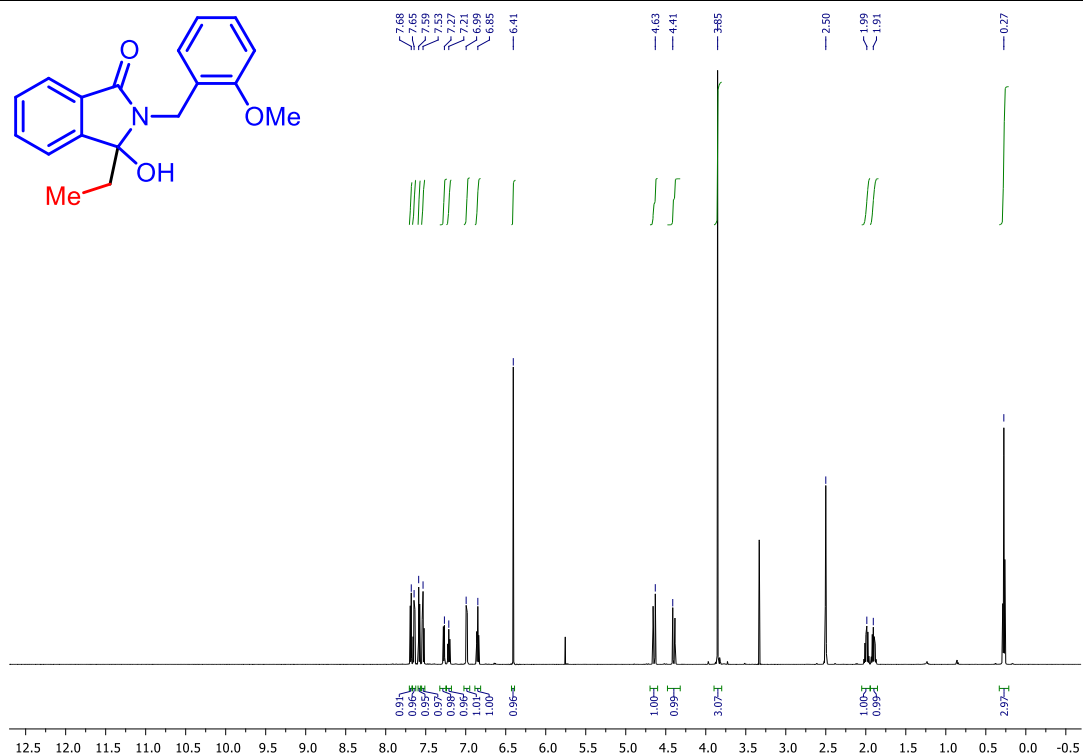
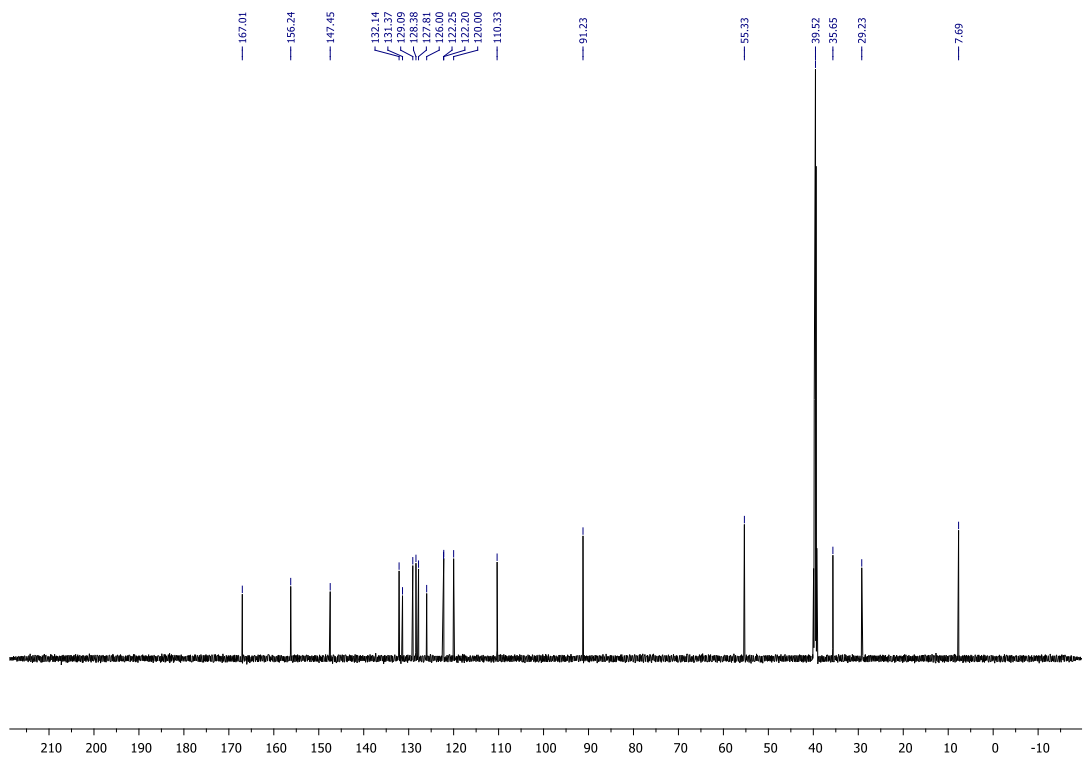
Slika D1.  $^1\text{H}$  NMR spektar 3-etil-3-hidroksiizindolinona (**1a**)

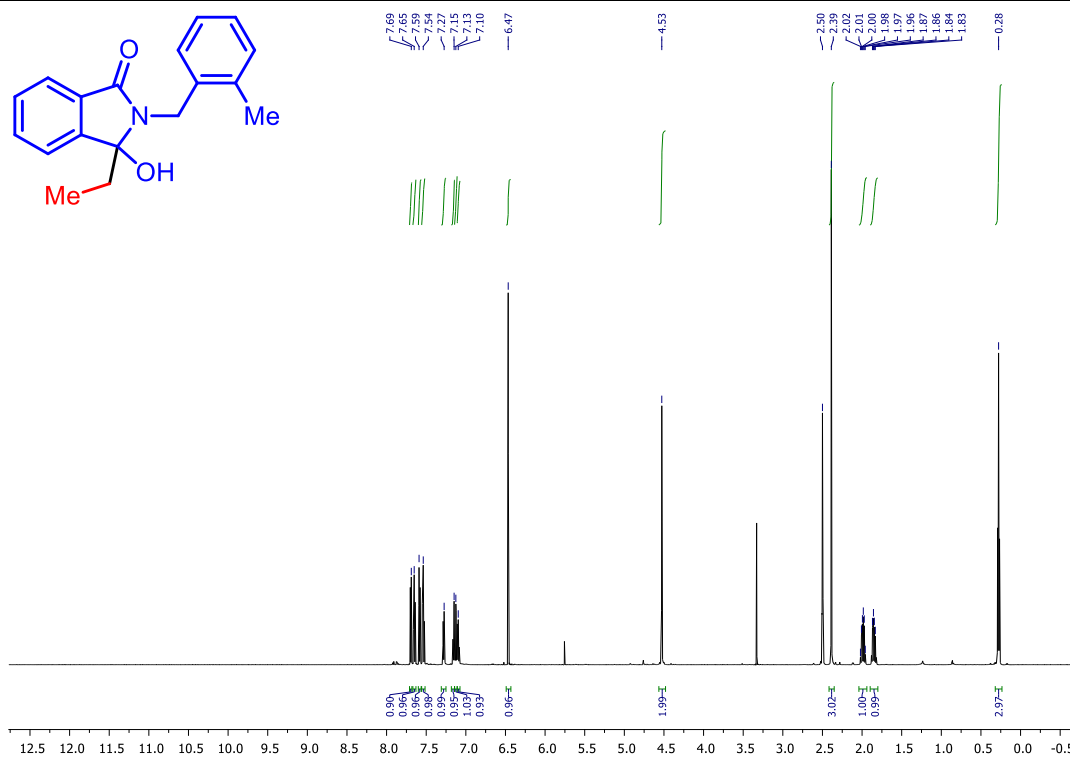
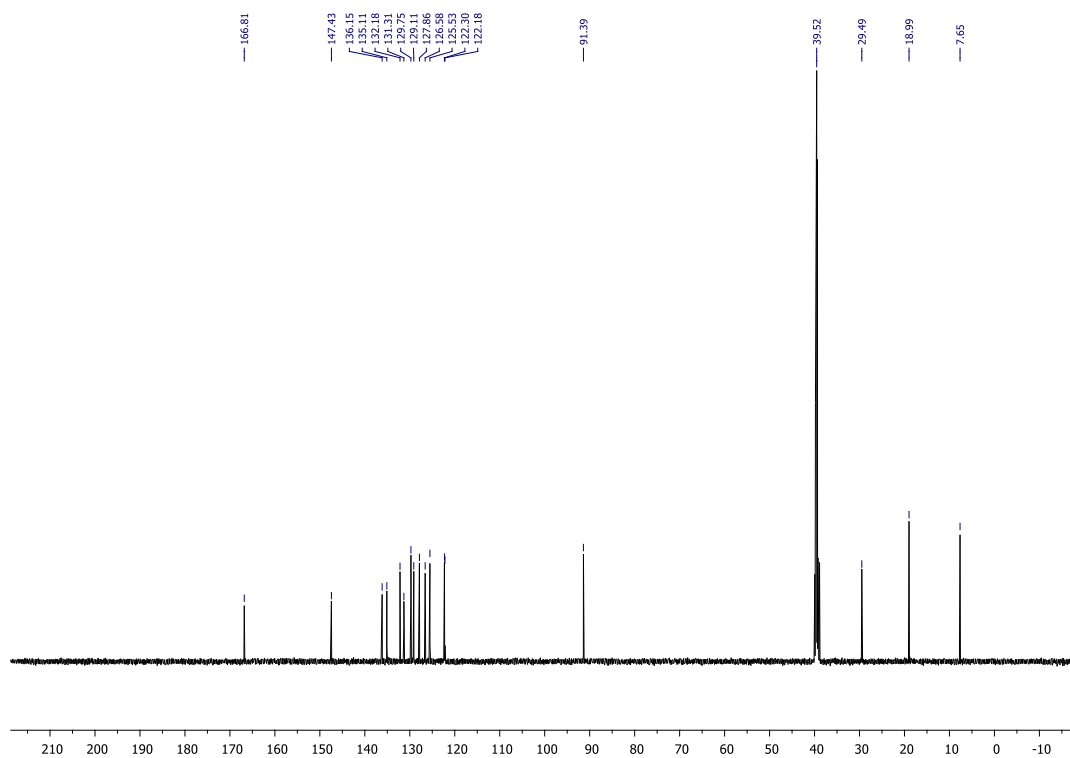


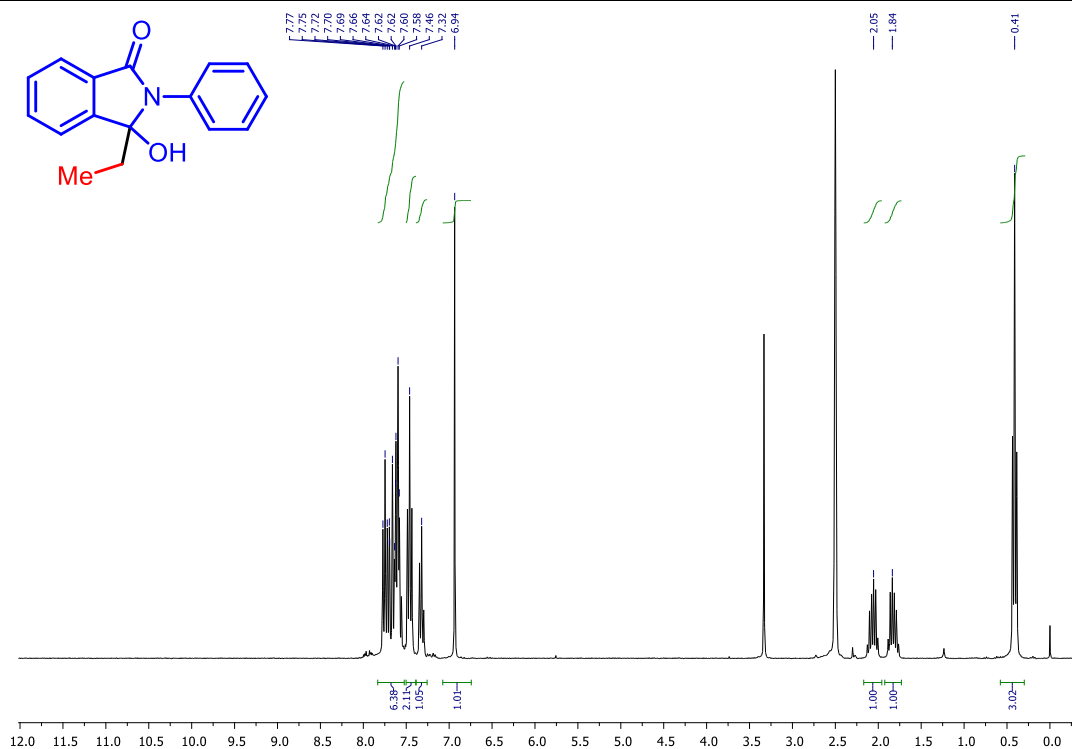
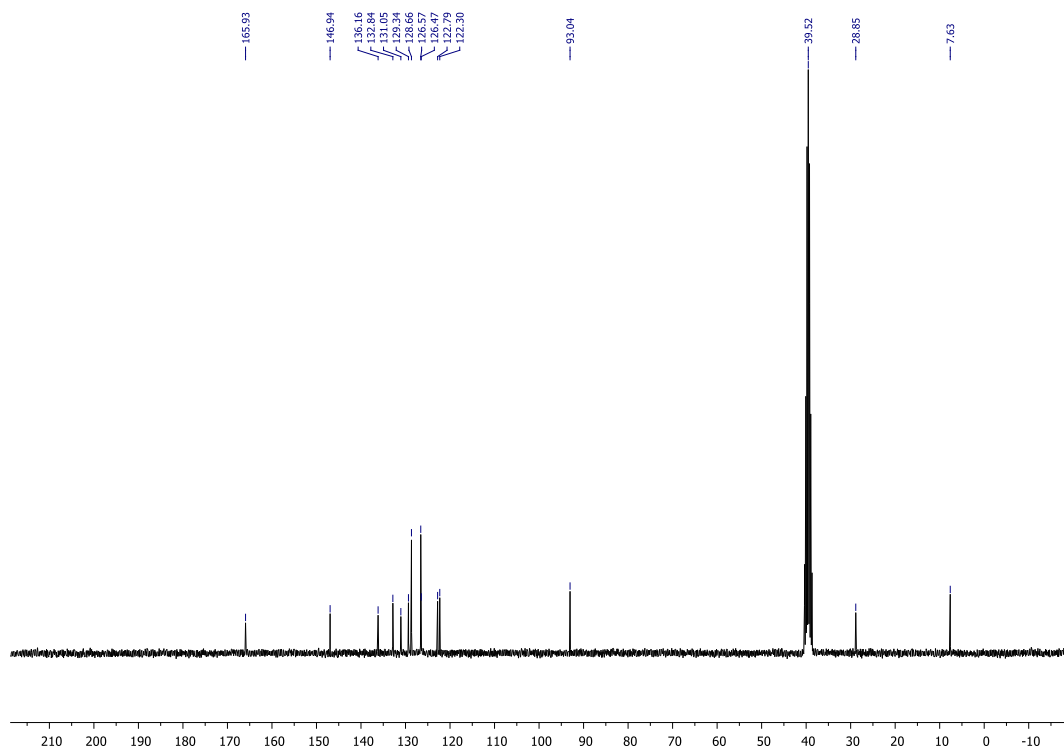
Slika D2.  $^1\text{H}$  NMR spektar 5,6-diklor-3-etil-3-hidroksiizoidolina (**1e**)Slika D3.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 5,6-diklor-3-etil-3-hidroksiizoidolina (**1e**)

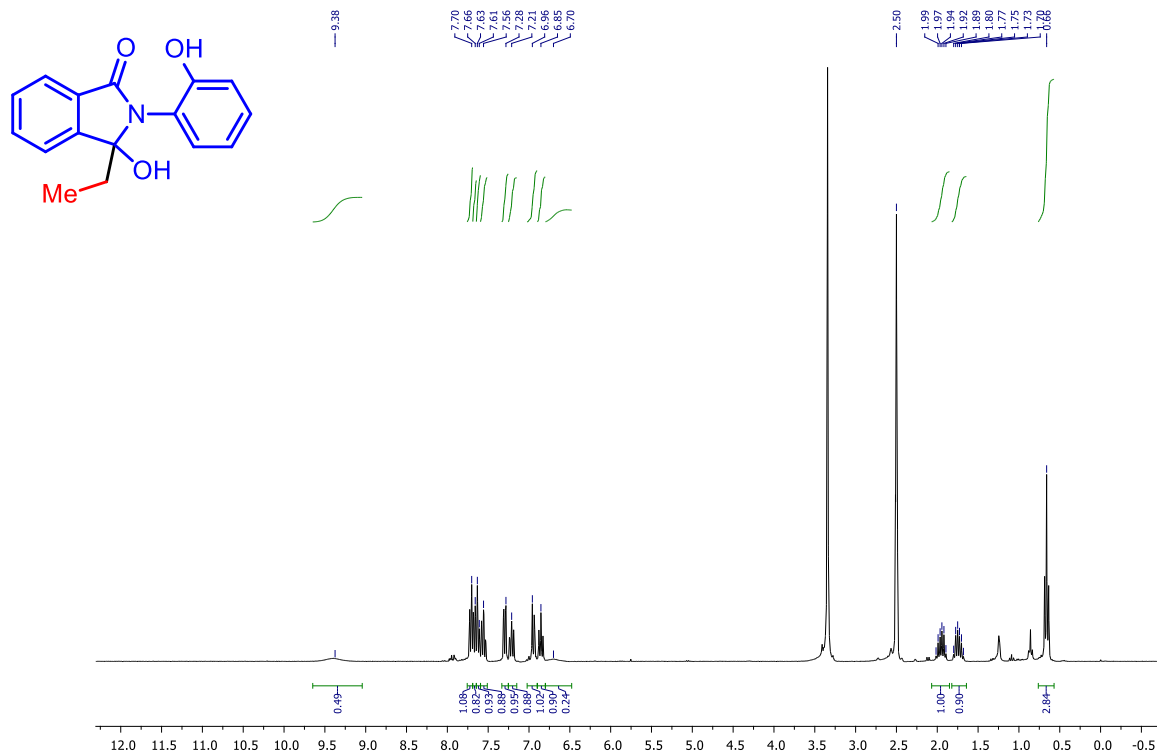
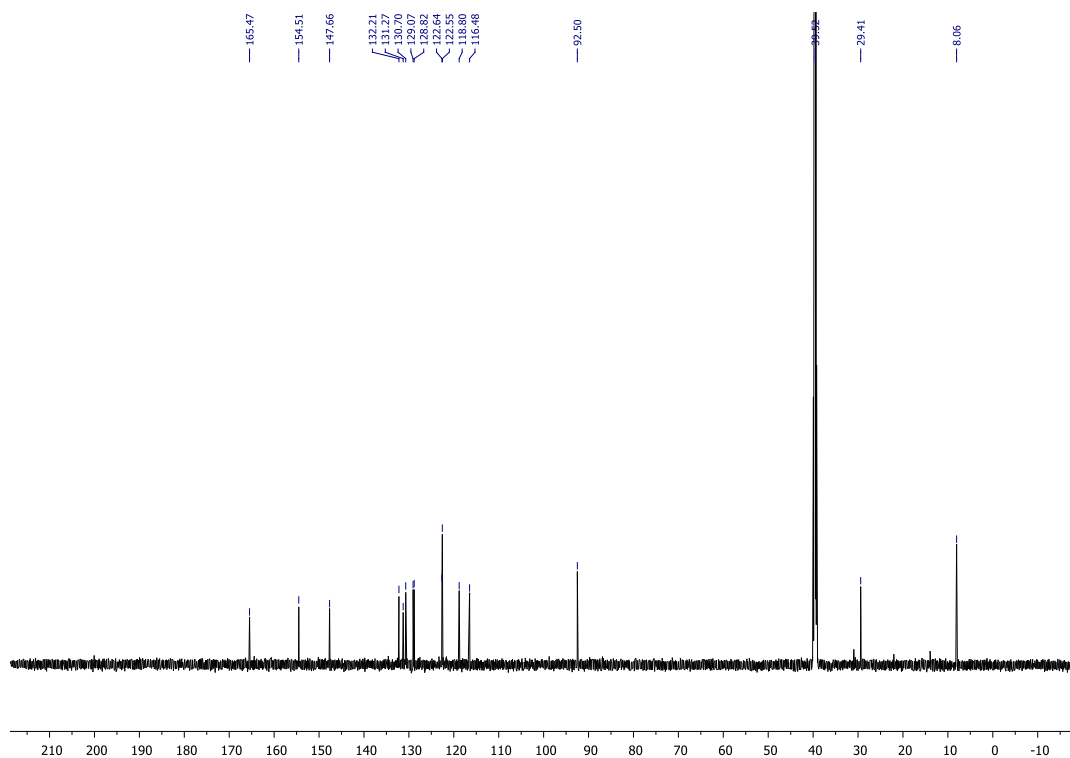
Slika D4.  $^1\text{H}$  NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-metilizoindolinona (**1f**)Slika D5.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-metilizoindolinona (**1f**)

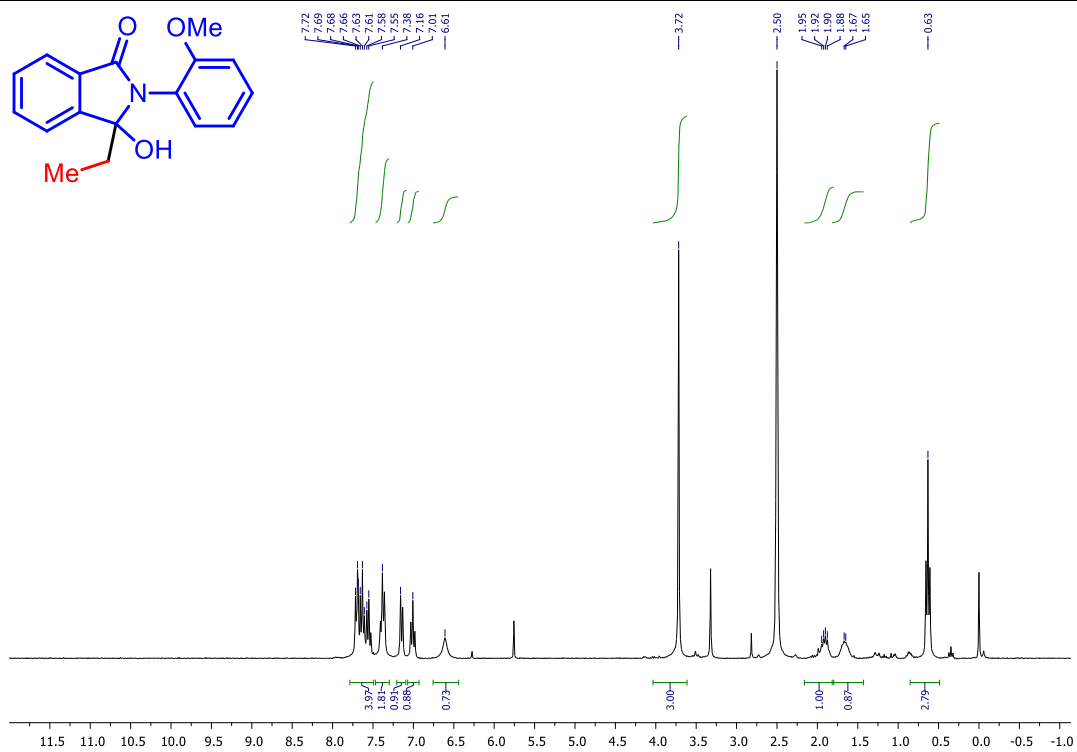
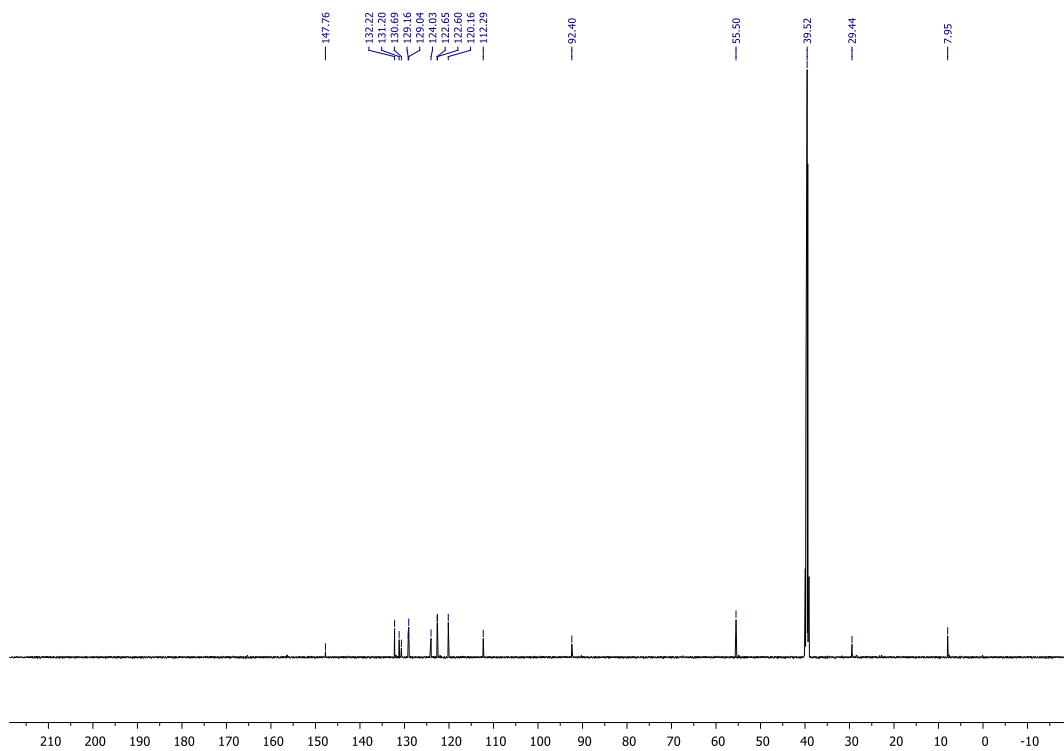
Slika D6. <sup>1</sup>H NMR spektar 2-benzil-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (**1g**)Slika D7. <sup>13</sup>C NMR spektar 2-benzil-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (**1g**)

Slika D8.  $^1\text{H}$  NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metoksibenzil)izindolinona (**1h**)Slika D9.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metoksibenzil)izindolinona (**1h**)

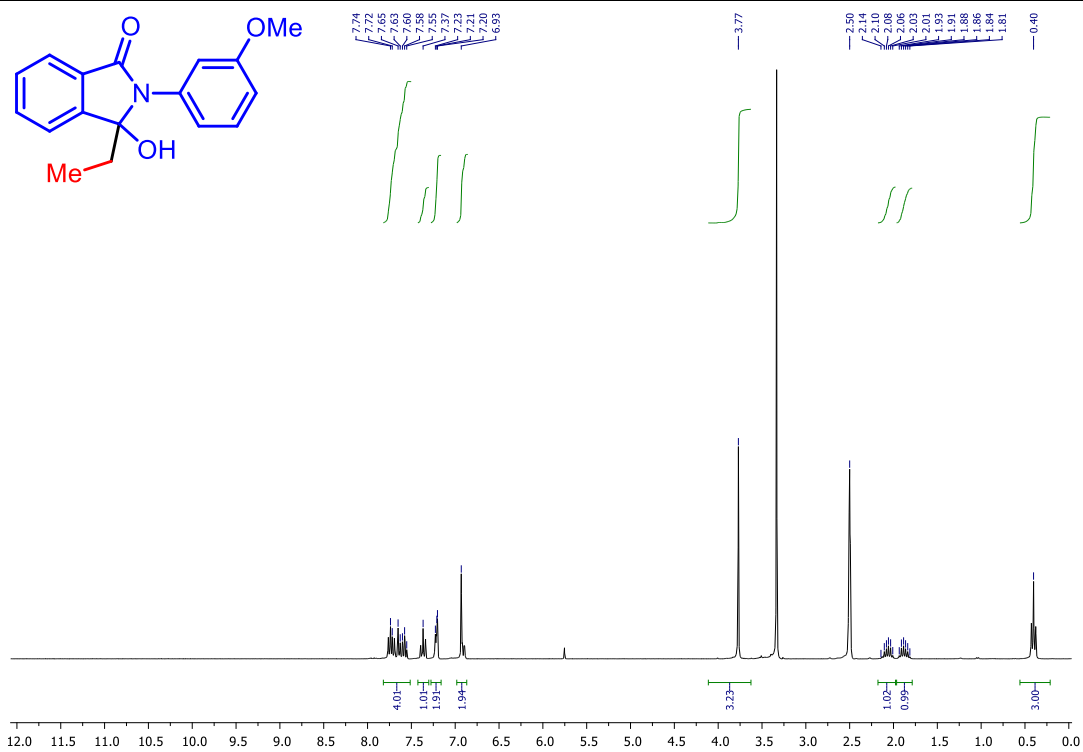
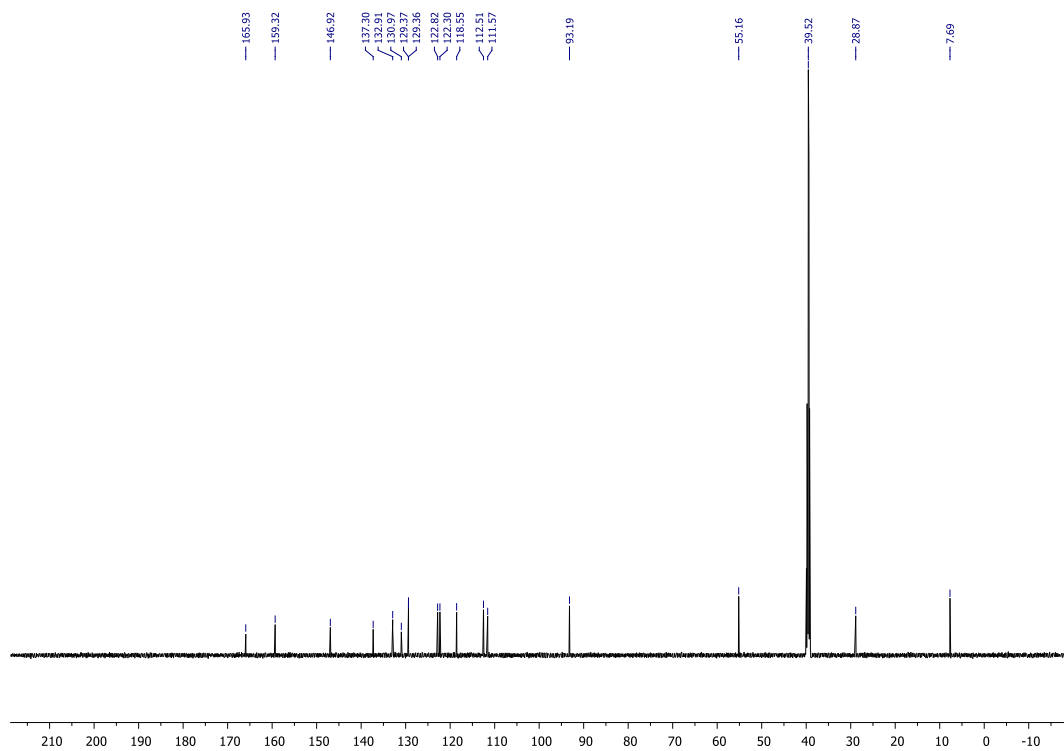
Slika D10.  $^1\text{H}$  NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metilbenzil)izindolinona (**1i**)Slika D11.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metilbenzil)izindolinona (**1i**)

