Stereoselektivna priprava β,β-diaril-ketona s β-tetrasupstituiranim stereogenim centrom

Matišić, Mateja

Doctoral thesis / Disertacija

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:161509

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Mateja Matišić

STEREOSELEKTIVNA PRIPRAVA *β*,*β*-DIARIL-KETONA S *β*-TETRASUPSTITUIRANIM STEREOGENIM CENTROM

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2022.

University of Zagreb

FACULTY OF SCIENCE

Mateja Matišić

STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF *β*,*β*-DIARYL KETONES WITH *β*-TETRASUBSTITUTED STEREOGENIC CENTER

DOCTORAL DISSERTATION

Zagreb, 2022.

Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Mateja Matišić

STEREOSELEKTIVNA PRIPRAVA *β*,*β*-DIARIL-KETONA S *β*-TETRASUPSTITUIRANIM STEREOGENIM CENTROM

DOKTORSKI RAD

Mentor: dr. sc. Matija Gredičak

Zagreb, 2022.

University of Zagreb

FACULTY OF SCIENCE

Mateja Matišić

STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF *β*,*β*-DIARYL KETONES WITH *β*-TETRASUBSTITUTED STEREOGENIC CENTER

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor: Dr. Matija Gredičak

Zagreb, 2022

Ova doktorska disertacija izrađena je u Laboratoriju za biomimetičku kemiju, Zavodu za organsku kemiju i biokemiju na Institutu Ruđer Bošković pod mentorstvom dr. sc. Matije Gredičaka.

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

Zahvale

Srdačno se zahvaljujem mentoru dr. sc. Matiji Gredičaku beskrajnom strpljenju, stručnim savjetima i prenesenom znjanju, potpori i motivaciji za napredovanjem, te svim lijepim i zabavnim trenutcima u formalnim i neformalnim situacijama, kao i nepreispitivanju mog odgovora "da" svaki put kad bi postavio pitanje "Jel' sve pod kontrolom?" – hvala na ukazanom povjerenju.

Zahvaljujem se voditeljici laboratorija dr.sc. Ivanki Jerić na strpljenju, savjetima, uloženom vremenu i trudu, pruženoj pomoći i potpori u trenutcima kada god mi je trebala utjeha i motivacija.

Veliko hvala svim dragim kolegama iz Laboratorija za biomimetičku kemiju na savjetima, pruženoj potpori, nesebičnom pomaganju, ugodnoj radnoj atmosferi te brojnim zabavnim druženjima uz kavu. Posebno hvala Arbenu, Barbari, Danijelu, Ivani i Lidiji koji su mi pružili najveću potporu, pomoć i utjehu u teškim trenutcima. Hvala vam što ste znali skratiti ponekad duge i naporne dane i učiniti ih ljepšim i iznimno zabavnim, uz mnoštvo smijeha.

Hvala i dragim prijateljima i prijateljicama na pruženoj potpori i ohrabrivanju, razumijevanju i savjetima te pruženoj pomoći. Hvala vam što ste me neprestano podsjećali da se sve može.

Za kraj, posebno se zahvaljujem bratu Manuelu, mojim roditeljima Anici i Jasenku te djedu Slavku na pomoći, razumijevanju i potpori prilikom svih mojih pokušaja da ostvarim sve svoje ciljeve i na tome što ste se odrekli mnogih stvari da ja budem ovdje gdje jesam i postanem što jesam.
Hvala vam.

Mateja Matišić

Zagreb, srpanj 2022.

Sadržaj

SAŽETAK ..... **XXI**

ABSTRACT ..... **XXIII**

§ 1. UVOD **1**

1.1. Cilj i svrha rada **4**

§ 2. LITERATURNI PREGLED **7**

2.1. *β,β*-Diaril-ketoni **7**

2.1.1. Uvod *7*

2.1.2. Struktura i primjena *9*

2.1.3. Metode stereoeselektivne priprave β,β-diaril-ketona *10*

2.1.4. Metode stereoeselektivne priprave β,β-diaril-ketona s β-tercijarnim stereogenim centrom *10*

2.1.5. Metode stereoeselektivne priprave β,β-diaril-ketona s β-kvaternim stereogenim centrom *15*

2.1.6. β,β-diaril-ketoni s β-tetrasupstituiranim stereogenim centrom – derivati izoindolinona *18*

2.2. Stereoselektivna sinteza **22**

2.2.1. Stereoselektivna kataliza *23*

2.2.2. Kataliza kiralnim Brønstedovim kiselinama *28*

2.2.3. Kataliza kiralnim fosfornim kiselinama *31*

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO **35**

3.1. Materijali i metode **35**

3.2. Priprava (*R*)-3,3′-bis(2,4,6-triizopropilfenill)-1,1′-binaftil-2,2′-diilhidrogenfosfata (BA5) **38**

*3.2.1. Priprava 2,2'-dimetoksi-1,1'-binapftalena (**BA–1**)* *38*

*3.2.2. Priprava 3,3'-dijod-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena (**BA–2**)* *38*

*3.2.3. Priprava (3r)-2,2'-dimetoksi-3,3'-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-1,1'-binaftalena (**BA–3**)* *39*

*3.2.4. Priprava (3r)-3,3'-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diola (**BA–4**)* *40*

*3.2.5. Priprava (R)-3,3'-bis(2,4,6-triizopropilfenill)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfata (**BA5**)* *41*

3.3. Priprava *N*-supstituiranih izoindol-1,3-diona (1 – 3) – početnih spojeva za Grignardovu reakciju **42**

*3.3.1. Opći postupak priprave N-supstituiranih izoindol-1,3-diona (**1** – **3**)* *42*

3.3.1.1. Priprava *N*-butilizoindol-1,3-diona (**1**) 42

3.3.1.2. Priprava *N*-benzilizoindol-1,3-diona (**2**) 43

3.3.1.3. Priprava *N*-izopropilizoindol-1,3-diona (**3**) 43

3.4. Priprava početnih spojeva, *N*-supstituiranih 3-aril-3-hidroksiizoindolinona (4 – 6) te 3-aril-3-hidroksiizoindolinona (7 – 15) **44**

*3.4.1. Opći postupak priprave početnih spojeva, N-supstituiranih 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolin-1-ona, Grignardovom reakcijom (**4** – **6**)*.....44
3.4.1.1. Priprava *N*-butil-3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-ona (**4**) 44
3.4.1.2. Priprava *N*-benzil-3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-ona (**5**) 45
3.4.1.3. Priprava *N*-izopropil-3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-ona (**6**) 45

*3.4.2. Opći postupak priprave početnih spojeva, 3-hidroksiizoindolin-1-ona (**7** – **13**) Grignardovom reakcijom*……..46
3.4.2.1. Priprava 3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-ona (**7**) 46
3.4.2.2. Priprava 3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**8**)..... 47
3.4.2.3. Priprava 3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-ona (**9**) 47
3.4.2.4. Priprava 3-(4-fluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona (**10**)..... 48
3.4.2.5. Priprava 3-hidroksi-3-(3-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**11**)..... 48
3.4.2.6. Priprava 3-hidroksi-3-(2-metilfenil)izoindolin-1-ona (**12**) 49
3.4.2.7. Priprava 3-hidroksi-3-(2-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**13**)..... 49

*3.4.3. Opći postupak priprave 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona (**14** – **15**) reakcijom litij-halogen izmjene*.....50
3.4.3.1. Priprava 3-hidroksi-3-(4-klorfenil)-izoindolin-1-ona (**14**)..... 50
3.4.3.2. Priprava 3-hidroksi-3-(4-(trifluormetil)fenil)- izoindolin-1-ona (**15**)..... 51

3.5. Priprava izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona (16 – 51).....52

3.5.1. Opći postupak priprave racemičnih izoindolinonskih derivata β,β-diaril-ketona.....52

3.5.2. Opći postupak priprave enantiomerno obogaćenih izoindolinonskih derivata β,β-diaril-ketona ……..52

3.5.3. Opći postupak priprave racemičnih izoindolinonskih derivata β,β-diaril-ketona.....52

3.5.4. Opći postupak priprave enantiomerno obogaćenih izoindolinonskih derivata β,β-diaril-ketona ……..53

*3.5.5. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (**16**)*.....53
3.5.5.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (**rac-16**) 53
3.5.5.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (**16**)……..53

*3.5.6. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**17**)*.....54
3.5.6.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-17**)……...54
3.5.6.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**17**)..... 55

*3.5.7. Priprava 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**18**)*.....56
3.5.7.1. Priprava racemičnog 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-18**) ……56
3.5.7.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**18**)……56

*3.5.8. Priprava 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**19**)*.....57
3.5.8.1. Priprava racemičnog 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-19**) ……57
3.5.8.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**19**)……57

*3.5.9. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (**20**)*.....58
3.5.9.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (**rac-20**)……...58
3.5.9.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (**20**) 59

*3.5.10.Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(p-tolil)izoindolin-1-ona (**21**)*.....60
3.5.10.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-21**) 60
3.5.10.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-ona (**21**)……..60

*3.5.11.Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(m-tolil)izoindolin-1-ona (**22**)*.....61
3.5.11.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*m*-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-22**) 61
3.5.11.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*m*-tolil)izoindolin-1-ona (**22**)……..61

*3.5.12.Priprava 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**23**)*.....62
3.5.12.1. Priprava racemičnog 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-23**)……...62
3.5.12.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**23**)..... 63

*3.5.13.Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(o-tolil)izoindolin-1-ona (**24**)*.....64
3.5.13.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*o*-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-24**) 64
3.5.13.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*o*-tolil)izoindolin-1-ona (**24**)……..64

*3.5.14.Priprava 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**25**)*.....65
3.5.14.1. Priprava racemičnog 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-25**)……...65
3.5.14.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**25**)..... 65

*3.5.15.Priprava 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**26**)*.....66
3.5.15.1. Priprava racemičnog 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-26**)……...66
3.5.15.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**26**)..... 67

*3.5.16.Priprava 3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**27**)* 68
3.5.16.1. Priprava racemičnog 3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-27**) 68
3.5.16.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**27**)..... 68

*3.5.17.Priprava 3-(naftalen-1-il)-3-(2-okso-2-fenilletil)izoindolin-1-ona (**28**)*.....69
3.5.17.1. Priprava racemičnog 3-(naftalen-1-il)-3-(2-okso-2-fenilletil)izoindolin-1-ona (**rac-28**)……...69
3.5.17.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(naftalen-1-il)-3-(2-okso-2-fenilletil)izoindolin-1-ona (**28**) 69

*3.5.18.Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-ona (**29**)*.....70
3.5.18.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-ona (**rac-29**)70

3.5.18.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-ona (**29**)……...71

*3.5.19. Priprava 5,6-diklor-3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**30**)*.....72

3.5.19.1. Priprava racemičnog 5,6-diklor-3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-30**) 72

3.5.19.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 5,6-diklor-3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**30**)..... 72

