

# Stereoselektivna priprava arilnih derivata izoindolinona katalizirana kiralnim Brønstedovim kiselinama

---

Talajić, Gregor

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:217:233925>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Gregor Talajić

**Stereoselektivna priprava arilnih derivata  
izoindolinona katalizirana kiralnim  
Brønstedovim kiselinama**

**Diplomski rad**

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

Zagreb, 2020. godina.



Ovaj diplomski rad izrađen je u Laboratoriju za biomimetičku kemiju, Zavoda za organsku kemiju i biokemiju Instituta Ruđer Bošković pod mentorstvom dr.sc. Matije Gredičaka i neposrednim voditeljstvom dr.sc. Danijela Glavača.

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

Osoba kojoj bih se prvenstveno volio zahvaliti jest moj mentor dr. sc. Matija Gredičak koji je uvijek bio na raspolaganju i postavljao pitanja koja su me usmjeravala da samostalno dođem do zaključaka i novih saznanja. Od srca mu hvala na svakoj pomoći i savjetima koje mi je pružio za vrijeme izrade ovog diplomskog rada. Iznad svega, pomogao mi je shvatiti što znači biti dobar mentor.

Također, zahvaljujem svom neposrednom voditelju dr. sc. Danijelu Glavaču koji je uz mene proveo sve dane u laboratoriju, pomogao mi upoznati se s laboratorijskim tehnikama korištenim u izradi diplomskog rada i uvijek stvarao pozitivnu radnu atmosferu. Zahvaljujući njemu i ostalim članovima laboratorija posao nikada nije bio naporan.

Zahvaljujem se i izv. prof. dr. sc. Vesni Petrović Peroković i dr. sc. Željki Car koje su mi pomogle steći samostalnost i samopouzdanje u radu u laboratoriju i prije početka izrade diplomskog rada.

Posebnu zahvalnost iskazujem svim prijateljima i prijateljicama koje sam upoznao tijekom studija. Nebrojene diskusije i ideje o kojima smo raspravljali uvijek su bile motivacija za naučiti nešto više. Zahvaljujući vama dani na studiju uglavnom su bili ispunjeni smijehom i veseljem.

Hvala ti Sara na svakom zajedničkom trenutku. S tobom je svijet predivan.

Na kraju, najveću zaslugu za ono što sam danas pripisujem svojim roditeljima, Barbari i Daliboru, babi i didi, Mariji i Egidiju te sestrama Dorotei i Airi. Svi oni bili su uvijek tu za mene. Bez njihove podrške, odgoja i ljubavi sve što sam postigao ne bi bilo moguće.



## Sadržaj

SAŽETAK .....	IX
ABSTRACT .....	XI
§ 1. UVOD .....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED .....	4
2.1. Asimetrična sinteza .....	4
2.2. Asimetrična kataliza malim organskim molekulama .....	6
2.3. Asimetrična kataliza kiralnim Brønstedovim kiselinama .....	7
2.4. Metode pripreve 3-aril-3-hidroksiizoindolinona .....	11
2.5. Metode pripreve kiralnih $\alpha$ -triarilmetanamina .....	12
2.6. Bettijeva reakcija .....	13
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	14
3.1. Materijali i metode .....	14
3.2. Priprava spojeva .....	15
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....	25
4.1. Priprava izoindolinonskih alkohola .....	25
4.2. Provedba racemičnih Bettijevih reakcija .....	28
4.3. Provedba asimetričnih organokatalitičkih Bettijevih reakcija .....	30
§ 5. ZAKLJUČAK .....	33
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA .....	34
§ 7. LITERATURNI IZVORI .....	XV
§ 8. ŽIVOTOPIS .....	XVIII







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

Diplomski rad

## SAŽETAK

### Stereoselektivna priprava arilnih derivata izoindolinona katalizirana kiralnim Brønstedovim kiselinama

Gregor Talajić

U ovome radu prikazana je priprava 3,3-diarilizoindolin-1-ona modificiranom enantioselektivnom Bettijevom reakcijom: asimetričnom organokatalitičkom adicijom fenola na *in situ* generirane N-acil diarilketimine kataliziranom kiralnom fosfornom kiselinom. Kao stabilni prekursori N-acil diarilketimina korišteni su 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-oni pripremljeni adicijom Grignardovih reagensa i organolitijevih spojeva na ftalimid. Provedene su pripreme racemičnih 3,3-diarilizoindolin-1-ona u svrhu potvrde reaktivnosti ovakvih spojeva u modificiranoj Bettijevoj reakciji. Istraženi su utjecaji halogeniranih arilnih skupina i heterocikličkih skupina na položaju 3 izoindolinona na enantioselektivnost i prinos reakcije. Strukture priređenih spojeva potvrđene su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom te spektrometrijom masa dok je stupanj enantioselektivnosti određen tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom kolonom.

(38 stranica, 34 slika, 43 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: Bettijeva reakcija, 3,3-diarilizoindolin-1-oni, kiralna fosforna kiselina, organokataliza, stereoselektivna sinteza

Mentor: dr.sc. Matija Gredičak, viši znanstveni suradnik

Neposredni voditelj: dr.sc. Danijel Glavač

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

Ocjenitelji:

1. Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković
  2. Doc. dr. sc. Vladimir Stilinović
  3. Prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
- Zamjena: Doc. dr. sc. Ivana Biljan

Datum diplomskog ispita: 27. veljače 2020.





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

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### Stereoselective synthesis of aryl derivatives of isoindolinone catalysed by chiral Brønsted acids

Gregor Talajić

An approach to enantioenriched 3,3-diaryl isoindolin-1-ones was developed using the asymmetric chiral phosphoric acid-catalyzed addition of phenols to *in situ* generated *N*-acyl diarylketimines. 3-aryl-3-hydroxyisoindolin-1-ones were prepared as stable precursors of the reactive *N*-acyl diarylketimines by the addition of Grignard reagents and organolithium compounds to phthalimide. The influence of the aryl group on the reaction outcome was studied. 3-aryl 3-hydroxyisoindolin-1-ones are precursors in the synthesis of chiral  $\alpha$ -triarylmethylamines. The structures of prepared compounds were confirmed by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, as well as mass spectrometry. The enantioselectivity in the products was determined by chiral HPLC.

(38 pages, 34 figures, 43 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: Chiral Brønsted acid, diaryl isoindolinone, organocatalysis, stereoselective synthesis

Mentor: Dr. Matija Gredičak, Senior Research Associate

Assistant mentor: Dr. Danijel Glavač

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

Reviewers:

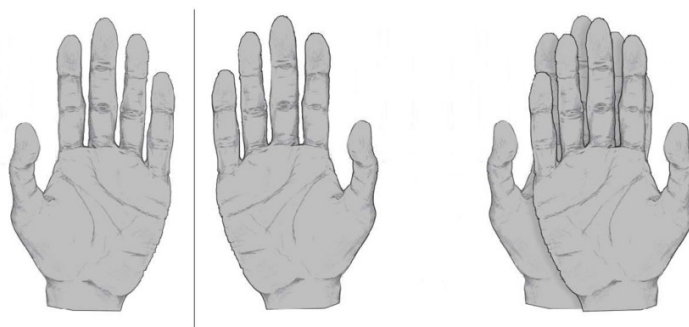
1. Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor
  2. Dr. Vladimir Stilinović, Assistant Professor
  3. Dr. Iva Juranović Cindrić, Professor
- Substitute: Dr. Ivana Biljan, Assistant Professor

Date of exam: 27.2.2020.



## § 1. UVOD

Kiralnost je svojstvo koje opisuje nemogućnost preklapanja nekog objekta, uključujući i molekule, s njegovom zrcalnom slikom. Parove molekula koje su nepreklopive zrcalne slike nazivamo enantiomerima.<sup>1</sup> Iako enantiomeri u simetričnoj okolini imaju jednaka fizikalna i kemijska svojstva (izuzetak je smjer zakretanja ravnine polarizirane svjetlosti), njihova se kemijska svojstva znatno razlikuju u interakcijama s drugim kiralnim molekulama i u asimetričnim okolinama. Najvažniji primjer takve asimetrične okoline jest živi svijet.



Slika 1. Nemogućnost preklapanja lijeve i desne ruke.

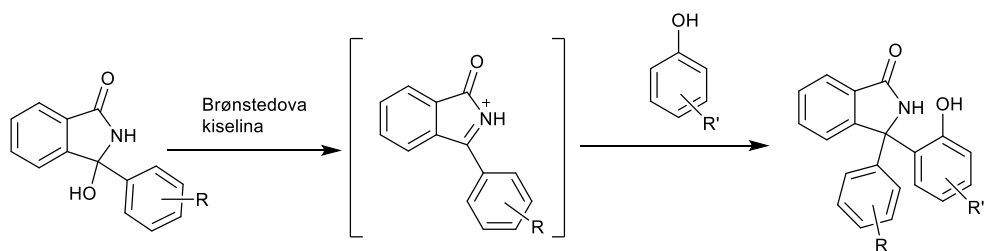
Mnoge važne biomolekule poput enzima, proteina, šećera i nukleinskih kiselina su kiralne. Zbog toga dolazi do razlika u svojstvima enantiomera, kao na primjer razlika u okusu i mirisu tvari. Tako je jedan enantiomer umjetnog zaslađivača aspartama sladak, dok drugi nema okus.<sup>2</sup> Danas se na enantiomerni sastav najviše pazi u farmaceutskoj industriji s obzirom da razlike u biološkoj aktivnosti enantiomera neke farmaceutski aktivne tvari mogu znatno varirati. Česte su razlike u aktivnosti među enantiomerima, no puno je veća opasnost u potpuno različitom djelovanju takvih spojeva. Najpoznatiji primjer toga, koji je nažalost bio potreban za uvođenje strože zakonske regulative u ispitivanju novih lijekova, bio je talidomid. On se koristio kao sedativ i lijek protiv mučnine kod trudnica, no dok je jedan enantiomer imao željena svojstva, drugi je bio teratogen i uzrokovao mutacije i deformacije kod novorođene djece.<sup>3</sup>

Zbog toga što imaju jednaka fizikalna i kemijska svojstva enantiomeri nastaju u omjeru 1:1 ukoliko se kemijska reakcija koja desimetrizira polazni spoj odvija u akiralnoj okolini. Takva se smjesa naziva racemičnom smjesom. Racemične je smjese nemoguće razdvojiti uobičajenim tehnikama poput kromatografije na silikagelu, destilacije ili ekstrakcije. Enantiomere je moguće razdvojiti u asimetričnim okolinama, primjerice kristalizacijom njihovih soli nastalih s drugom optički čistom tvari ili derivatizacijom s enantiomerno čistim spojevima dobivenim iz prirode. Kod derivatizacije dolazi do uvođenja novog stereogenog centra u molekule enantiomera. Budući da je spoj kojim je željena molekula derivatizirana enantiomerno čist, i dobiveni derivat ima definiranu konfiguraciju na uvedenom stereogenom centru. Zbog toga su produkti reakcije derivatizacije smjese enantiomera s optički čistom tvari dijastereomerni, ne enantiomerni, te ih je moguće razdvojiti standardnim tehnikama.<sup>4</sup>

Sinteza racemične smjese i naknadno razdvajanje enantiomera i danas su vrlo korisne u kemiji, no idealno iskorištenje u ovakvim slučajevima iznosi 50 % (ako nam je potreban samo jedan enantiomer). To čini ovaj pristup ograničavajućim, pogotovo s obzirom na današnju filozofiju zelene kemije<sup>5</sup> i neodgodive potrebe za smanjenjem proizvodnje kemijskog otpada.