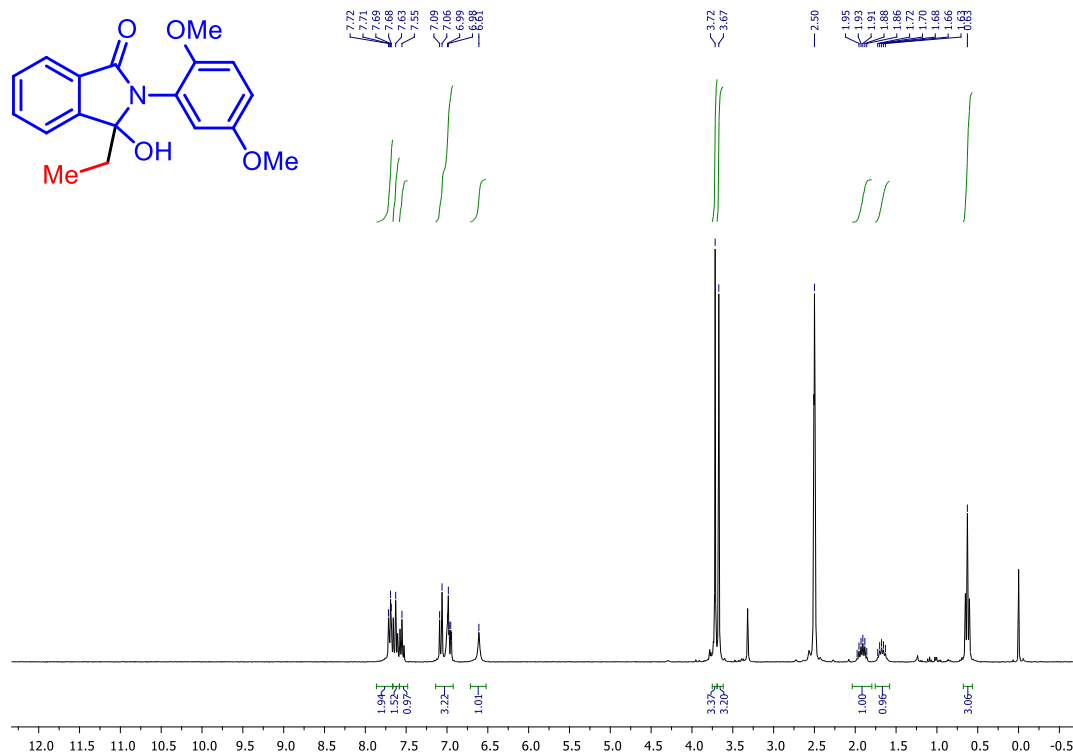
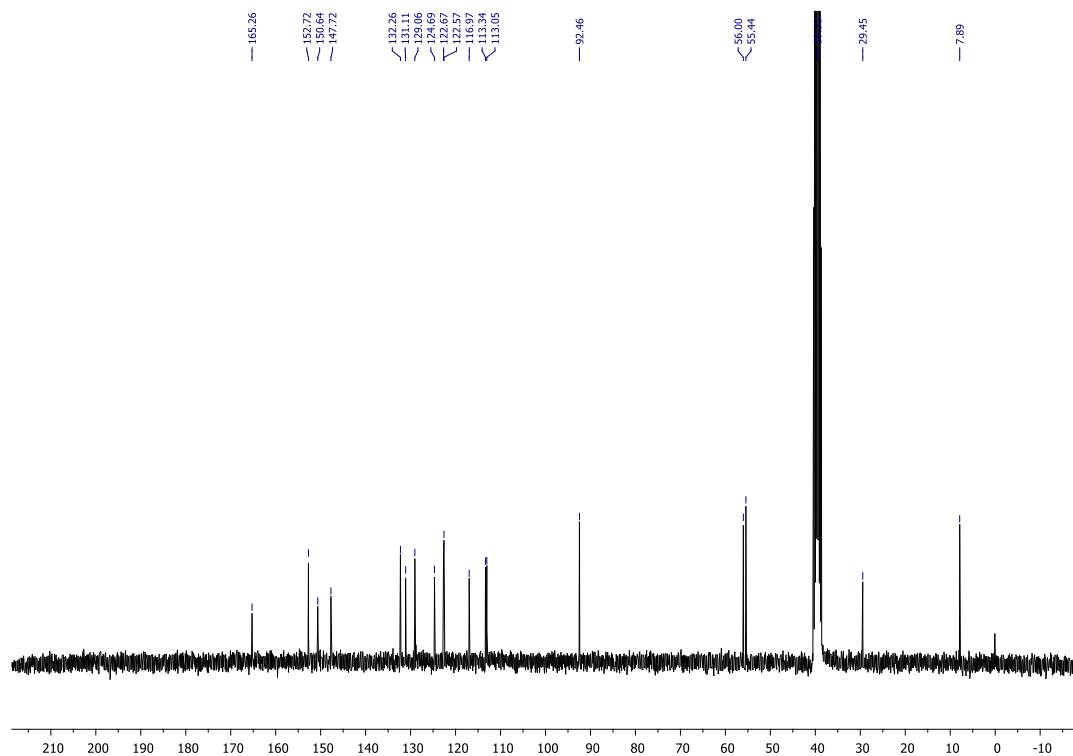
Slika D12.  $^1\text{H}$  NMR spektar 3-etil-2-fenil-3-hidroksiizoindolinona (**1j**)Slika D13.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 3-etil-2-fenil-3-hidroksiizoindolinona (**1j**)

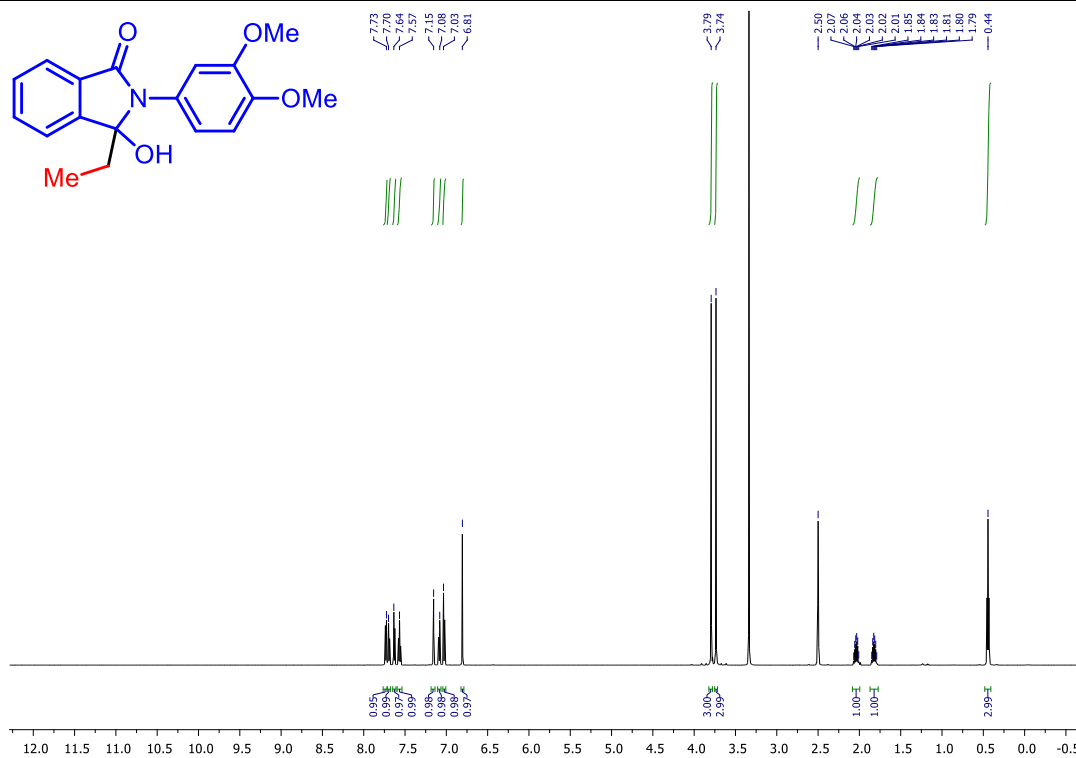
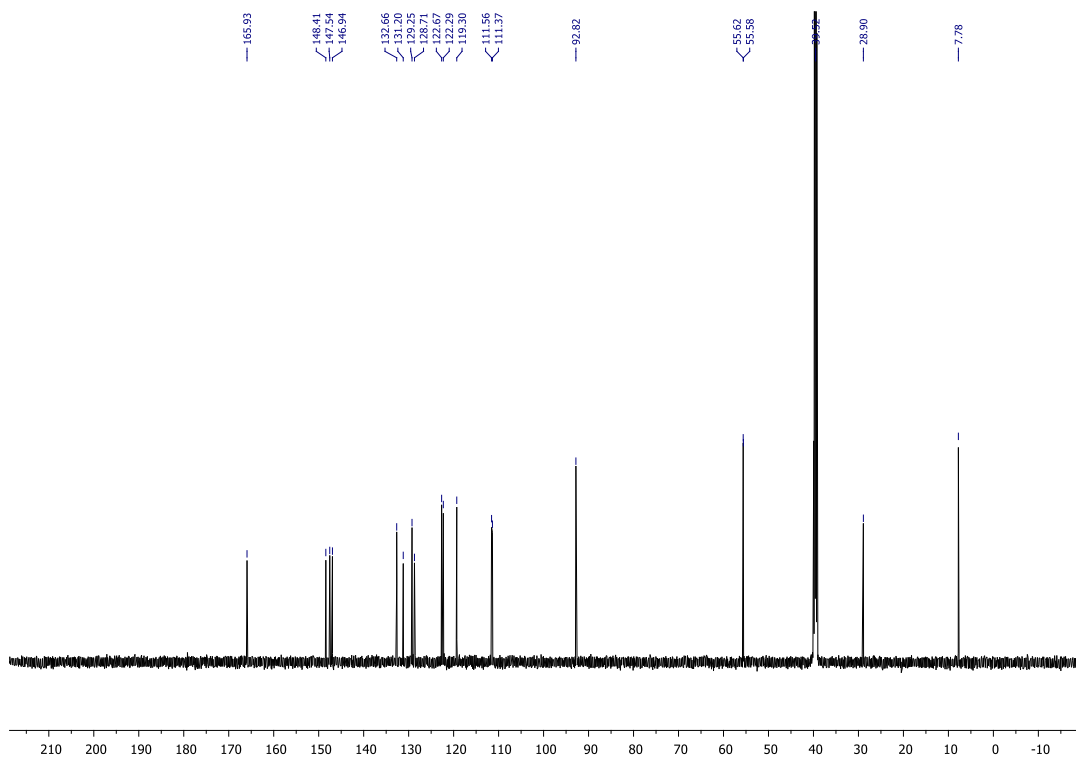
Slika D14. <sup>1</sup>H NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)izoinidolina (1k)Slika D15. <sup>13</sup>C NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)izoinidolina (1k)

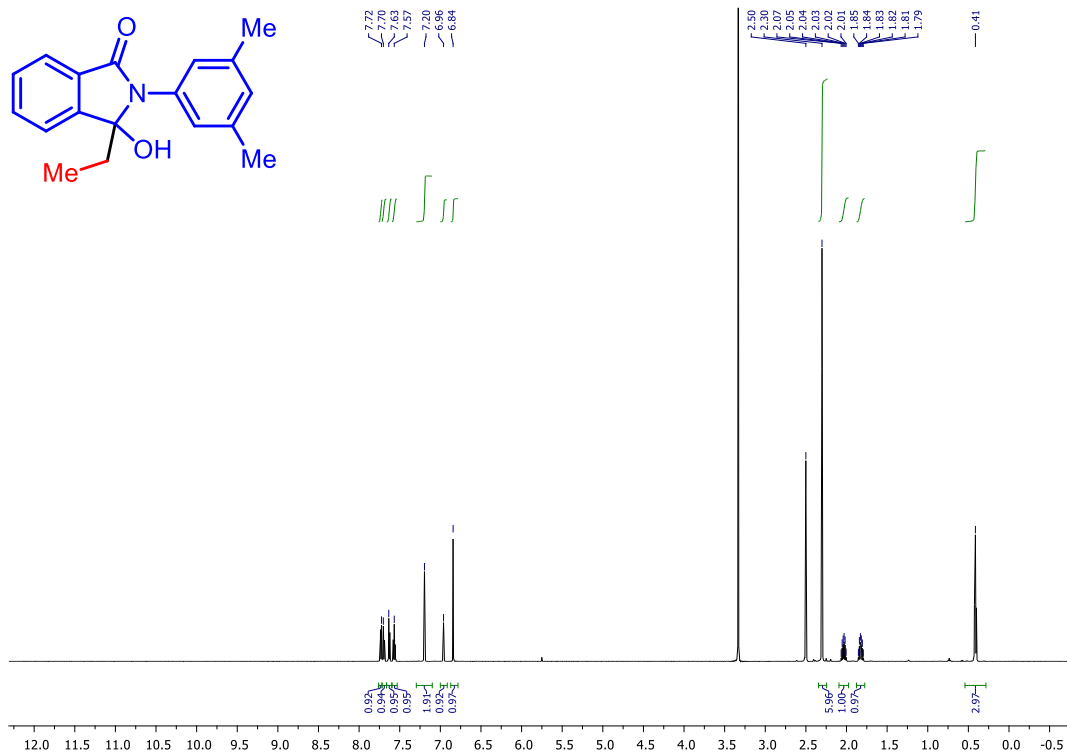
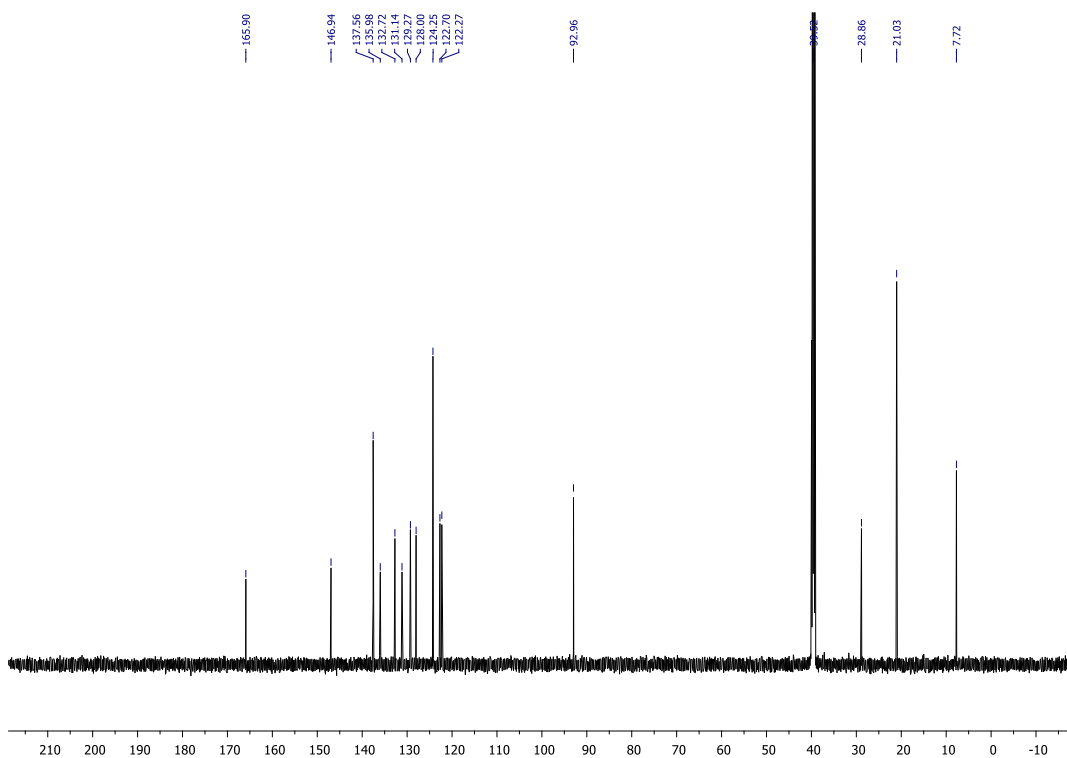
Slika D16. <sup>1</sup>H NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metoksifenil)izoindolinona (**1m**)Slika D17. <sup>13</sup>C NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(2-metoksifenil)izoindolinona (**1m**)

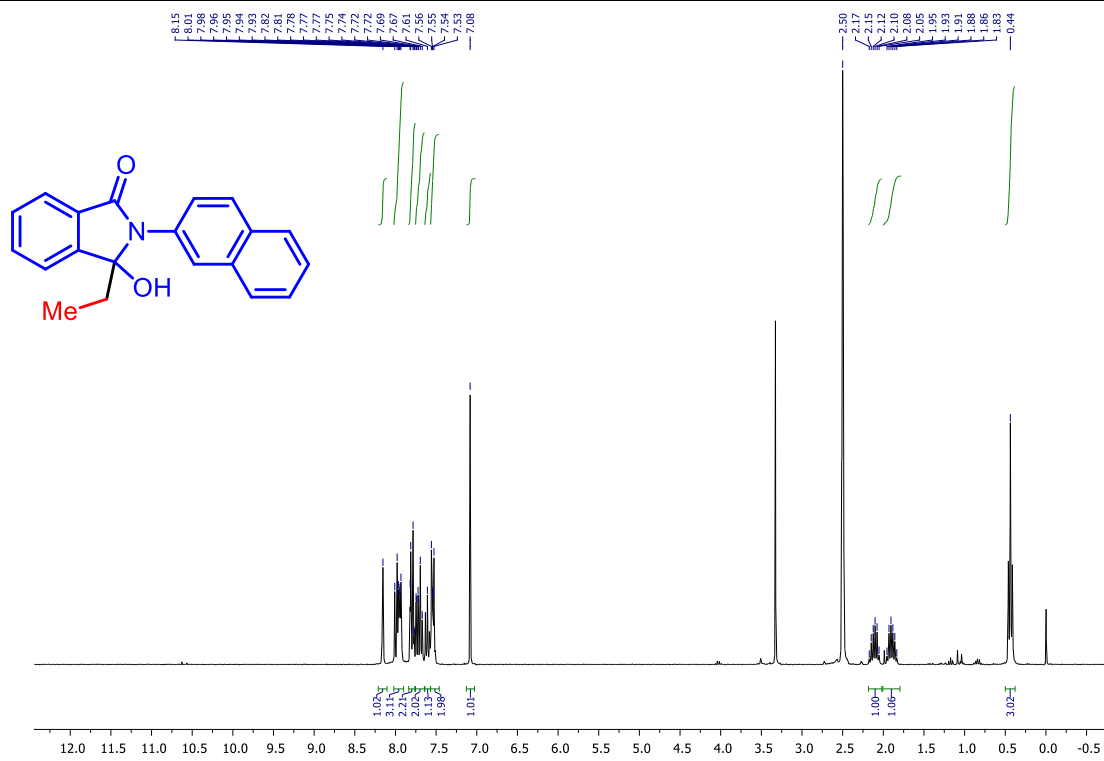
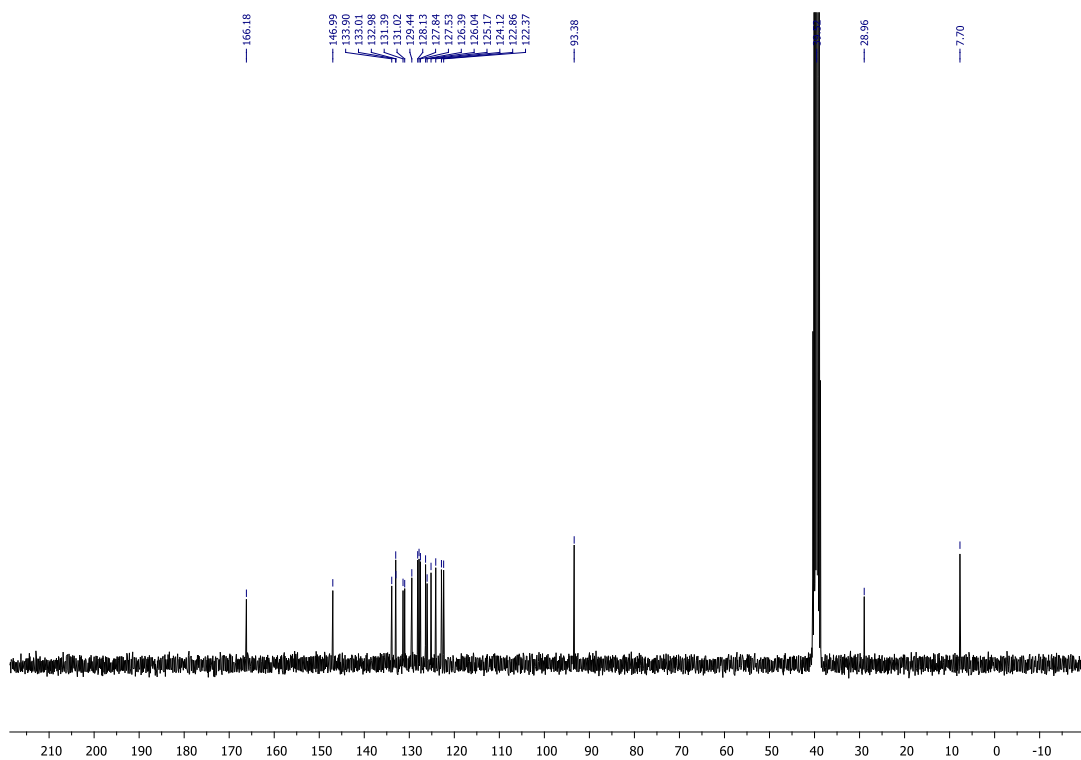


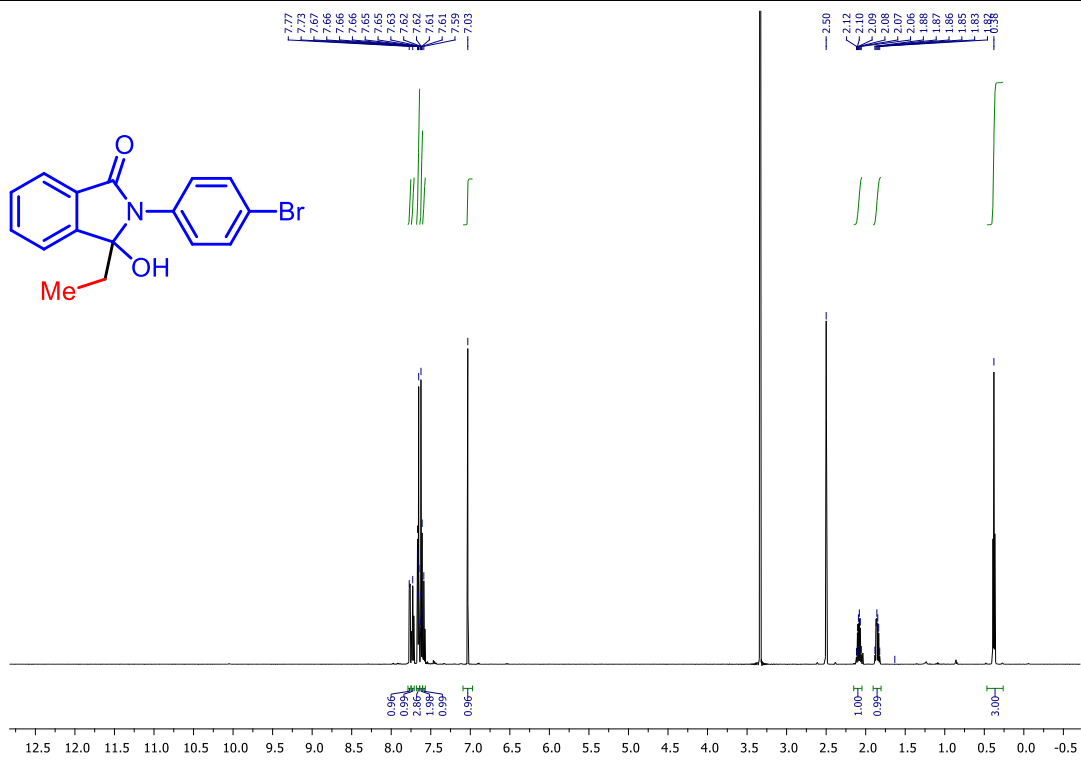
Slika D18. <sup>1</sup>H NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(3-metoksifenil)izoindolinona (**1n**)Slika D19. <sup>13</sup>C NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(3-metoksifenil)izoindolinona (**1n**)

Slika D20.  $^1\text{H}$  NMR spektar 2-(2,5-dimetoksifenil)-3-etil-3-hidroksiizindolinona (**10**)Slika D21.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 2-(2,5-dimetoksifenil)-3-etil-3-hidroksiizindolinona (**10**)

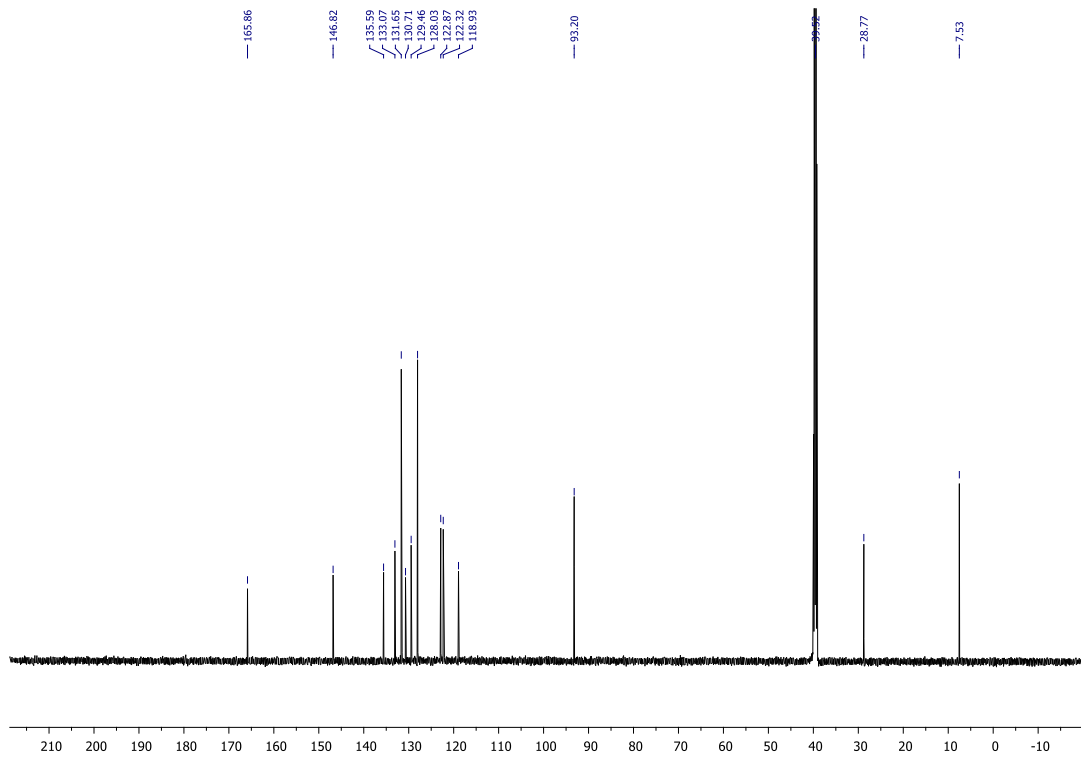
Slika D22.  $^1\text{H}$  NMR spektar 2-(3,4-Dimetoksifenil)-3-etil-3-hidroksiizindolinona (**1p**)Slika D23.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 2-(3,4-dimetoksifenil)-3-etil-3-hidroksiizindolinona (**1p**)

Slika D24. <sup>1</sup>H NMR spektr 2-(3,5-dimetilfenil)-3-etil-3-hidroksiizoidolinona (**1q**)Slika D25. <sup>13</sup>C NMR spektr 2-(3,5-dimetilfenil)-3-etil-3-hidroksiizoidolinona (**1q**)