*3.5.20. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**31**)*.....73

3.5.20.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**rac-31**) 73

3.5.20.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**31**) 74

*3.5.21. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**32**)*.....75

3.5.21.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**rac-32**) 75

3.5.21.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**32**) 75

*3.5.22. Priprava 3-(2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil)-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**33**)* 76

3.5.22.1. Priprava racemičnog 3-(2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil)-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**rac-33**) 76

3.5.22.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil)-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**33**) 76

*3.5.23. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-(p-tolil)etil)izoindolin-1-ona (**34**)*.....77

3.5.23.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-(*p*-tolil)etil)izoindolin-1-ona (**rac-34**)……...77

3.5.23.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-(*p*-tolil)etil)izoindolin-1-ona (**34**) 78

*3.5.24. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(3-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**35**)*.....79

3.5.24.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(3-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**rac-35**) 79

3.5.24.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(3-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**35**) 79

*3.5.25. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(2-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**36**)*.....80

3.5.25.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(2-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona **(rac-36**) 80

3.5.25.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(2-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**36**) 80

*3.5.26. Priprava (E)-3-(2-okso-4-fenilbut-3-en-1-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (**37**)* 81

3.5.26.1. Priprava racemičnog (*E*)-3-(2-okso-4-fenilbut-3-en-1-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (**rac-37**)……...81

3.5.26.2. Priprava enantiomerno obogaćenog (*E*)-3-(2-okso-4-fenilbut-3-en-1-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (**37**) 82

*3.5.27. Priprava 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (**38**)*.....83

3.5.27.1. Priprava racemičnog 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (**rac-38**) ……83

3.5.27.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (**38**)……83

*3.5.28. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(1-okso-1-fenilpentan-2-il)izoindolin-1-ona (**39**)* *84*

3.5.28.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(1-okso-1-fenilpentan-2-il)izoindolin-1-ona (**rac-39**) 84

3.5.28.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(1-okso-1-fenilpentan-2-il)izoindolin-1-ona (**39**)..... 85

*3.5.29. Priprava 3-(2-oksocikloheksil)-3-(p-tolil)izoindolin-1-ona (**40**)*.....*86*

3.5.29.1. Priprava racemičnog 3-(2-oksocikloheksil)-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-40**)..... 86

3.5.29.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-oksocikloheksil)-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-ona (**40**)……..87

*3.5.30. Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (**41**)*.....*89*

3.5.30.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (**rac-41**) 89

3.5.30.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (**41**)……..89

*3.5.31. Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (**42**)*.....*90*

3.5.31.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (**rac-42**) 90

3.5.31.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (**42**) 91

*3.5.32. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**43**)*.....*92*

3.5.32.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-43**)……...92

3.5.32.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**43**) 92

*3.5.33. Priprava 3-(4-metilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**44**)*.....*93*

3.5.33.1. Priprava racemičnog 3-(4-metilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-44**)……...93

3.5.33.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**44**) 94

*3.5.34. Priprava 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**45**)*.....*95*

3.5.34.1. Priprava racemičnog 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-45**)……...95

3.5.34.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**45**) 95

*3.5.35. Priprava 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**46**)* *96*

3.5.35.1. Priprava racemičnog 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-46**)……...96

3.5.35.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**46**) 97

*3.5.36. Priprava 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**47**)*.....*98*

3.5.36.1. Priprava racemičnog 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-47**)……...98

3.5.36.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**47**) 98

*3.5.37.Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(m-tolil)izoindolin-1-ona (**48**)*.....99
3.5.37.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*m*-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-48**) 99
3.5.37.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*m*-tolil)izoindolin-1-ona (**48**).....100
*3.5.38.Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(o-tolil)izoindolin-1-ona (**49**)*.....101
3.5.38.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*o*-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-49**) 101
3.5.38.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*o*-tolil)izoindolin-1-ona (**49**).....101
*3.5.39.Priprava 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**50**)*.....102
3.5.39.1. Priprava racemičnog 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-50**).....102
3.5.39.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**50**) 102
*3.5.40.Priprava 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**51**)*.....103
3.5.40.1. Priprava racemičnog 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-51**).....103
3.5.40.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**51**) 104
3.6. Priprava *N*-supstituiranih izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona (52 – 53) i enamina 54.....105
*3.6.1. Opći postupak priprave racemičnih N-supstituiranih izoindolinonskih derivata β,β-diaril-ketona (**52** – **53**) i enamina **54**.....105*
3.6.1.1. Priprava racemičnog *N*-butil-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolinona (**52**) .. 105
3.6.1.2. Priprava racemičnog *N*-benzil-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolinona (**53**) 106
3.6.1.3. Priprava 3-ciklopentilidenizoindolin-1-ona (**54**) 106
3.7. Priprava spoja 42 na većoj laboratorijskoj skali.....107
3.8. Priprava spojeva 55 – 57 108
*3.8.1. Priprava (10bR)-4,10b-difenill-1,3,4,10b-tetrahidropirido[2,1-a]izoindol-2,6-diona (**55**).....108*
*3.8.2. Priprava (R)-3-(2-hidroksi-2-feniletil)-3-(p-tolil)izoindolin-1-ona (**56**) 109*
*3.8.3. Priprava (R)-3-(4-hidroksifenil)-3-(2-okso-2-(p-tolil)etil)izoindolin-1-ona (**57**).....111*
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA 113
4.1. Uvod 113
4.2. Priprava (*R*)-3,3′-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-1,1′-binaftil-2,2′-diilhidrogenfosfata (BA5) 116
4.3. Priprava *N*-supstituiranih izoindol-1,3-diona (1 – 3).....120
4.4. Priprava *N*-supstituiranih 3-aril 3-hidroksiizoindolinona (4 – 6) i 3-aril 3-hidroksiizoindolinona (7 – 15).....121
4.5. Razvoj metodologije priprave izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona s *β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrom.....124
4.5.1. Provjera koncepta u racemičnim uvjetima i probir reakcijskih uvjeta 124
*4.5.2. Priprava izoindolinonskih derivata β,β-diaril-ketona (**16** – **53**).....128*

4.5.3. Apsolutna konfiguracija i stereokemijski model kiralne indukcije *135*

4.5.4. Priprava spojeva ***55*** *–* ***57*** *138*

§ 5. ZAKLJUČAK 141

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA 143

§ 7. LITERATURNI IZVORI 146

§ 8. DODATAK XXV

§ 9. ŽIVOTOPIS XXVII

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

Stereoselektivna priprava *β,β*-diaril-ketona s *β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrom

Mateja Matišić

Institut Ruđer Bošković, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Laboratorij za biomimetičku kemiju, Bijenička cesta 54, Zagreb, Hrvatska

Metodologije priprave kiralnih *β,β*-diaril ketona temelje se uglavnom na arilacijama 1,4-nezasićenih ketona u prisutnosti kiralnih kompleksa prijelaznih metala kao katalizatora. Iako u većini slučajeva generiraju tercijarni centar kiralnosti na *β*-ugljikovom atomu, u literaturi postoji nekoliko primjera gdje je moguće pripraviti tetrasupstituirani stereocentar na tom ugljikovom atomu.
U sklopu ove disertacije razvijena je organokatalitička metodologija stereoselektivne priprave izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril ketona s jednim kvaternim, odnosno dva vicinalna stereogena centra u prinosima 35–98 % s visokom enantioselektivnošću (e.r. = 60:40 – >99:1). Na dobivenim su produktima uspješno provedene izabrane transformacijske reakcije bez gubitka optičke čistoće.

(151 stranica, 49 slika, 9 tablica, 109 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: *β,β*-diarilketoni, enantioselektivnost, izoindolinoni, organokataliza, stereoselektivna sinteza

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

Rad prihvaćen: 29. lipnja 2022.

Ocjenitelji:
1. prof. dr. sc. Ines Primožič
2. prof. dr. sc. Željka Soldin
3. dr. sc. Irena Dokli, zn. sur.

Zamjena: prof. dr. sc. Silvana Raić Malić

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

Stereoselective synthesis of *β,β*-diaryl ketones with *β*-tetrasubstituted stereogenic center

Mateja Matišić

Ruđer Bošković Institute, Division of Organic Chemistry and Biochemistry, Laboratory for biomimetic chemistry, Bijenička c. 54, Zagreb, Croatia

Methodologies for the enantioselective synthesis of chiral *β,β*-diaryl ketones are mainly based on the transition metal-catalyzed arylations of 1,4-unsaturated ketones. Most strategies for accessing these compounds yield products with tertiary stereocenters, however, there are several examples in the literature for the contruction of a tetrasubstituted (*gem*)-diarylalkyl center of chirality.

Within this dissertation, an organocatalytic methodology for the stereoselective preparation of isoindolinone-derived *β,β*-diaryl ketones with one quaternary, and two vicinal stereogenic centers is developed. Products were prepared in 35–98% yields with high enantioselectivity (e.r. = 60:40 – 99:1). Obtained products successfully underwent postmodification reactions without loss of optical purity.

(151 pages, 49 figures, 9 tables, 109 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: *β,β*-diaril-ketones, chiral phosphoric acids, enantioselectivity, isoindolinones, organocatalysis, stereoselective synthesis

Supervisor: Dr. Matija Gredičak, Senior Research Associate

Thesis accepted: 29th June 2022.