Enantioselektivnost u sintezi je moguće postići na nekoliko načina. Jedan je pristup korištenje optički čistog reaktanta iz prirode, poput primjerice aminokiselina, koji posjeduje željenu stereokemiju (eng. *chiral pool synthesis*), dok je drugi pristup stvaranje asimetrične okoline u kojoj će se kemijska reakcija odvijati. Tada nastanak enantiomera nije jednako favoriziran i moguće je preferencijalno nastajanje jednog. Načini na koje to možemo postići su: uvođenje kiralne pomoćne skupine (eng. *chiral auxiliary*) u molekulu, korištenje kiralnih katalizatora ili korištenje biokatalizatora poput enzima. Načelno je asimetričnu okolinu moguće postići i korištenjem kiralnih otapala, no primjeri takve asimetrične indukcije su iznimno rijetki i nisu od sintetskog značaja.<sup>5</sup>

Cilj ovog rada bio je razvoj metodologije za enantioselektivnu pripremu 3,3-diarilizoindolin-1-ona nukleofilnom adicijom fenola na *in situ* generirane *N*-acildiariliminijeve ione, kataliziranu kiralnim Brønstedovim kiselinama poput 1,1'-bi-2-naftol-fosforne kiseline (BINOL-fosforne kiseline, Slika 2.). Dobiveni spojevi zanimljivi su kao prekursori za dobivanje kiralnih  $\alpha$ -triarilmetanamina cijepanjem amidne veze izoindolinona, te za sintezu kemijskih senzora.<sup>6,7,8</sup>



Slika 2. Konceptualni prikaz metodologije razvijene u ovom radu.



## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Asimetrična sinteza

Svaki od prethodno navedenih pristupa asimetričnoj sintezi – korištenje enantiomerno čistih spojeva nađenih u prirodi, kiralnih pomoćnih skupina, malih kiralnih molekula kao katalizatora ili biokatalizatora – danas je veliko područje istraživanja u razvoju sintetske metodologije. Svaki od pristupa ima određene prednosti i mane te je moderna sintetska kemija gotovo nezamisliva bez njih.

Prednost korištenja prirodnih enantiomerno čistih spojeva je ta što se problem uvođenja željene stereokemije uklanja, te se za dobivanje enantiomerno čistog produkta mogu koristiti klasične reakcije. Nedostatak ovog pristupa je u tome što nije uvijek moguće doći do fragmenta sa željenom stereokemijom iz prirodnih izvora. U slučaju kada je to moguće, modifikacije koje je potrebno uvesti često zahtijevaju nekoliko sintetskih koraka, što značajno utječe na krajnje iskorištenje i efikasnost cijele sinteze. Često korišteni spojevi u ovom pristupu su aminokiseline, šećeri i terpeni.<sup>9</sup>

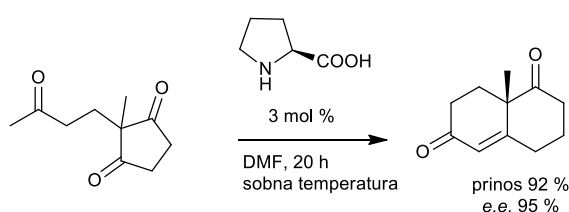
Korištenje kiralnih pomoćnih skupina temelji se na kemijskoj modifikaciji sustava od interesa uvođenjem nove, kiralne funkcionalnosti u molekulu, koja svojim prostornim rasporedom ili interakcijama s reaktantom favorizira nastanak jednog od dva moguća produkta. Čak i ako reakcija nema zadovoljavajuću stereoselektivnost, nakon uvođenja kiralne pomoćne skupine stereoisomere produkta moguće je karakterizirati i razdvojiti klasičnim metodama s obzirom da u reakciji nastaje smjesa dijastereomera. Kiralnu je pomoćnu skupinu potrebno ukloniti nakon željene provedene transformacije te je često njeno mjesto moguće funkcionalizirati na razne načine, ovisno o tome koja je funkcijska skupina na tom mjestu najprikladnija za daljnji tok sinteze. Nedostatak ovog pristupa je činjenica da kiralnu pomoćnu skupinu treba uvesti u molekulu i nakon željene reakcije ukloniti, što smanjuje ukupnu efikasnost sinteze i produljuje ju za najmanje dva koraka. Drugi nedostatak ovog pristupa je to što je za provedbu stereoselektivne transformacije potrebna stehiometrijska količina optički čiste tvari. Kiralne pomoćne skupine su gotovo uvijek prirodni spojevi ili njihovi lako pripravljivi derivati.<sup>10</sup>

Biokataliza se odnosi na korištenje enzima za provedbu željene kemijske transformacije te uključuje korištenje izoliranih enzima, ekstrakta određenih stanica ili živućih organizma poput bakterija ili gljivica. Biokatalitičke procese karakterizira često vrlo visoka enantioselektivnost, kemoselektivnost i regioselektivnost te blagi reakcijski uvjeti i smanjenje kemijskog otpada. Enzimi su često ograničeni u izboru supstrata, s obzirom da su evolucijom optimizirani samo za određeni broj supstrata. Upravo to im omogućuje danas neusporedive razine selektivnosti u reakcijama koje kataliziraju. Često je teško naći enzim koji katalizira željenu transformaciju te je potrebno ispitati veliki broj različitih enzima kako bi se ostvario željeni rezultat. Razvojem proteinskog inženjeringa omogućena je modifikacija prirodnih enzima ciljanim mutacijama koje omogućuju novu reaktivnost i dizajn novih katalizatora.<sup>11</sup>

Korištenje malih molekula kao katalizatora donosi neke prednosti u usporedbi s prethodno navedenim metodama. Za razliku od kiralnih pomoćnih skupina koje se dodaju ekvimolarno u odnosu na supstrat, količina dodanih malih molekula je katalitička, često manje i od 1 mol %. Katalizator se u reakciji ne troši, već na kraju ciklusa ostaje nepromijenjen, što ponekad omogućuje i njegovo recikliranje. Enzimi su često mnogo efikasniji katalizatori od sintetskih, no raznolikost supstrata na koje oni djeluju je ograničena te su biokatalitičke reakcije određene uvjetima provođenja reakcija (npr. otapalo, temperatura), što ih može učiniti nekompatibilnim s određenim osjetljivim funkcijskim skupinama prisutnim u molekuli. Nedostaci ovog pristupa često su niži stupnjevi enantioselektivnosti te, u slučaju nezadovoljavajuće selektivnosti, razdvajanje dobivenih enantiomera. Taj problem manje je izražen u drugim pristupima zbog toga što primjerice nakon korištenja kiralne pomoćne skupine dobivamo smjesu diastereomera koju je lakše razdvojiti, dok su enzimi često enantiospecifični te dodatno čišćenje nakon reakcije nije potrebno. Ovim područjem uglavnom dominira korištenje katalizatora na bazi prijelaznih metala, no u posljednje vrijeme korištenje malih organskih molekula predstavlja atraktivnu alternativu koja je manje štetna za okoliš i često ne zahtjeva specifične uvjete poput inertne atmosfere i suhih otapala.

## 2.2. Asimetrična kataliza malim organskim molekulama

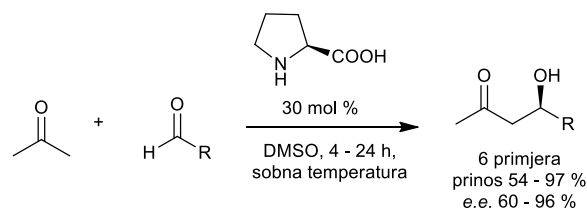
Asimetrična kataliza malim organskim molekulama zaživjela je početkom 21. stoljeća i danas je područje iznimnog interesa i znanstvene aktivnosti. Prvi primjer asimetrične organokatalitičke reakcije opisali su Bredik i Fiske davne 1912. godine, kada su adicijom cijanovodične kiseline na benzaldehid u prisutnosti kinina i kinidina kao katalizatora dobili odgovarajuće cijanhidrine uz nisku razinu enantioselektivnosti (*e.e.* < 10 %).<sup>12</sup> Zatišje u ovome polju nastavilo se do 90-ih godina prošlog stoljeća, uz nekoliko izuzetaka od kojih vrijedi istaknuti asimetričnu aldolnu kondenzaciju koju su opisali Hajos i Parrish (Slika 3.).<sup>13</sup>



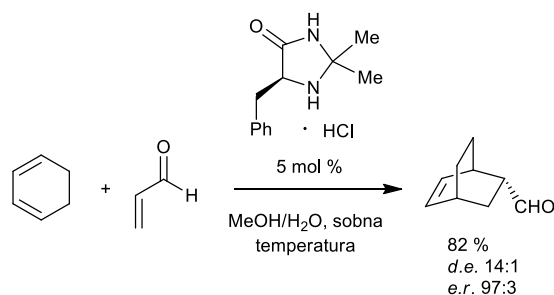
Slika 3. Asimetrična intramolekulska aldolna kondenzacija katalizirana L-prolinom.