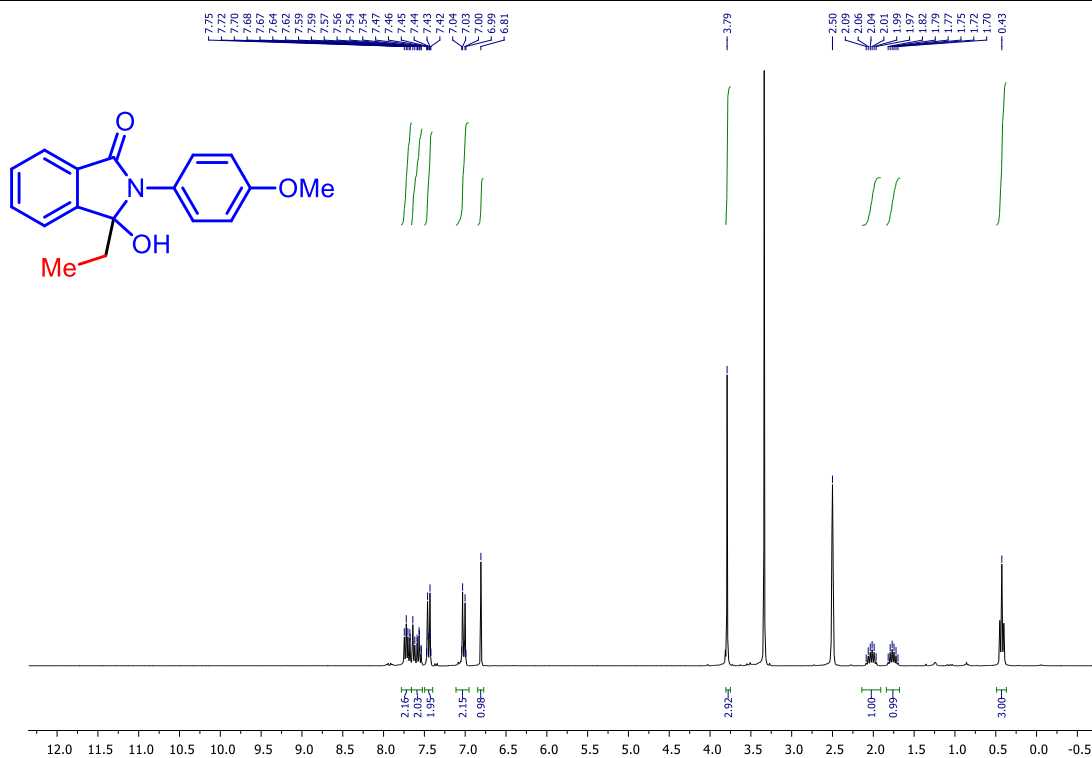
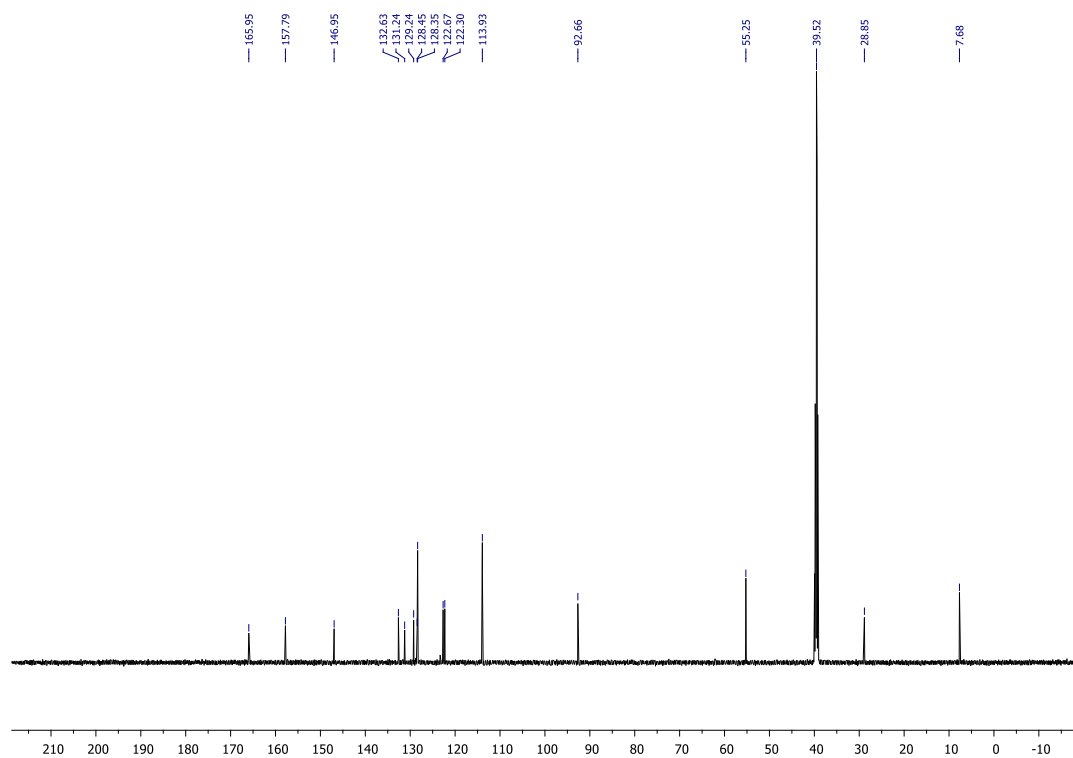
Slika D26. <sup>1</sup>H NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(naftalen-2-il)izoindolinona (**1r**)Slika D27. <sup>13</sup>C NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(naftalen-2-il)izoindolinona (**1r**)

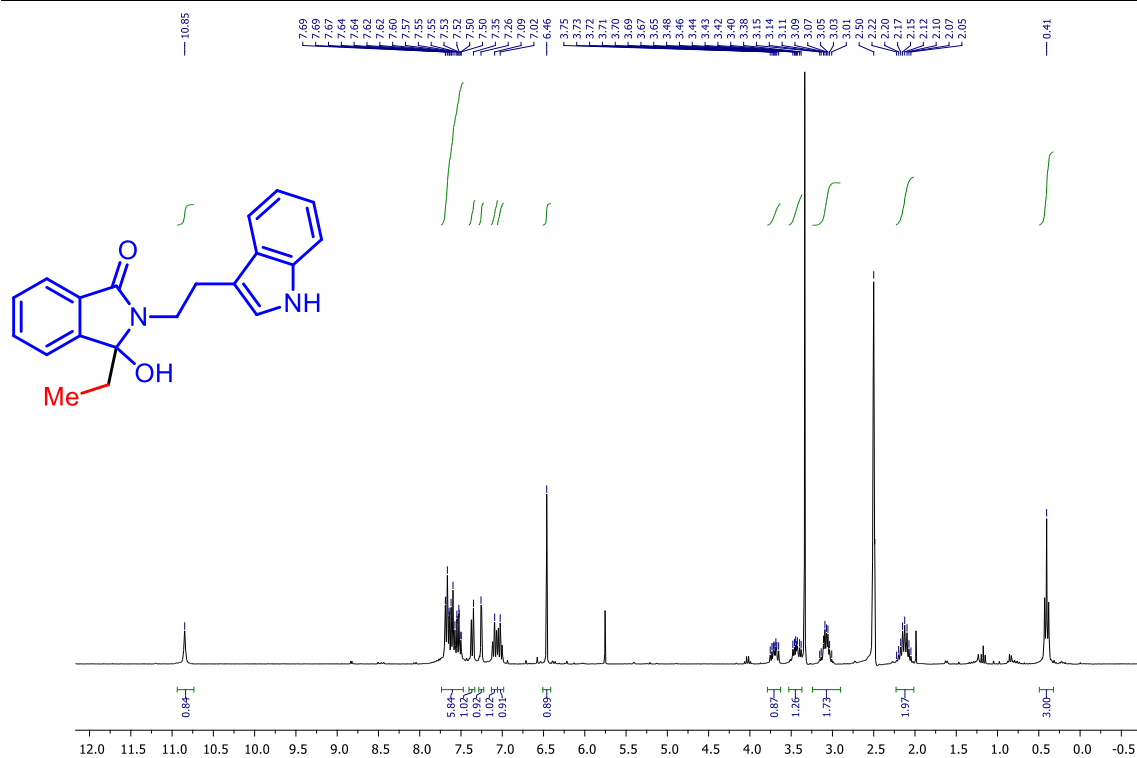
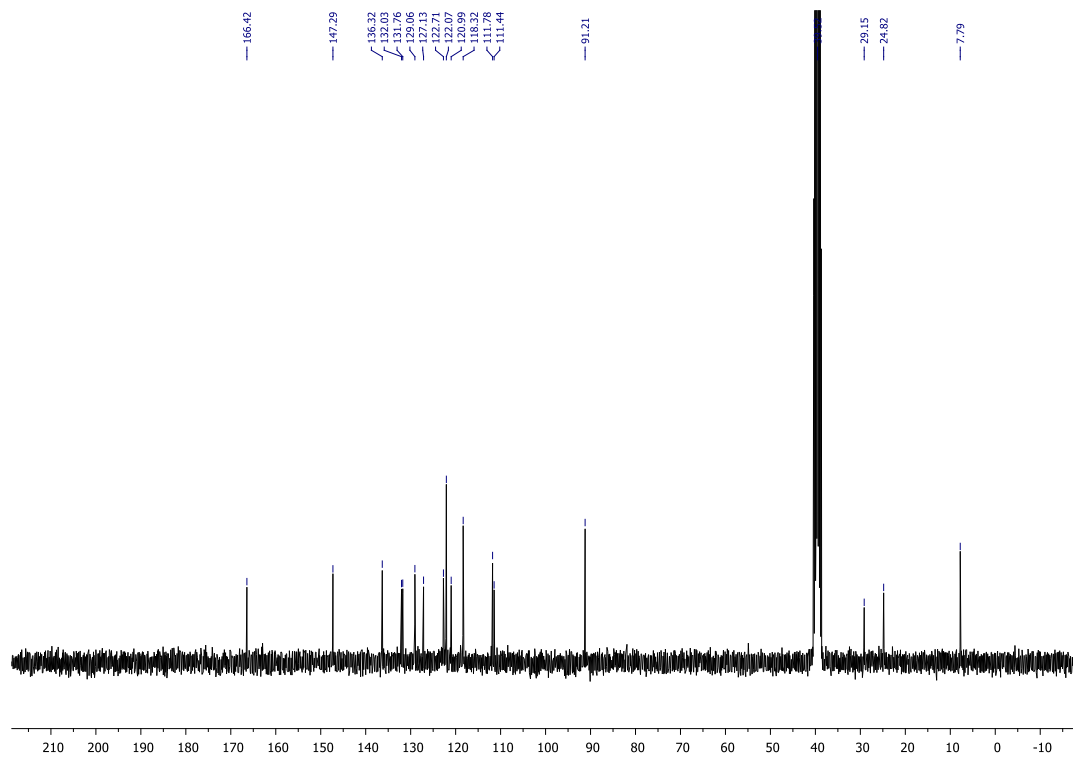


Slika D28.  $^1\text{H}$  NMR spektar 2-(4-bromfenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (**1s**)

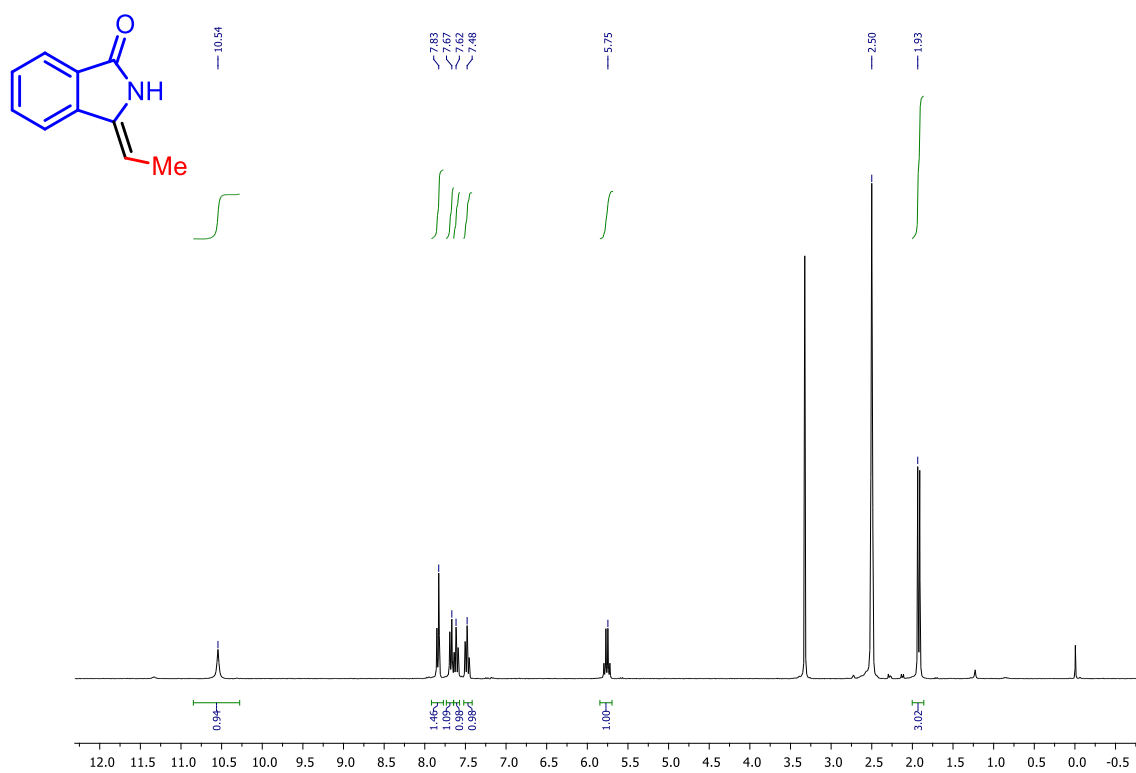
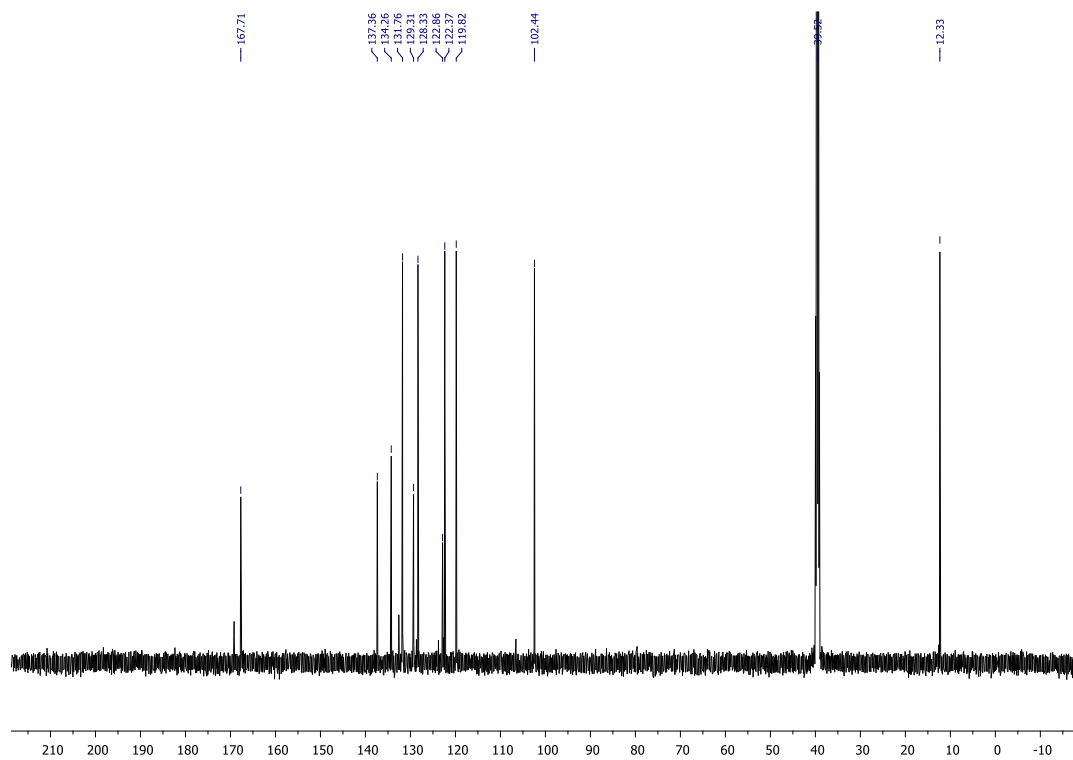


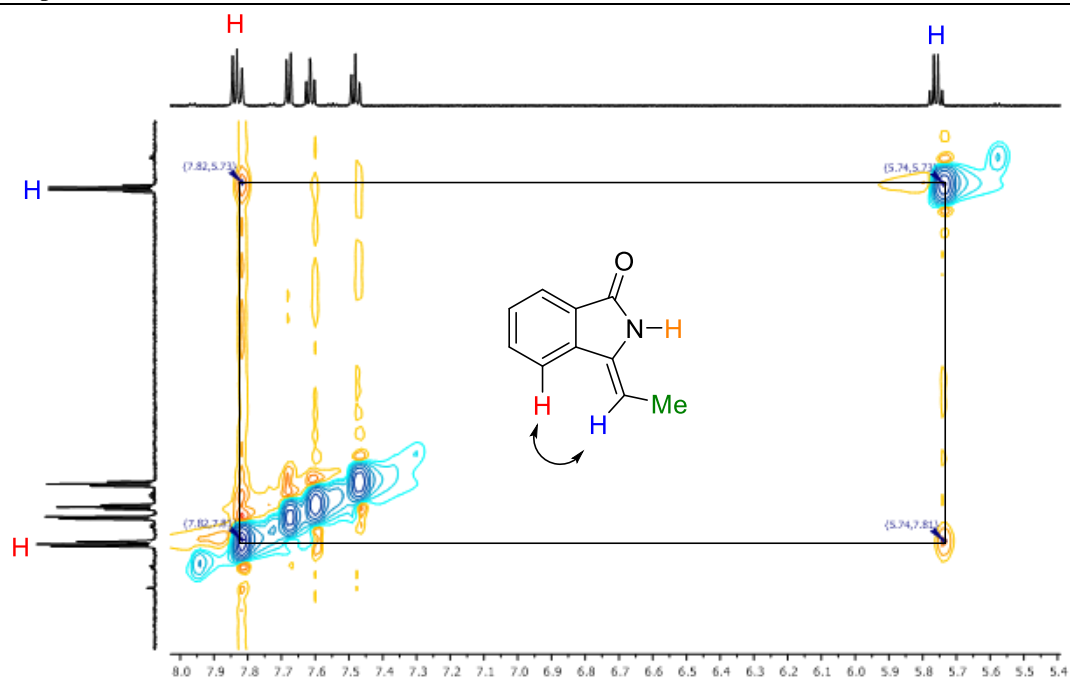
Slika D29.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 2-(4-bromfenil)-3-etil-3-hidroksiizoindolinona (**1s**)

Slika D30.  $^1\text{H}$  NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(4-metoksifenil)izoindolinona (1t)Slika D31.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 3-etil-3-hidroksi-2-(4-metoksifenil)izoindolinona (1t)

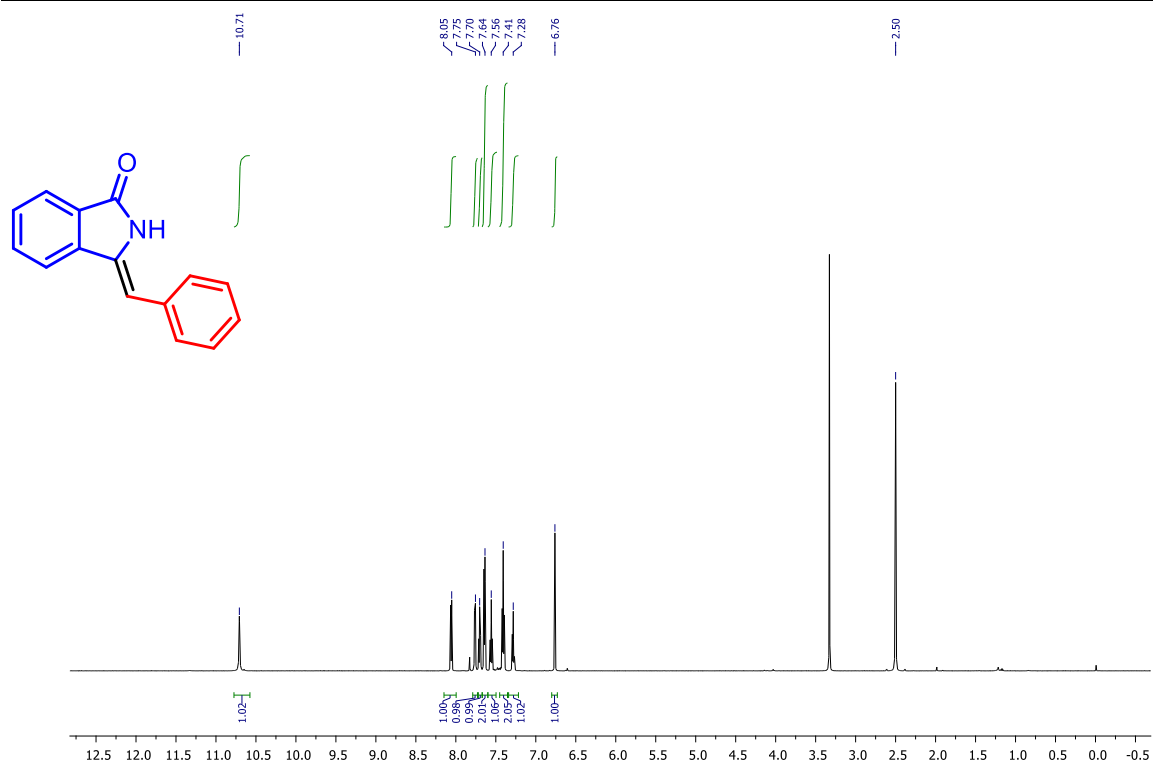
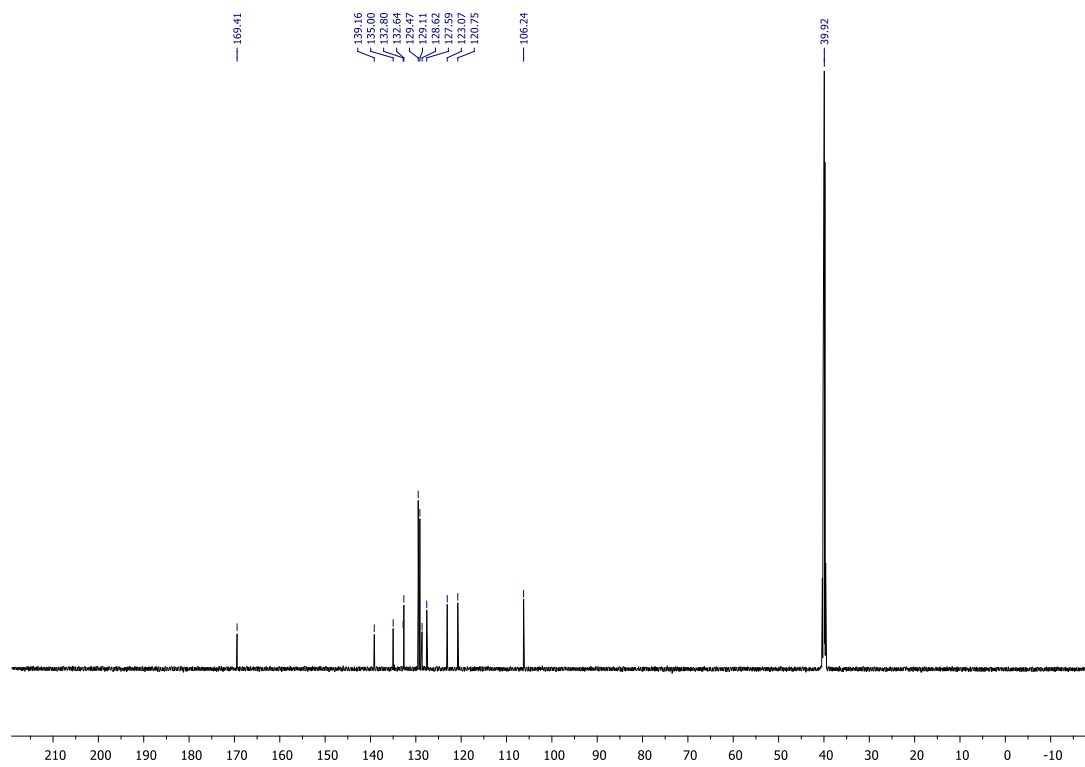
Slika D32. <sup>1</sup>H NMR spekter 2-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-3-etil-3-hidroksiizindolinona (**1z**)Slika D33. <sup>13</sup>C NMR spekter 2-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-3-etil-3-hidroksiizindolinona (**1z**)

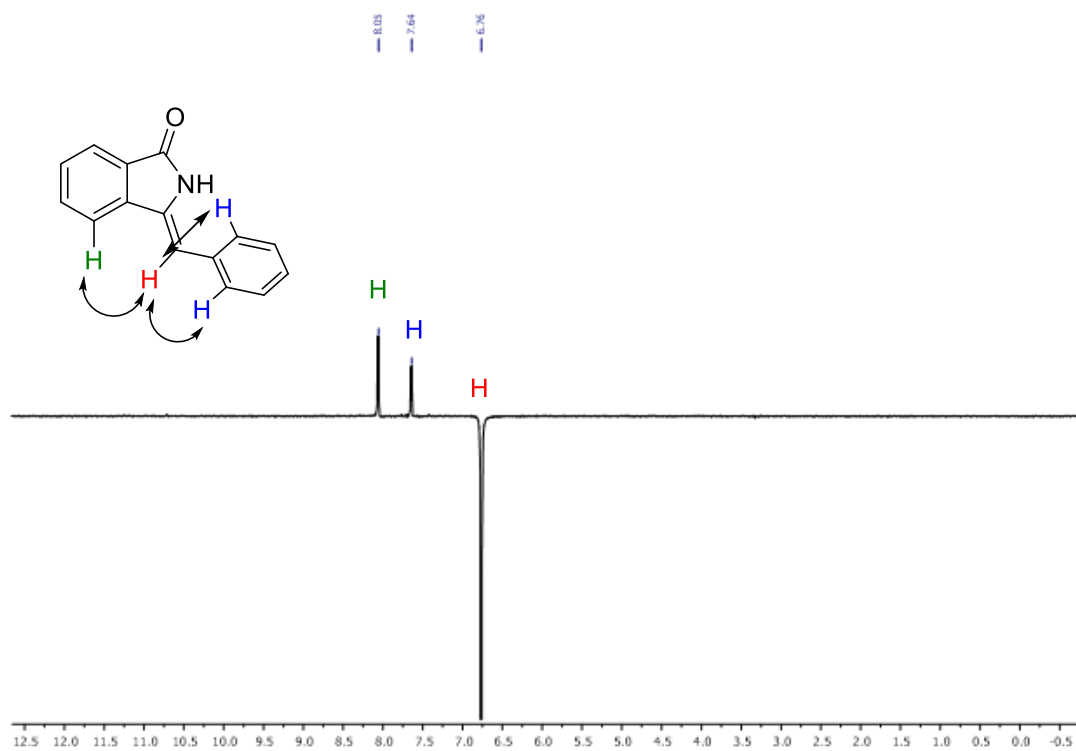


Slika D34.  $^1\text{H}$  NMR spektar (Z)-3-etilidenizoindolinona (2a)Slika D35.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (Z)-3-etilidenizoindolinona (2a)

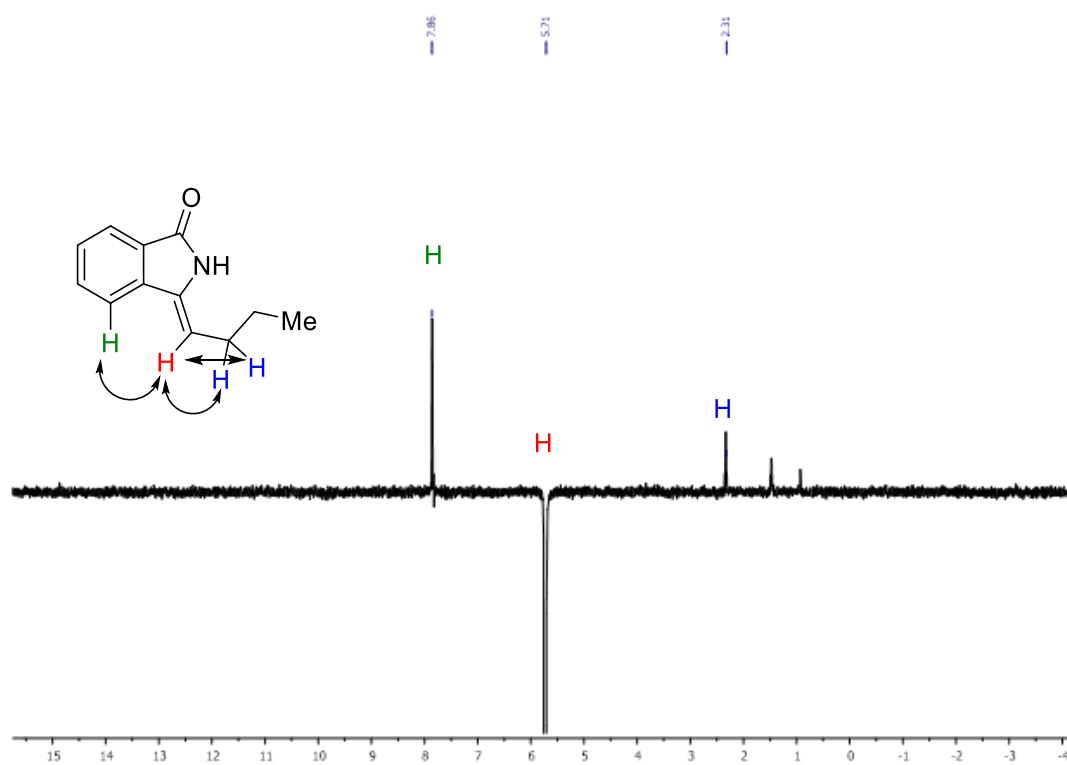
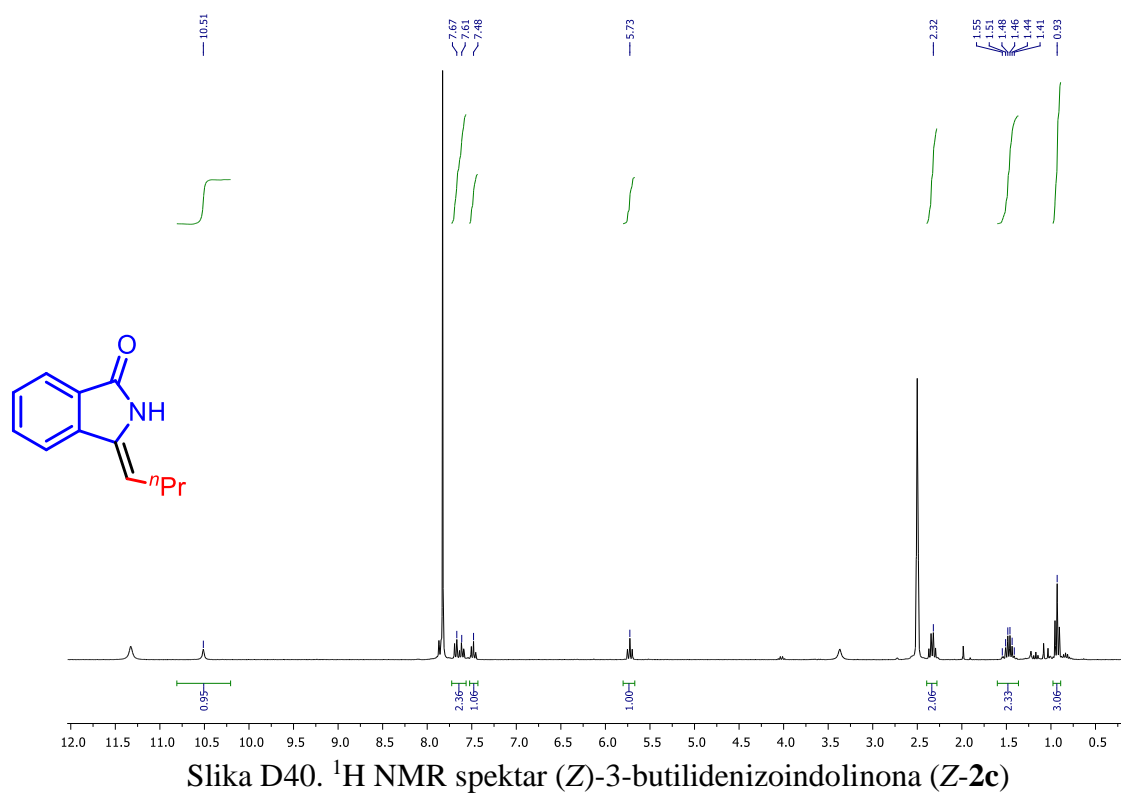