Reviewers:

1. Dr. Ines Primožič, Professor
2. Dr. Željka Soldin, Professor
3. Dr. Irena Dokli, Research Associate

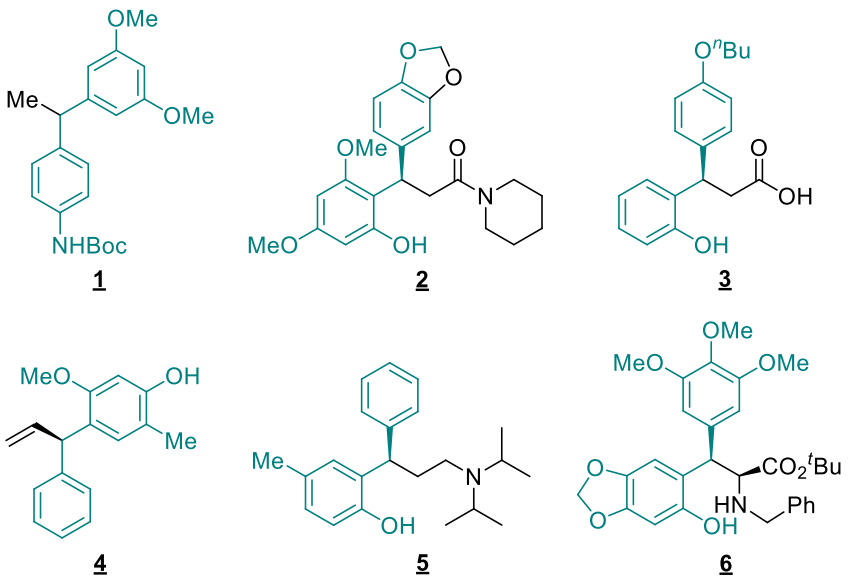
Substitute: Dr. Silvana Raić Majić, Professor

§ 1. UVOD

Život koji poznajemo nije ništa drugo nego skup više ili manje složenih molekula koje zahvaljujući svojoj strukturi imaju svoju funkciju, a mnoge od njih ulaze u složene i zamršene mreže kemijskih interakcija i reakcija određujući i nama samima kako percipiramo svijet oko nas.[1] Pokazalo se da su svojstva i primjene spojeva usko vezane uz karakteristični strukturni motiv koji posjeduju.[2,3] Međutim, iznenađujuće je kako i nezamjetne razlike u njihovoj strukturi, samo različit prostorni raspored skupina unutar kiralnih molekula, enantiomera i/ili dijastereoizomera, mogu dovesti do znatne promjene u njihovom biološkom djelovanju, posebice na ljudski organizam.[1,4] Iako enantiomeri posjeduju ista fizikalna svojstva, razlikujući se samo po smjeru, ali ne i iznosu zakretanja ravnine linearno polarizirane svjetlosti, u kiralnom okruženju pokazuju različita kemijska svojstva.[5] To posebno dolazi do izražaja kada se razmatra biološko djelovanje agrokemikalija, a nadasve farmaceutskih spojeva gdje prisutnost oba enantiomera odgovarajućeg spoja ne mora imati negativne učinke, ali može imati i fatalne posljedice, što se pokazalo na primjeru talidomida.[4,6]

Kako je rasla svijest o posljedicama takvih učinaka pojedinih enantiomera spojeva s biološkom aktivnošću, tako su rasle i potrebe za pripravom optički čistih spojeva, što je u konačnici dovelo do razvoja područja stereoselektivne sinteze.[7] Unutar tog područja, početkom stoljeća razvijena je organokataliza kao novi koncept, za koju su David MacMillan i Benjamin List dobili Nobelovu nagradu 2021. godine.[8] Za razliku od biokatalize koja koristi stereospecifične enzime kao katalizatore, koji su osgraničeni na usko područje supstrata i reakcija,[9] te katalize kiralnim kompleksima prijelaznih metala koji često zahtijevaju suhe i anaerobne reakcijske uvjete, organokataliza se temelji na primjeni malih i stabilnih organskih molekula kao katalizatora. Unatoč minimalnoj strukturalnoj složenosti, pokazalo se da organokatalizatori mogu ubrzavati brojne sintetski korisne reakcije s visokim razinama stereoselektivnosti koje su tipično povezane s makromolekulskim enzimskim katalizatorima. Stoga, ovi katalitički sustavi sve više pronalaze primjenu u farmaceutskoj i prehrambenoj industriji, kao i u razvoju brojnih sintetskih metodologija koje rezultiraju bibliotekama velikog broja strukturno sličnih kiralnih spojeva.[10,11] Time se omogućuje jednostavniji i brži pronalazak molekula s ciljanom primjenom u brojnim područjima od interesa, uključujući one s potencijalno poboljšanom ili sasvim novom biološkom aktivnošću.[12,13]

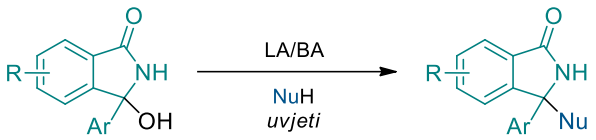
Diarilalkilni strukturni motiv nalazi se u brojnim prirodnim spojevima i farmaceuticima.[2] Primjerice, akiralna molekula **1** selektivno je aktivna protiv kemorezistentnog karcinoma dojke.[14] Također, biološki aktivni spojevi i terapijska sredstva, kao što su inhibitor RORγ (**2**),[15] agonist GPR40 (**3**),[16] mimozifoliol (**4**),[17] (*R*)-tolterodin (**5**),[18] prekursor podofilotoksina (**6**)[19] sadrže diarilalkilni stereogeni centar (slika 1). Posljedično, razvijene su brojne sintetske metode koje omogućuju pristup ovim strukturnim jedinicama. Međutim, do danas, samo nekoliko metodologija može generirati produkte s kvaternim odnosno tetrasupstituiranim stereogenim centrima,[2,3] dok učinkovita katalitička stereoselektivna konstrukcija kiralnih diarilmetana s dva vicinalna stereocentra još uvijek predstavlja veliki izazov.[20]



Slika 1. Prikaz spojeva koji sadrže (*gem*)-diarilalkilni strukturni motiv, farmaceutika (**1**),[14] inhibitora RORγ (**2**),[15] agonista GPR40 (**3**),[16] mimozifoliola (**4**),[17] (*R*)-tolterodina (**5**)[18] te prekursora podofilotoksina (**6**)[19]

S druge strane, s obzirom da je izoindolinonska strukturna podjedinica prisutna u velikom broju biološki aktivnih molekula, u posljednjem desetljeću razvijen je niz metodologija priprave enantiomerno obogaćenih derivata 3-arilizoindolin-1-ona s tetrasupstituiranim stereogenim centrom.[21] Osim intermolekulskim tandemnim anulacijskim reakcijama iz benzamida[22–24] i 2-halogenbenzamida,[25,26] te adicijskim reakcijama organometalnih reagensa na ftalimide,[27,28] pristup 3-arilizoindolin-1-onima omogućen je adicijom nukleofila na reaktivni ciklički *N*-acilketimin generiran *in situ* iz 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona (**7**) u prisutnosti

Lewisove ili Brønstedove kiseline (slika 2). Slijedeći ovaj koncept, nekoliko je istraživačkih skupina izvijestilo o stereoselektivnoj adiciji različitih nukleofila na izoindolinonske ketimine, (hetero)aromatskih (indola preko položaja C3,[29,30] fenola,[31,32] arilboroksina[33]) te heteroatomnih (tiola,[34,35] fosfata,[36] indola[37] preko dušikovog atoma). Međutim, alkilacijske reakcije 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona, kojima nastaje C(sp^3)-C(sp^3) veza, i dalje su nedovoljno istražene.[38–44]



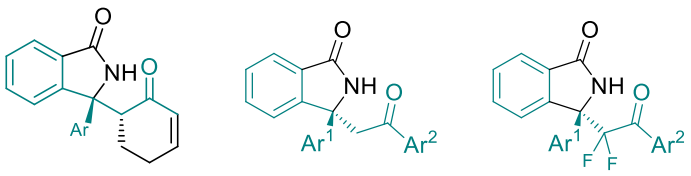
7

Slika 2. Shematski prikaz priprave derivata 3-arilizoindolin-1-ona iz 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona (**7**)

Ketoni, zahvaljujući polarnosti karbonilne skupine, najčešće reagiraju u kiselinom ili bazom kataliziranim nukleofilnim adicijskim reakcijama na karbonilni ugljikov atom. Međutim, ketoni koji posjeduju kiseli α-vodikov atom ulaze u proces enolizacije odnosno keto-enolne tautomerije, te u otopini postoje u dva izomerna oblika, elektrofilnom karbonilnom i nukleofilnom enolnom. Stoga, u odgovarajućim uvjetima, ketoni mogu u reakcijama sudjelovati i kao nukleofili.[45]

S obzirom na to da u Mannichovoj reakciji iminijevi ioni u prisutnosti vrlo malih koncentracija enola rezultiraju produktima,[45] jeftini i komercijalno dostupni ketoni prigodni su reakcijski partneri za alkiliranje 3-arilizoindolinonskih ketimina, štoviše jer su ovi ciklični ketimini puno reaktivniji od ostalih tipova iminijevih kationa.[46] Potencijal razvoja ovakve transformacije prepoznali su Reddy i suradnici[38] te su razvili enantioselektivnu organokatalitičku Mannichovu reakciju između 3-hidroksiizoindolin-1-ona i cikloheksenona koja je rezultirala pripravom izoindolinonskih derivata β,β-diaril-ketona (Slika 3, **8**). Ti spojevi se zahvaljujući raznovrsnim transformacijama kojima podiježu prisutne funkcijske skupine - karbonilna i laktamska, ističu kao potencijalni prekursori u sintezi brojnih enantiomerno obogaćenih molekula koje sadrže diarilalkilni strukturni motiv. To je bila prva od nekoliko metodologija koje su rezultirale upravo pripravom izoindolinonskih derivata β,β-diaril-ketona (Slika 3, **8**–**10**). Premda su se razvijene metodologije pokazale vrlo uspješnima u sintezi ovih

spojeva, neke zahtijevaju prethodnu pripravu nukleofilnih vrsta, što rezultira dodatnim koracima u sintezi.[39,41,42] Kao glavni nedostatak navedenih metodologija ističe se ograničenje u generiranju vicinalnih stereogenih centara te kontroli njihove dijastereo- odnosno enantioselektivnosti.[38] Stoga i dalje postoji potreba za razvojem novih protokola za pripravu ovih derivata, čime bi se dodala nova dimenzija već postojećim metodama, omogućujući veću svestranost u pripremi ovih vrijednih strukturnih motiva.



8 **9** **10**

Slika 3. Shematski prikaz strukture izondolinonskog derivata *β,β*-diaril-ketona s *β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrom (**8**,[38] **9**,[39] **10**[41,42])