Iako je ova reakcija imala važnu ulogu u stereoselektivnoj sintezi steroida, sami koncepti asimetrične organokatalize u radu nisu bili istaknuti, već se rad koncentrirao samo na tada novootkrivenu metodologiju.<sup>14</sup> Stvari se mijenjaju polovicom 90-ih godina kada Y. Shi i suradnici opisuju enantioselektivnu epoksidaciju alkena koristeći enantiomerno čisti keton kao katalizator, te publikacijama E. Jacobsena<sup>15</sup> i E. J. Coreya<sup>16</sup> o enantioselektivnoj Streckerovoj reakciji za sintezu aminokiselina, u kojoj katalizator stvara vodikove veze sa supstratom.

Nagli rast popularnosti i istraživanja u području asimetrične katalize započinje upravo početkom novog milenija publikacijama Benjamina Lista<sup>17</sup> o prolinom kataliziranoj aldolnoj reakciji (Slika 4.) i Davida MacMillana<sup>18</sup> o Diels-Alderovoj reakciji kataliziranoj kiralnim imidazolidinom (Slika 5.). Ove publikacije su, osim nove metodologije, istaknule i način na koji male organske molekule kataliziraju provedene procese te pokazale kako je ovaj pristup općenito primjenjiv na velik broj reakcija, što je uzrokovalo rast interesa i broja publikacija u ovom polju.



Slika 4. Asimetrična aldolna reakcija katalizirana L-prolinom.

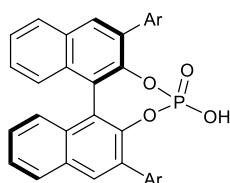


Slika 5. Asimetrična Diels-Alderova reakcija katalizirana kiralnim imidazolidinomom.

### 2.3. Asimetrična kataliza kiralnim Brønstedovim kiselinama

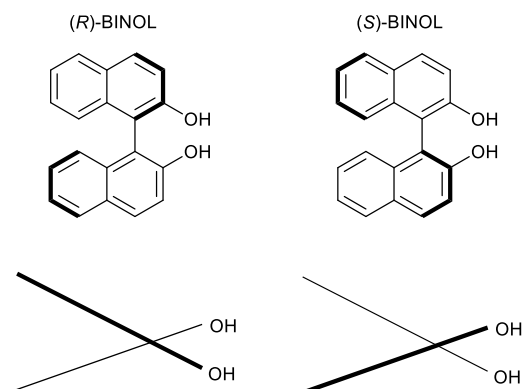
Brønstedove kiseline pokazale su se kao dobri katalizatori za veliki broj kemijskih reakcija. Protoniranjem supstrata snižavaju energiju LUMO orbitale elektrofila te time aktiviraju supstrat i smanjuju energetska barijeru za nukleofilni napad. Zbog velikog broja supstrata koje je na taj način moguće aktivirati, kiralne su Brønstedove kiseline zauzele važno mjesto u asimetričnoj organokatalizi.

Jedna od najkorištenijih klasa kiralnih Brønstedovih kiselina danas su BINOL-fosforne kiseline (Slika 6.).



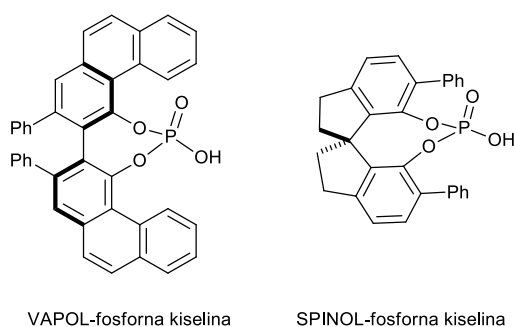
Slika 6. Općenita strukturna formula BINOL-fosforne kiselina korištenih kao katalizatora.

Prednosti korištenja BINOL-ne okosnice za indukciju kiralnosti su jednostavnost njihove pripreme u optički čistom obliku i mogućnost jednostavnog uvođenja sterički zahtjevnih skupina u 3 i 3' pozicije, što omogućuje kontrolu svojstva katalizatora i postizanje visokih razina enantioselektivnosti. Kod BINOL-a je, iz steričkih razloga, onemogućena rotacija oko aril-aril veze (Slika 7.). Ovaj oblik stereoizomerije naziva se atropoizomerija.



Slika 7. Strukturne formule atropoizomera 1,1'-bi-2-naftola i pogled iz smjera kiralne osi.

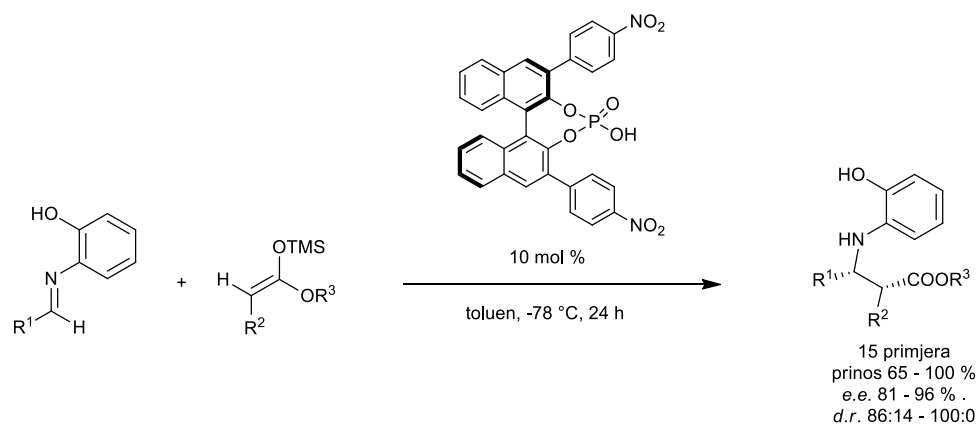
Osim BINOL-fosforne kiseline danas se koriste i fosforamidni te disulfonilimidni derivati BINOL-a koji povećavaju kiselost katalizatora.<sup>19</sup> Kao kiralne okosnice često se, umjesto BINOL-a, koriste i derivati SPINOL-a i VAPOL-a (Slika 8.).



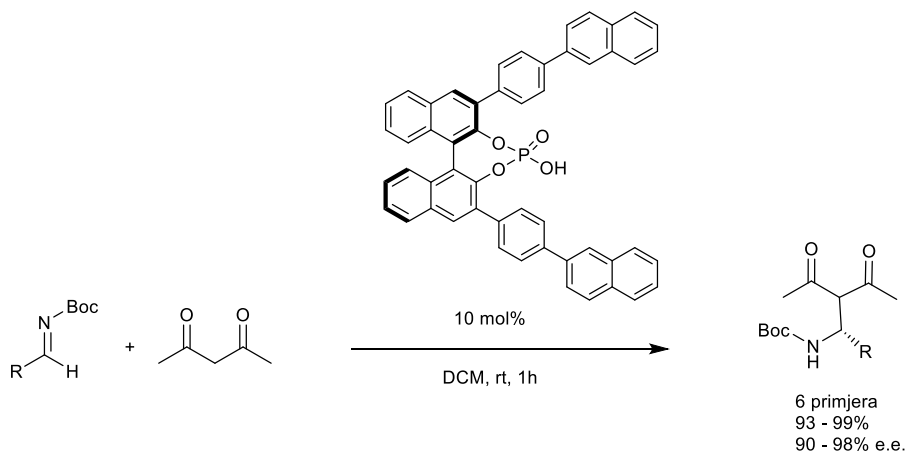
Slika 8. Strukturne formule fosforne kiseline s VAPOL-om i SPINOL-om okosnicom.

Iako se BINOL-fosforne kiseline koriste od 1970-ih godina za rezoluciju kiralnih amina, prvi primjer korištenja takvih kiseline kao katalizatora predstavlja Akiyamin rad o Mannichovoj reakciji 2-hidroksifenilimina i silil-keten-acetala (Slika 9.) i Teradin rad o asimetričnoj

reakciji acetilacetona i *N*-Boc-zaštićenih imina (Slika 10.) objavljeni 2004. godine.<sup>20, 21</sup> Terada je predložio jednostavan mehanizam s jednim kontaktom između katalizatora i supstrata no, zbog toga što je prepoznao važnost hidroksilne skupine u dobivanju visoke enantioselektivnosti, kasnije predlaže novi mehanizam u kojem dolazi do nastajanja vodikove veze između hidroksilne skupine i kisika fosfatne kiseline.<sup>22</sup>



Slika 9. Asimetrična Mannichova reakcija katalizirana kiralnom Brønstedovom kiselinom.

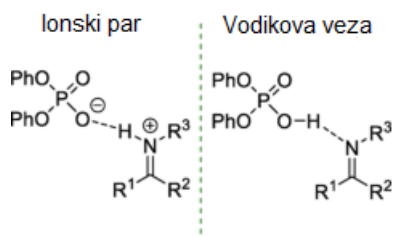


Slika 10. Asimetrična Mannichova reakcija *N*-Boc-zaštićenih imina i acetilacetona.

Danas su poznata tri oblika aktivacije reaktanata kiralnim fosfornim kiselinama: monoaktivacija, dvostruka aktivacija i bifunkcionalna aktivacija.

U slučaju monoaktivacije dolazi do nastanka ionskog para fosforne kiseline i protoniranog supstrata ili do stvaranja vodikove veze (Slika 11.). Nije moguće predvidjeti o

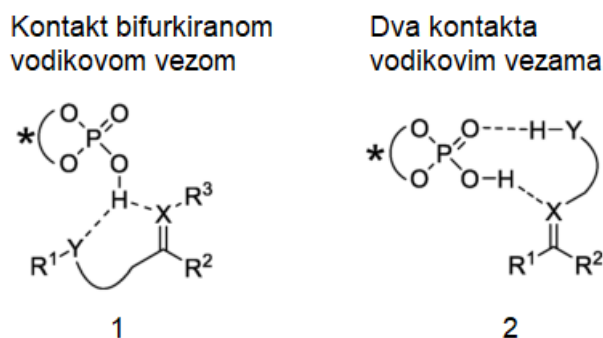
kojem slučaju je riječ bez detaljnih studija jer na mehanizam utječu kiselost kiseline, otapalo, te struktura aktiviranog supstrata. Ovaj je mehanizam čest kod aktivacije imina.



Slika 11. Različiti oblici monoaktivacije.