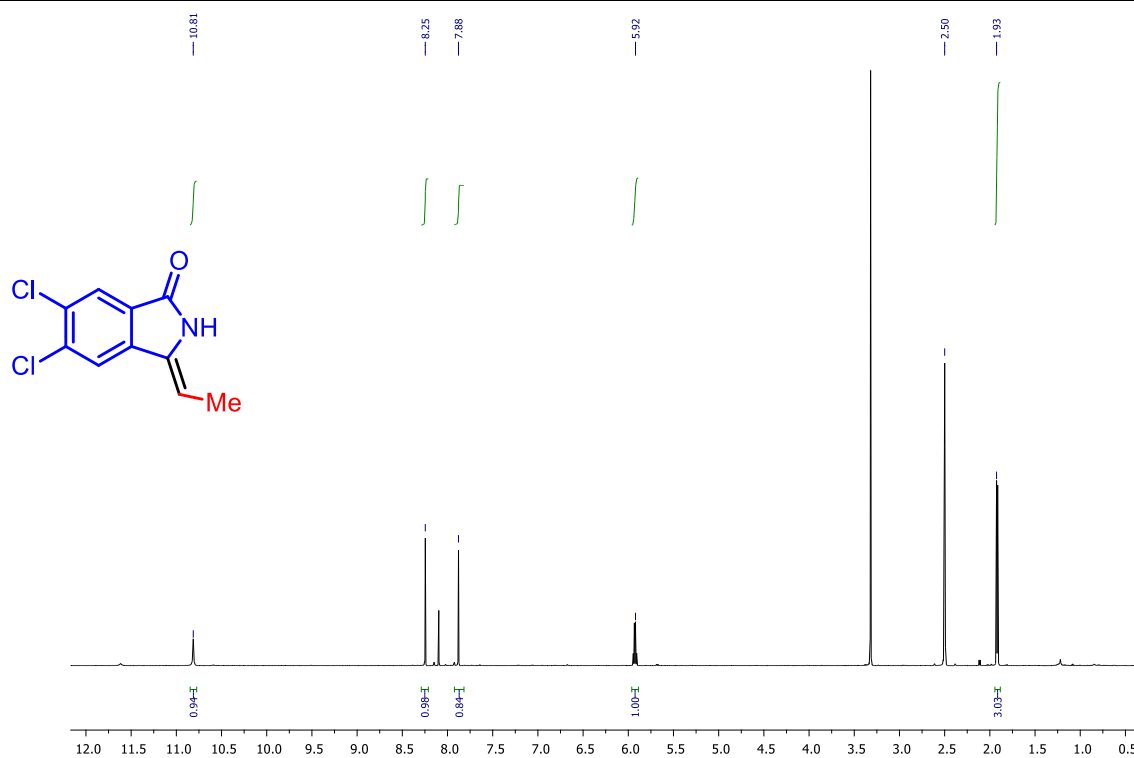
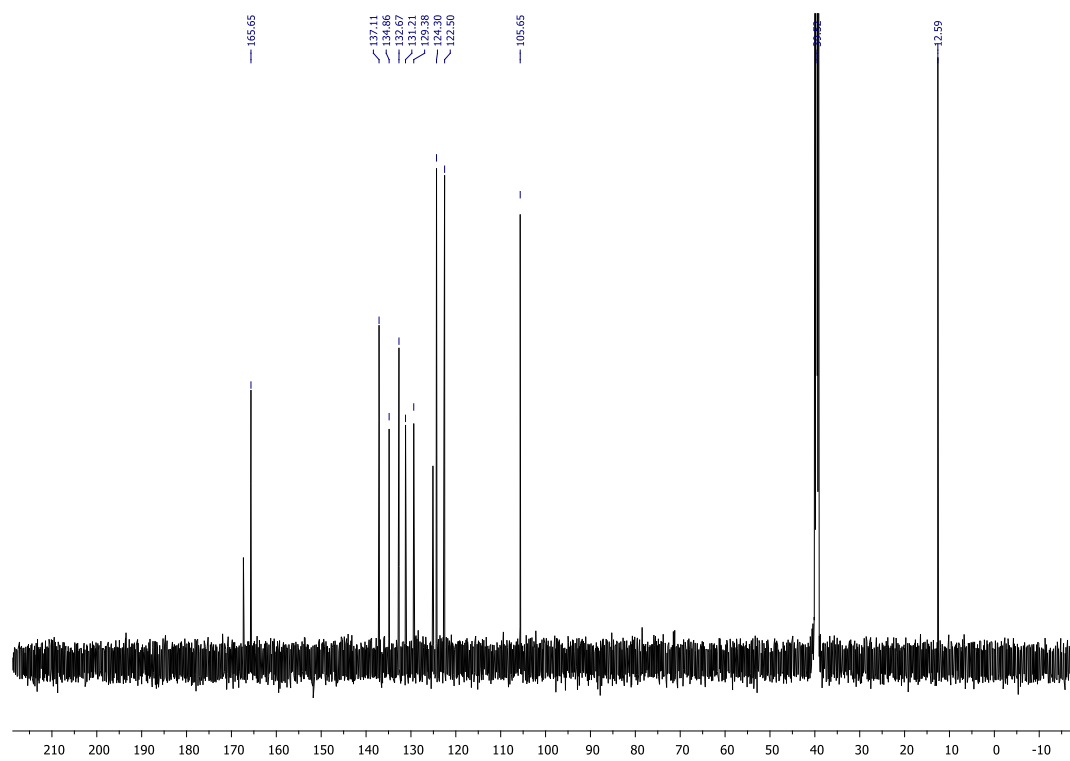
Slika D36. Fragment NOESY spektra spoja Z-2a koji pokazuje H-H interakciju

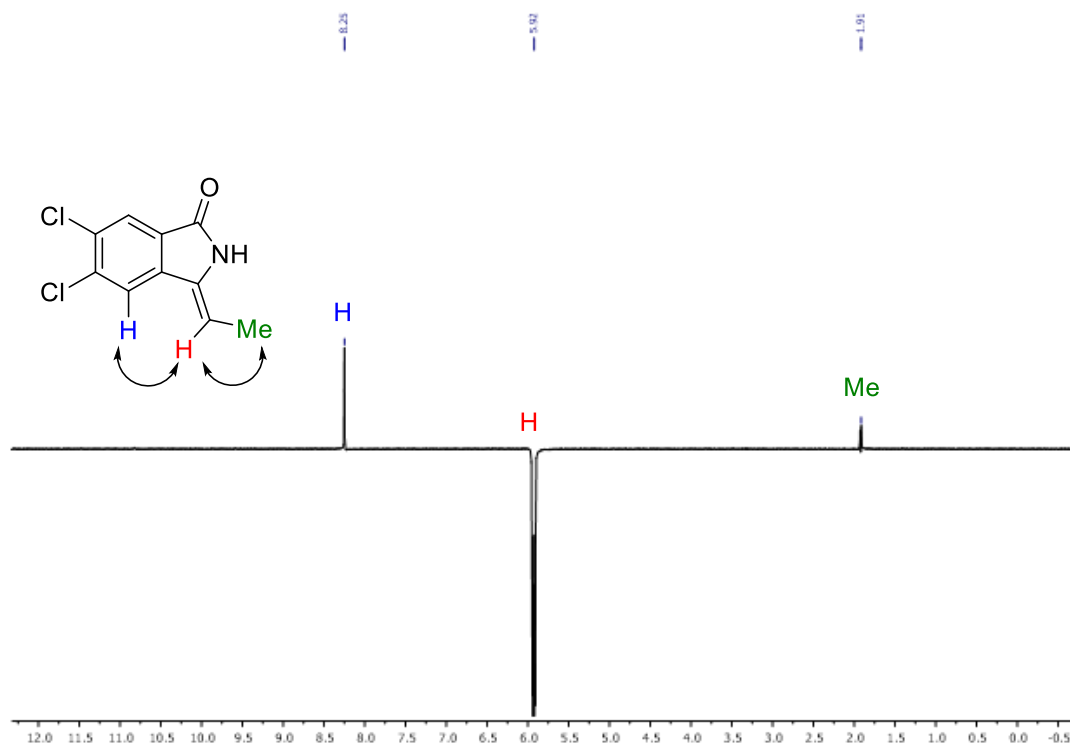
Slika D37. <sup>1</sup>H NMR spektar (Z)-3-benzilidenizoindolinona (Z-2b)Slika D38. <sup>13</sup>C NMR spektar (Z)-3-benzilidenizoindolinona (Z-2b)



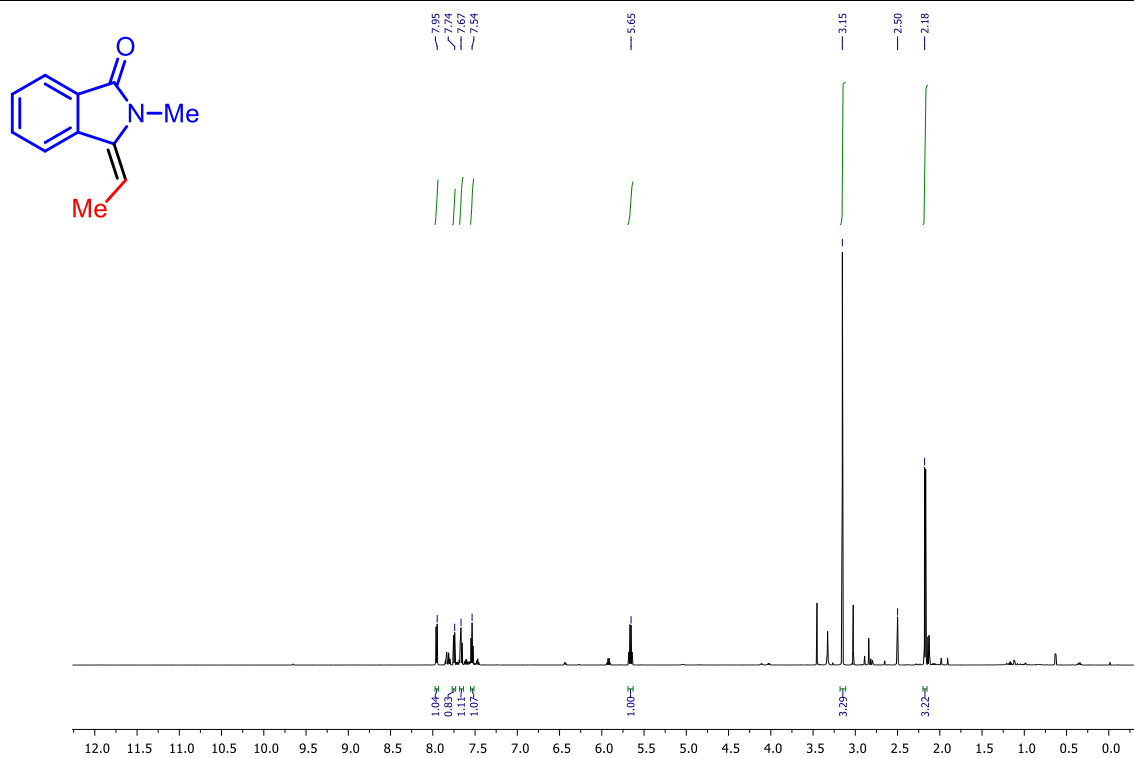
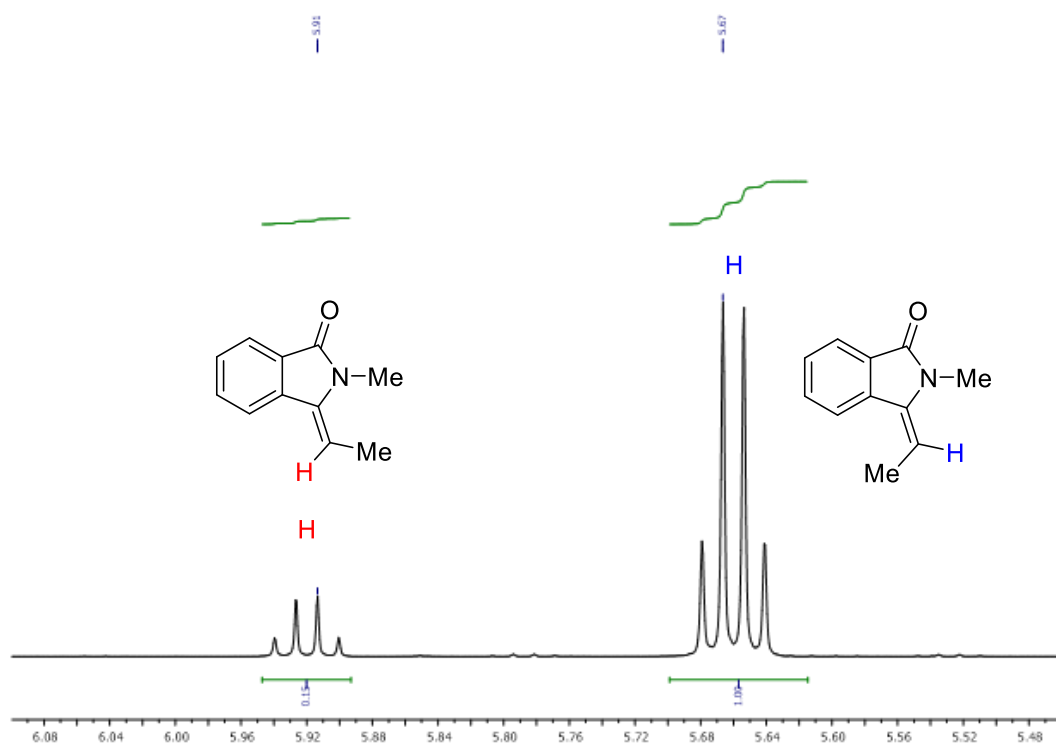
Slika D39. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje H-H i H-H interakcije u Z-2b



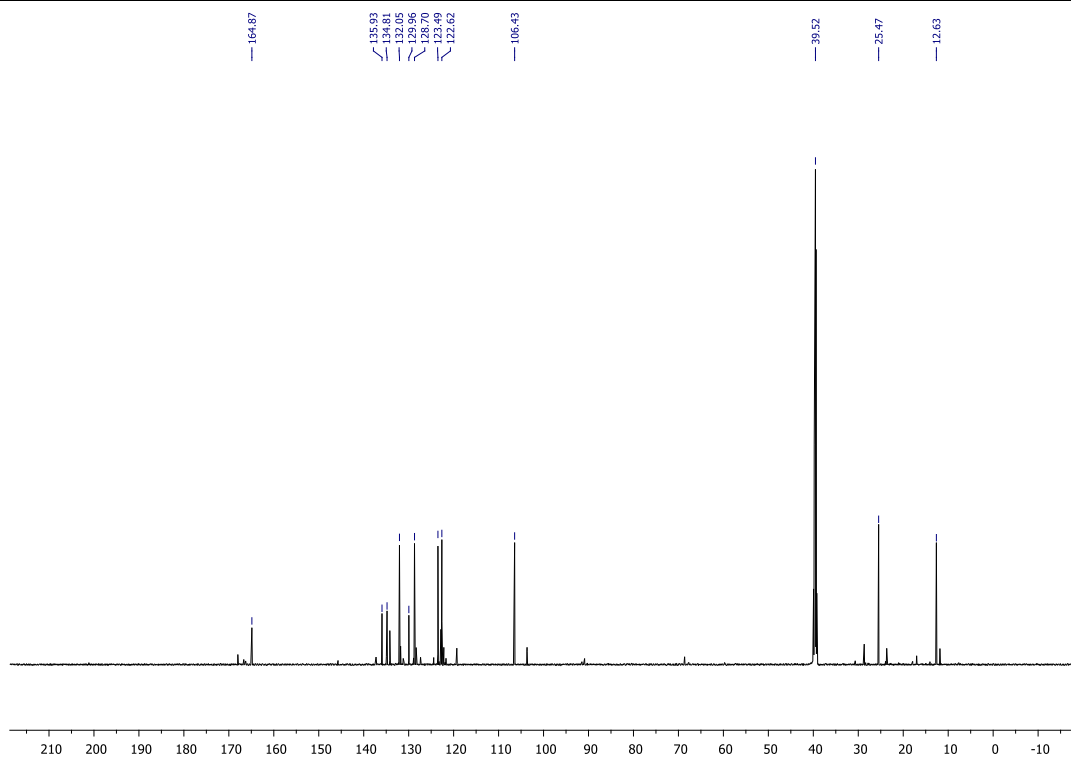
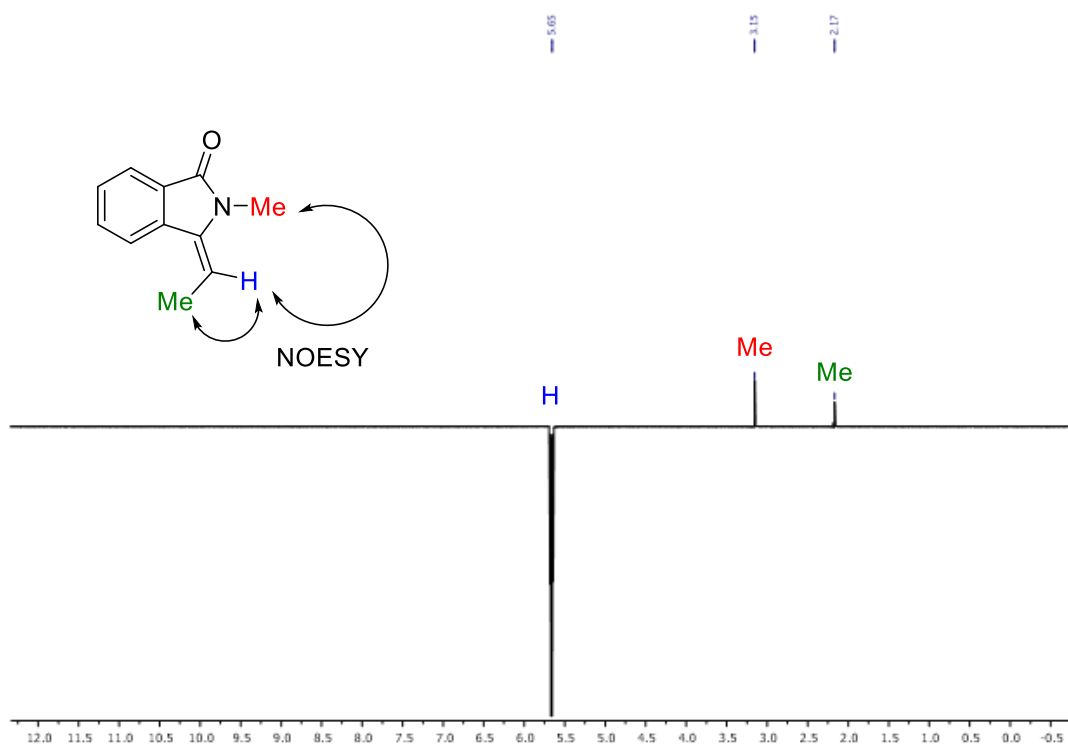
Slika D42.  $^1\text{H}$  NMR spektar (Z)-5,6-diklor-3-etilidenizoindolinona (Z-2e)Slika D43.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (Z)-5,6-diklor-3-etilidenizoindolinona (Z-2e)

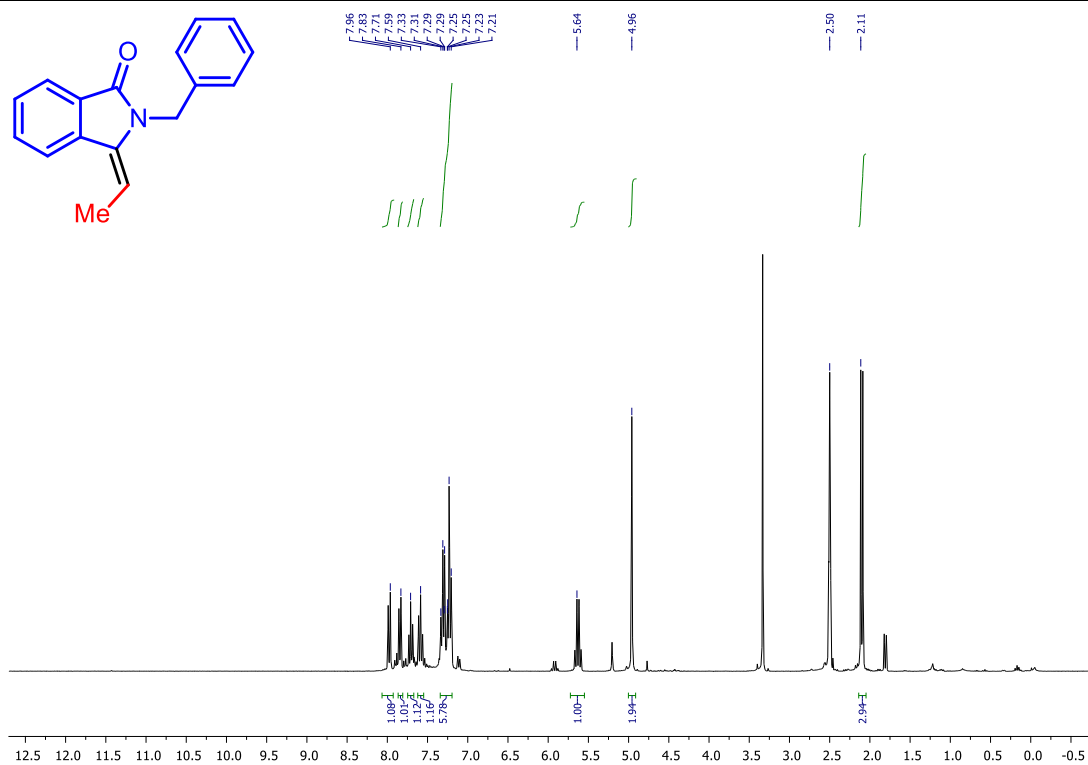
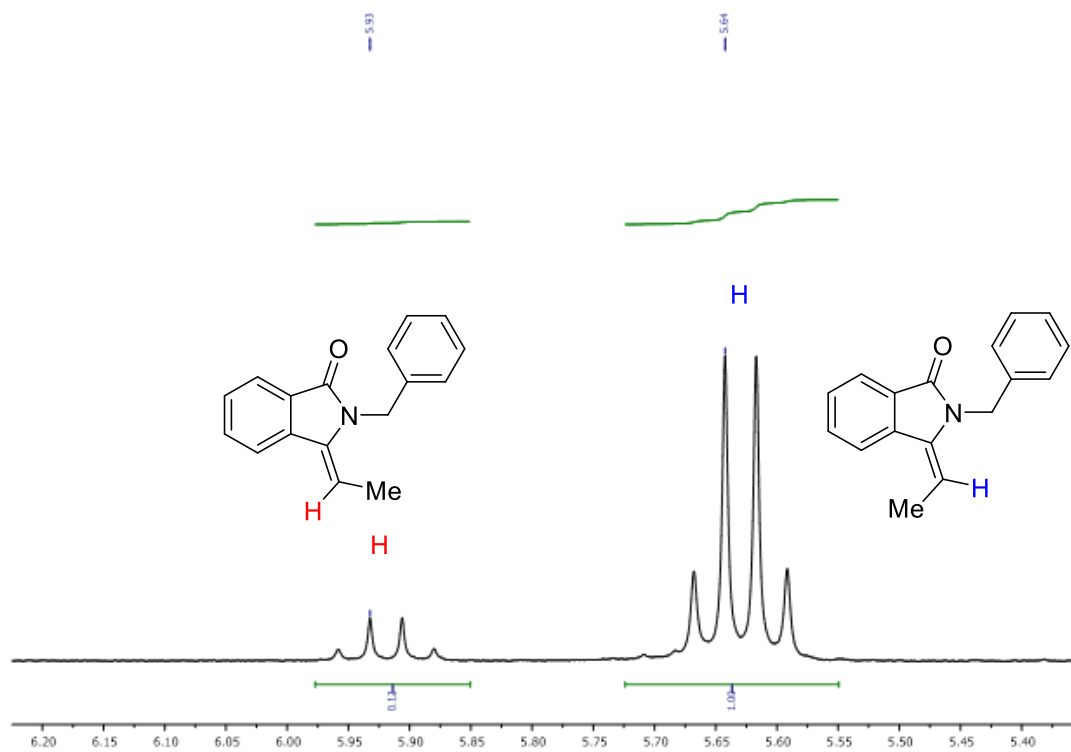


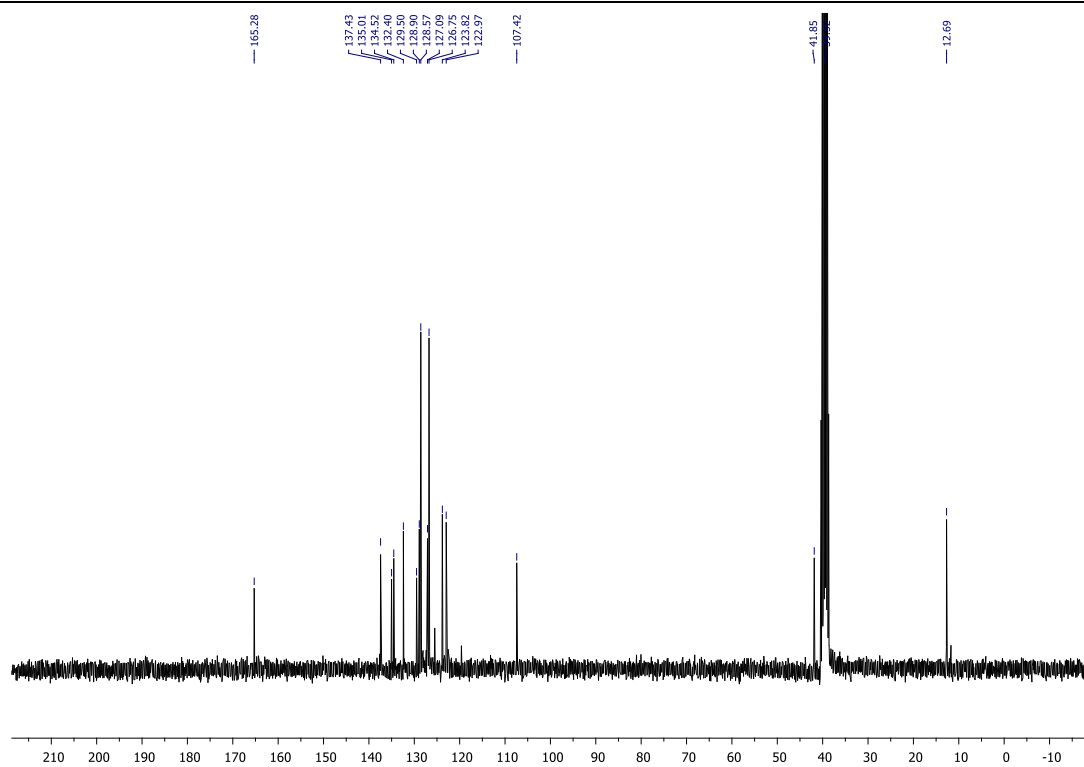
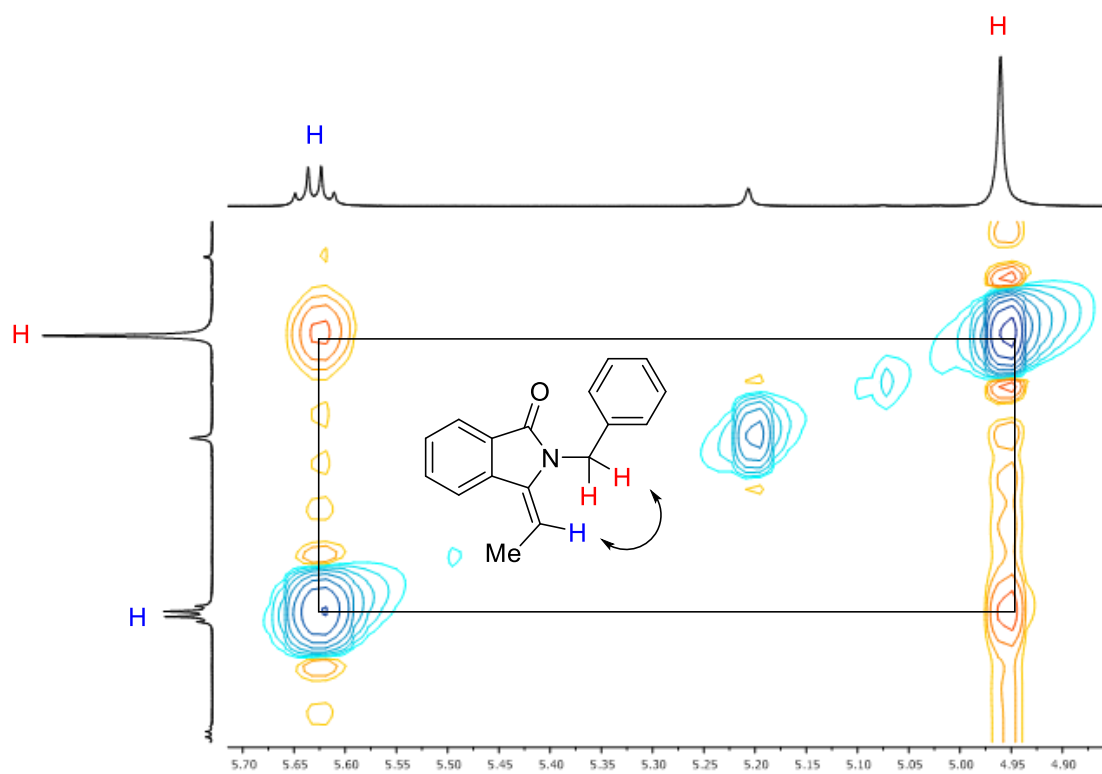
Slika D44. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje Me-H i H-H interakcije u Z-2e