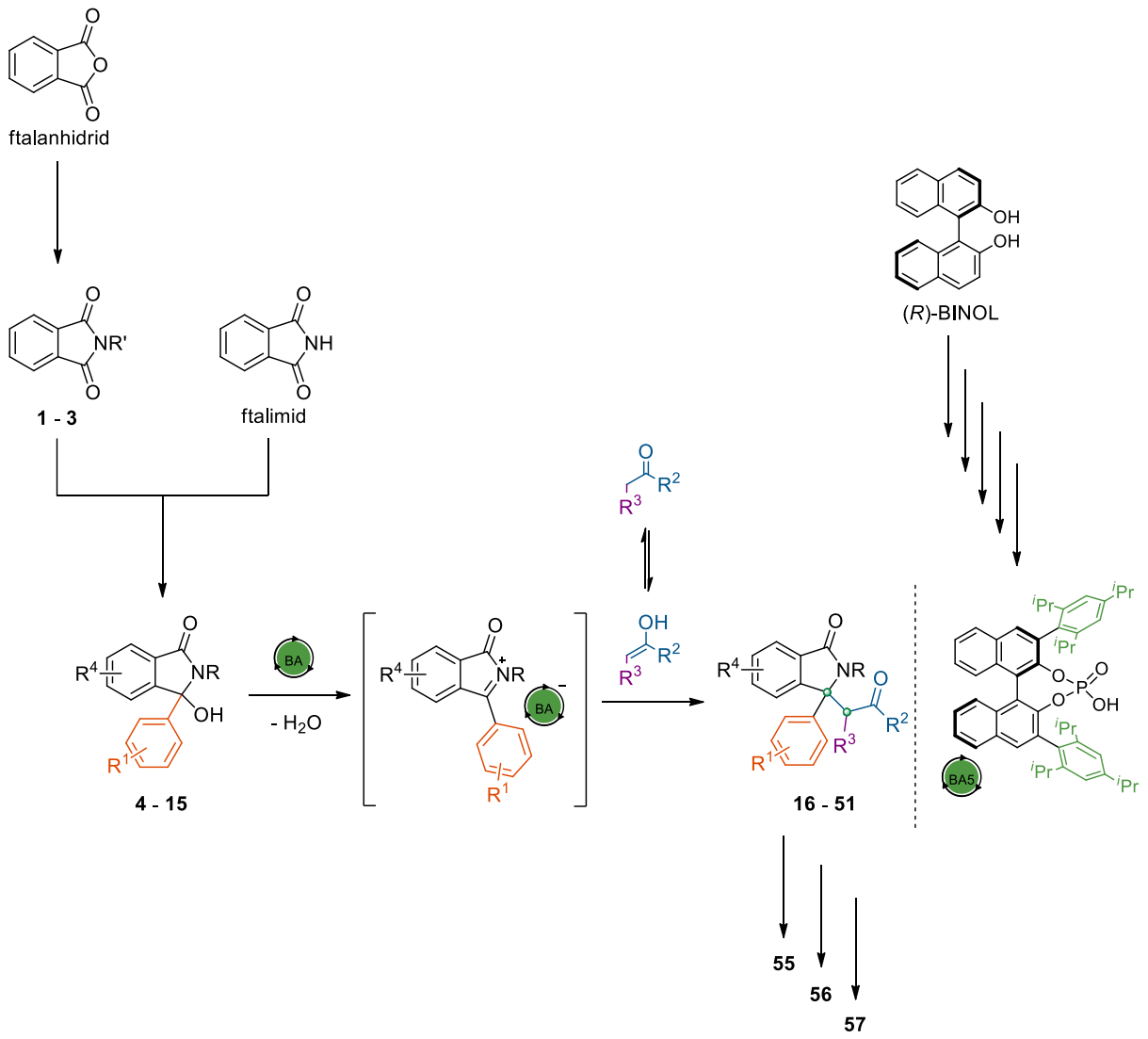
1.1. Cilj i svrha rada

Kiralni derivati (*gem*)-diarilalkana s tetrasupstituiranim stereogenim centrom strukturne su podjedinice niza prirodnih i farmaceutski aktivnih molekula.[47] Međutim, generiranje tetrasupstituiranog (*gem*)-diarilalkilnog stereocentra, kao i konstrukcija vicinalnih stereogenih centara u spojevima s diarilalkilnom podjedinicom pravi je izazov, stoga postoji samo nekoliko stereoselektivnih metodologija priprave navedenih spojeva.[20] S druge strane, u sklopu istraživanja provedenih u Laboratoriju za biomimetičku kemiju uspješno su razvijene priprave derivata 3-arilizoindolinona s tetrasupstituiranim stereogenim centrom korištenjem kiralnih Brønstedovih kiselina kao katalizatora u reakcijama enantioselektivne adicije tiola[34] i *aza*-Friedel-Craftsove adicije indola[29] na *in situ* generirane izoindolinonske ketimine. No, alkilacijske reakcije 3-aril-3-hidroksiizoindolinima, koje rezultiraju pripravom kiralnih 3-alkilnih derivata izondolinona, posebno onih s vicinalnim stereogenim centrima, nedovoljno su istražene.[44] Prema tome, daljnja istraživanja usmjerena su na adicijske reakcije enola pri čemu se dobivaju izoindolinonski derivati *β,β*-diaril-ketona, spojevi s (*gem*)-diarilalkilnim strukturnim motivom u kojima je jedan arilni prsten ugrađen u strukturu izoindolinona. Kako postojeće metode priprave ovih spojeva pokazuju ograničenja u generiranju vicinalnih *α,β*-stereogenih centara[39,41,42] i kontroli njihove stereoselektivnosti,[38] cilj ovog istraživanja je razvoj

metodologije koja uključuje reakciju 3-aril-3-hidroksiizoindolinona s ketonima u prisutnosti akiralnih i kiralnih Brønstedovih kiselina (kiralnih fosfornih kiselina), u svrhu priprave racemičnih i enantiomerno obogaćenih *β,β*-diaril-ketona s *β*-tetrasupstituiranim te vicinalnim, *α,β*-stereogenim centrima.

Razvoj metodologije (slika 4) započet će pripravom kiralne Brønstedove kiseline odnosno fosforne kiseline s aksijalno kiralnom BINOL-nom strukturnom okosnicom (**BA5**). **BA5** pripravit će se prema publiciranim postupcima u 5 koraka iz komercijalno dostupnog (*R*)-BINOL-a i koristiti u katalizi željene transformacije između 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona i ketona. Početni spojevi, *N*-supstituirani 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-oni (**4** – **6**) pripravit će se u dva koraka iz komercijalno dostupnog ftalanhidrida. Prvi korak uključuje adiciju odgovarajućeg amina na ftalanhidrid, pri čemu se dobivaju *N*-supstituirani ftalimidi (**1**–**3**), koji u drugom koraku Grignardovom reakcijom daju odgovarajuće izoindolinonske alkohole (**4**–**6**). Također, pripravit će se 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-oni (**7** – **15**) prema literaturno poznatim procedurama reakcijom komercijalno dostupnog ftalimida s Grignardovim (**7** – **13**) te organolitijevim reagensima (**14** – **15**). Pripravljeni početni spojevi (**4** – **15**) koristit će se u razvoju katalitičkog procesa u svrhu priprave ciljnih molekula – racemičnih i enantiomerno obogaćenih izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona s *β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrom te s dva uzastopna *α,β*-stereogena centra (**16** – **51**).

Nakon provjere inovativnog koncepta predloženih transformacija u racemičnim uvjetima, slijedi ispitivanje reakcijskih uvjeta u kojima se ostvaruju najbolja iskorištenja i enantiomerni viškovi na odabranim modelnim supstratima (vrste katalizatora, utjecaj temperature, otapala, koncentracije, aditiva, itd.). Zatim slijedi ispitivanje razvijene metodologije na seriji supstrata kako bi se pokazala općenitost primjene, ali i možebitna ograničenja. Eksperimentalno će se istražiti mehanizam reakcije te izvor stereokemijske indukcije u produktima. U posljednjoj fazi će se odabrane ciljne molekule podvrgnuti izabranim reakcijama (**55** – **57**) kako bi se ispitala primjenjivost produkata razvijene metodologije u sintezi različitih kiralnih derivata spojeva s (*gem*)-diarilalkilnom strukturnom podjedinicom.



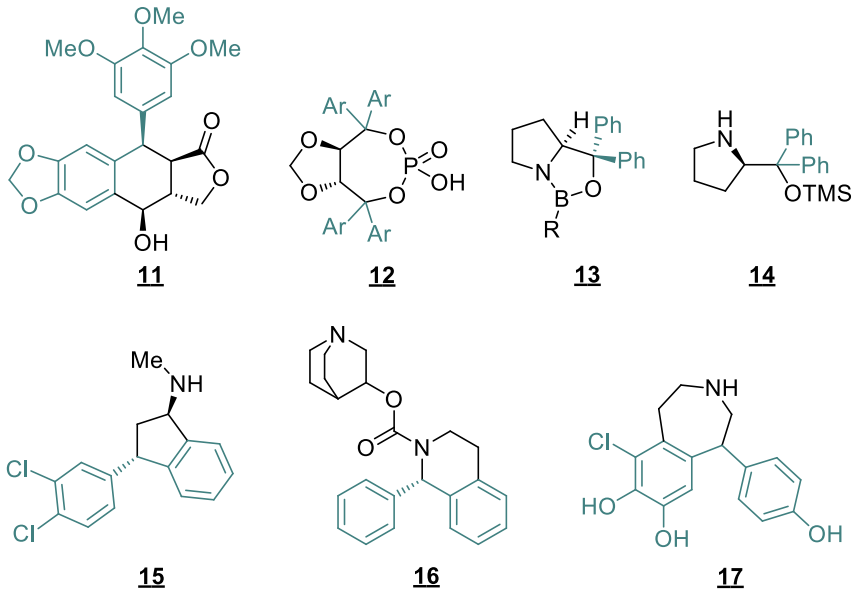
Slika 4. Razvoj metodologije priprave *β,β*-diaril-ketona s *β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrom i *α,β*-vicinalnim stereogenim centrima

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. *β,β*-Diaril-ketoni

2.1.1. Uvod

Kiralni (*gem*)-diarilalkani koji posjeduju tercijarni ili kvaterni odnosno tetrasupstituirani stereogeni centar strukturne su podjedinice brojnih prirodnih spojeva, primjerice podofilotoksina (slika 5, **11**). Također, prikladno supstituirane/derivatizirane molekule koje posjeduju ovaj motiv, koristeći se kao kiralna pomoćna sredstva, kiralni ligandi i organokatalizatori (slika 5, TADDOL (**12**), Corey–Bakshi–Shibata (CBS) katalizator (**13**) i Jorgensenov katalizator (**14**)), imale su ključnu ulogu u razvoju područja stereoselektivne katalize i razvoju različitih stereoselektivnih pristupa za sintezu širokog spektra spojeva. Nadalje, pokazujući fiziološki važna svojstva koja uključuju antidepresivno, antilaksativno, antiaritmičko, diuretičko, lokalno-anestetičko i antikolinergičko djelovanje, kiralni (*gem*)-diarilalkani posebno su se istakli kao „male, ali pametne“ molekule koje posjeduju različitu biološku odnosno farmaceutsku aktivnost.[3] Unutar tih iz farmakološkog aspekta iznimno zanimljivih molekula s ovim motivom, jedan je arilni prsten kiralne *gem*-diaril-alkilne strukturne podjedinice često dio kompleksnijih struktura ključnih za biološko djelovanje brojnih molekula, poput indana prisutnog u indatralinu, neselektivnom inhibitoru prijenosnika monoamina, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolina prisutnog u solifenacinu, selektivnom M3-antimuskulatornom agensu, te 3-benzazepina, prisutnog u fenoldopamu, agonistu dopamina (slika 5, **15**–**17**).[2,3,48]

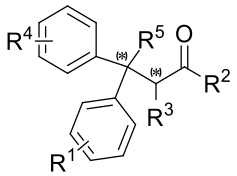


Slika 5. Prikaz spojeva koji sadrže (*gem*)-diarilalkilni strukturni motiv, prirodnog spoja podoflotoksina (**11**), katalizatora TADDOL-a (**12**), CBS katalizatora (**13**) i Jorgensonova katalizatora (**14**) te spojeva s farmakološkim djelovanjem, indatralina (**15**), solifenacina (**16**) i fenoldopama (**17**) [2,3,48]