(Ilustracija preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>19)</sup>)

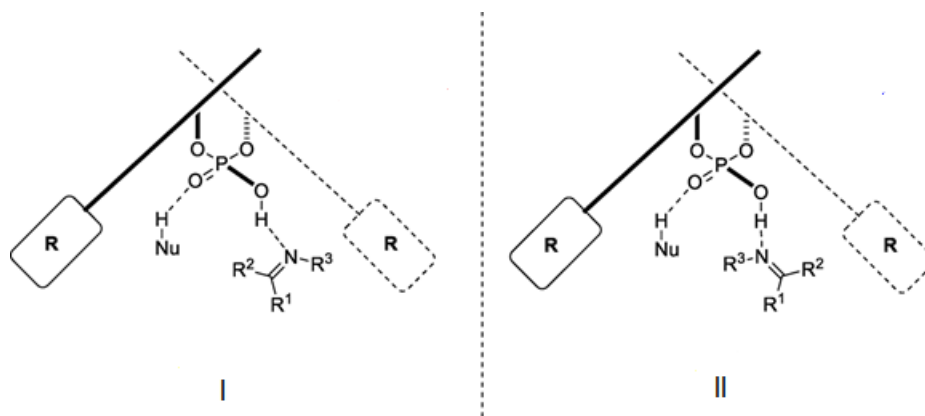
Kod dvostruke aktivacije najčešće dolazi do aktivacije elektrofila. To se javlja u slučajevima kada elektrofil u strukturi ima funkcijsku skupinu koja je donor ili akceptor vodikove veze u odgovarajućem položaju. U slučaju prisutnosti skupine koja je akceptor vodikove veze dolazi do nastanka bifurkirane vodikove veze kiselog protona fosforne kiseline, aktiviranog elektrofila i te dodatne funkcijske skupine. Ako je prisutan donor vodikove veze u odgovarajućem položaju, može doći do stvaranja vodikove veze između te skupine i kisika fosforne kiseline, te vodikove veze između protona fosforne kiseline i elektrofila (Slika 12.).



Slika 12. Oblici dvostruke aktivacije.

(Ilustracija preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>19)</sup>)

Kod bifunkcionalne aktivacije dolazi do interakcije i s elektrofilom i s nukleofilom, stvaranjem vodikove veze između nukleofila i kisika fosforne kiseline (Slika 13.). Prijelazno stanje I favorizirano je kada je  $R^3$  veći od  $R^2$ , dok je u suprotnom slučaju favorizirano prijelazno stanje II.



Slika 13. Oblici bifunkcionalne aktivacije.

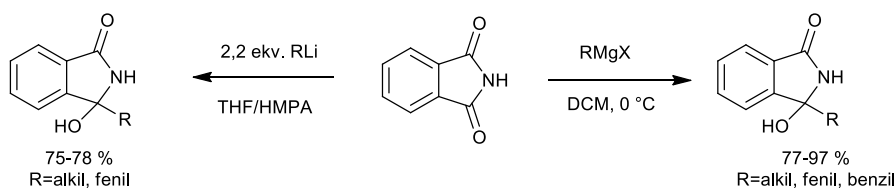
(Ilustracija preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>19)</sup>)

## 2.4. Metode pripreve 3-aril-3-hidroksiizindolinona

3-supstituirani izindolinonski alkoholi prekursori su u pripravi velikog broja spojeva s biološkom aktivnošću<sup>23</sup> te se i sami koriste kao anksiolitici,<sup>24</sup> antikonvulzivi<sup>25</sup> i antihipertenzivi.<sup>26</sup> Ovi se spojevi također pogodni za *in situ* generiranje reaktivnih *N*-acilimina. To je svojstvo već korišteno u ovom laboratoriju za asimetričnu pripravu *N*-acil-*S*-acetala<sup>27</sup> i tetrasupstituiranih (3-indolil)(diaril)metanamina.<sup>28</sup>

Prvi primjer adicije organolitijevih spojeva na ftalimide publicirali su Wang i suradnici 2002. godine.<sup>29</sup> Ta je metodologija proširena na korištenje Grignardovih reagensa nekoliko godina kasnije (Slika 14.).<sup>30</sup>





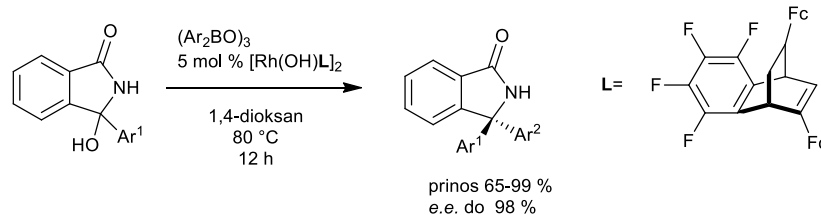
Slika 14. Priprava izoindolinonskih alkohola adicijom Grignardovih reagensa ili organolitijevih spojeva na ftalimid.

Ostale metodologije za sintezu 3-aryl-3-hidroksiizoindolinona poput adicije organocinkovih spojeva,<sup>31</sup> rodijem(III)<sup>32</sup> ili paladijem(II)<sup>33</sup> katalizirane reakcije sekundarnih benzamida i aldehida zahtjevaju funkcionalizaciju ftalimidnog dušika. Pokazalo se kako je nesupstituirani dušik ključan za pozitivnu interakciju s kiralnim Brønstedovim kiselinama kao jedna od točki aktivacije elektrofila.

## 2.5. Metode priprave kiralnih $\alpha$ -triarilmetanamina

$\alpha$ -Triarilmetanamini zanimljivi su zbog upotrebe kao kemijskih senzora<sup>6,7,8</sup> i potencijalne biološke aktivnosti.<sup>34</sup> Problemi u pripravi ovih spojeva proizlaze iz niske reaktivnosti benzofenonskih imina. Ovaj problem je riješen korištenjem iminijevih iona. U sklopu ovog diplomskog rada korištene su njihove *N*-acilne varijante, koje su vrlo reaktivne. Zbog velike reaktivnost, generiraju se *in situ* tijekom provođenja reakcije.<sup>35</sup>

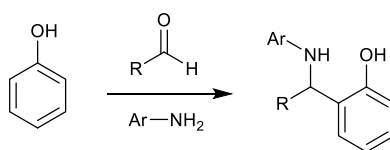
Sinteza kiralnih  $\alpha$ -triarilmetanamina iz *N*-acil-diarilketimina adicijom arilnih nukleofila atraktivan je pristup sintezi ove klase spojeva. Osim konfiguracije stereocentra, postiže se i porast kompleksnosti molekulske arhitekture stvaranjem nove ugljik-ugljik veze. Problem ovog pristupa je što katalizator vrlo teško može razlikovati enantiotopne strane planarnog imina zbog male steričke razlike dva aromatska prstena. Rješenje ovog problema pronašli su Nishimura, Hiyashi i suradnici uvođenjem intramolekulske poveznice između jedne arilne skupine i iminskog dušika u obliku *N*-sulfonil<sup>36</sup> ili *N*-acil-diarilketimina.<sup>37</sup> Njihov pristup jedini je primjer metodologije za sintezu kiralnih 3,3-diarilizoindolin-1-ona, razvojem adicije arilboroksina na *N*-acil-diarilketimine katalizirane rodijevim(I) kompleksom s kiralnim dienskim ligandom (Slika 15.).



Slika 15. Asimetrična priprava 3,3-diarilizoindolin-1-ona adicijom triarilboroksina na *N*-acil-diarilketimine.

## 2.6. Bettijeva reakcija

Reakcija adicije fenola na imine naziva se Bettijeva reakcija (Slika 16.).



Slika 16. Opća shema Bettijeve reakcije.

Ovaj poseban slučaj Mannichove reakcije u kojem je fenol nukleofil prvi put je opisan 1900. godine.<sup>38</sup> Klasičan primjer ove reakcije je trokomponentna reakcija benzaldehida, 2-naftola i anilina u kojoj nastaje *N*-fenil-1- $\alpha$ -aminobenzil-2-naftol, tzv. Bettijeva baza.<sup>39</sup> Novi pogled na ovu reakciju proteklih godina rezultirao je razvojem asimetričnih varijanti Bettijeve reakcije.<sup>40</sup> Ove reakcije uglavnom generiraju kiralne  $\alpha$ -disupstituirane sekundarne amine, no postoji i nekoliko primjera u kojima su Bettijevom reakcijom generirani  $\alpha$ -tercijarni amini.<sup>41</sup> Koliko nam je poznato, ne postoje primjeri asimetrične Bettijeve reakcije za pripravu kiralnih  $\alpha$ -triarilmetanamina.

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali i metode

Otapala korištena za reakcije destilirana su prije upotrebe, a ostali reagensi i kemikalije korišteni su bez prethodnog čišćenja. Korišteni petroleter za pročišćavanje produkata uključuje frakcije destilirane pri temperaturi od 40–60 °C.

Tankoslojna kromatografija rađena je na komercijalno dostupnim pločicama silikagela, 60 GF<sub>254</sub> (Merck) 0,040-0,063 nm u odgovarajućem sustavu otapala. Spojevi su detektirani pomoću UV lampe pri 254 nm, te korištenjem otopine fosfomolibdenske kiseline, cerijevog(II) sulfata i sumporne kiseline u vodi uz zagrijavanje i otopine željezova(III) klorida u smjesi vode i metanola (1:1) uz zagrijavanje.

Kromatografsko čišćenje produkata provedeno je brzom kromatografijom na kolonama punjenim silikagelom (Merck) 0,040-0,063 nm uz odgovarajući eluens.

Visokodjelotvorna tekućinska kromatografija (HPLC) rađena je na Varian Pro Star 230 instrumentu povezanom na UV/VIS Varian Pro Star 310 detektor, na Diacel Chiralpack AD kolonama dimenzije 250 × 2.1 mm. Uvjeti razdvajanja dani su uz svaki spoj.

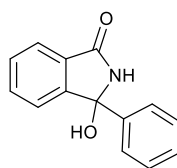
NMR spektri snimljeni su na Bruker 600 spektrometru, pri frekvencijama 600,13 Hz (<sup>1</sup>H) i 300,13 MHz (<sup>13</sup>C) te na Bruker 300 spektrometru pri frekvencijama 150,92 (<sup>1</sup>H) i 75,47 (<sup>13</sup>C). Spektri su snimljeni u DMSO-d<sub>6</sub> pri sobnoj temperaturi. Kemijski pomaci izraženi su u ppm jedinicama u relativnom odnosu prema tetrametilsilanu (TMS) kao unutarnjem standardu. Konstante sprege (*J*) izražene su u Hz.

MS spektri snimljeni su na Agilent Technologies 1200 HPLC sustavu s DAD detektorom (Diode – Array Detector) vezanog s tendemskim spektrometrom mase. Korištena je ionizacija elektroraspršenjem. Kao mobilna faza korištena je smjesa metanola i 0,1 %-tne vodene otopine mravlje kiseline (1:1), protok 0,1 mL/min. Za MS/MS spektre korišten je dušik kao kolizijski plin.