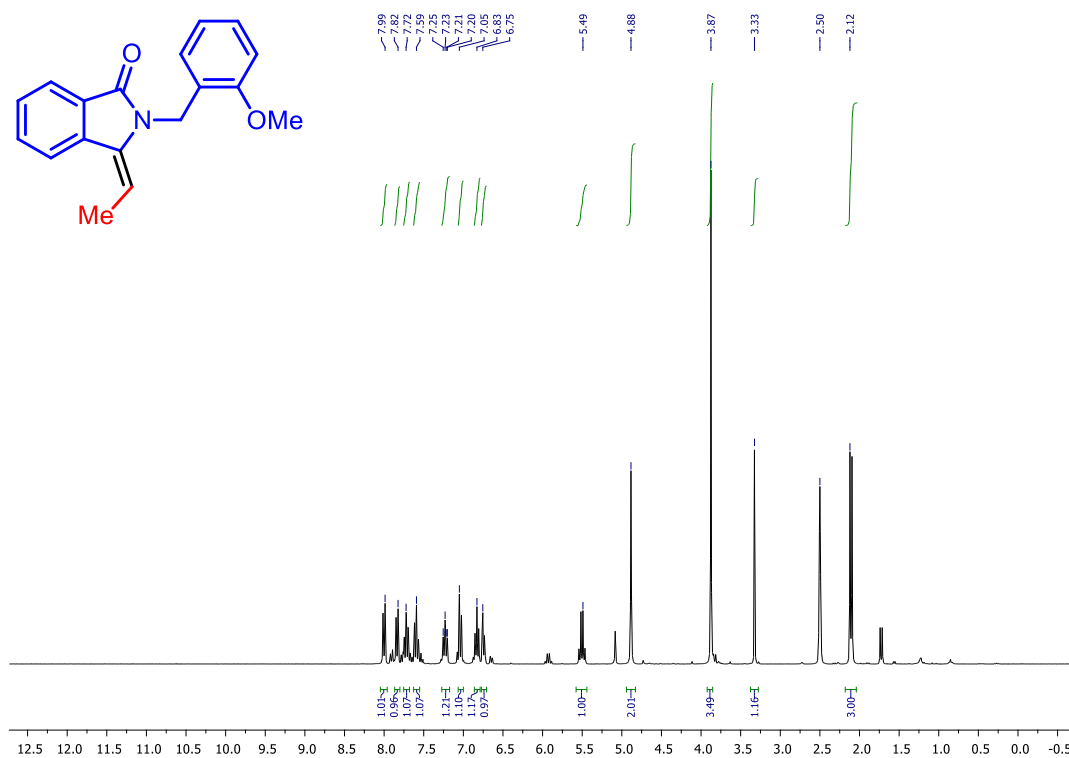
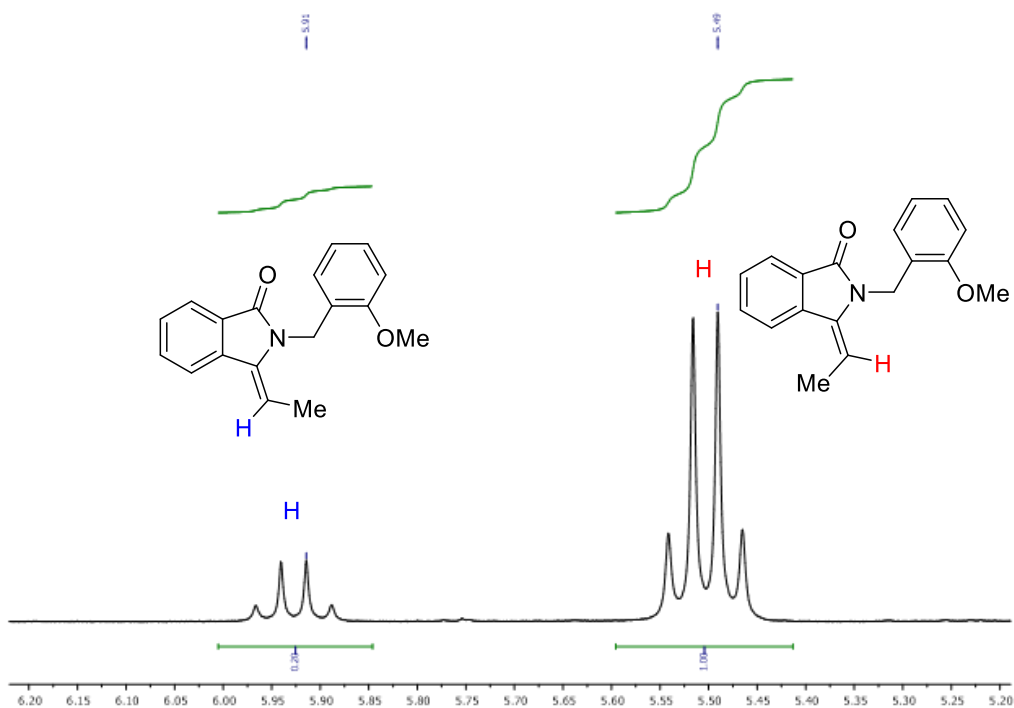
Slika D45.  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-metilizoindolinona (*E*-**2f**)Slika D46. Segment  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja **2f**

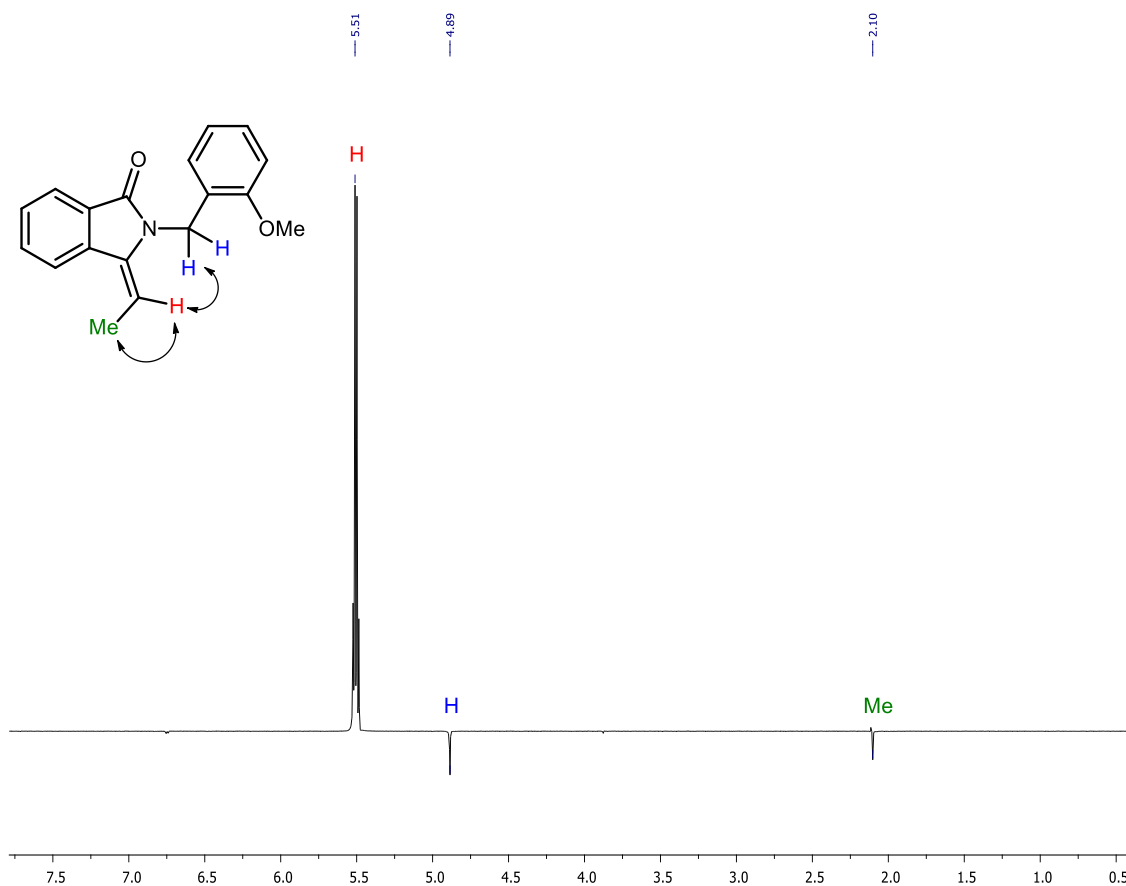
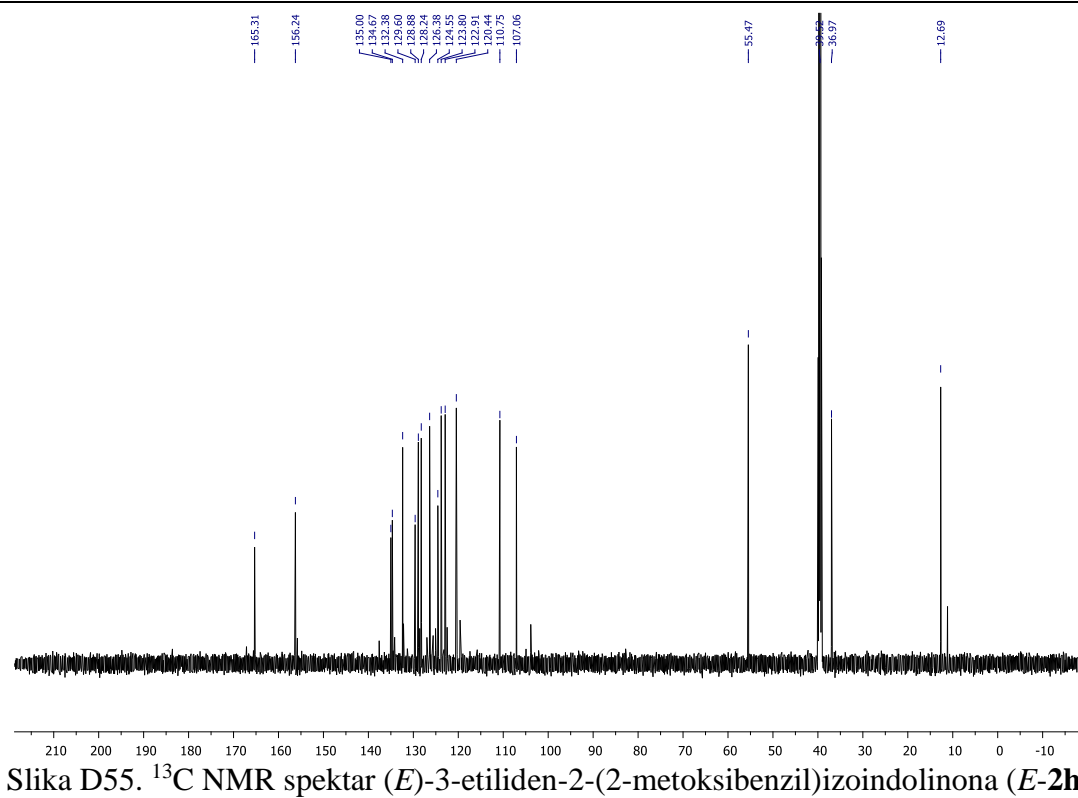


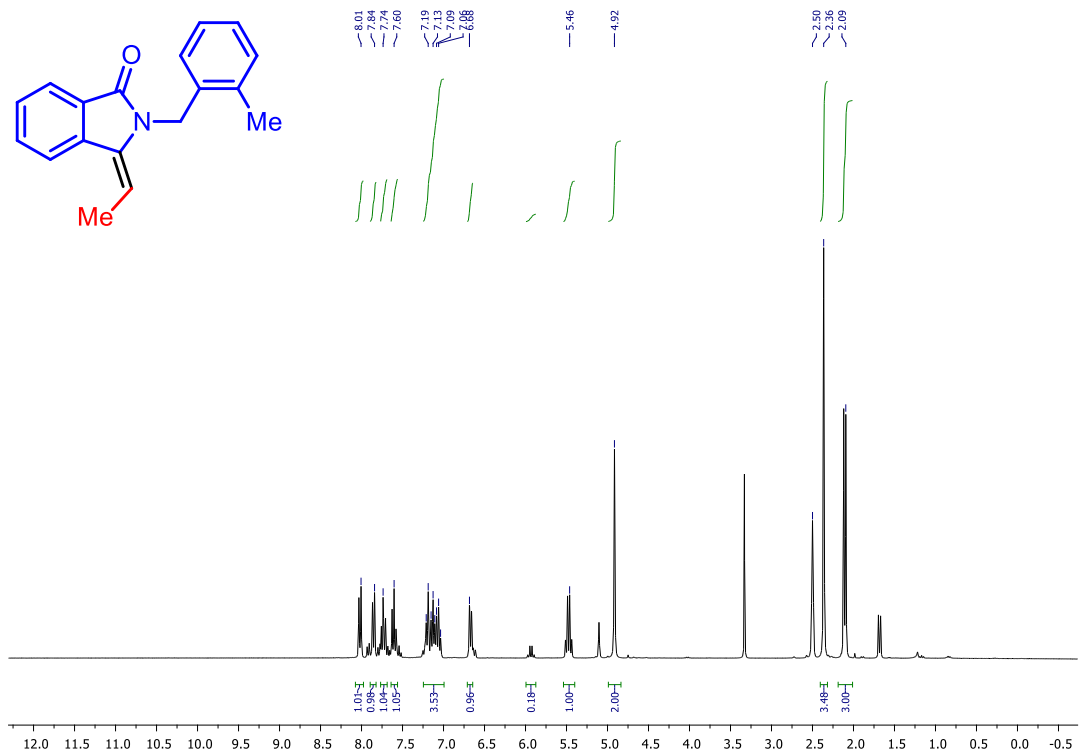
Slika D47.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-metilizoindolina (*E*-2f)Slika D48. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje Me-H i H-Me interakcije u *E*-2f

Slika D49.  $^1\text{H}$  NMR spekter (*E*)-2-benzil-3-etilidenizindolinona (*E*-2g)Slika D50. Segment  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja 2g

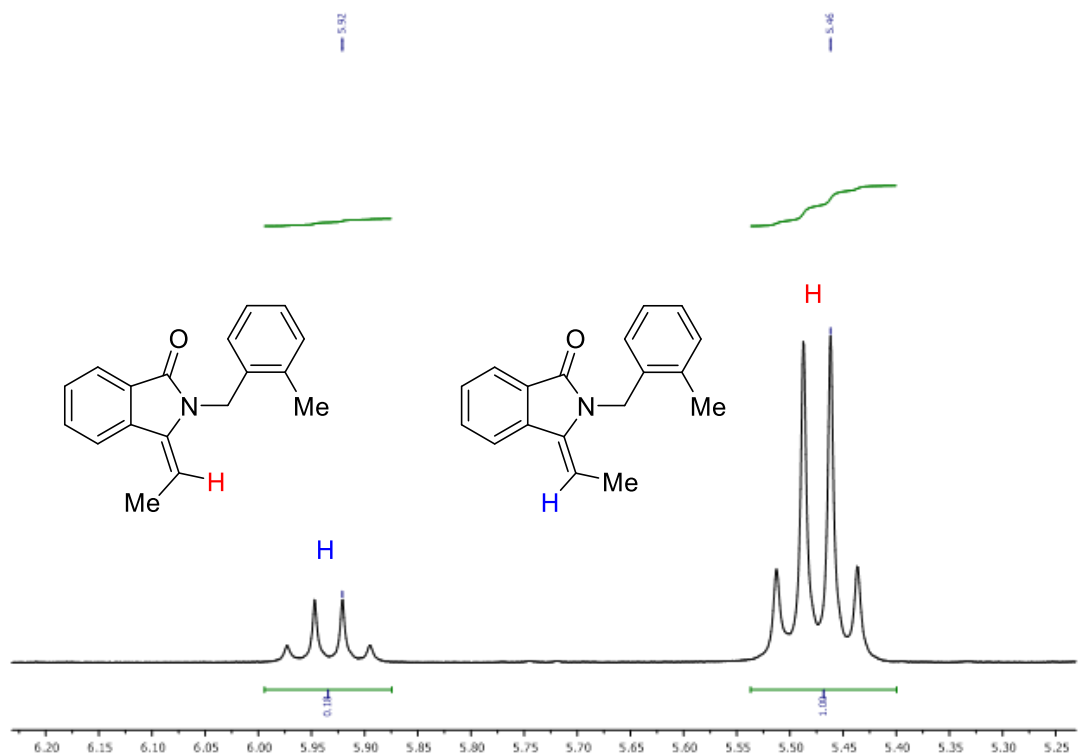
Slika D51.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-2-benzil-3-etilidenizoinolinona (*E*-2g)Slika D52. Fragment NOESY spektra koji pokazuje H-H interakcije u *E*-2g

Slika D53.  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-(2-metoksibenzil)izoinolinona (*E*-2h)Slika D54. Segment  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja *E*-2h

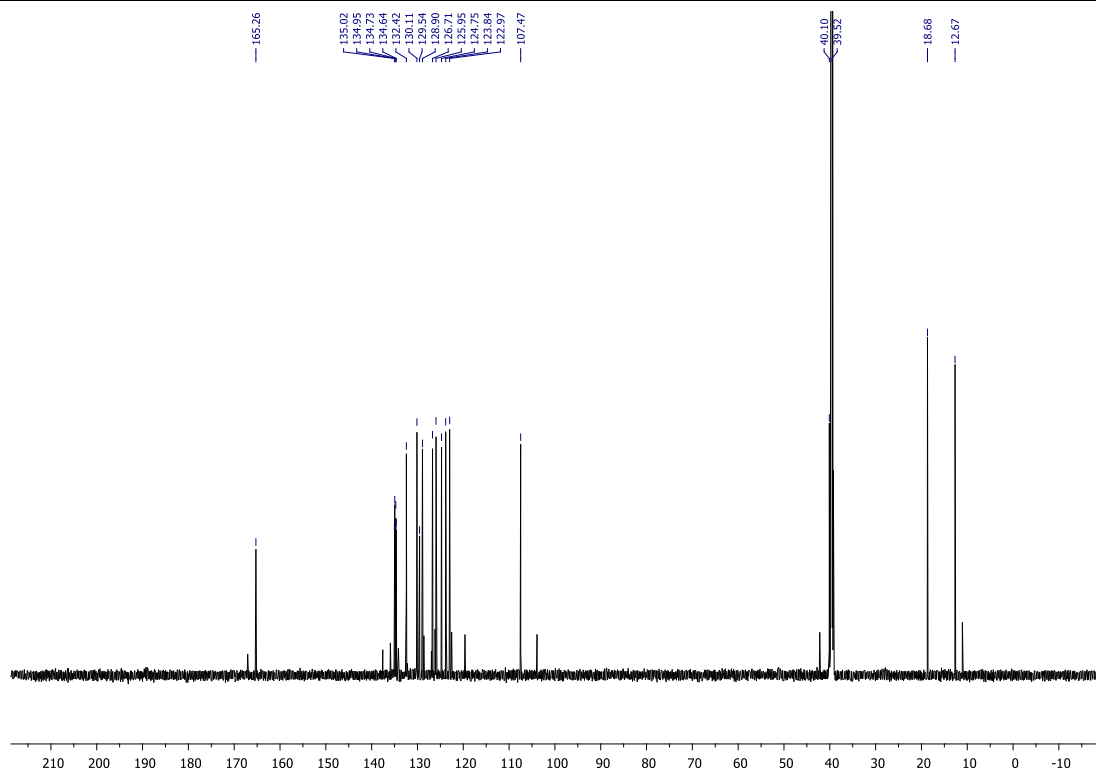
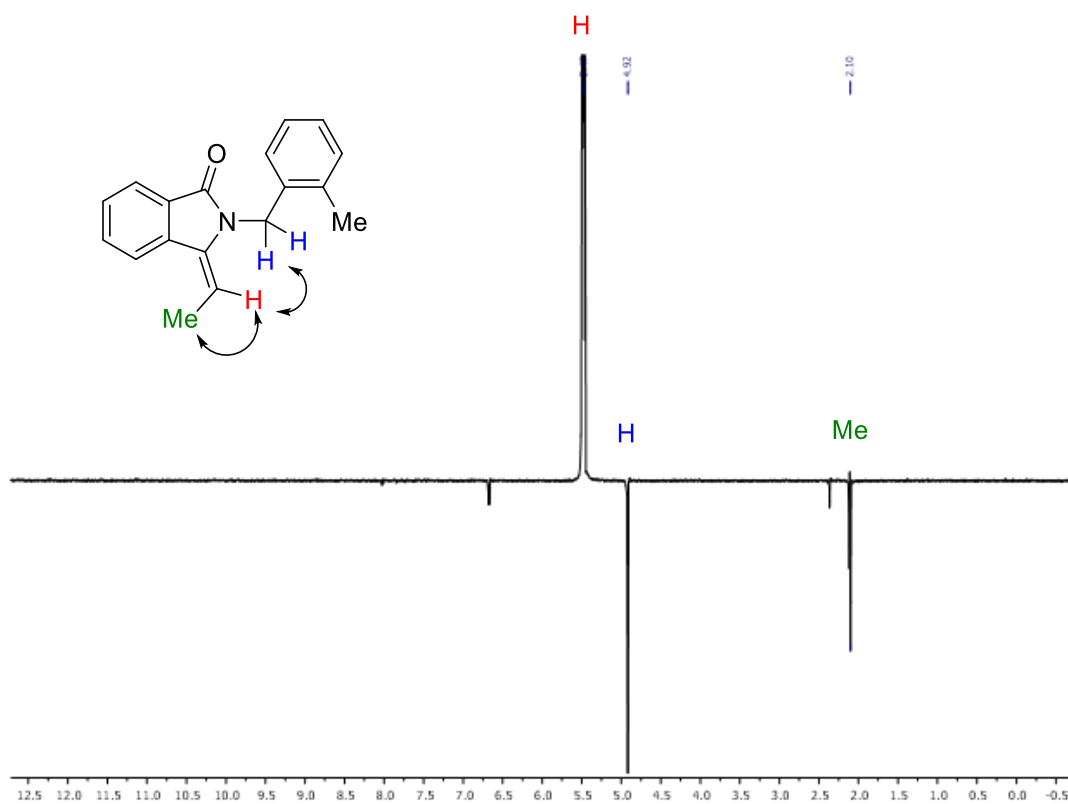


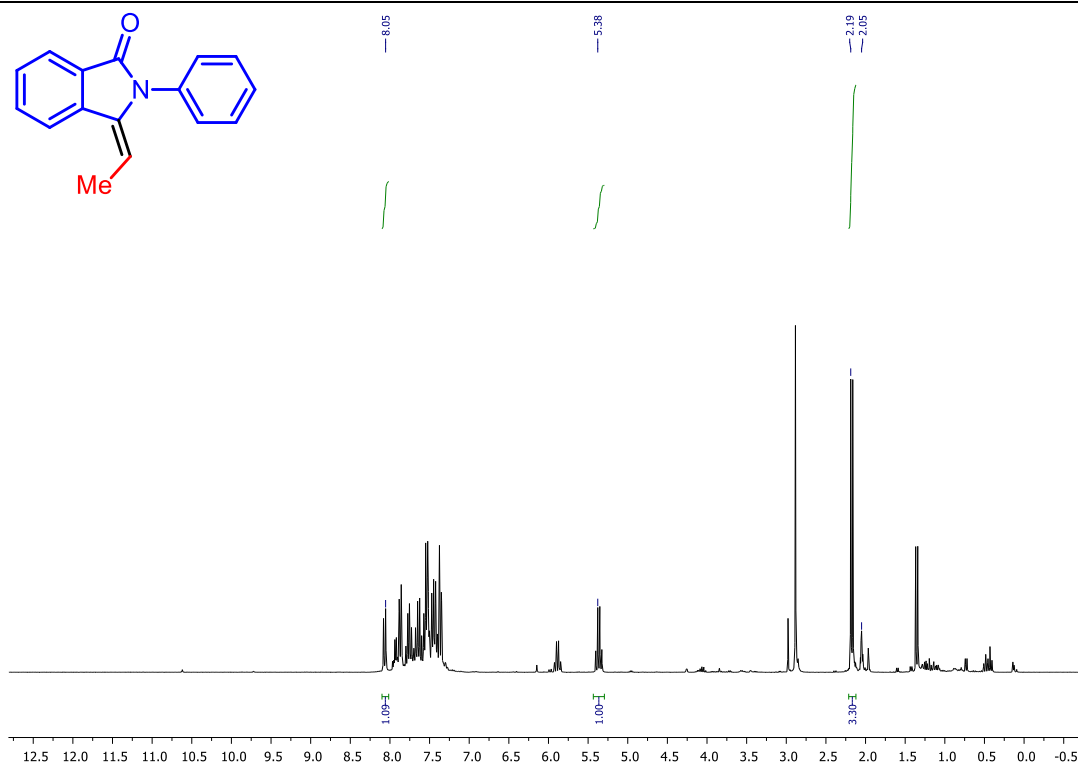
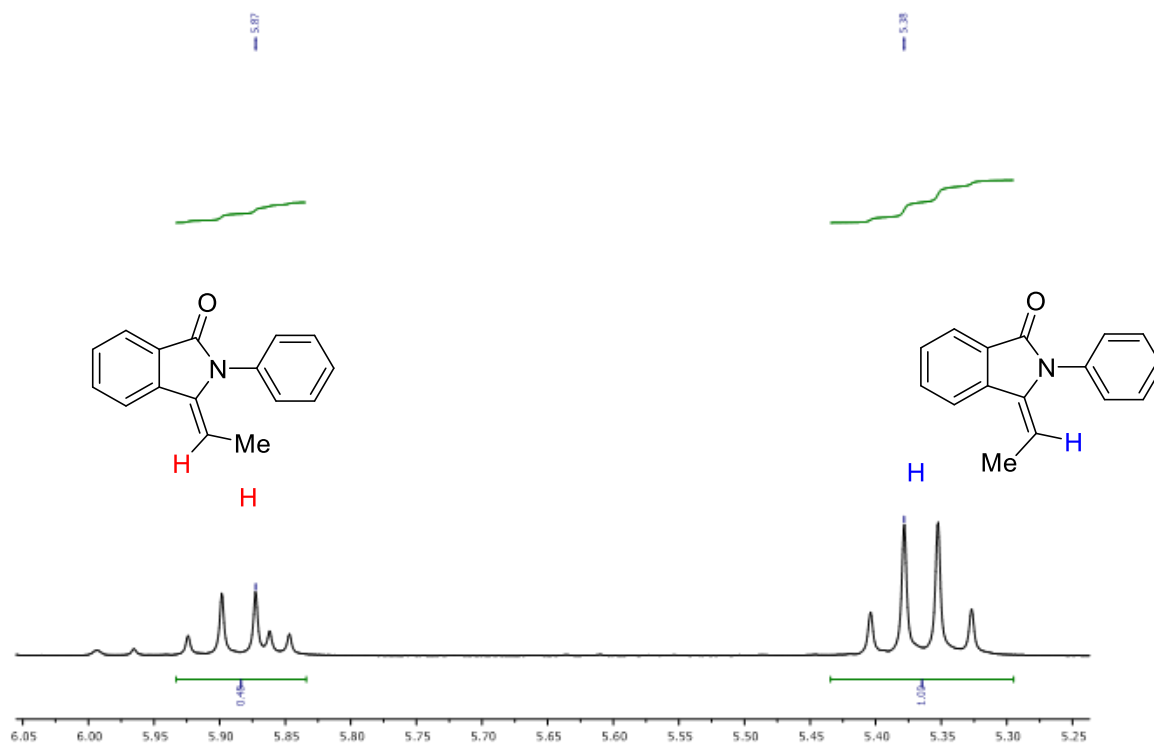


Slika D57.  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-(2-metilbenzil)izoindolinona (*E*-2i)