Klasični pristup optički čistim farmakološki aktivnim spojevima ili njihovim prekursorima temelji se na kinetičkoj rezoluciji. Međutim, zbog nedovoljne razlike u stereoelektronskim svojstvima dvaju arilnih prstenova na stereogenom centru, dobivanje derivata (*gem*)-diarilalkana visoke optičke čistoće ovom tehnikom, ali i stereoselektivnim katalitičkim alkilacijskim reakcijama iz diaril-ketona, je prilično izazovno.[48,49] Metode priprave derivata (*gem*)-diarilalkana uglavnom su ograničene na adicijske reakcije organometalnih reagensa na *β*-aril-*α,β*-nezasićene spojeve ili *p*-kinonmetide katalizirane kiralnim kompleksima prijelaznih metala, što posljedično rezultira generiranjem tercijarnih stereogenih centara. S druge strane, u literaturi je opisano nekoliko metodologija koje mogu generirati produkte s kvaternim odnosno tetrasupstituiranim stereogenim centrima,[3,48] dok učinkovita katalitička stereoselektivna konstrukcija vicinalnih stereocentara i dalje predstavlja veliki izazov.[20] Kako bi se omogućio pristup ovakvim spojevima, alternativno se razvijaju metode priprave njihovih prekursora koji se odgovarajućim reakcijama mogu jednostavno prevesti u željene (*gem*)-diarilalkane. Među potencijalnim prekursorima, zahvaljujući različitim transformacijama kojima podliježe karbonilna skupina, ističu se *β,β*-diaril-ketoni.[47]

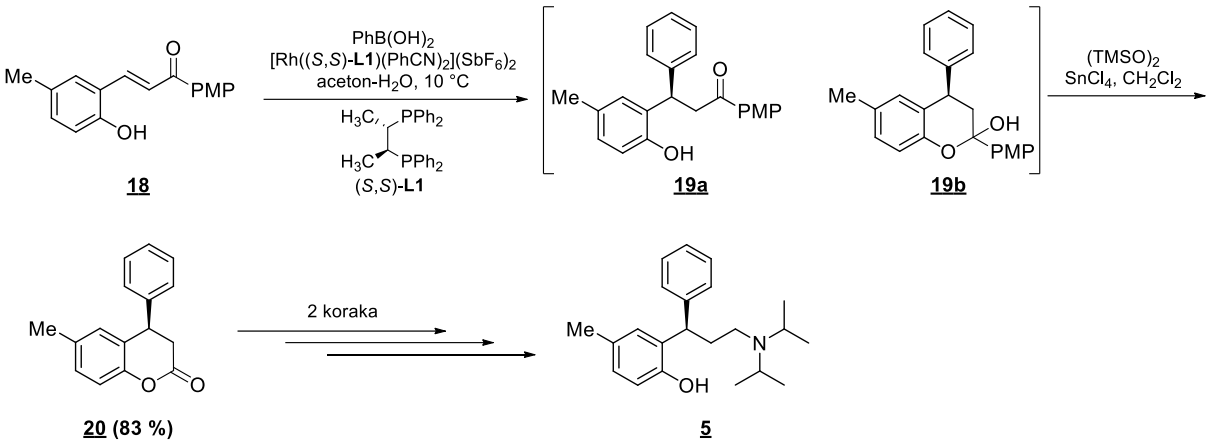
2.1.2. Struktura i primjena

Organski spojevi koji u *β*-položaju u odnosu na karbonilnu skupinu imaju dva aromatska supstituenta nazivaju se *β,β*-diaril-ketonima (slika 6).



Slika 6. Općenita strukturna formula *β,β*-diaril-ketona

Iako su i sami strukturne podjedinice mnogih prirodnih spojeva i biološki aktivnih tvari te pokazuju antikarcinogeno, antifungalno i anksiolitičko djelovanje, njihova primjena uvelike je vezana uz brojne transformacije kojima podliježe karbonilna skupina, zbog čega se prvenstveno ističu kao intermedijeri u sintezi spojeva s (*gem*)-diarilalkilnim strukturnim motivom. Primjenu enantiomerno obogaćenih *β,β*-diaril-ketona s *β*–tercijarnim stereogenim centrom, pripravljenih adicijom arilborne kiseline na *α,β*-nezasićene ketone u prisutnosti kiralnog kompleksa paladija, u sintezi (*R*)-tolterodina pokazali Kobayashi i suradnici[50] (slika 7). Razvijeni protokol omogućuje sintezu ovog antimuskarinskog lijeka (**5**) u 4 koraka. Nakon 1,4-adicije arilborne kiseline na elektrofilni enon **18** u prisutnosti kiralnog katalizatora, međuprodukt **19b**, koji se ne izolira, podvrgava se Baeyer–Villigerovoj oksidaciji („*one-pot*“ sinteza) pri čemu se dobije spoj **20** u prinosu od 83 % te visokom enantiomernom višku, koji dalje prevodi do željenog produkta koracima koje su predložili Hayashi i suradnici.[18]



Slika 7. Shematski prikaz sinteze (*R*)-tolterodina (**5**)

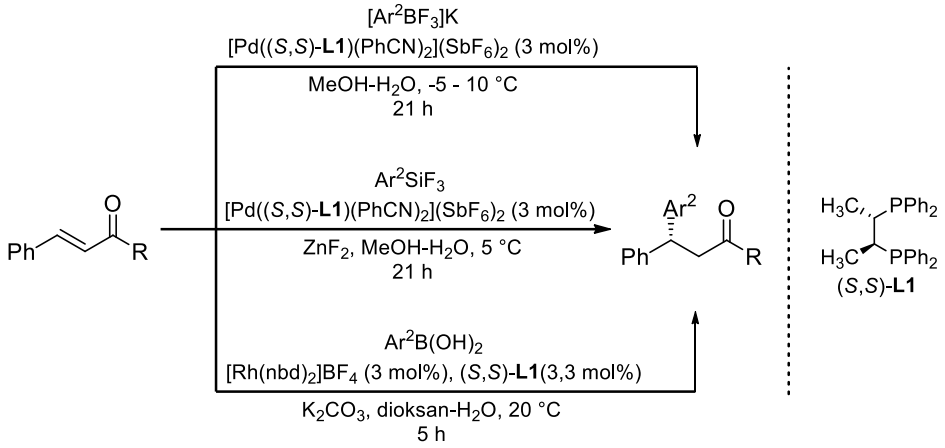
2.1.3. Metode stereoeselektivne priprave *β,β*-diaril-ketona

Značaj diarilalkilnog motiva inspirirao je brojna istraživanja koja su se usmjerila na pronalazak učinkovitih metoda stereoselektivne priprave *β,β*-diaril-ketona. Sintetski pristupi ovim spojevima temelje se na adicijama različitih arilnukleofilnih reagensa na *α,β*-nezasićene ketone u prisutnosti kiralnih kompleksa prijelaznih metala[49–63] te organokatalizatora,[64] kao i na organokatalitičkim reakcijama direktne arilacije,[65] adicije nukleofila na kinonmetide,[47,66,67] te *retro*-Claisenovoj reakciji.[20]

2.1.4. Metode stereoeselektivne priprave *β,β*-diaril-ketona s *β*-tercijarnim stereogenim centrom

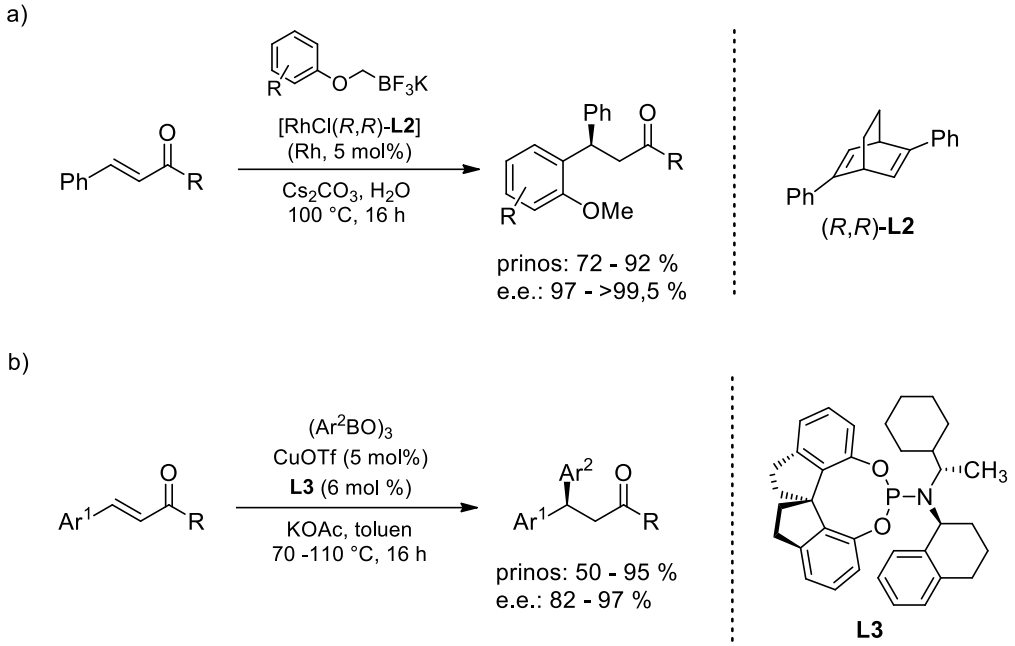
Priprava enantiomerno obogaćenih *β,β*-diaril-ketona prvi put je zabilježena 2005. godine. Ovi spojevi dobiveni su enantioselektivnom konjugiranom adicijom kalijevog ariltrifluorborata na acikličke enone u prisutnosti paladijevog kompleksa uz kiralni bisfosfinski ligand u visokim prinosima s visokom enantioselektivnošću.[51] Ista reakcija je uspješno provedena i s arilsilicijevim nukleofilima.[52] Međutim, najčešće korišteni arilacijski reagens u stereoselektivnim adicijskim reakcijama na *α,β*-nezasićene ketone je arilborna kiselina. Široka primjena arilbornih kiselina u ovim reakcijama rezultat je njihovih svojstava, stabilne su u prisutnosti kisika i vlage, što omogućuje provođenje reakcija u protičnom mediju ili čak u vodenoj otopini. Također, mnogo su manje reaktivne prema enonima u odnosu na organometalne reagense, kao što su organomagnezijevi ili organolitijevi reagensi, stoga ne dolazi do neželjene 1,2-adicije na enone.[68] Iako se pokazalo da se produkti uz ove kiseline kao

nukleofile uspješno mogu pripraviti u prisutnosti kiralnih paladijevih katalizatora,[50,54,58] u literaturi su zastupljenije metodologije koje se temelje na katalizi različitim rodijevim kompleksima (slika 8).[49,53,55–57]