## 3.2. Priprava spojeva

### 3.2.1. 3-fenil-3-hidroksiizindolin-1-on (**1**)

Strugotine magnezija (1 g, 40,8 mmol) suspendirane su u suhom tetrahidrofuranu (40 mL) i aktivirane kristalićem joda. Suspenziji je dodan brombenzen (6,41 g, 40,8 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 2 h pri refluksu tetrahidrofurana. Dobivena otopina fenilmagnezijevog bromida ohlađena je na sobnu temperaturu i dokapana u otopinu ftalimida (2 g, 13,6 mmol) u diklormetanu (40 mL). Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine amonijeva klorida (20 mL), te je reakcijska smjesa ekstrahirana etil-acetatom (3 × 20 mL). Organski sloj ispran je zasićenom otopinom natrijeva klorida (10 mL) te osušen bezvodnim natrijevim sulfatom. Nakon kolonske kromatografije (DCM : MeOH = 30 : 1) produkt **1** je izoliran kao bijela krutina (2,79 g, iskorištenje 89 %) (Slika 17).



Slika 17. Strukturna formula spoja **1**

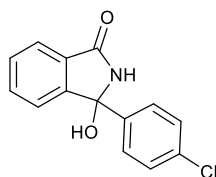
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 9,24 (s, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 4H), 7,38 – 7,28 (m, 4H), 6,89 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 169,9, 150,0, 139,9, 133,2, 129,5, 129,4, 128,6, 128,6, 125,5, 123,6, 122,9, 88,2.

ESI-MS:  $m/z$  248  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

### 3.2.2. 3-(4-klorfenil)-3-hidroksiizindolin-1-on (2)

Strugotine magnezija (1 g, 40,8 mmol) suspendirane su u suhom tetrahidrofuranu (40 mL) i aktivirane kristalićem joda. Suspenziji je dodan 4-klorbrombenzen (9,22 g, 40,8 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 2 h pri refluksu tetrahidrofurana. Dobivena otopina 4-klorfenilmagnezijevog bromida ohlađena je na sobnu temperaturu i dokapana u otopinu ftalimida (2 g, 13,6 mmol) u diklormetanu (40 mL). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri sobnoj temperaturi. Reakcija je prekinuta dodatkom 20 mL zasićene otopine amonijeva klorida te je reakcijska smjesa ekstrahirana etil-acetatom (3 × 20 mL). Organski sloj ispran je zasićenom otopinom natrijeva klorida (? mL) te osušen bezvodnim natrijevim sulfatom. Nakon kolonske kromatografije (DCM : MeOH = 30 : 1 ) produkt **2** je izoliran kao bijela krutina (1,32 g, iskorištenje 38 %) (Slika 18).



Slika 18. Strukturna formula spoja **2**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm}$ : 9,28 (s, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,58 – 7,37 (m, 6H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,01 (s, 1H).

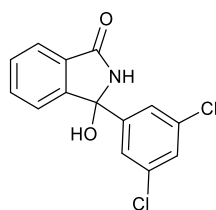
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 168,2, 150,4, 141,2, 132,5, 132,5, 130,5, 129,1, 128,2, 127,5, 122,7, 122,6, 86,9.

ESI-MS:  $m/z$  248  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

### 3.2.3. 3-(3,5-diklorfenil)-3-hidroksiizindolin-1-on (3)

Strugotine magnezija (1 g, 40,8 mmol) suspendirane su u suhom tetrahidrofuranu (40 mL) i aktivirane kristalićem joda. Suspenziji je dodan 3,5-diklorbrombenzen (9,22 g, 40,8 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 2 h pri refluksu tetrahidrofurana. Dobivena otopina

3,5-diklorfenilmagnezijevog bromida ohlađena je na sobnu temperaturu i dokapana u otopinu ftalimida (2 g, 13,6 mmol) u diklormetanu (40 mL). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri sobnoj temperaturi. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine amonijeva klorida (20 mL) te je reakcijska smjesa ekstrahirana etil-acetatom (3 × 20 mL). Organski sloj ispran je zasićenom otopinom natrijeva klorida (? mL) te osušen bezvodnim natrijevim sulfatom. Nakon kolonske kromatografije (DCM : MeOH = 30 : 1 ) produkt **3** je izoliran kao bijela krutina (2,40 g, iskorištenje 60 %) (Slika 19.).



Slika 19. Strukturna formula spoja **3**

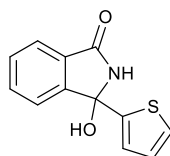
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 9,36 (s, 1H), 7,68 (d,  $J = 6,7$  Hz 1H), 7,61 – 7,49 (m, 3H), 7,41 (m, 3H), 7,01 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168,7, 149,9, 147,0, 134,6, 133,2, 130,9, 129,9, 128,1, 124,9, 123,3, 86,9.

ESI-MS:  $m/z$  294  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 3.2.4. 3-(tiofen-2-il)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**5**)

*n*-Butillitij (8,5 mL 1,6 mol  $\text{dm}^{-3}$  otopina u heksanu, 13,6 mmol) i TMEDA (2,24 mL, 15,0 mmol) otopljeni su u dietil-eteru u atmosferi argona. Dodan je tiofen (1,09 mL, 13,6 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 4 h pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa ohlađena je na -78 °C te je dodan ftalimid (500 mg, 3,4 mmol). Nakon 2 h reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine amonijeva klorida (10 mL). Reakcijska smjesa ekstrahirana je etil-acetatom (3 × 15 mL) te je organski sloj ispran zasićenom otopinom natrijeva klorida (5 mL) i osušen bezvodnim natrijevim sulfatom. Nakon kolonske kromatografije (PE : EtOAc = 1 : 1) produkt **5** je izoliran kao smeđe-žuta krutina (708 mg, iskorištenje 90 %) (Slika 20.).



Slika 20. Strukturna formula spoja 5

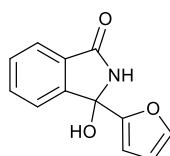
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 7,56 – 7,49 (m, 3H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,25 (dd,  $J = 5,1, 1,2$  Hz, 1H), 7,03 (dd,  $J = 3,6, 1,2$  Hz, 1H), 6,92 (dd,  $J = 5,1, 3,6$  Hz, 1H), 5,09 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 169,4, 149,1, 144,2, 138,7, 135,4, 134,3, 133,2, 129,7, 129,0, 127,1, 124,8, 86,8.

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

### 3.2.5. 3-(furan-2-il)-3-hidriksiizoindolin-1-on (6)

*n*-Butilitij (8,5 mL 1,6 mol  $\text{dm}^{-3}$  otopina u heksanu, 13,6 mmol) i TMEDA (2,24 mL, 15,0 mmol) otopljeni su u dietil eteru u atmosferi argona. Dodan je furan (1 mL, 13,6 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 4 h pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa ohlađena je na  $-78$  °C te je dodan ftalimid (500 mg, 3,4 mmol). Nakon 2 h reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine amonijeva klorida (10 mL). Reakcijska smjesa ekstrahirana je etil-acetatom ( $3 \times 15$  mL) te je organski sloj ispran zasićenom otopinom natrijeva klorida (5 mL) i osušen bezvodnim natrijevim sulfatom. Nakon kolonske kromatografije (PE – EtOAc = 1 : 1) produkt 6 je izoliran kao smeđa krutina (573 mg, iskorištenje 78 %) (Slika 21.).



Slika 21. Strukturna formula spoja 6

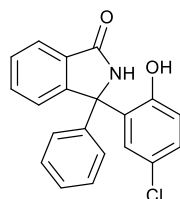
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 9,33 (s, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 3H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,52 – 6,39 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168,5, 154,2, 148,6, 143,4, 132,8, 131,2, 129,9, 123,4, 123,1, 110,8, 107,3, 84,3.

ESI-MS:  $m/z$  238  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

### 3.2.6. 3-(5-klor-2-hidroksifenil)-3-fenilizoindolin-1-on (7)

Suspenziji 3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-ona (250 mg, 1,11 mmol) i fenil fosfinske kiseline (42 mg, 0,33 mmol, 30 mol %) u heksanu (15 mL) dodan je *p*-klorfenol (157 mg, 1,22 mmol, 1,1 ekv.) te je reakcijska smjesa miješana 3 h pri refluksu heksana. Reakcijska smjesa je uparena te je produkt pročišćen kolonskom kromatografijom (PE – EtOAc = 1 : 2). Produkt 7 je izoliran kao bijela krutina (105 mg, iskorištenje 28 %) (Slika 22.).



Slika 22. Strukturna formula spoja 7

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 10,10 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,74 – 7,71 (m, 1H), 7,63 (td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 3H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 7,17 (dd,  $J = 5,3, 3,3$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

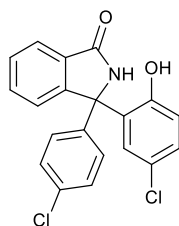
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 168,7, 154,8, 149,7, 143,5, 132,5, 131,6, 130,7, 129,4, 129,2, 129,1, 128,7, 127,4, 127,0, 125,7, 123,8, 122,3, 118,5, 69,1.

ESI-MS:  $m/z$  336  $[\text{M}+\text{H}]^+$



### 3.2.7. 3-(2-hidroksi-5-klorfenil)-3-(4-klorfenil)izoindolin-1-on (8)

Otopini 3-(4-klorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona (250 mg, 0,96 mmol) i *p*-toluensulfonske kiseline kiseline (55 mg, 0,29 mmol, 30 mol %) u toluenu (15 mL) dodan je *p*-klorfenol (136 mg, 1,06 mmol, 1,1 ekv.) te je reakcijska smjesa miješana 3 h pri 60°C. Reakcijska smjesa je uparena te je produkt pročišćen kolonskom kromatografijom (PE – EtOAc = 1 : 2). Produkt **8** je izoliran kao bijela krutina (88 mg, iskorištenje 25 %) (Slika 23.).



Slika 23. Strukturna formula spoja **8**

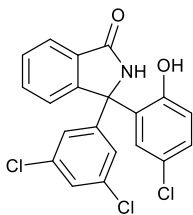
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 10,19 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,65 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,55 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,24 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J = 7,5, 5,6$  Hz, 3H), 6,84 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 168,6, 154,8, 149,3, 142,7, 132,7, 132,1, 131,5, 130,3, 129,6, 129,3, 128,7, 127,7, 127,0, 125,6, 123,9, 122,4, 118,6, 68,7.