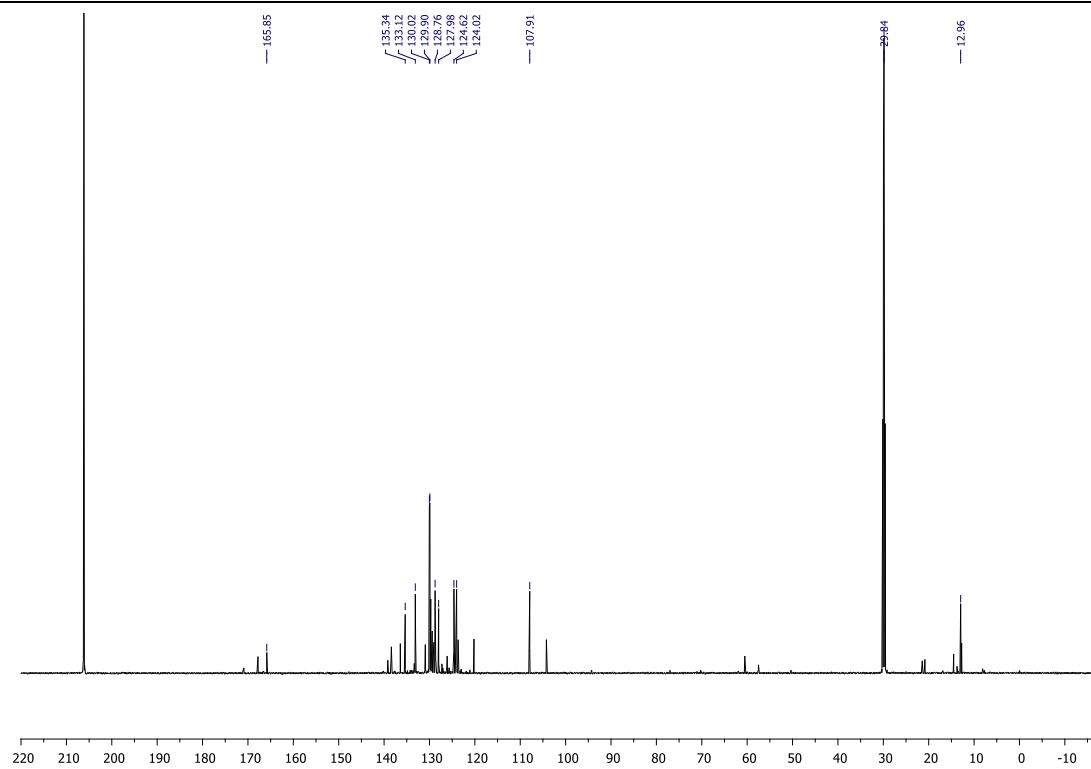
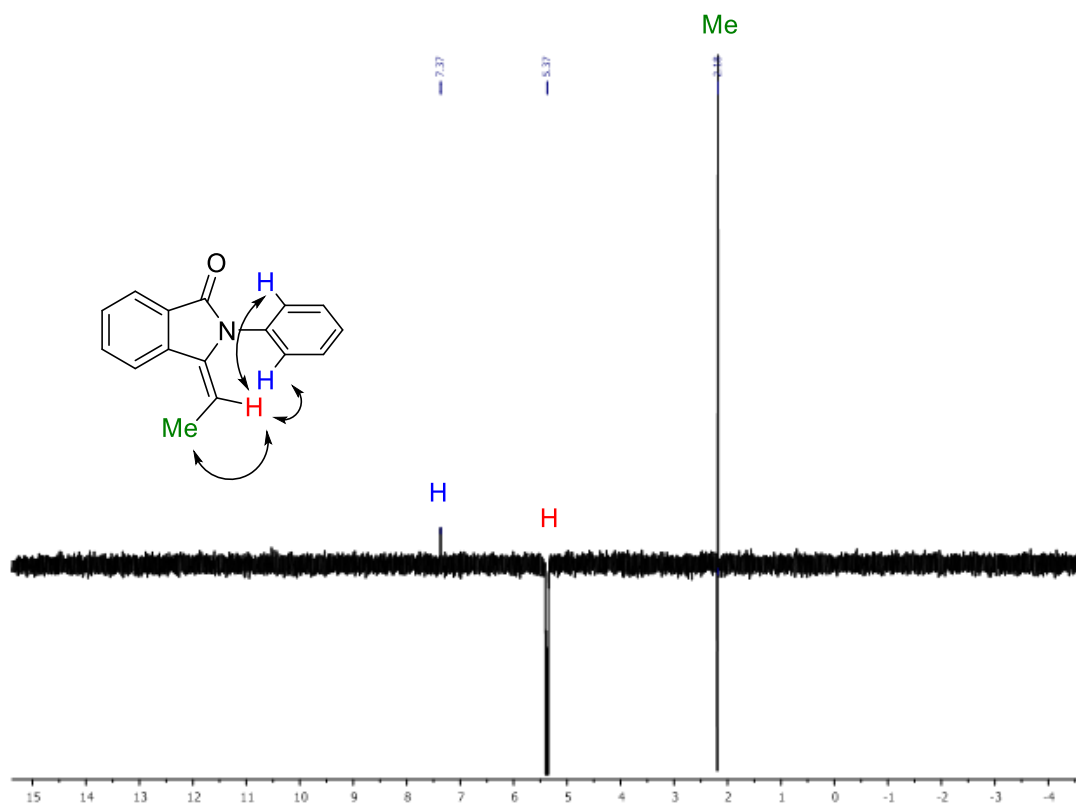


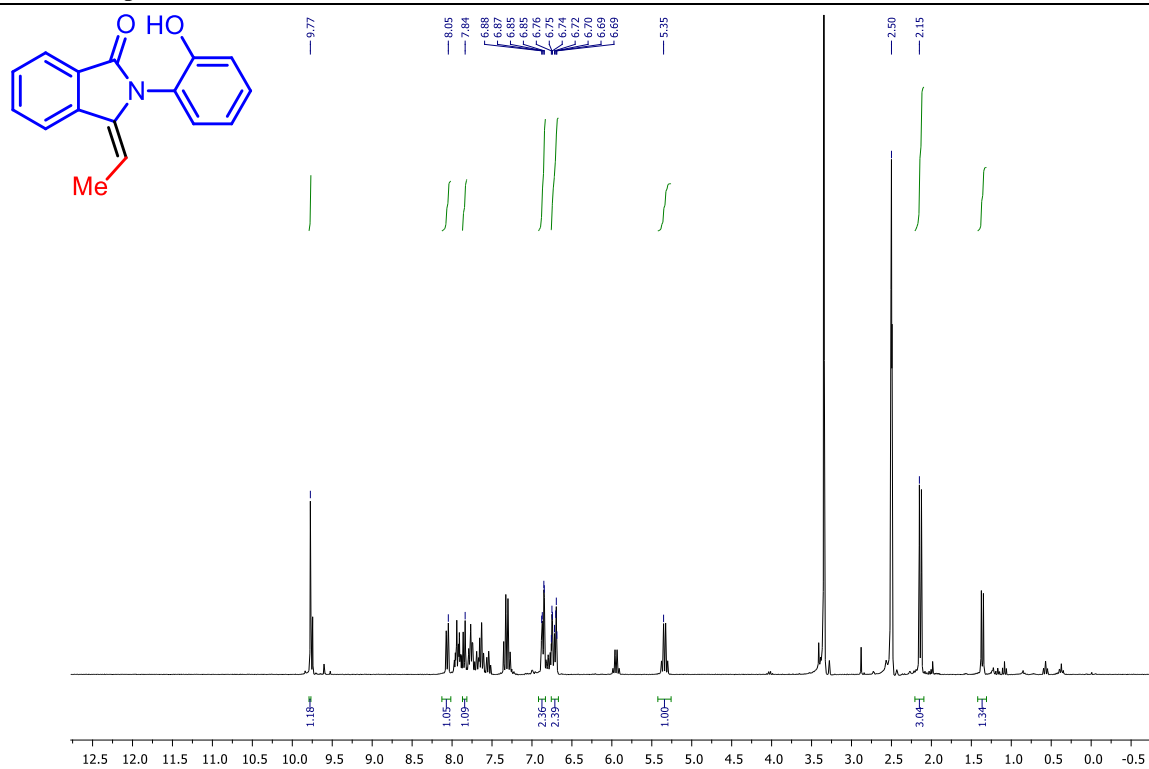
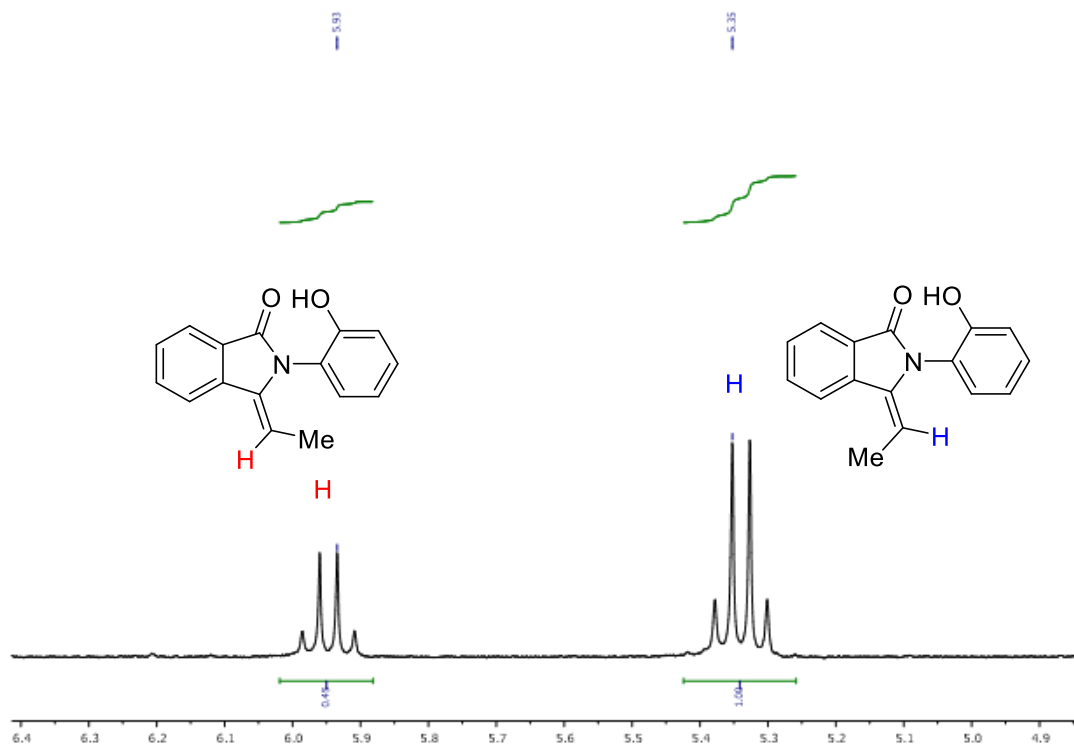
Slika D58. Segment  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja 2i

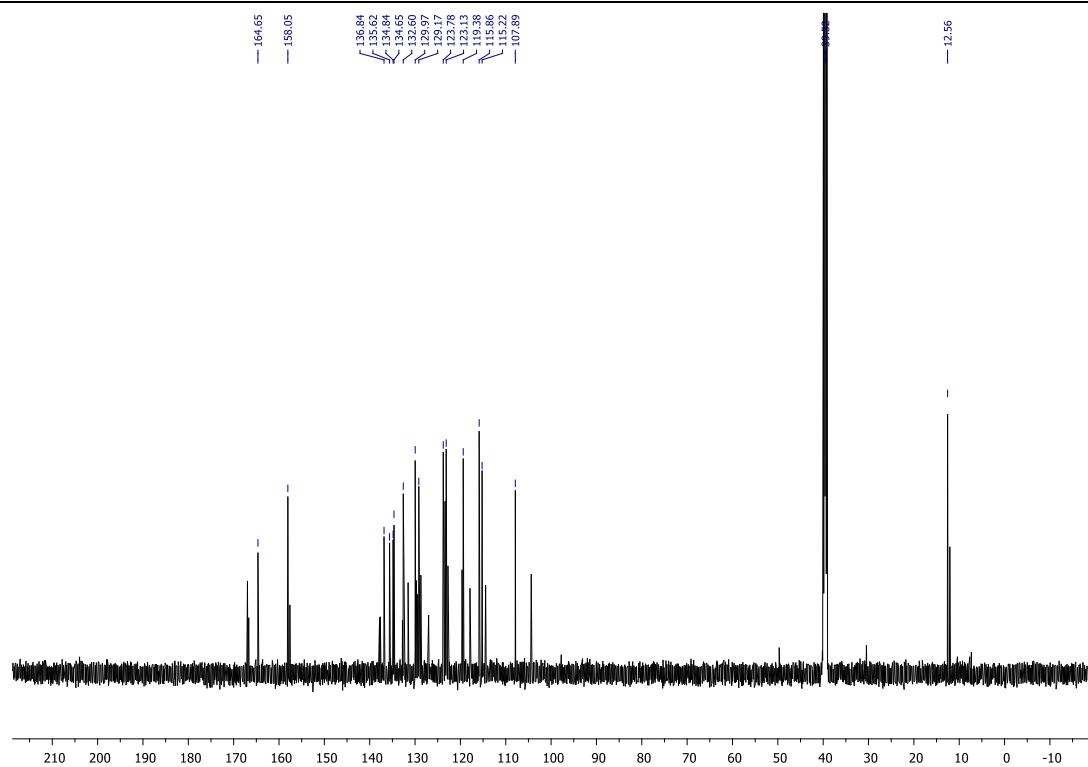
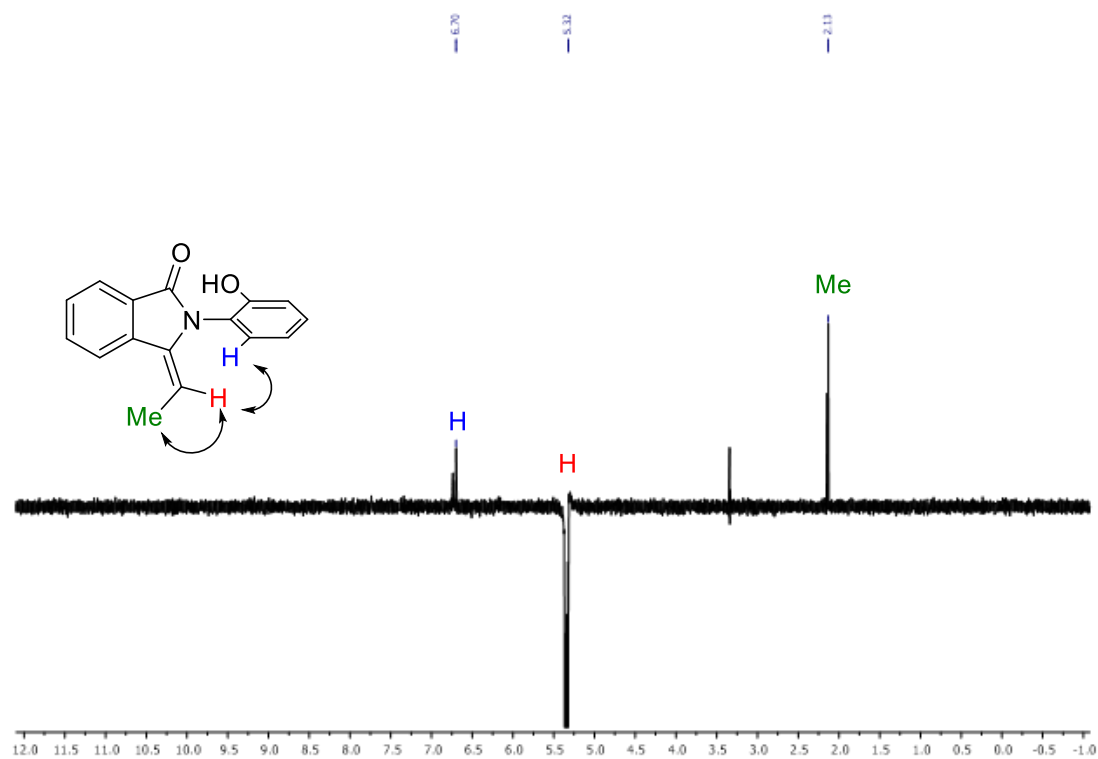
Slika D59.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-(2-metilbenzil)izoinolinona (*E*-2i)Slika D60. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje H-H i H-Me interakcije u *E*-2i

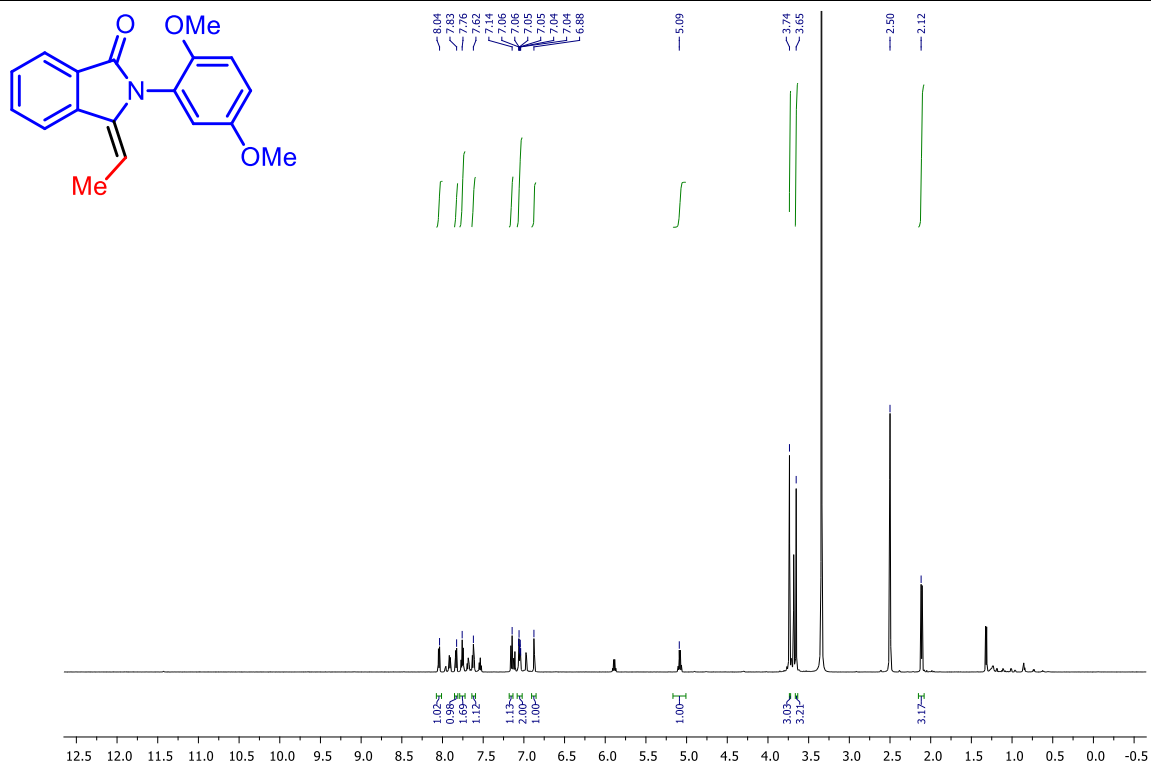
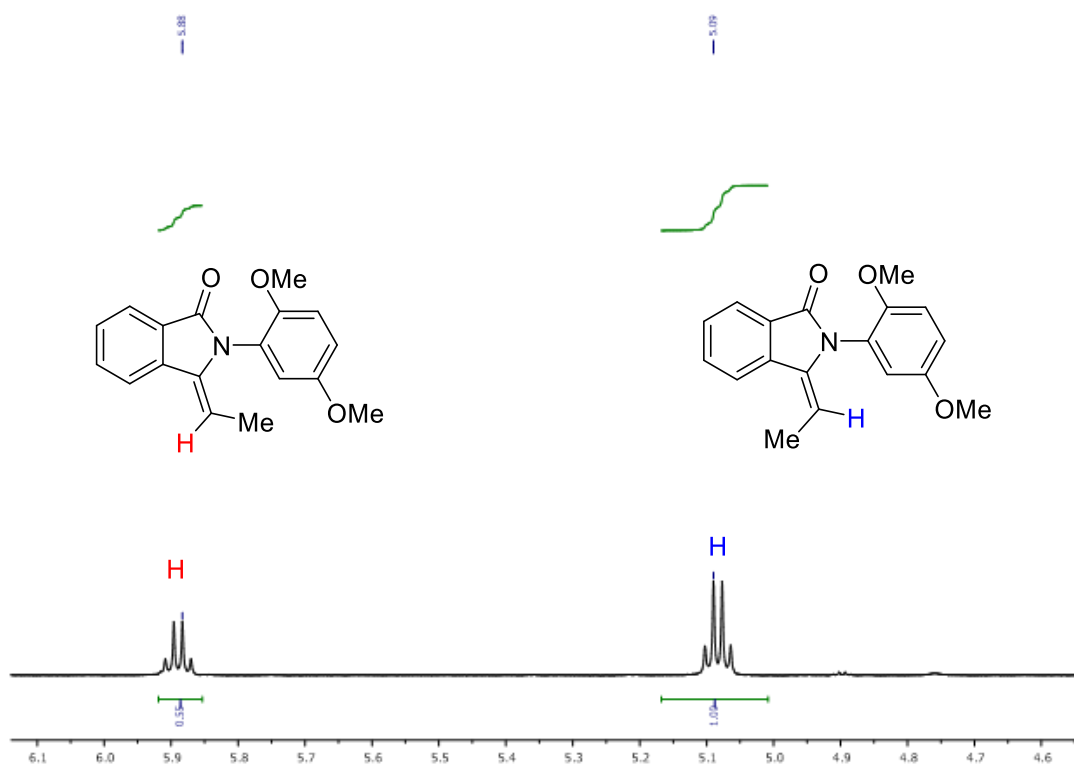
Slika D61. <sup>1</sup>H NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-fenilizoindolinona (*E*-2j)Slika D62. Segment <sup>1</sup>H NMR spektra 2j

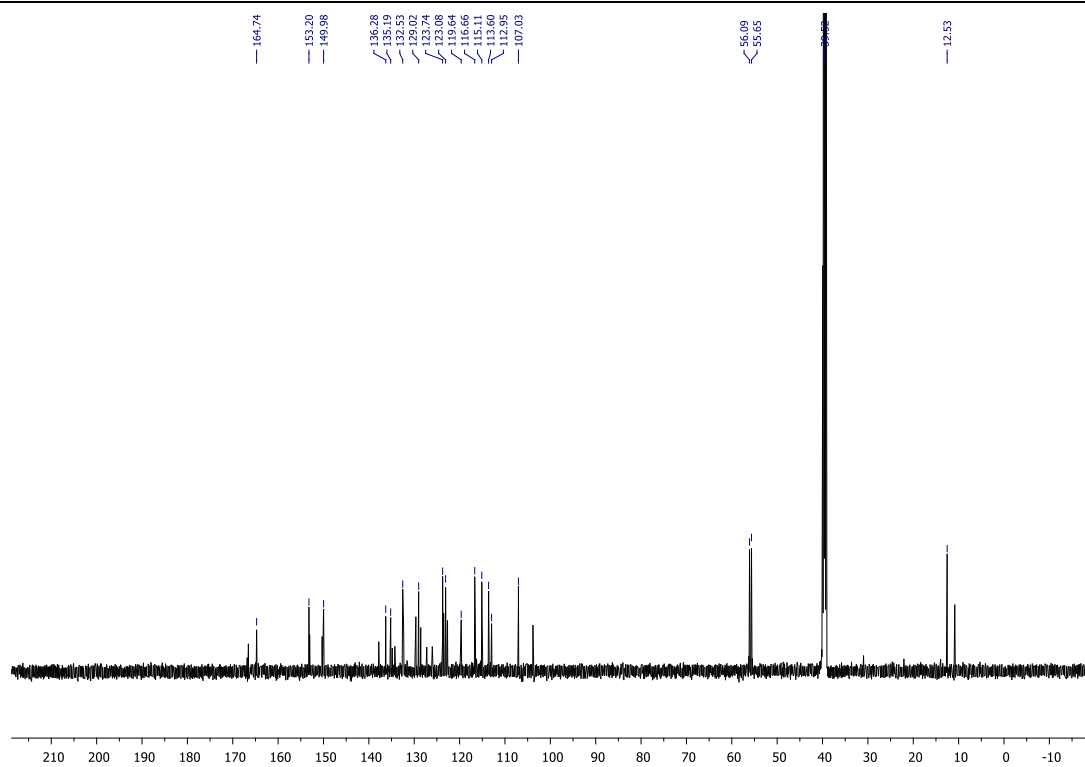
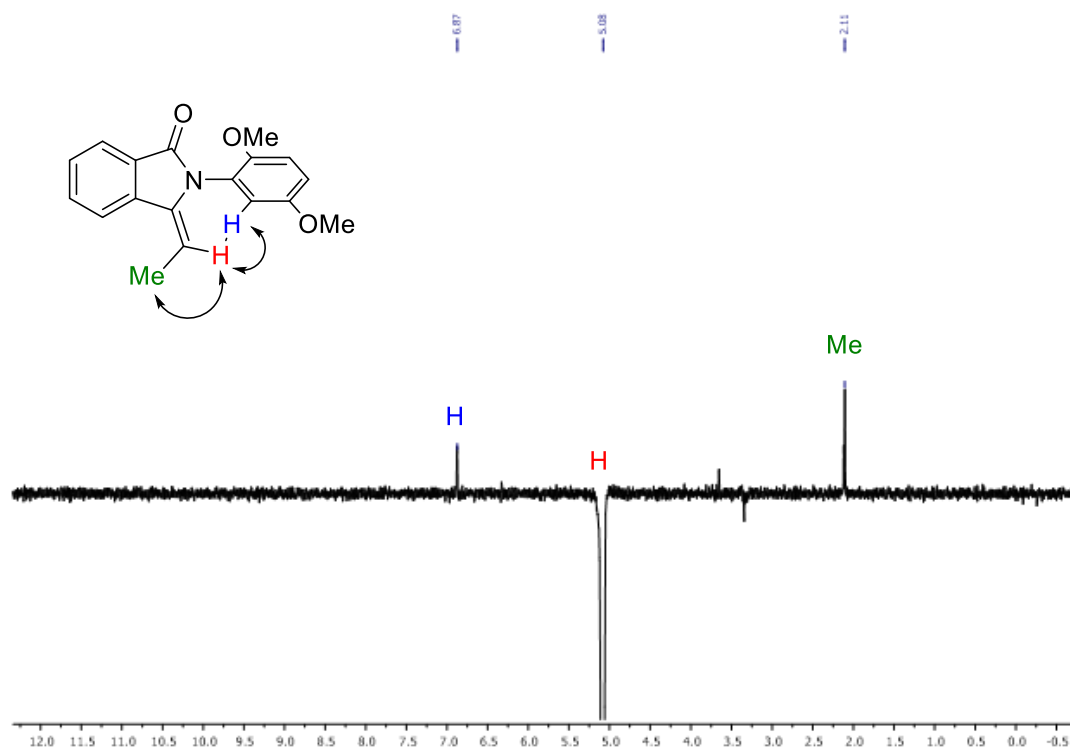


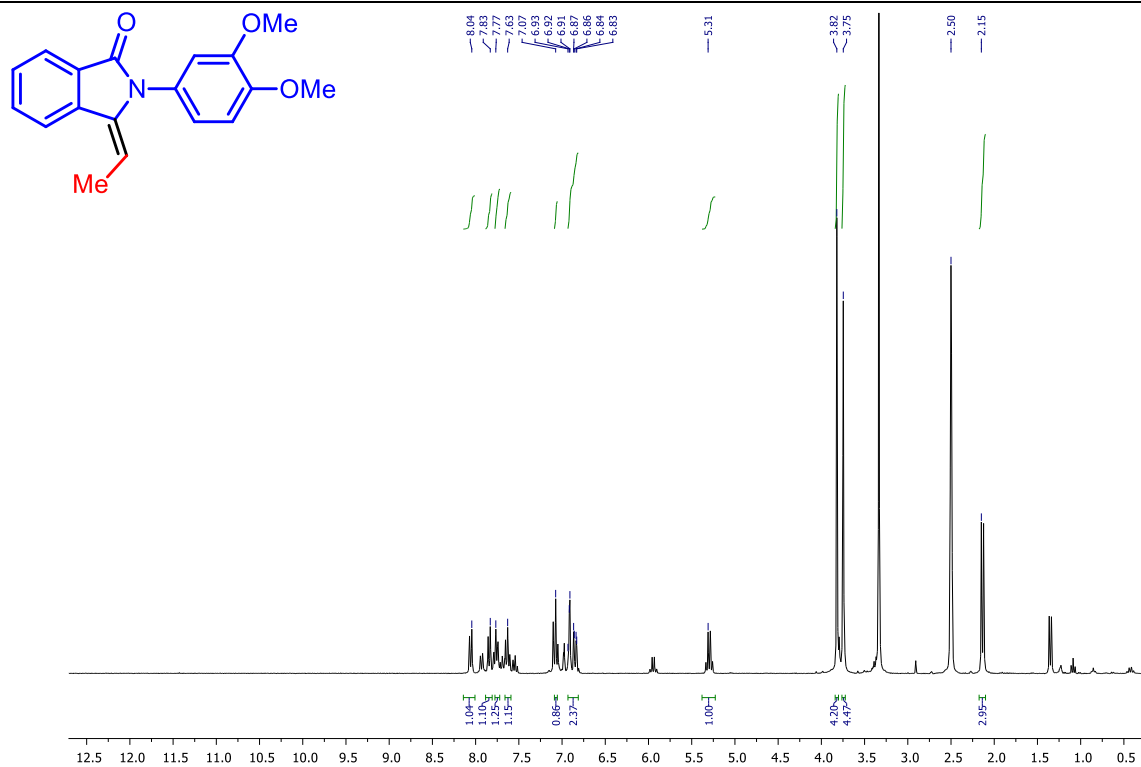
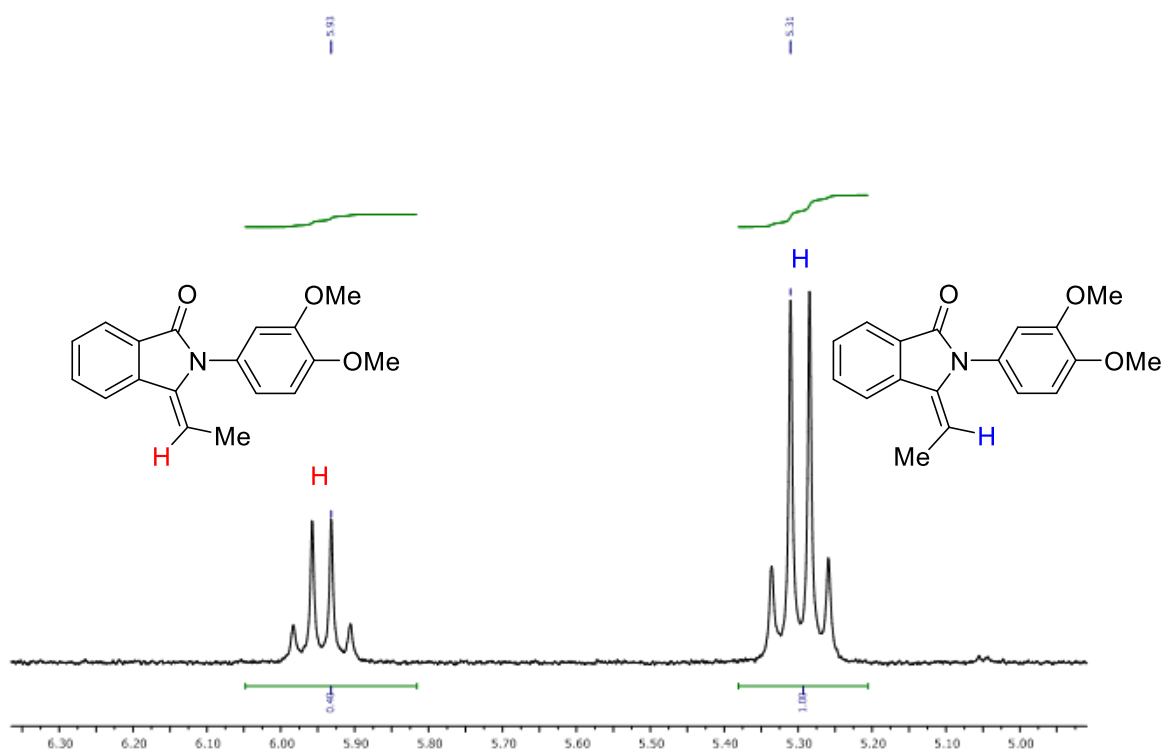
Slika D63.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-fenilizoindolinona (*E*-2j)Slika D64. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje Me-H i H-H interakcije u *E*-2j