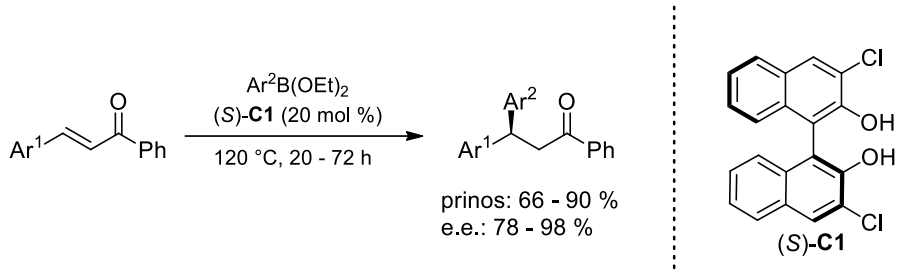
Slika 8. Stereoselektivna adicija kalijevog ariltrifluorborata,[51,52] ariltrifluorsilana[52] i arilboronične kiseline[53] na izabrane acikličke enone u prisutnosti kiralnih kompleksa prijelaznih metala

Prednosti upotrebe stabilnih organobornih reagensa prepoznali su i Hayashi i suradnici,[61] te su 2016. godine pokazali da se korištenjem ariloksimetiltrifluorborata kao reagensa u prisutnosti kiralnog rodijevog kompleksa kao katalizatora s visokom enantioselektivnošću može uvesti *o*-metoksiarilna skupina na *β*-položaj *α,β*-nezasićenih karbonilnih spojeva (slika 9a). Zhou i suradnici[63] su upotrebom bakrovog katalizatora u adicijskim reakcijama arilboroksina učinili pristup ovim spojevima znatno ekonomičnijim (slika 9b).



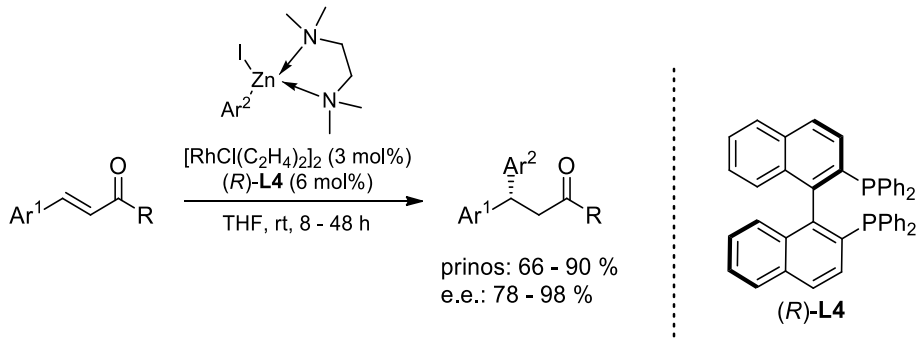
Slika 9. Shematski prikaz enantioselektivne reakcije *α,β*-nezasićenih ketona s: a) kalijevim ariloksimetiltrifluorboratima u prisutnosti kiralnog rodijevog kompleksa, b) arilboroksina u prisutnosti u prisutnosti kiralnog bakrovog kompleksa

S druge strane, 2011. godine Chong i suradnici[64] istražili su mogućnost adicije estera organoborne kiseline na enone u odsutnosti prijelaznih metala kao katalizatora, koristeći kiralni diol, 3,3'-diklorsupstituirani BINOL s aksijalno kiralnom strukturnom okosnicom kao katalizator (slika 10). Ovo istraživanje je rezultiralo razvojem prve organokatalitičke metodologije priprave enantiomerno obogaćenih *β,β*-diaril-ketona s tercijarnim diarilalkilnim stereogenim centrom, koji su dobiveni u prinosima od 66 – 90 % i enantiomernim viškovima od 78 – 98 %. Također, pokazalo se i da, unatoč vrlo različitoj prirodi katalize kiralnim diolima u odnosu na onu kompleksima prijelaznih metala, obje vrste katalizatora ovom adicijskom reakcijom mogu dati produkte s visokom enantioselektivnošću.



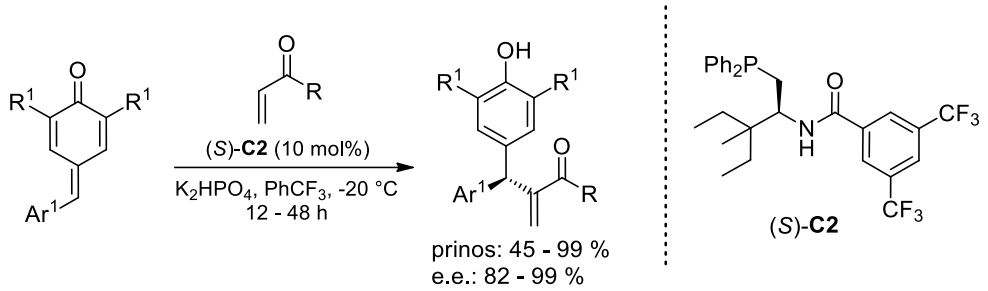
Slika 10. Shematski prikaz organokatalitičke enantioselektivne arilacije α,β-nezasićenih karbonilnih spojeva pomoću estera arilborne kiseline

2021. godine Iuliano i suradnici[62] razvili su protokol koji se temelji na reakciji stabiliziranih arilcinkovih jodida, generiranih *in situ* umetanjem cinkova iona u aril-halogen vezu, s enonima u prisutnosti rodijeva katalizatora. Ovi organometalni reagensi dobivaju se u blagim reakcijskim uvjetima i ne zahtijevaju prethodnu pripremu i pročišćavanje, a s obzirom da toleriraju i elektrofilne funkcijske skupine, omogućuju pripravu strukturno raznovrsnijih spojeva u visokim prinosima s visokom enantioselektivnošću (slika 11).



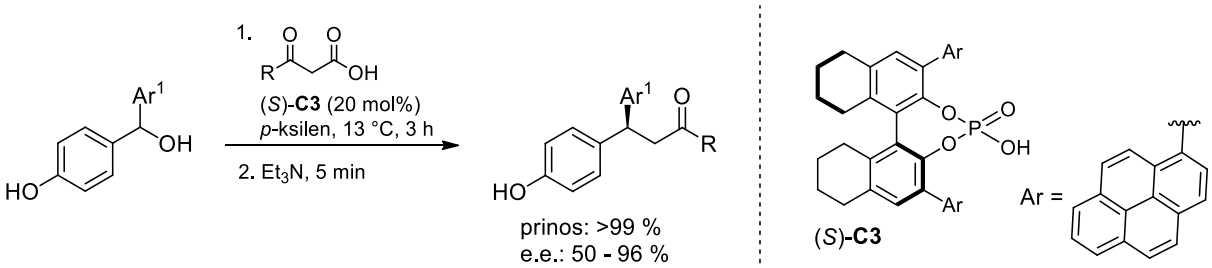
Slika 11. Shematski prikaz enantioselektivne reakcije arilcinkovih jodida s *α,β*-nezasićenim ketonima u prisutnosti kiralnog rodijevog kompleksa

Kako bi pridonijeli raznovrsnosti sintetskih pristupa ovim spojevima, Liu, Zhang i suradnici[66] razvili su enantioselektivnu vinilognu intermolekulsku Rauhut-Currierovu reakciju kojom su produkti dobiveni u visokim prinosima i enantiomernim viškovima (slika 12). Ova metodologija temelji se na 1,6-konjugiranoj adiciji alkil-vinil-ketona na *p*-kinonmetide u prisutnosti kiralnog bifunkcionalnog fosfinskog katalizatora, i omogućuje pristup produktima s alkenskom skupinom u *α*-položaju, koja je podložna daljnjim reakcijama.



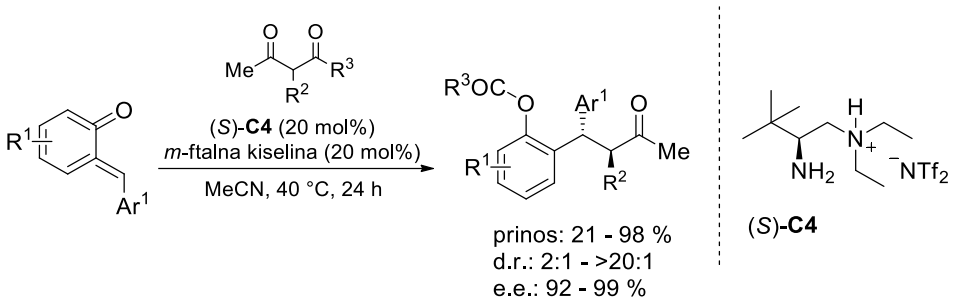
Slika 12. Shematski prikaz organokatalitičke enantioselektivne vinilogne intermolekulske Rauhut-Currierove reakcije

Jedna od organokatalitičkih metoda enantioselektivne pripreme *β,β*-diaril-ketona s *β*-trisupstituiranim stereogenim centrom uključuje kiralnom fosfornom kiselinom kataliziranu reakciju komercijalno dostupnih *β*-keto-kiselina s 4-hidroksibenzilnim alkoholima (slika 13). Tijekom katalitičkog ciklusa dolazi do dehidratiranja/1,6-adicije/dekarboksilacije („*one-pot*“ sinteza), a mehanizam reakcije dokazan je uspješnom izolacijom i karakterizacijom 1,6-adukta, *p*-kinonmetida. Iako je ovom metodologijom pripravljen velik broj *β,β*-diaril-ketona u gotovo kvantitativnim iskorištenjima i visokim enantiomernim omjerima, ograničena je na benzilne alkohole s hidroksilnom skupinom u *para* položaju kao supstrate.[47]



Slika 13. Shematski prikaz reakcije sinteze *β,β*-diaril ketona katalizirane kiralnom fosfornom kiselinom

Luo i suradnici[20] razvili su diastereo- i enantioselektivnu retro-Claisenovu reakciju *β*-diketona s *o*-kinonmetidima kataliziranu kiralnim primarnim aminom (slika 14). Ova reakcija omogućuje učinkovitu sintezu kiralnih *β,β*-diarilketona s vicinalnim stereogenim centrima u umjerenim do dobrim prinosima s izvrsnom stereoselektivnošću u blagim reakcijskim uvjetima.