ESI-MS:  $m/z$  370  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 3.2.8. 3-(2-hidroksi-5-klorfenil)-3-(3,5-diklorfenil)izoindolin-1-on (9)

Otopini 3-(3,5-diklorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona (50 mg, 0,17 mmol) i *p*-toluensulfonske kiseline kiseline (10 mg, 0,05 mmol, 30 mol %) u kloroformu (15 mL) dodan je *p*-klorfenol (24 mg, 0,19 mmol, 1,1 ekv.) te je reakcijska smjesa miješana 48 h pri refleksu kloroforma. Reakcijska smjesa je uparena te je produkt pročišćen kolonskom kromatografijom (PE – EtOAc 1 : 2). Produkt **9** je izoliran kao bijela krutina (38 mg, iskorištenje 55 %) (Slika 24.).

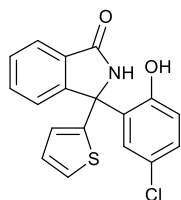
Slika 24. Strukturna formula spoja **9**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 10,28 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,91 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,69 (td,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H), 7,59 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J = 9,3, 2,2$  Hz, 3H), 6,87 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 168,6, 154,5, 148,3, 148,1, 134,5, 133,0, 131,4, 129,9, 129,7, 129,6, 127,3, 127,0, 125,6, 124,5, 124,1, 122,6, 118,6, 68,4.

### 3.2.9. 3-(2-hidroksi-5-klorfenil)-3-(2-tiofenil)izoindolin-1-on (**10**)

Otopini 3-(2-tiofenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona (50 mg, 0,22 mmol) i fenilfosfinske kiseline kiseline (10 mg, 0,05 mmol, 30 mol %) u kloroformu (15 mL) dodan je *p*-klorfenol (139 mg, 1,07 mmol, 5 ekv.) te je reakcijska smjesa miješana 48 h pri refluksu kloroforma. Reakcijska smjesa je uparena te je produkt pročišćen kolonskom kromatografijom (PE – EtOAc = 1 : 2). Produkt **10** je izoliran kao bijela krutina (50 mg, iskorištenje 68 %) (Slika 25.).

Slika 25. Strukturna formula spoja **10**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 10,16 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,54 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 5,1, 1,1$  Hz,

1H), 7,24 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,95 (dd,  $J = 5,0, 3,6$  Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H).

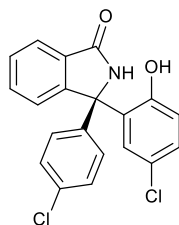
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm}$ : 168,6, 155,2, 149,9, 147,8, 132,5, 131,4, 130,0, 129,7, 129,3, 127,5, 127,3, 125,3, 125,2, 125,0, 123,7, 122,2, 118,6, 66,3.

ESI-MS:  $m/z$  342  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 3.2.10. (S)-3-(2-hidroksi-5-klorfenil)-3-(4-klorfenil)izoindolin-1-on (12)

Otopini 3-(4-klorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona (34,2 mg, 0,132 mmol) i kiralne fosforne kiseline (9,3 mg, 0,013 mmol, 10 mol %) u toluenu (3 mL) dodan je 4-klorfenol (84,8 mg, 0,660 mmol, 5 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 21 dan pri 40 °C. Reakcijska smjesa je uparena i produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom (DCM : aceton = 20 : 1). Produkt **12** je izoliran kao bijela krutina (35 mg, iskorištenje 73 %) (Slika 26.).

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Diacel Chiralpack AD kolona, eluens 10 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm). *e.r.* 75:25;  $t_{\text{R1}} = 6,7$  min (manjinski),  $t_{\text{R2}} = 9,4$  min (većinski).



Slika 26. Strukturna formula spoja **12**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm}$ : 10,19 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,65 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,55 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,24 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J = 7,5, 5,6$  Hz, 3H), 6,84 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

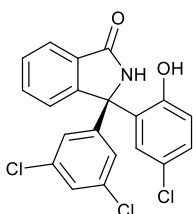
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO)  $\delta$  168,6, 154,8, 149,3, 142,7, 132,7, 132,1, 131,5, 130,3, 129,6, 129,3, 128,7, 127,7, 127,0, 125,6, 123,9, 122,4, 118,6, 68,7.

ESI-MS:  $m/z$  370  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**3.2.11. (S)-3-(5-klor-2-hidroksifenil)-3-(3,5-diklorfenil)izoindolin-1-on (13)**

Otopini 3-(4-klorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona (38,8 mg, 0,132 mmol) i kiralne fosforne kiseline (9,3 mg, 0,013 mmol, 10 mol %) u toluenu (3 mL) dodan je 4-klorfenol (84,8 mg, 0,660 mmol, 5 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 21 dan pri 40 °C. Reakcijska smjesa je uparena i produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom (DCM : aceton = 20 : 1). Produkt **13** je izoliran kao bijela krutina (10 mg, iskorištenje 19 %) (Slika 27.).

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Diacel Chiralpack AD kolona, eluens 10 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm). *e.r.* 67:33  $t_{R1} = 5,3$  min (manjinski),  $t_{R2} = 9,8$  min (većinski).



Slika 27. Strukturna formula spoja **13**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 10,28 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,91 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,69 (td,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H), 7,59 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J = 9,3, 2,2$  Hz, 3H), 6,87 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

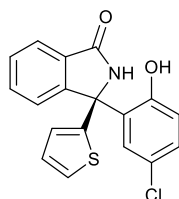
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO)  $\delta$  168,6, 154,5, 148,3, 148,1, 134,5, 133,0, 131,4, 129,9, 129,7, 129,6, 127,3, 127,0, 125,6, 124,5, 124,1, 122,6, 118,6, 68,4.

**3.2.12. (S)-3-(5-klor-2-hidroksifenil)-3-(2-tiofenil)izoindolin-1-on (14)**

Otopini 3-(4-klorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona (33,5 mg, 0,132 mmol) i kiralne fosforne kiseline (9,3 mg, 0,013 mmol, 10 mol %) u toluenu (3 mL) dodan je 4-klorfenol (84,8 mg, 0,660 mmol, 5 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 21 dan pri 40 °C. Reakcijska smjesa je

uparena i produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom (DCM : aceton = 20 : 1). Produkt **14** je izoliran kao bijela krutina (40 mg, iskorištenje 89 %) (Slika 28.).

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Diacel Chiralpack AD kolona, eluens 10 % IPA u heksanu, protok 1,0 mL/min, 254 nm). 77:23 e.r.  $t_{R1} = 6,7$  min (manjinski),  $t_{R2} = 1,1$  min (većinski).



Slika 28. Strukturna formula spoja **14**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 10,16 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,54 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 5,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,95 (dd,  $J = 5,0, 3,6$  Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm: 168,6, 155,2, 149,9, 147,8, 132,5, 131,4, 130,0, 129,7, 129,3, 127,5, 127,3, 125,3, 125,2, 125,0, 123,7, 122,2, 118,6, 66,3.

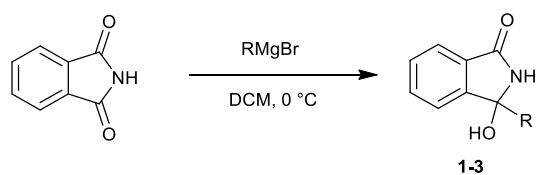
ESI-MS: 342  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

Istraživanje stereoselektivne priprave 3,3-diarilizoindolin-1-ona sastojalo se od tri faze. Prvi korak bio je priprava 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona iz kojih je moguće generirati *in situ* *N*-aciliminijevе katione eliminacijom vode u prisutnosti Brønstedove kiseline. Ove je spojeve moguće pripremiti reakcijom organometalnih spojeva s ftalimidom. U drugoj fazi pripremljeni su racemični produkti Bettijeve reakcije korištenjem fenilfosfinske i *p*-toluensulfonske kiseline. Racemična sinteza služila je za istraživanje reaktivnosti supstrata u Bettijevoj reakciji s obzirom da je korištenje fenola kao nukleofila u ovim sustavima do sada bilo neistraženo, te za razvoj analitičkih metoda. Treća faza bila je provedba organokatalitičke asimetrične Bettijeve reakcije uz kiralnu Brønstedovu kiselinu te određivanje enantiomernog viška u produktu korištenjem tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti.

### 4.1. Priprava izoindolinonskih alkohola

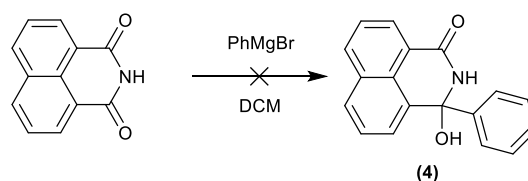
Prvi sintetizirani alkohol bio je 3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**1**) koji je pripremljen Grignardovom reakcijom. Brombenzen pretvoren je u Grignardov reagens refluksiranjem s magnezijevim strugotinama u THF-u uz jod kao katalizator te je dodan u suspenziju ftalimida u diklormetanu pri 0 °C. Produkt je izoliran u iskorištenju od 89 %. Izoindolinonski alkoholi 3-(4-klorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**2**) i 3-(3,5-diklorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**3**) pripremljeni su analognim postupkom u iskorištenjima od 38 % odnosno 60 % (Slika 29.). Uzrok nižih iskorištenja u pripravi spojeva **2** i **3** je slabija konverzija korištenih aril-bromida u odgovarajuće Grignardove reagense te nemogućnosti produljenja vremena aktivacije zbog prisutnosti drugih halogenih supstituenta. Iako su aril-bromidi reaktivniji od aril-klorida u Grignardovoj reakciji, dužim stajanjem moguć je nastanak kompleksnih smjesa zbog izmjene magnezij-halogen.<sup>42</sup>



Strukturna formula Grignardovog reagensa, RMgBr	Strukturna formula produkta	Iskorištenje
	<p style="text-align: center;"><b>(1)</b></p>	89 %
	<p style="text-align: center;"><b>(2)</b></p>	38 %
	<p style="text-align: center;"><b>(3)</b></p>	60 %

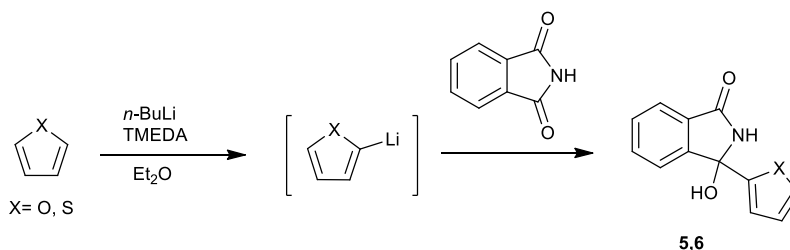
Slika 29. Priprava izoindolinonskih alkohola **1-3** Grignardovom reakcijom.