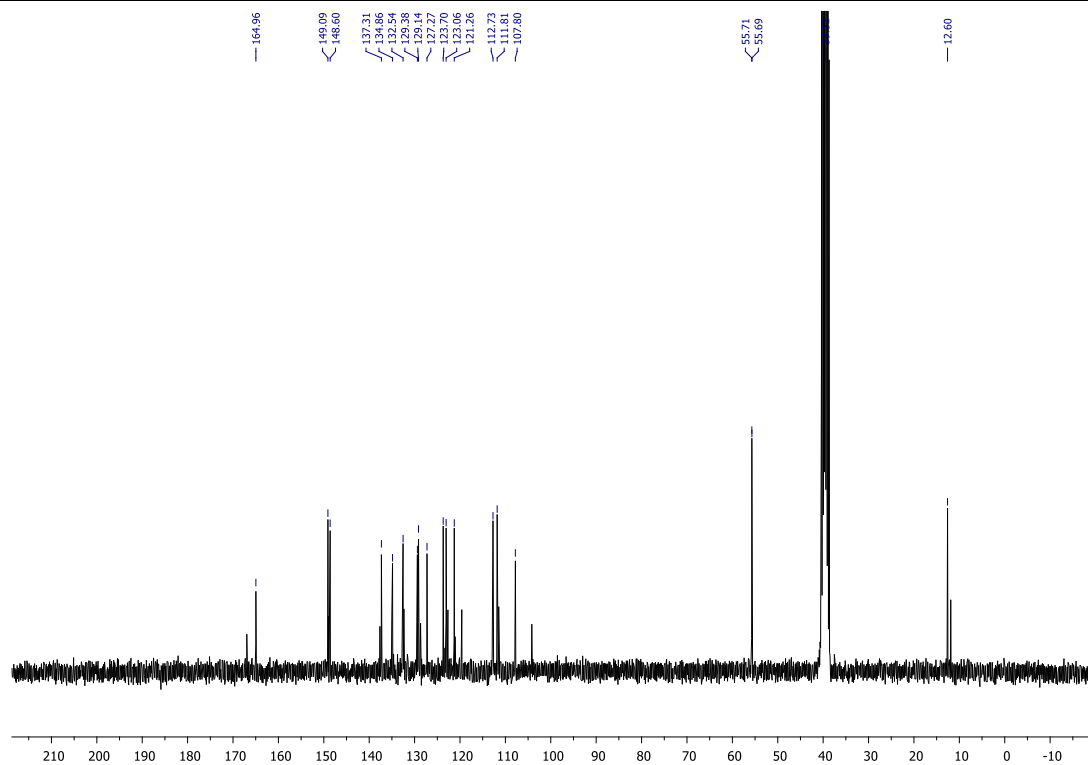
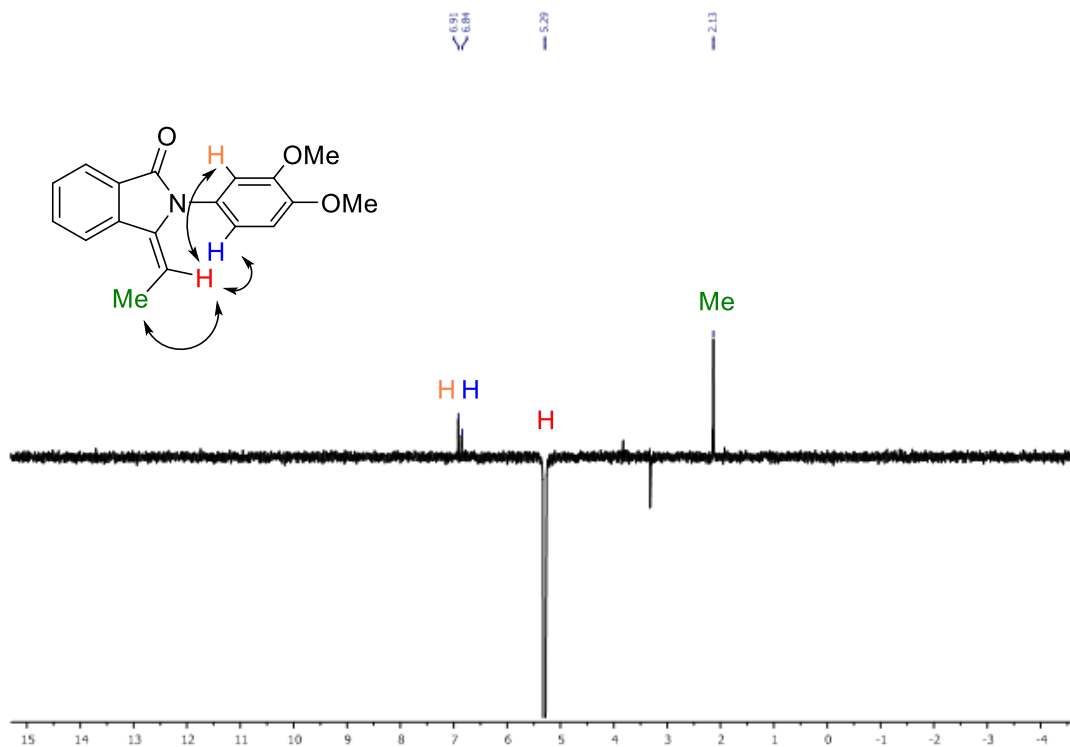
Slika D65.  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-(2-hidroksifenil)izindolinona (**E-2k**)Slika D66. Segment  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja **2k**

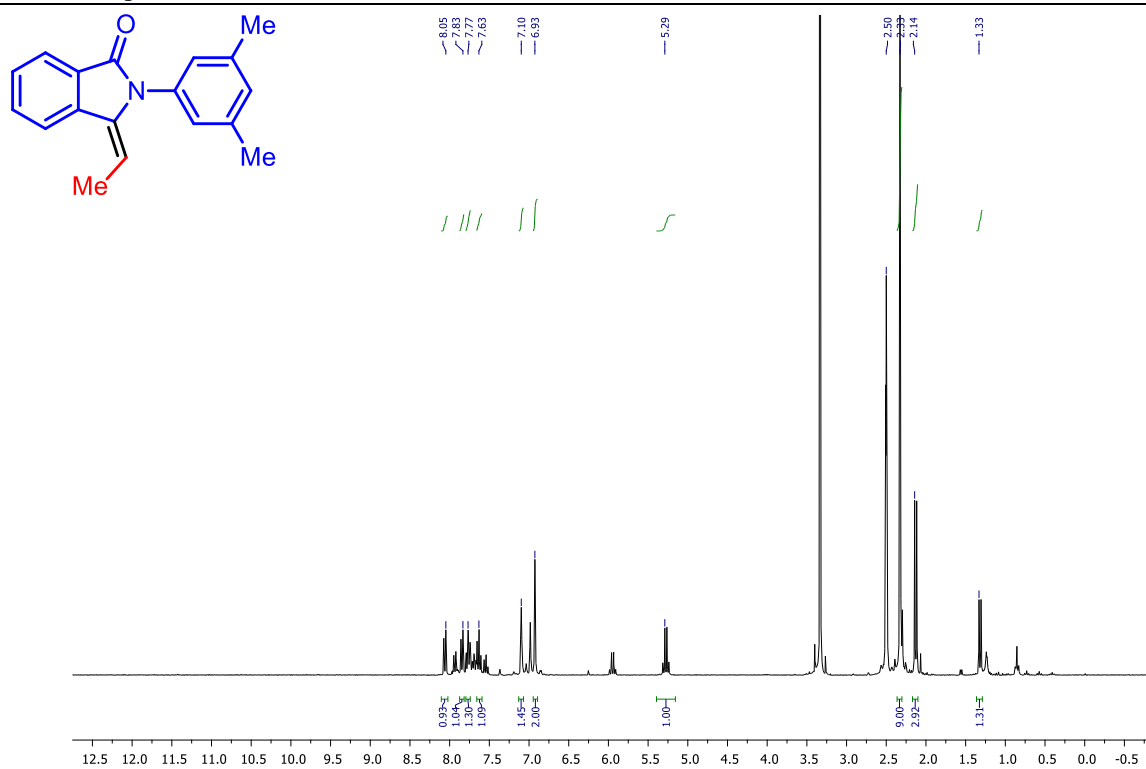
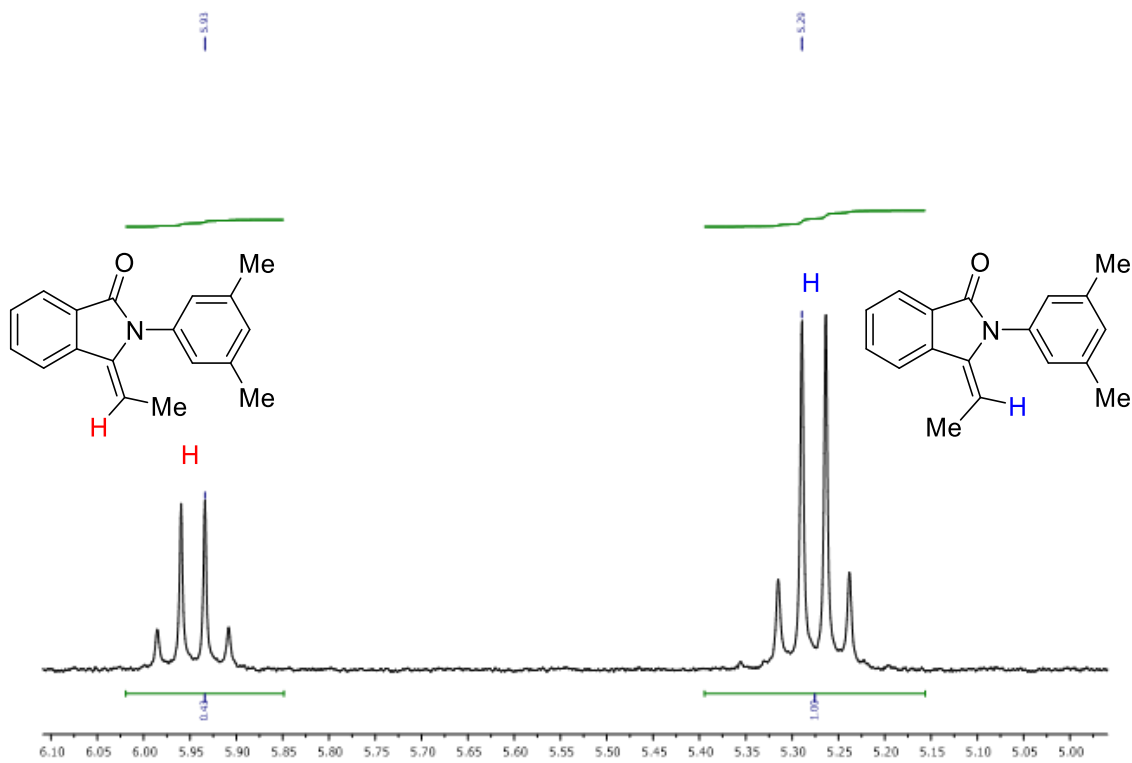
Slika D67.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-(2-hidroksifenil)izoinolinona (*E*-2k)Slika D68. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje Me-H i H-H interakcije u *E*-2k

Slika D69. <sup>1</sup>H NMR spektar (*E*)-2-(2,5-dimetoksifenil)-3-etilidenizoindolinona (*E*-**2o**)Slika D70. Segment <sup>1</sup>H NMR spektra spoja **2o**

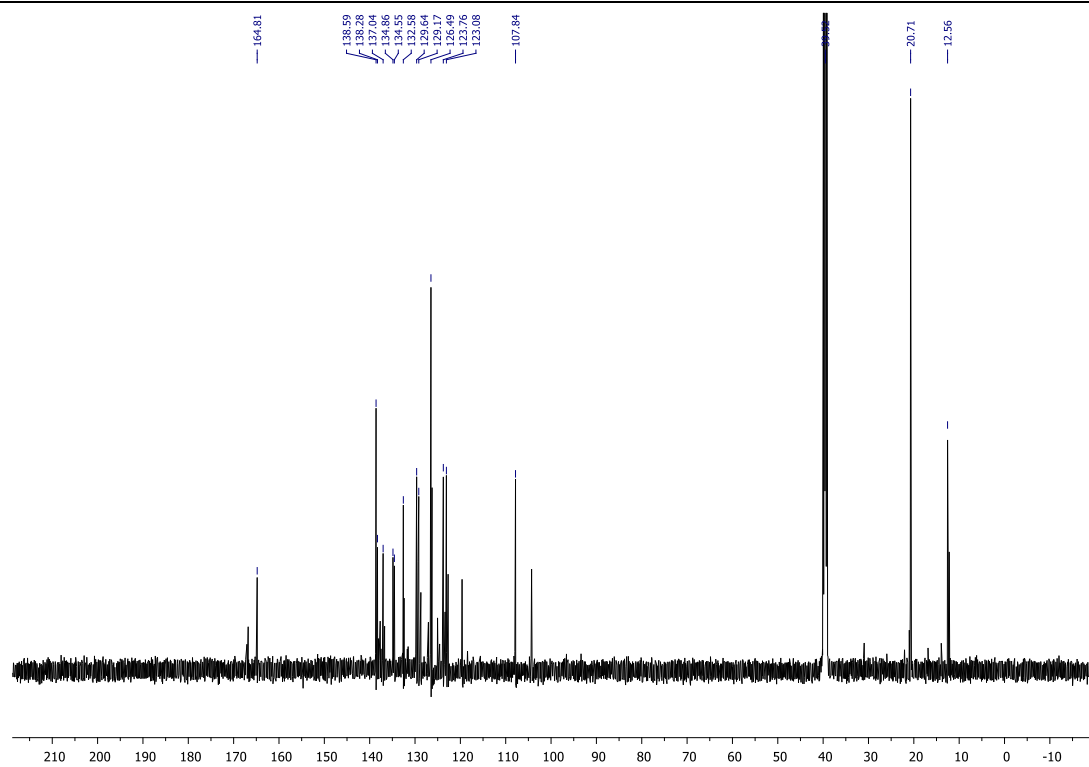
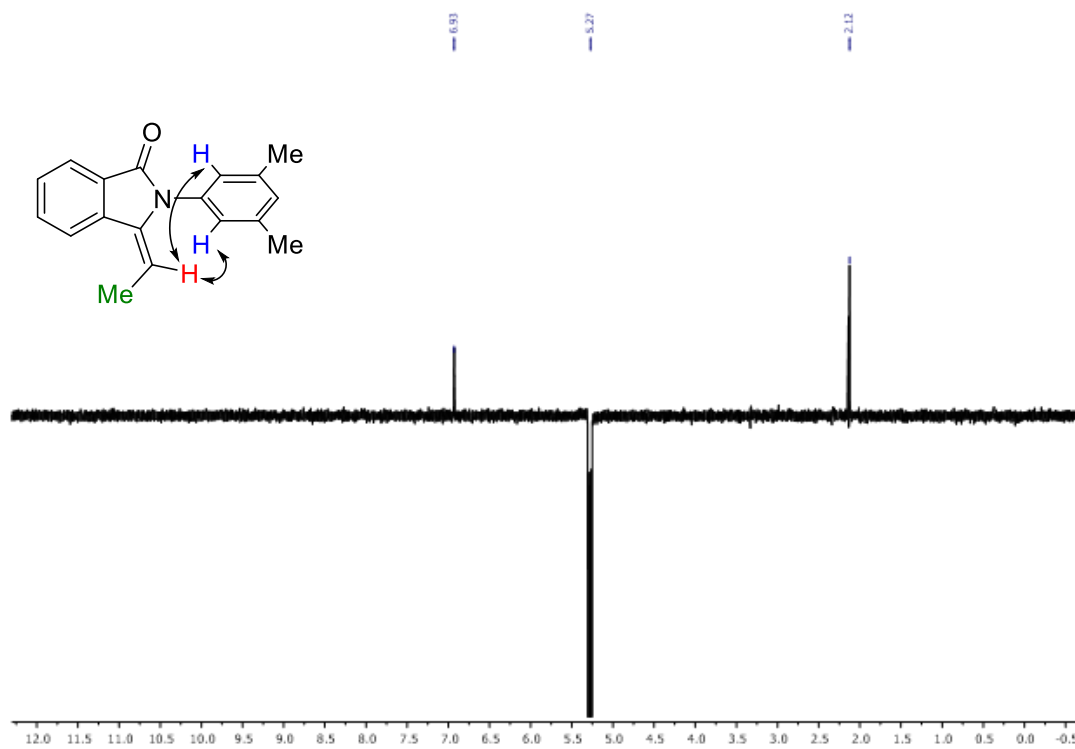
Slika D71.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-2-(2,5-dimetoksifenil)-3-etilidenizoidolinona (*E*-2o)Slika D72. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje Me-H i H-H interakcije u *E*-2o

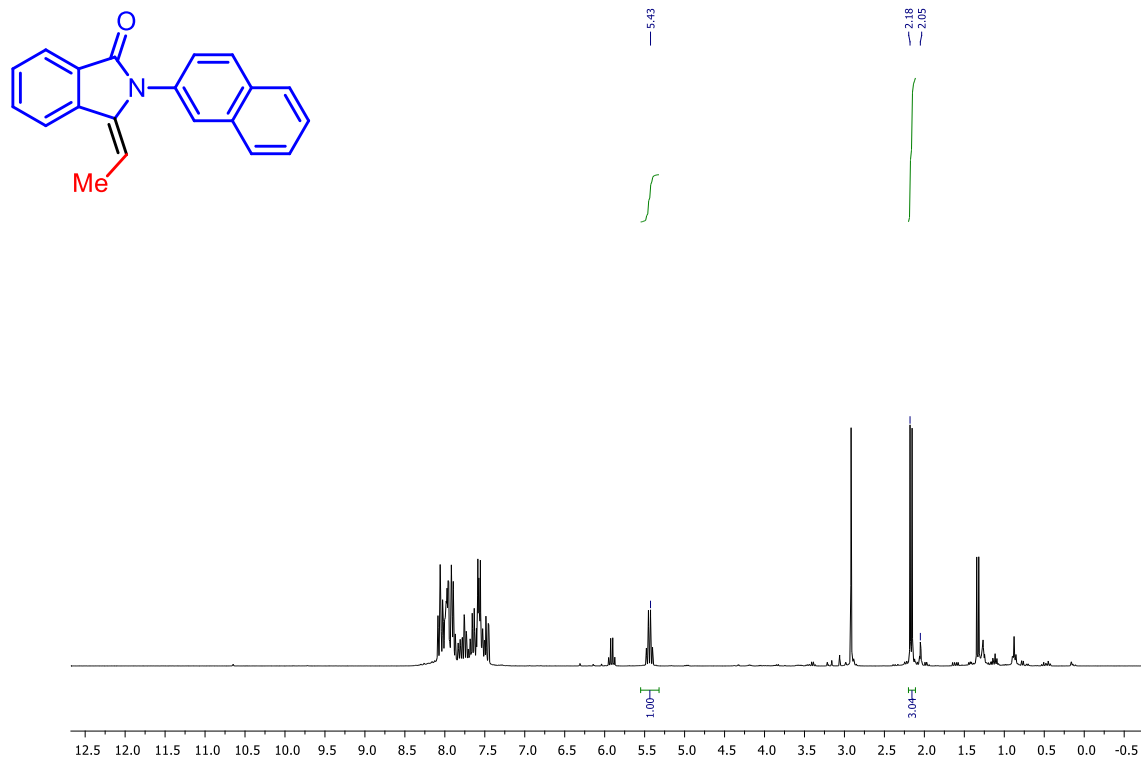
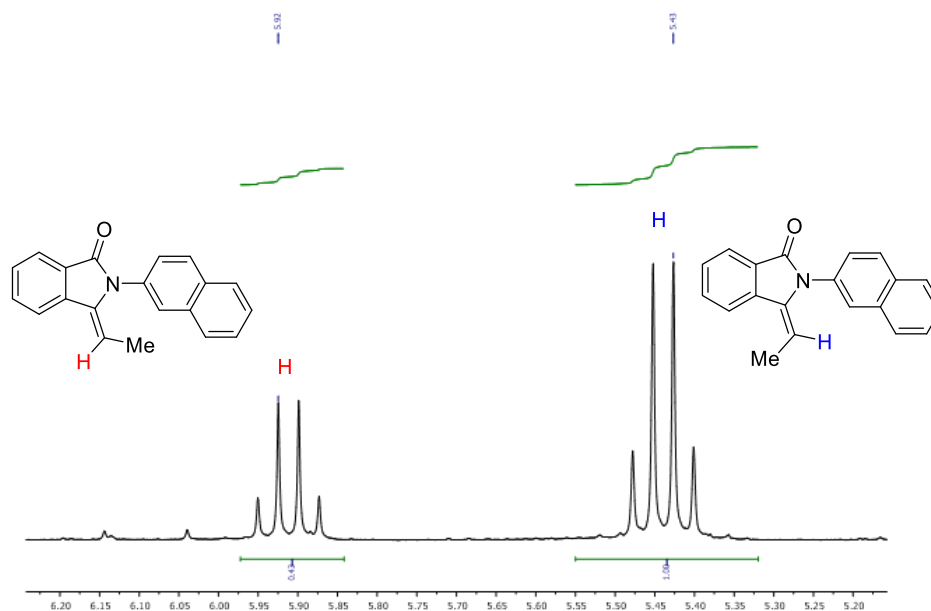
Slika D73. <sup>1</sup>H NMR spektar (*E*)-2-(3,4-dimetoksifenil)-3-etilidenizoindolinona (*E*-**2p**)Slika D74. Segment <sup>1</sup>H NMR spektra spoja **2p**

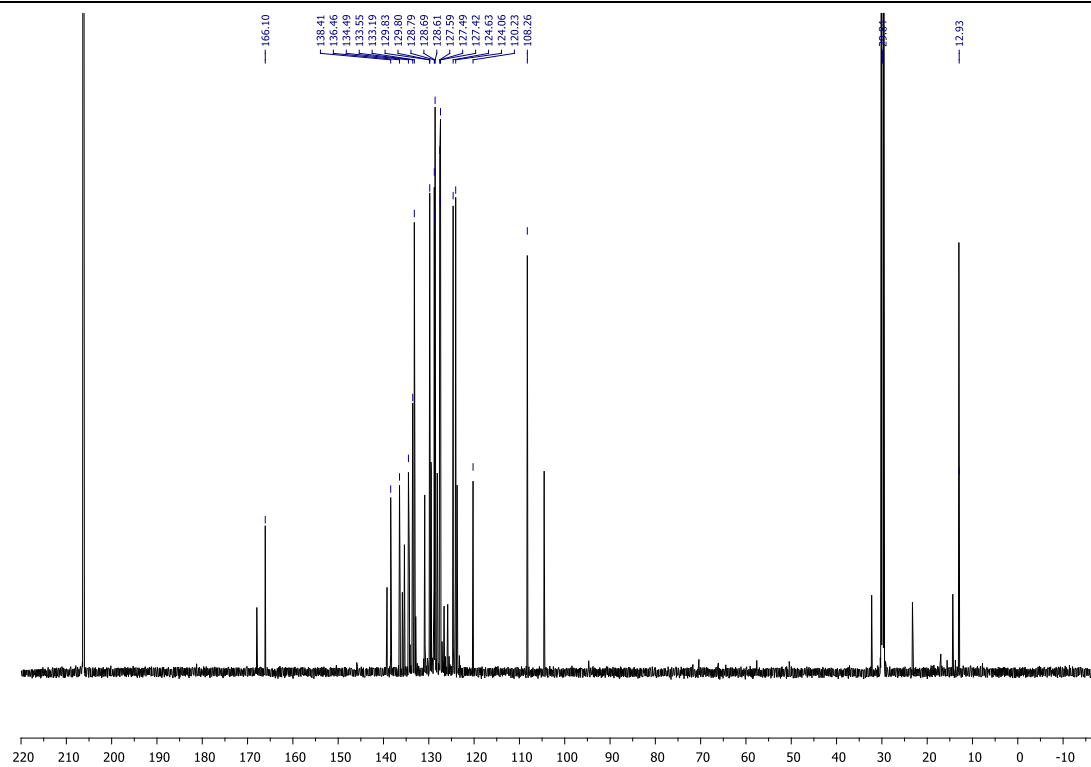
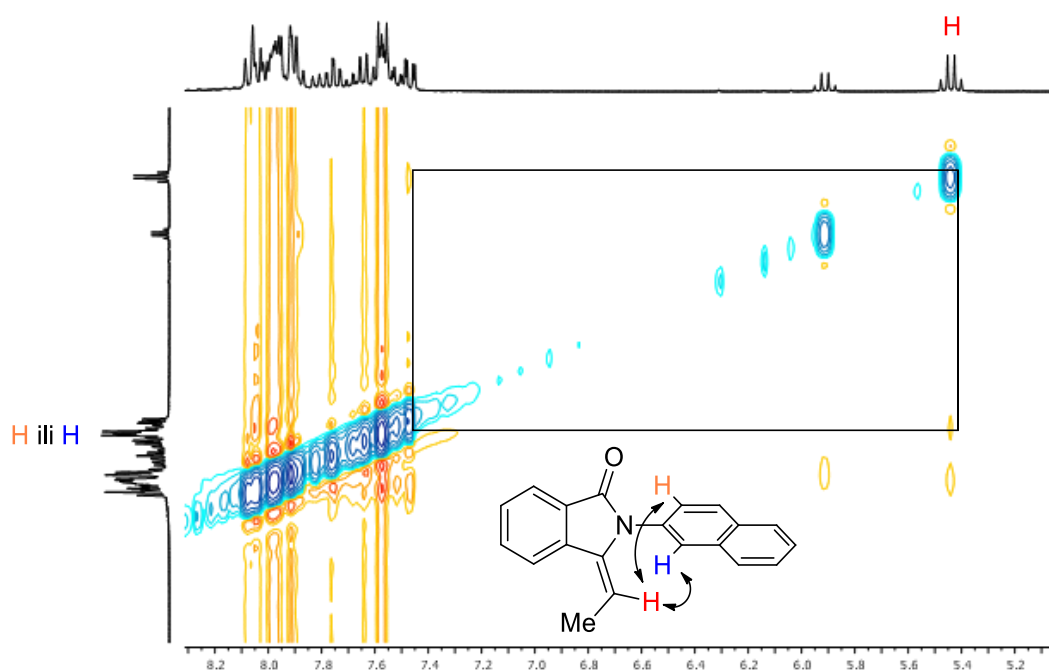
Slika D75.  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-2-(3,4-dimetoksifenil)-3-etilidenizoindolinona (*E*-2p)Slika D76. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje Me-H, H-H i H-H interakcije u *E*-2p