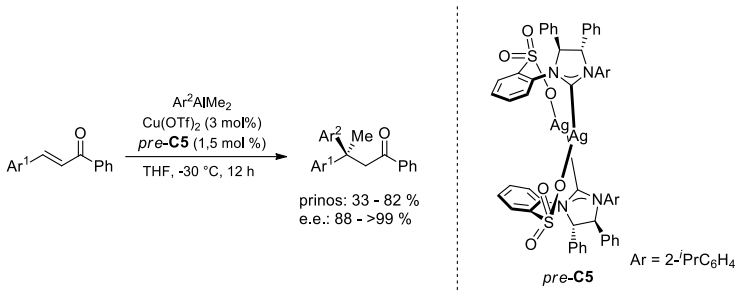


Slika 14. Shematski prikaz priprave *β,β*-diaril ketona *retro*-Claisenovom reakcijom

2.1.5. Metode stereoeselektivne priprave *β,β*-diaril-ketona s *β*-kvaternim stereogenim centrom

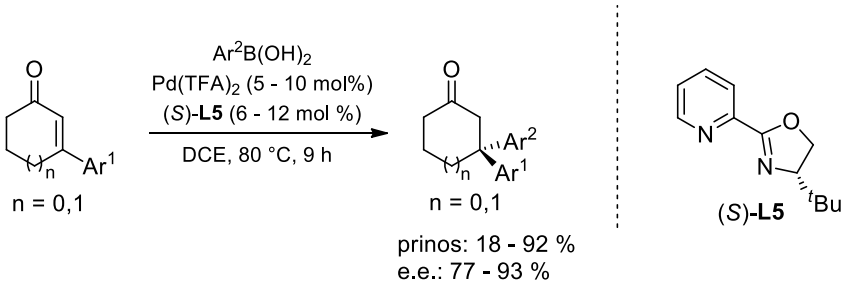
Unatoč napretcima ostvarenima na području stereoselektivne sinteze i razvoju brojnih metodologija priprave različith vrsta optički aktivnih spojeva, transformacije koje rezultiraju kontrukcijom sterički zahtjevnog kvaternog odnosno tetrasupstituiranog diarilalkilnog stereogenog centra predstavljaju jedan od najvećih izazova u stereoselektivnoj sintetskoj kemiji.[65] Ipak, u posljednjih desetak godina uspješno je razvijeno nekoliko metodologija priprave alifatskih i cikličkih *β,β*-diaril-ketona s kvaternim odnosno tetrasupstituiranim stereogenim centrom.

Hoveyda i suradnici[60] su 2013. godine izvijestili o konjugiranoj adiciji arilaluminijevih spojeva, generiranih in *situ* iz fenil-litija i dimetilaluminijevog klorida, na *β*-aril-*β,β*-disupstituirane acikličke enone (slika 15). Reakcija je katalizirana bakrovim katalizatorom s *N*-heterocikličkim karbenom kao ligandom, koji je generiran iz srebrovog kompleksa (*pre*-**C5**) i bakrova (II) triflata. Produkti, aciklički *β,β*-diaril-ketoni s *β*-kvaternim centrom dobiveni su s dobrom do izvrsnom enantioselektivnošću. Iako su dobiveni u nešto nižem prinosu i u samo nekoliko primjera, ovo je jedini primjer stereoselektivne priprave ovakvih acikličkih derivata.



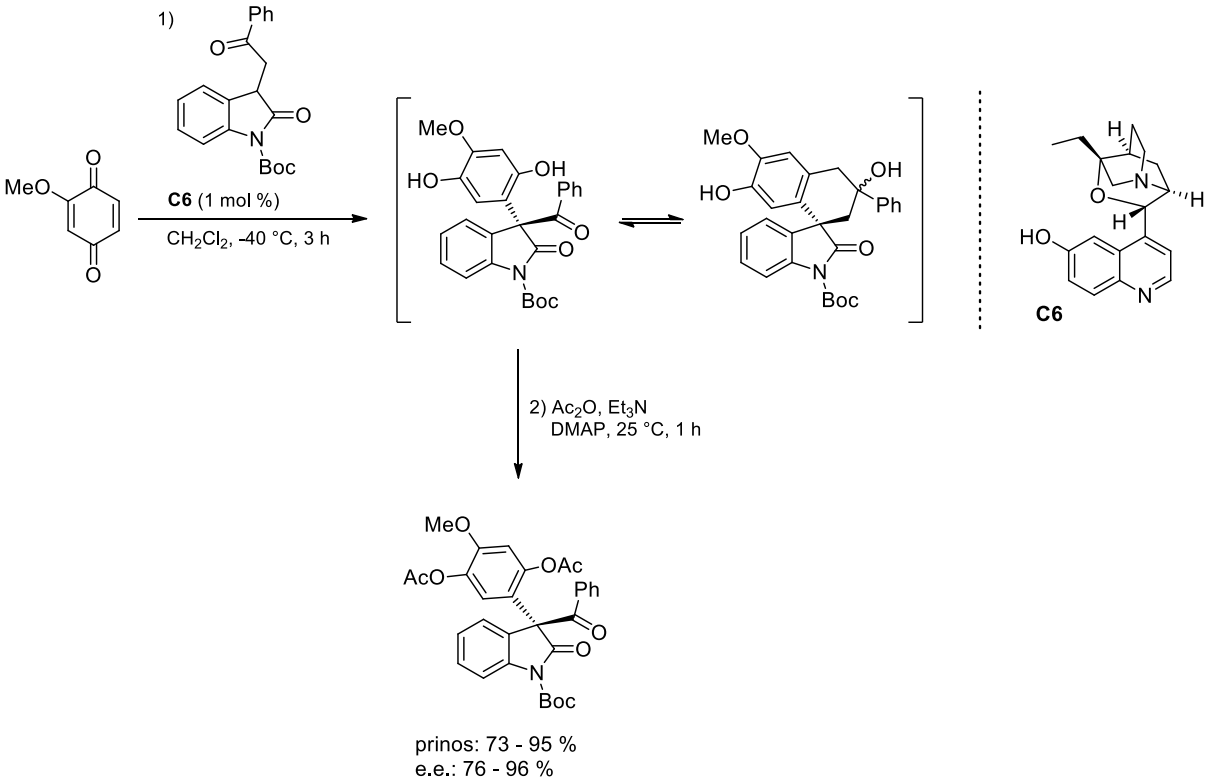
Slika 15. Shematski prikaz priprave *β,β*-diaril ketona konjugiranom adicijom arilaluminijevih spojeva na *β*-aril-*β,β*-disupstituirane acikličke enone u prisutnosti bakrovog katalizatora

2017. godine Stanley i suradnici[59] su razvili metodologiju priprave cikličkih derivata ovih spojeva uz katalizator generiran iz paladijevog trifluoracetata i (*S*)-4-*terc*-butil-2-(2piridil)oksazolina ((*S*)-**L5**) gdje je velik broj strukturno različitih arilbornih kiselina uspješno adiran na različite cikličke *β*-aril-*β,β*-disupstituirane acikličke enone dajući produkte u visokim prinosima s visokom enantioselektivnošću (slika 16).



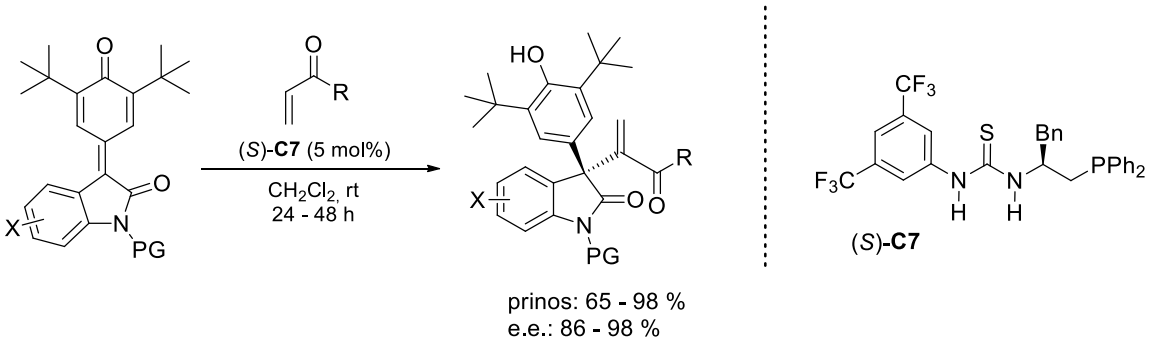
Slika 16. Shematski prikaz priprave *β,β*-diaril ketona adicijom arilborne kiseline na cikličke enone katalizirane kataliziranom paladijevim katalizatorom

Godinu dana kasnije, Li i Liu[65] izvijestili su o stereoselektivnoj direktnoj arilaciji derivata 3-keto-oksindola pomoću kinona pri čemu su dobili 3-alkil-3-ariloksindole, spojeve s *β*-kvaternim stereogenim centrom (slika 17). S obzirom da je ovo prvi primjer reakcije u kojoj ne dolazi do oksidacije hidrokinona do kinona nakon adicije, ova reakcija ima i metodološku vrijednost. Do oksidacije, naime, ne dolazi zahvaljujući prisutnosti karbonilne skupine ketona koja dovodi do formiranja poluacetala. Acetiliranjem spojeva omogućila se izolacija i karakterizacija produkata koji su dobiveni u visokom prinosu s visokom enantioselektivnošću.



Slika 17. Shematski prikaz reakcije sinteze *β,β*-diaril ketona katalizirane kiralnom Brønstedovom bazom

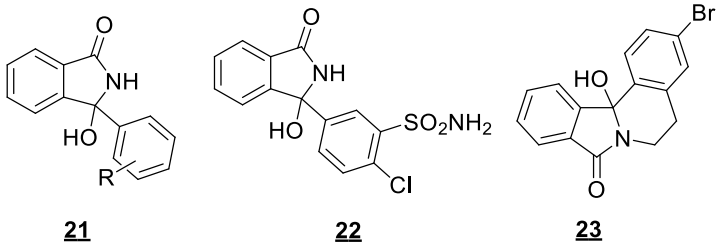
2017. godine Li, Tang i suradnici[67] uspješno su proširili enantioselektivnu vinilognu intermolekulsku Rauhut-Currierovu reakciju na dobivanje spojeva s kvaternim stereogenim centrom (slika 18). Ova transformacija temelji se na 1,6-konjugiranoj adiciji alkil-vinil-ketona na isatinske *p*-kinonmetide u prisutnosti kiralnog bifunkcionalnog fosfinskog katalizatora, pri čemu se dobivaju 3,3-disupstituirani oksindoli u izvrsnim enantioselektivnostima i visokim prinosima, koji su uspješno prevedeni u druge derivate s istim strukturnim motivom.