Pokušana je i adicija fenilmagnezijevog bromida na naftalimid s ciljem priprave 3-hidroksi-3-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-ona (**4**), no nisu pronađeni tragovi željenog produkta niti nakon produljenog reakcijskog vremena i dodatka suviška fenilmagnezijevog bromida (Slika 30.).



Slika 30. Pokušaj provođenja Grignardove reakcije naftalimida i fenilmagnezijevog bromida.

Izoindolinonski alkoholi s tiofenskim (5) i furanskim (6) supstituentima pripremljeni su direktnom litijacijom odgovarajućeg heterocikla *n*-butil-litijem uz prisutnost *N,N,N,N*-tetrametilendiamina (TMEDA) kao aditiva. TMEDA je kelirajući diamin koji povećava reaktivnost organolitijevih spojeva time što smanjuje razinu agregacije u otopini te prisutne tetramerne i heksamerne vrste prevodi u dimere.<sup>43</sup> Nakon aktivacije furana odnosno tiofena miješanjem na sobnoj temperaturi, reakcijska smjesa je ohlađena na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  te je dodan ftalimid. Reakcijska smjesa je ostavljena da se zagrije do sobne temperature te je, nakon 2 h, reakcija prekinuta. Produkti su, nakon izolacije i pročišćavanja dobiveni u iskorištenjima od 90 % (5) odnosno 78 % (6) (Slika 31.).



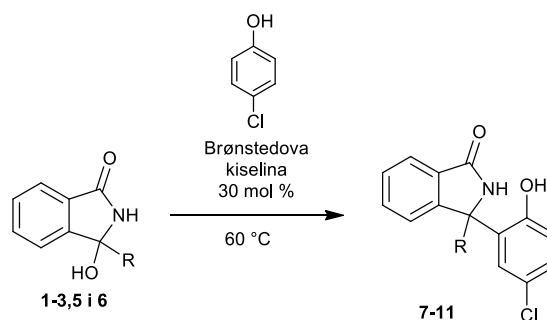
Izoindolinonski alkohol	Iskorištenje
<p style="text-align: center;">(5)</p>	90 %
<p style="text-align: center;">(6)</p>	78 %

Slika 31. Priprava izoindolinonskih alkohola 5 i 6 adicijom organolitijevih reagensa na ftalimid.

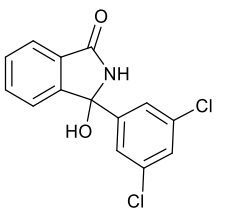
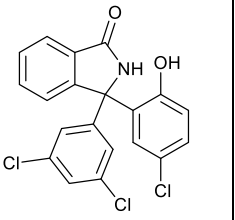
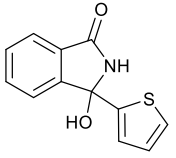
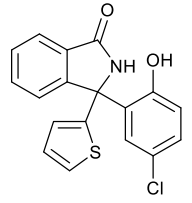
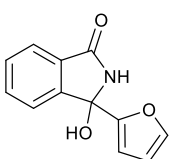
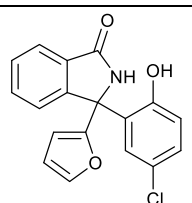


## 4.2. Provedba racemičnih Bettijevih reakcija

Provedbom racemičnih Bettijevih reakcija izoindolinonskih alkohola ustanovljeno je da dolazi do nukleofilne adicije fenola na *in situ* generirane *N*-aciliminijeve katione. Reakcija se pokazala sporom te je za potpunu potrošnju reaktanta bilo potrebno nekoliko dana i pri povišenoj temperaturi od 60 °C. Ova je reakcija vjerojatno spora zbog otežanog pristupa nukleofila iminskom atomu ugljika uzrokovanog arilnim supstuentima na iminu. Pošto racemični produkti nisu bili cilj istraživanja već samo potrebni za potvrdu reaktivnosti i razvoj analitičkih metoda za analizu produkta (pronaska uvjeta za tekućinsku kromatografiju visoke djelotvornosti), potrebne količine produkta bile su zadovoljene ranim eksperimentima te ove reakcije nisu bile optimizirane (Slika 32.).



Strukturna formula izoindolinonskog alkohola	Strukturna formula produkta	Brønstedova kiselina	Vrijeme trajanja reakcije	Iskorištenje
 <b>(1)</b>	 <b>(7)</b>	Fenilfosfinska kiselina	3 h	28 %
 <b>(2)</b>	 <b>(8)</b>	<i>p</i> -Toluensulfonska kiselina	3 h	25 %

 <p><b>(3)</b></p>	 <p><b>(9)</b></p>	<i>p</i> -Toluensulfonska kiselina	48 h	55 %
 <p><b>(5)</b></p>	 <p><b>(10)</b></p>	Fenilfosfinska kiselina	48 h	68 %
 <p><b>(6)</b></p>	 <p><b>(11)</b></p>	<i>p</i> -Toluensulfonska kiselina, fenilfosfinska kiselina	(-)	(-)

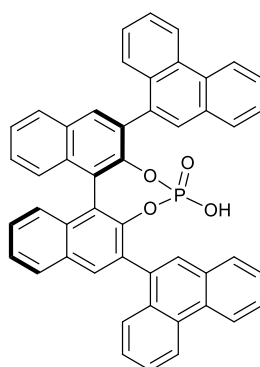
Slika 32. Racemična Bettijeva reakcija 4-klorfenola s različito supstituiranim 3-arilizoindolinonskim alkoholima **1-3**, **5** i **6**.

U slučaju izoindolinonskog alkohola (**6**) svi pokušaji provedbe Bettijeve reakcije rezultirali su raspadom polaznog spoja i nastankom složenih smjesa raspadnih produkta.

Racemični 3,3-diarilizoindolin-1-oni **2**, **3**, **5** i **6** korišteni su za pronalazak uvjeta za tekućinsku kromatografiju visoke djelotvornosti s kiralnom stacionarnom fazom te je utvrđeno da je korištenje Daicel Chiralpack AD kolone, s 10 %-tnom otopinom izopropanola u heksanu kao eluensom te protok od 1 mL/min prikladno za sve opisane spojeve.

### 4.3. Provedba asimetričnih organokatalitičkih Bettijevih reakcija

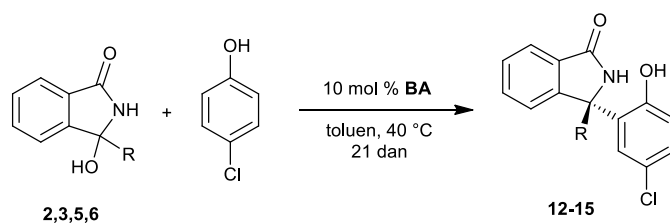
U prethodnim studijama u ovom laboratoriju proveden je optimizacija reakcijskih uvjeta asimetrične Bettijeve reakcije koristeći reakciju 3-fenil-3-hidroksiizindolinona **1** i 4-klorfenola kao modelnog sustava. Nakon probira kiralnog katalizatora, otapala i temperature za ovu reakciju najboljim katalizatorom pokazala se 3,3'-(fenantren-9-il)BINOL-fosforna kiselina (**BA**) (Slika 33.) u toluenu kao otapalu pri 40 °C (iskorištenje 89 %, *e.r.* 86 : 14).

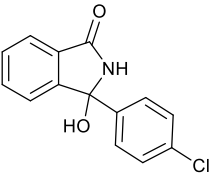
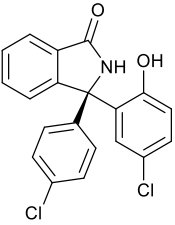
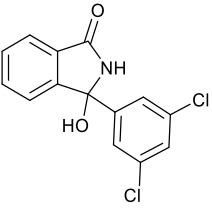
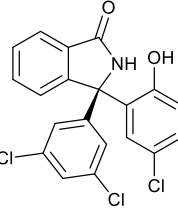
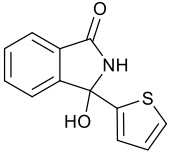
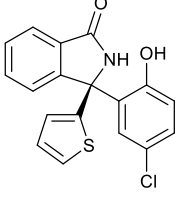
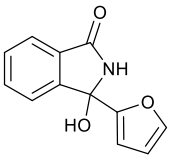
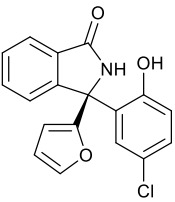


**BA**

Slika 33. Strukturna formula kiralne BINOL-fosforne kiseline korištene kao katalizator.

Koristeći optimizirane uvjete ispitan je utjecaj kloriranih i heterocikličkih 3-aril supstituenta na prinos i enantioselektivnost reakcije (Slika 34.)



Strukturna formula izoindolinonskog alkohola	Strukturna formula produkta	Iskorištenje	<i>e.r.</i>
 <b>(2)</b>	 <b>(12)</b>	73 %	75:25
 <b>(3)</b>	 <b>(13)</b>	19 %	67:33
 <b>(5)</b>	 <b>(14)</b>	89 %	77:23
 <b>(6)</b>	 <b>(15)</b>	(-)	(-)

Slika 34. Asimetrična Bettijeva reakcija 4-klorfenola s različito supstituiranim 3-arilizoindolinonskim alkoholima.