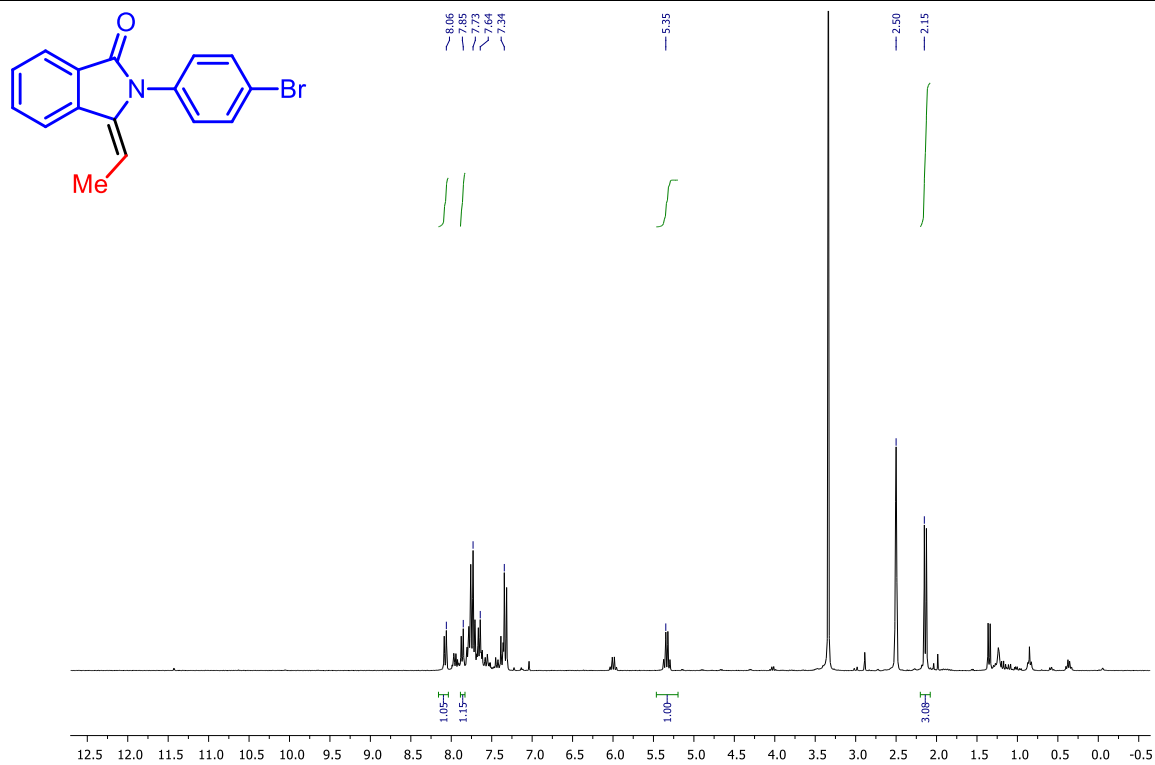
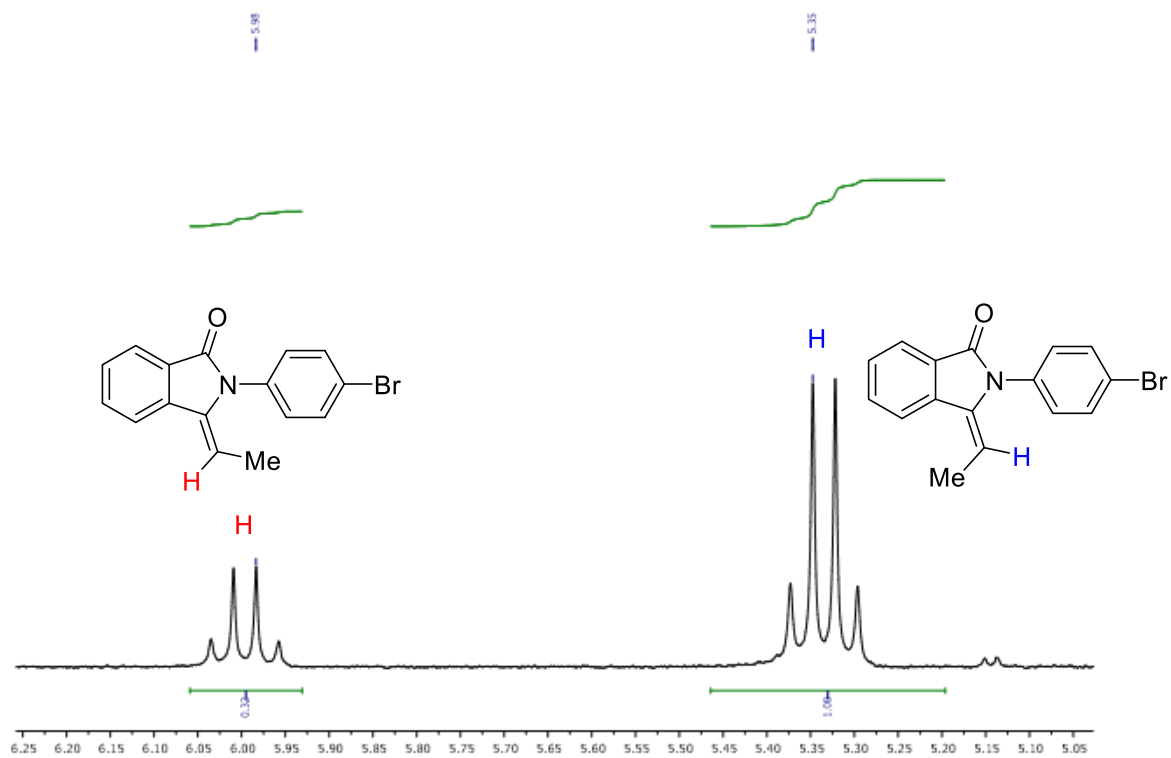
Slika D77. <sup>1</sup>H NMR spektar (*E*)-2-(3,5-dimetilfenil)-3-etilidenizindolinona (*E*-2q)Slika D78. Segment <sup>1</sup>H NMR spektra spoja 2q

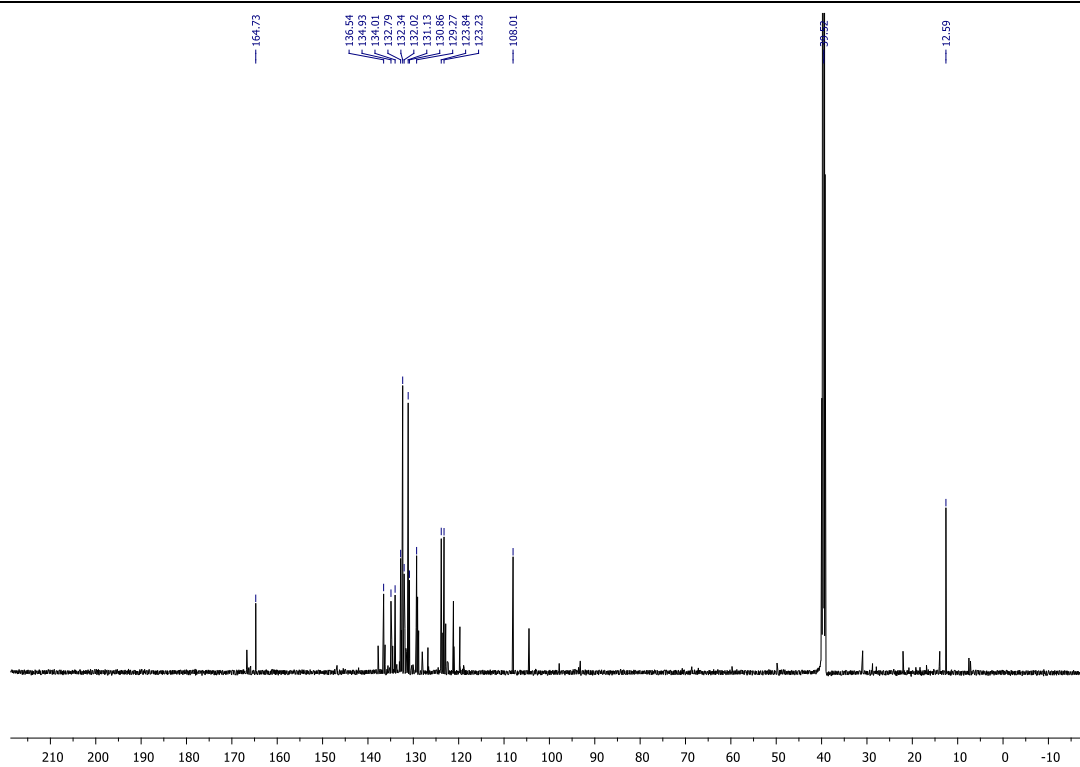
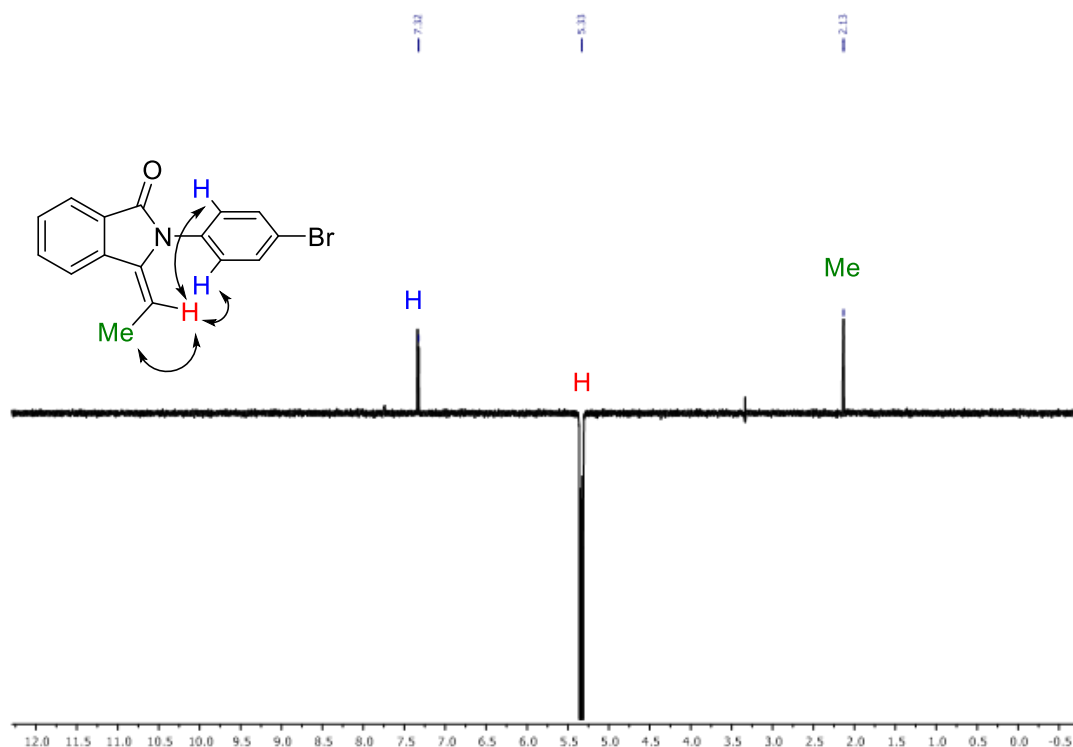


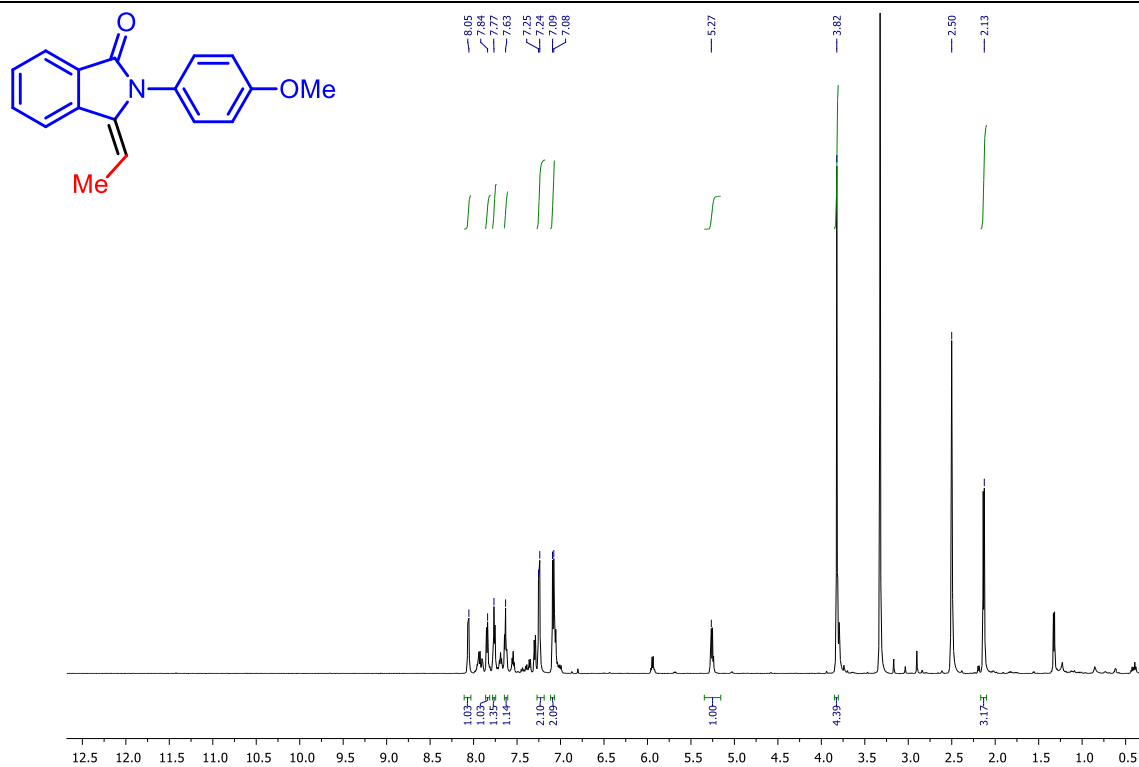
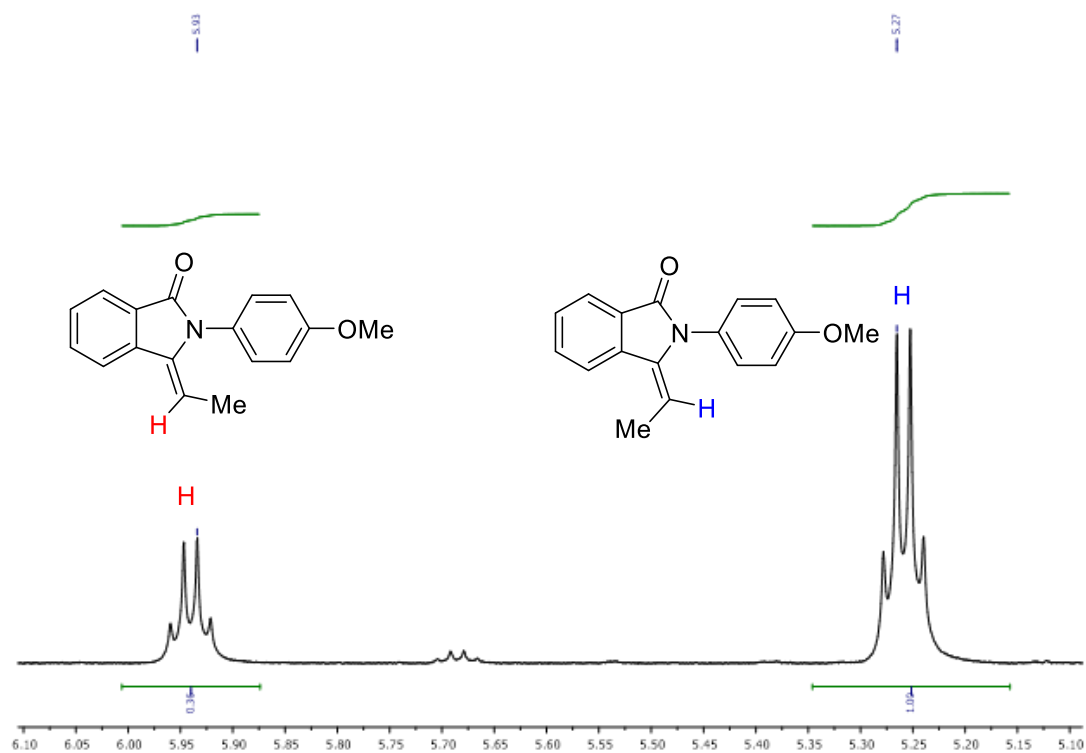
Slika D79.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-2-(3,5-dimetilfenil)-3-etilidenizoindolina (*E*-2q)Slika D80. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje Me-H i H-H interakcije u *E*-2q

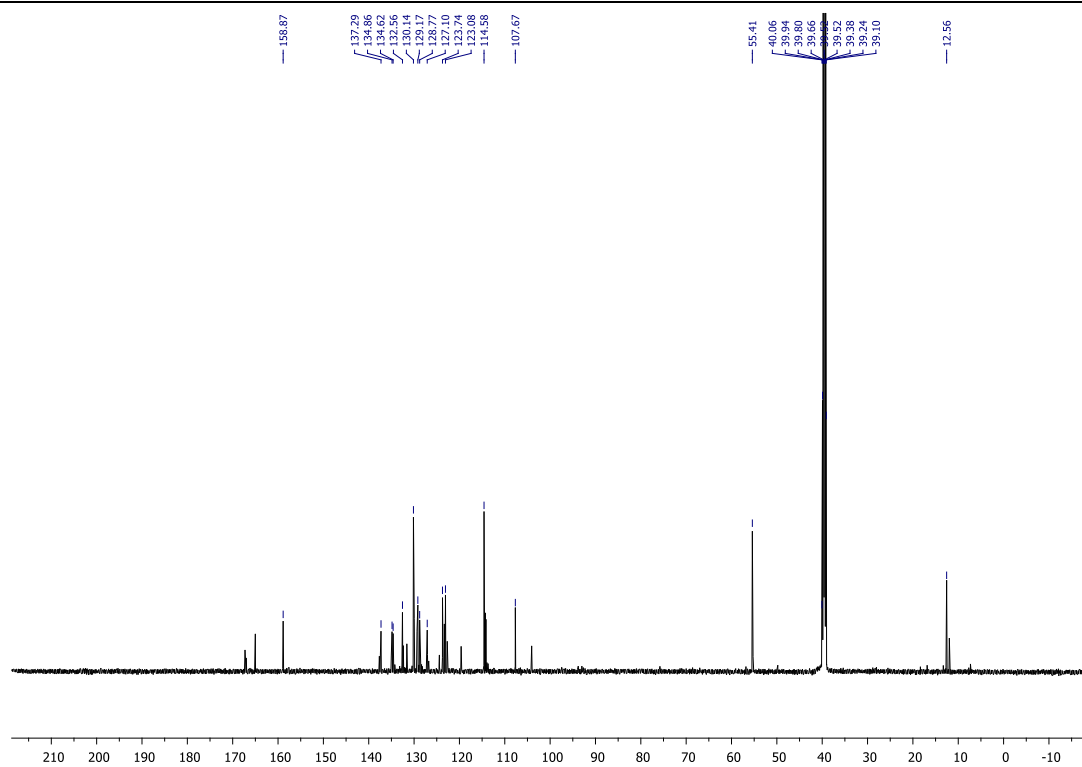
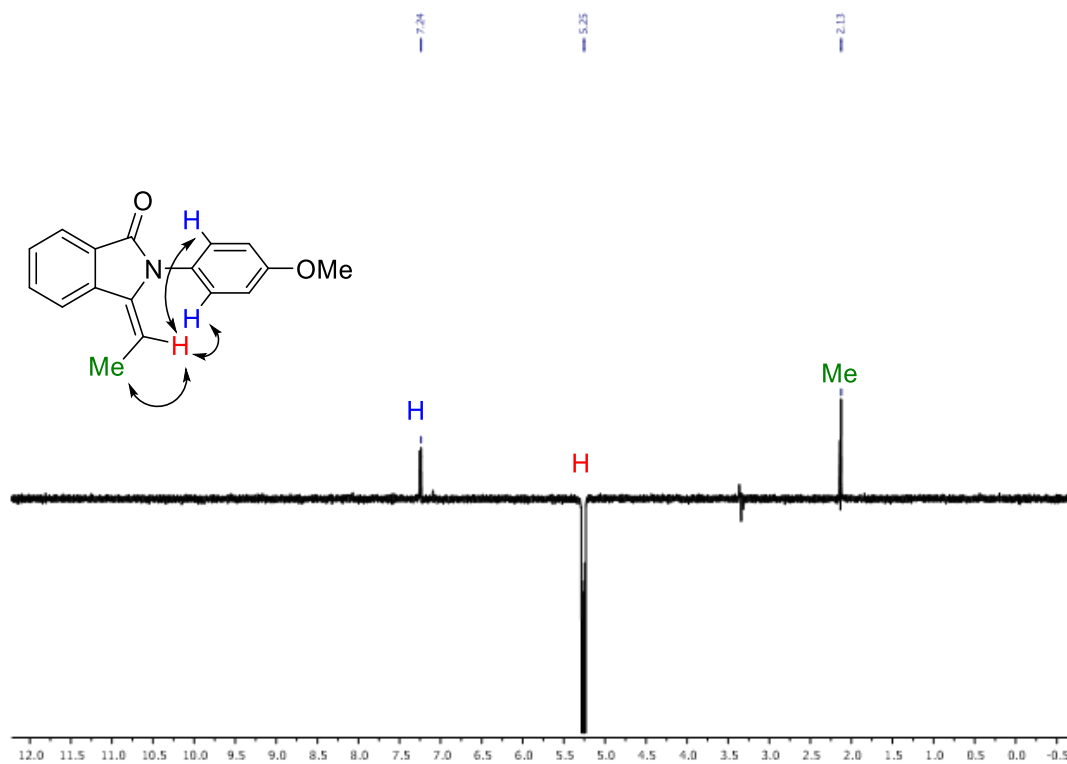
Slika D81.  $^1\text{H}$  NMR spekter *(E)*-3-etiliden-2-(naftalen-2-il)izoindolinona (*E*-**2r**)Slika D82. Segment  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja **2r**

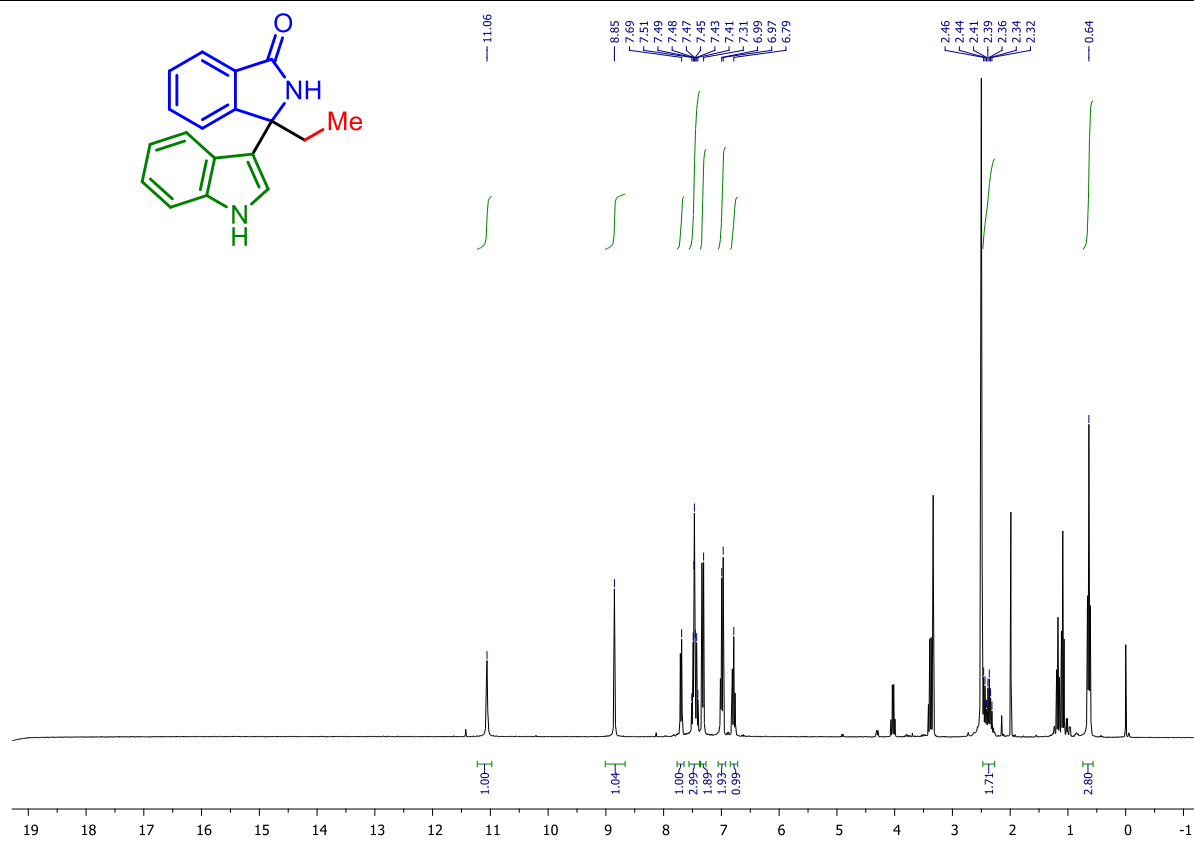
Slika D83.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-(naftalen-2-il)izoindolinona (*E*-2r)Slika D84. Fragment NOESY spektra koji pokazuje H-H/ H-H interakcije u *E*-2r

Slika D85. <sup>1</sup>H NMR spekter (*E*)-2-(4-bromfenil)-3-etilidenizoindolinona (*E*-2s)Slika D86. Segment <sup>1</sup>H NMR spektra spoja 2s

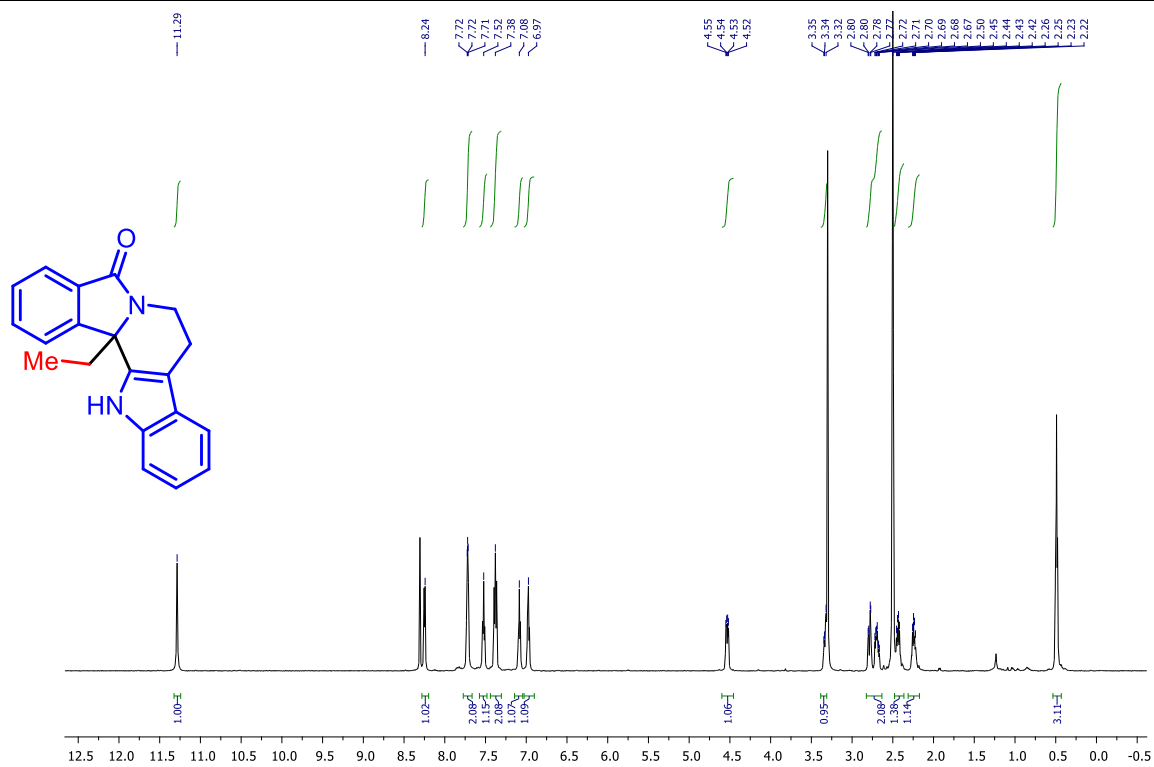
Slika D87.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-2-(4-bromfenil)-3-etilidenizoidolinona (*E*-2s)Slika D88. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje Me-H i H-H interakcije u *E*-2s

Slika D89.  $^1\text{H}$  NMR spektar *(E)*-3-etiliden-2-(4-metoksifenil)izoinidolina (*E*-2t)Slika D90. Segment  $^1\text{H}$  NMR spektra 2t

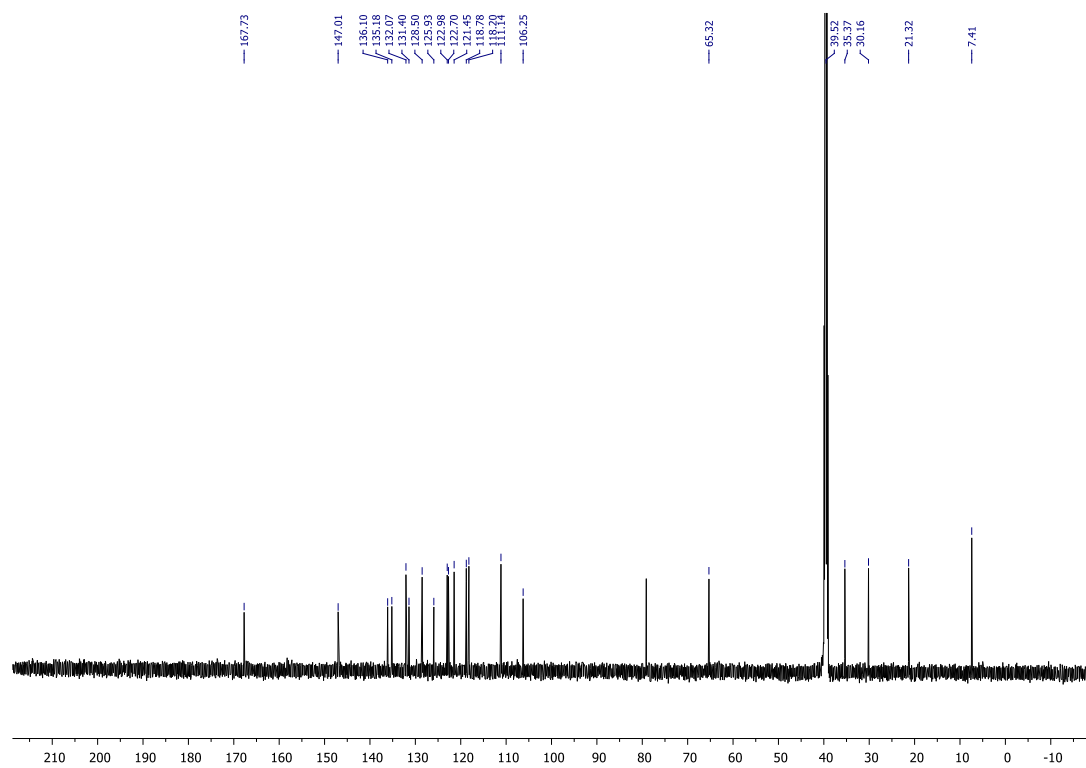
Slika D91.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-3-etiliden-2-(4-metoksifenil)izoindolina (*E*-2t)Slika D92. Selektivni NOESY spektar koji pokazuje Me-H i H-H interakcije u *E*-2t

Slika D93.  $^1\text{H}$  NMR spektar 3-etil-3-(1H-indol-3-il)izoindolinona (**3**)





Slika D94.  $^1\text{H}$  NMR spektar 13b-etil-7,8,13,13b-tetrahidro-5H-benzo[1,2]indolizino[8,7-b]indol-5-ona (**4**)



Slika D95.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 13b-etil-7,8,13,13b-tetrahidro-5H-benzo[1,2]indolizino[8,7-b]indol-5-ona (**4**)

## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Filip Duplić

Datum rođenja: 17. svibnja 1995.

Mjesto rođenja: Zagreb

### Obrazovanje

2002.–2010. Osnovna škola Cvjetno naselje, Zagreb

2010.–2014 Jedanaesta gimnazija, Zagreb

2014.–2019. Preddiplomski sveučilišni studij Kemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

2019.- Diplomski sveučilišni studij Kemija, smjer: istraživački, grane: analitička i organska kemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2018. Otvoreni dani kemije

### Publikacije

1. N. Topolovčan, F. Duplić, M. Gredičak, *Eur. J. Org. Chem.* 2021, 3920–3924.