U usporedbi s 3-fenilizoindolinonskim alkoholom **1** opažen je pad enantioselektivnosti i iskorištenja reakcije kod izoindolinonskih alkohola **2** i **3** te je reakcija bila znatno sporija. Nestanak reaktanta opažen je tek nakon 21 dan. Razlog tome vjerojatno je dodatna sterička smetnja uvedenih supstituenta na 3-arilnom prstenu zbog kojih je pristup *p*-klorfenola aktiviranom supstratu vezanom na katalitičko mjesto kiralne kiseline otežan. U takvom slučaju otvara se mogućnost disocijacije bliskih ionskih parova iminijevog iona i katalizatora za koje se pretpostavlja da su reaktivna vrsta u reakcijama aktivacije izoindolinonskih alkohola Brønstedovim kiselinama. U slučaju disocijacije bliskog ionskog para razlika u energiji enantiomernih prijelaznih stanja se smanjuje što uzrokuje pad u enantioselektivnosti reakcije. U slučaju izoindolinonskog alkohola **5** koji ima manju arilnu skupinu došlo je do blagog sniženja enantioselektivnosti (iskorištenje 89 %, *e.r.* 77:23). Već nakon nekoliko dana došlo je do potpunog raspada izoindolinonskog alkohola **6** (praćeno tankoslojnom kromatografijom) što, uzevši u obzir i neuspješne pokušaje pripreme racemičnog produkta, pokazuje da ovaj supstrat nije kompatibilan s reakcijskim uvjetima ove reakcije. Mogućnost povećanja enantioselektivnosti daljnjim sniženjem temperature nije od praktičnog značaja budući da je za potpunu konverziju i pri 40 °C bio potreban 21 dan (sve reakcije praćene su tankoslojnom kromatografijom, prateći potpunu potrošnju reaktanta).

Nakon provedenog istraživanja možemo zaključiti kako je moguće pripremiti 3,3-diarilizoindolin-1-one Bettijevom reakcijom kataliziranom kiralnim fosfornim kiselinama uz promjenjiva iskorištenja ovisno o polaznom izoindolinonskom alkoholu i srednjom enantioselektivnošću. Brzine, iskorištenja i enantiomerni omjeri u provedenim reakcijama ukazuju na potencijalni sterički problem kod provođenja ovih transformacija te bi dizajn novih katalizatora s većim katalitičkim aktivnim mjestom mogao pozitivno utjecati na sve gore navedene nedostatke ove sintetske metodologije. Osim steričkih razloga, uzrok ovakvom ishodu reakcija mogla bi biti i kompeticijska adicija vode na aktivirani međuprodukt. U tom slučaju bi dodatak aditiva poput molekulskih sita ili bezvodnog magnezijevog sulfata mogao utjecati na brzinu reakcije.

## § 5. ZAKLJUČAK

Istražena je asimetrična priprava kiralnih 3,3-diarilizoindolin-1-ona **12-14** u modificiranoj Bettijevoj reakciji: nukleofilnom adicijom fenola na *in situ* generirane *N*-aciliminijeve katione katalizirana kiralnom fosforom kiselinom.

Pripravljene su prekursori *N*-aciliminijevih kationa, 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-oni **1-3**, **5** i **6** adicijom Grignardovih reagensa i organolitijevih spojeva na ftalimid.

Pripravljene su racemični 3,3-diarilizoindolin-1-oni **7-11** za potvrdu koncepta reaktivnosti i provedbe Bettijeve reakcije. Određeni su uvjeti za tekućinsku kromatografiju visoke djelotvornosti s kiralnom stacionarnom fazom za razdvajanje enantiomera.

Provedena je asimetrična priprava 3,3-diarilizoindolin-1-ona **12-14** korištenjem kiralne fosforne kiseline s BINOL-om okosnicom te je određen enantiomerni višak u produktima.

Spojevi koji su opisani u ovom radu služili su za određivanje utjecaja halogeniranih arilnih i heterocikličkih supstituenta izoindolinonskih alkohola na stereoselektivnost i prinos reakcija.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

BINOL – 1,1'-Bi-2-naftol

Boc – *tert*-butiloksikarbonil

DCM – diklormetan

*d.r.* – dijastereomerni omjer

DMF – *N,N*-dimetilformamid

DMSO – dimetilsulfoksid

*e.e.* – enantiomerni višak

*e.r.* – enantiomerni omjer

HPLC – tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

MS – spektrometrija masa

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

PE – petroleter

SPINOL – 1,1'-spirobiindan-7,7'-diol

TLC – tankoslojna kromatografija

TMEDA – *N,N,N,N*-tetrametiletildiamin

TMS – tetrametilsilan

VAPOL – 2,2'-difenil-(4-bifenantrol)

## § 7. LITERATURNI IZVORI

1. J. Clayden, N. Greeves i S. G. Warren. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012, str. 303.
2. J. Gal, *Chirality* **24** (2012) 959–976.
3. <https://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide> (datum pristupa 12. siječanj 2020.)
4. D. Seebach, A. R. Sting i M. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **35** (1996) 2708-2748.
5. Y. Nagata, R. Takeda i M. Suginome, *ACS Cent. Sci.* **5** (2019) 1235-1240.
6. Y. Xiao, J. Yoon et al., *Chem. Sci.* **10** (2019) 4914-4922.
7. S. W. Hell, M. Bossi et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007) 6266-6270.
8. Y. Xiao, H. Yu et al., *J. Am. Chem. Soc.* **141** (2019) 6527-6536.
9. Z. G. Btill, M. L. Condakes, C. P. Ting i T. J. Maimone, *Chem. Rev.* **117** (2017) 11753-11795.
10. G. Roos, *Key Chiral Auxilliary Applications*, Academic Press, 2014.
11. E. M. M. Abdelraheem, H. Busch, U. Hanefeld i F. Tonin, *React. Chem. Eng.* **4** (2019) 1878-1894.
12. G. Breiding i P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **46** (1912) 7-23.
13. Z. G. Hajos i D. R. Parrish *J. Org. Chem.* **39** (1974) 1615-1621.
14. D. W. C. MacMillan, *Nature* **455** (2008) 304-308.
15. M. Sigman i E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 4901-4902.
16. E. J. Corey i M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1** (1999) 157-160.
17. B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 9336-9337.
18. K. A. Ahrendt, C. J. Borths i D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 4243-4244.
19. D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja i M. Rueping, *Chem. Rev.* **114** (2014) 9047-9153.
20. T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (2004) 1566.
21. D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 5356.
22. M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 6756.
23. (a) Z. Lan, *Drug Des. Dev. Ther.* **9** (2015) 3377-3391., (b) I. R. Hardcastle, S. U. Ahmed, H. Atkins. N. J. Curtin, G. Farnie, B. T. Golding, R. J. Griffin, S. Guyenne, C.



- Hutton, P. Källblad, S. J. Kemp, M. S. Kitching, D. R. Newell, S. Norbedo, J. S. Northen, R. J. Reid, K. Saravanan, H. M. Willems i J. Lunec, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005) 1515-1520.
24. Z. Hussein, D. J. Mulford, B. A. Bopp i G. R. Granneman, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **36** (1993) 357-361.
25. J. N. Carlson, R. Haskew, J. Wacker, I. M. Maisonneuve, S. D. Glick i T. P. Jerussi, *Eur. J. Pharmacol.* **415** (2001) 181-189.
26. J. Wright, D. Reynolds, G. Willis i M. Edwards, *J. Am. Med. Assoc.* **288** (2002) 2981-2997.
27. J. Suć, I. Dokli, i M. Gredičak, *Chem. Comm.* **52** (2016) 2071-2074.
28. D. Glavač, C. Zheng, I. Dokli, S. You i M. Gredičak, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 8752-8760.
29. E. C. Wang, H. F. Chen, P. K. Feng, Y. L. Lin, M. K. Hsu, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 9163.
30. Y. Ruan, M. Chen, M. He, X. Zhou, P. Huang, *Synth. Commun.* **34** (2004) 853.
31. K. S. Deglopper, J. M. Dennis, J. B. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **55** (2014) 1843.
32. S. Sharma, E. Park, J. Park, I.S. Kim, *Org. Lett.* **14** (2012) 906.
33. Q. Yu, N. Zhang, J. Huang, S. Lu, Y. Zhu, X. Yu, K. Zhao, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 11184.
34. M. Singh et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (2012) 6252-6355.
35. G. Li, M. J. Kaplan, L. Wojtas i J. C. Antilla, *Org. Lett.* **12** (2010) 1960-1963.
36. T. Nishimura, A. Noishiki, G. C. Tsui, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 5056.
37. T. Nishimura, A. Noishiki, Y. Ebe, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 1777-1780.
38. M. Betti, *Gazz. Chim. Ital.* **30** (1900) 301.
39. A. Olayei i M. Sadeghpour, *RSC. Adv.* **9** (2019) 18467-18497.
40. (a) G. X. Li, J. Qu, *Chem. Commun.* **48** (2012) 5518. (b) P. Chauhan, S. S. Chimni, *Tetrahedron Lett.* **54** (2013) 4613. (c) G. Liu, S. Zhang, H. Li, T. Zhang, W. Wang, *Org. Lett.* **13** (2011) 828. (d) S. Takizawa, S. Hirata, K. Murai, H. Fujioka, H. Sasai, *Org. Biomol. Chem.* **12** (2014) 5827. (e) S. Takizawa, M. Sako, M. A. Abozeid, K.

- Kishi, H. D. P. Wathsala, S. Hirata, K. Murai, H. Fujioka, H. Sasai, *Org. Lett.* **19** (2017) 5426.
41. (a) M. Montesinos-Magraner, C. Vila, R. Canton, G. Blay, I. Fernandez, M. Carmen Munoz i J. R. Pedro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 6320-6324. (b) P. Kumari, S. Barik, N. H. Khan, B. Ganguly, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *RSC Adv.* **5** (2015) 69493-69501. (c) D. Zhou, Z. Huang, X. Yu, Y. Wang, J. Li, W. Wang i H. Xie, *Org. Lett.* **22** (2015) 5554-5557.
42. D. Seyferth, *Organometallics* **28** (2009) 1598-1605.
43. H. J. Reich, *Chem. Rev.* **113** (2013) 7130-7178.

## § 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Gregor Talajić

Datum rođenja: 18. lipnja 1994.

Mjesto rođenja: Pula

### Obrazovanje

2001–2009 Osnovna škola Jurja Dobrile, Rovinj

2009–2013 Srednja škola Zvane Črnje, Rovinj

2013–2017 Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Nagrade i priznanja

2019 Medalja Kemijskog odsjeka

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2014–2015 Otvoreni dan Kemijskog odsjeka

### Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. *The 29th European Crystallographic Meeting*, M. Borovina, M. Malik, T. Lijić, G. Talajić, I. Kodrin, B. M. Kukovec i M. Đaković, Tailoring supramolecular assemblies of  $\beta$ -diketonato Co(II) and Ni(II) complexes. (Postersko priopćenje)
2. 5. *SISK – 5. Simpozij studenata kemičara*, G. Talajić, D. Kalebić, P. Štrbac, Ž. Car i V. Petrović Peroković, Pristup sintezi 2-hidroksi-5-metoksi-3-nitrofenilprop-2-ena – teorija i praksa. (Usmeno izlaganje)