Slika 18. Shematski prikaz reakcije sinteze *β,β*-diaril ketona katalizirane kiralnom tioureom

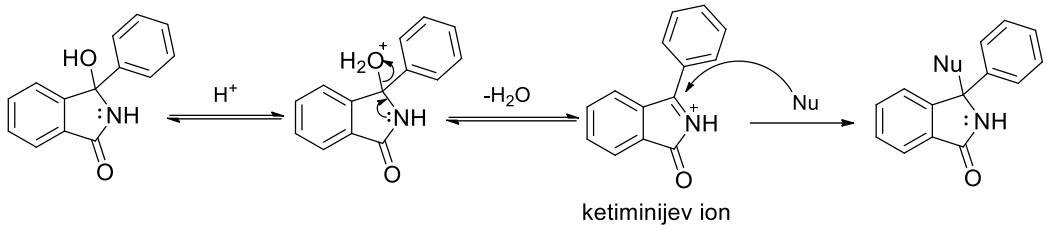
2.1.6. *β,β*-diaril-ketoni s *β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrom – derivati izoindolinona

Derivati izoindolinona, 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-oni, osim što su strukturne podjedinice prirodnih spojeva, poput kilenina, te biološki aktivnih molekula, poput kortalidona, važni su reagensi u organskoj sintezi (slika 19).[26,28]



Slika 19. Općenita strukturna formula 3-aril-3-hidroksiizoindolinona (**21**), kilenina (**22**), i klortalidona (**23**)

Za ove spojeve karakteristične su supstitucijske reakcije katalizirane Lewisovom ili Brønstedovom kiselinom, koje se odvijaju S_N1 mehanizmom (slika 20). Najprije dolazi do protoniranja hidroksilne skupine pomoću kiseline (u slučaju Brønstedovih kiselina) te zatim, u koraku koji određuje brzinu reakcije, eliminacije vode koja je potpomognuta delokalizacijom slobodnih elektrona s dušikovog atoma amidne skupine. Na taj način generira se planarni elektrofil, reaktivni ketiminijev ion, koji je podložan nukleofilnoj adiciji.

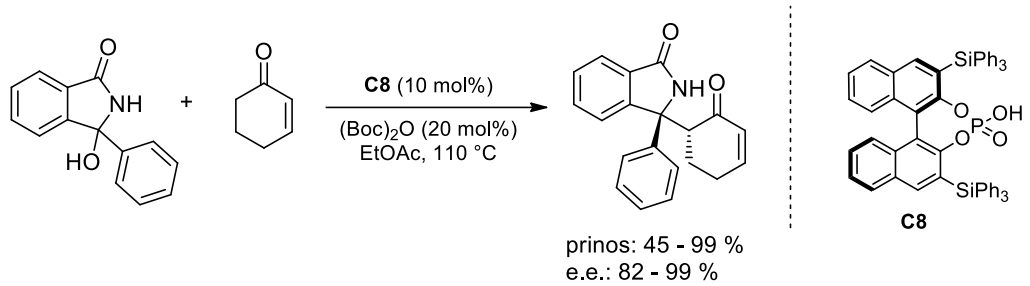


Slika 20. Shematski prikaz mehanizma nukleofilne supstitucije (S_N1) – priprava derivata 3-arilizoindolinona

U posljednjem desetljeću razvijene su brojne metodologije za uspješnu pripremu racemičnih i enantiomerno obogaćenih derivata izoindolin-1-ona s tetrasupstituiranim stereogenim centrom. Iako je nekoliko je istraživačkih skupina izvijestilo o stereoselektivnoj adiciji različitih nukleofila na izoindolinonske ketimine, poput (hetero)aromatskih (indola preko položaja C3,[29,30] fenola,[31,32] arilboroksina[33]) te heteroatomnih (tiola,[34,35] fosfata,[36] indola[37] preko dušikovog atoma), postoji samo nekoliko primjera stereoselektivnih adicijskih alkilacijskih reakcija koje rezultiraju pripravom enantiomerno obogaćenih izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona.

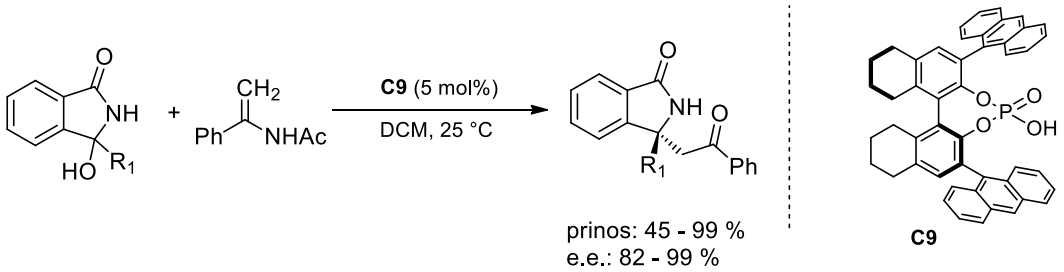
Do sada razvijene metodologije priprave *β,β*-diaril-ketona s izoindolinonskim *β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrom temelje se uglavnom na stereoselektivnoj Mannichovoj reakciji izoindolinonskih ketimina s različitim ugljikovim nukleofilima.

Reddy i suradnici[38] razvili su enantioselektivnu organokatalitičku Mannichovu reakciju između 3-hidroksiizoindolinona i cikloheksenona, ali reakcija ide samo ukoliko se koriste ciklički enoni, dok s alifatskim enonima, poput metil-vinil-ketona, ne nastaje željeni produkt (Slika 21). Tijekom reakcije dolazi do adicije cikličkog enona na ciklički *N*-acil ketimin generiran *in situ* iz 3-aril-3-hidroksiizoindolinona, pri čemu su produkti visokim razinama enantioselektivnosti i dijastereoeselektivnosti.



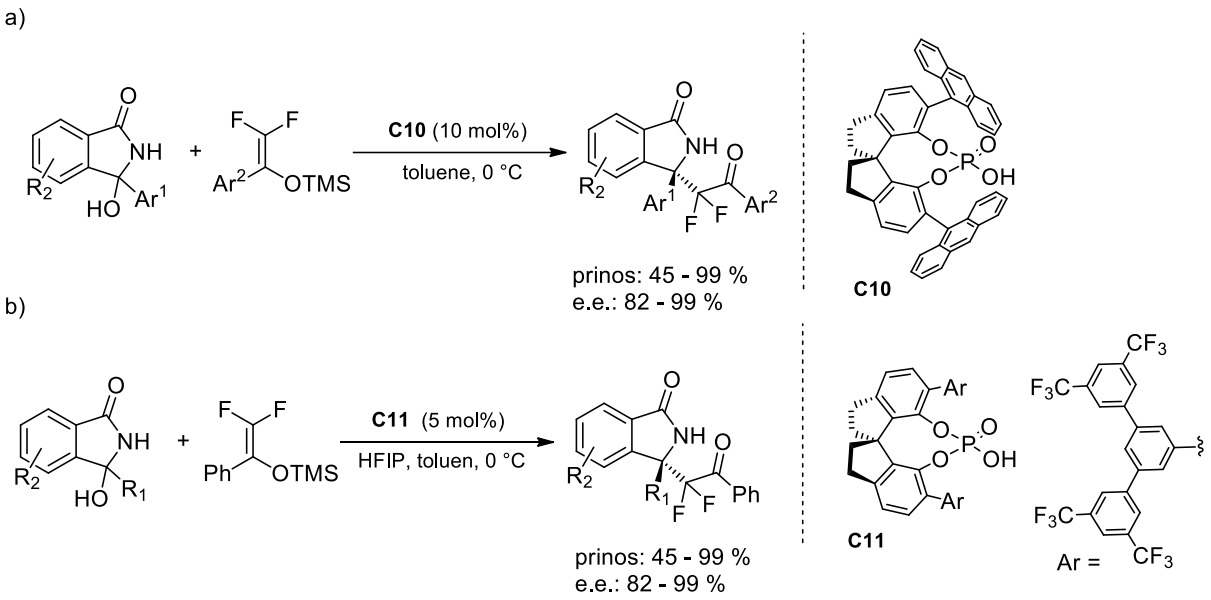
Slika 21. Shematski prikaz priprave *β,β*-diaril-ketona izoindolinonskog strukturnog motiva reakcijom Mannichovog tipa

Li i Ma[39] 2019. godine istražili su reakciju adicije enamida na ciklički, *in situ* generiran ketimin, pri čemu su dobili tetrasupstituirane *β,β*-diaril-ketone s izoindolinonskim strukturnim motivom u visokim prinosima i enantiomernim omjerima (Slika 22). Dokazali su da se reakcija odvija *aza-en*-tipom mehanizma, gdje su i ciklički ketimin i enamid simultano aktivirani kiralnom fosfornom kiselinom vodikovim vezama.



Slika 22. Shematski prikaz priprave *β,β*-diaril-ketona izoindolinonskog motiva adicijom enamida na ketimin

Lin[42] te Zhang i Ma[41] su 2020. godine izvijestili o Mukaiyama-Mannichovoj reakciji difluorenoksisilana s *in situ* generiranim izoindolinonskim ketiminima kataliziranoj kiralnom Brønstedovom kiselinom. Na taj se način velik broj 3-aril-3-hidroksiizoindolinona može prvesti u *β,β*-diaril-ketone sa visokim prinosom i enantioselektivnosti (Slika 23).



Slika 23. Shematski prikaz priprave tetrasupstituiranih difluormetiliranih *β,β*-diaril-ketona

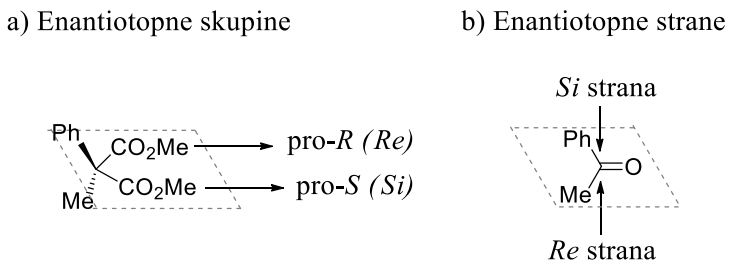
Međutim, ograničenja u generiranju vicinalnih *α,β*-stereogenih centara i kontroli njihove dijastereo- odnosno enantioselektivnosti ističu se kao glavni nedostaci svih navedenih metodologija, stoga i dalje postoji potreba za razvojem metodologija stereoselektivne priprave ovih spojeva kojima bi se doprinijelo svestranosti priprave ovih vrijednih strukturnih.

2.2. Stereoselektivna sinteza

Svijest o različitim biološkim svojstvima enantiomera i dijastereomera te o njihovim učincima na živi organizam, kako pozitivnim, tako i negativnim, potakla je razvoj različitih strategija kojima se može pristupiti željenom optički aktivnom spoju. Razvijene strategije obuhvaćaju dobivanje odgovarajućih enantiomera iz racemičnih spojeva (rezolucijske metode), iz optički čistih prirodnih spojeva kao polaznih materijala u sintezi (sinteza iz kiralnog spremnika; eng. *chiral pool*), ili kiralnih te prokiralnih spojeva u stereoselektivnoj sintezi.[7]

Potrebe farmaceutske industrije za prikladnim i učinkovitim stereoselektivnim metodama priprave ciljanih molekula dovele su upravo do razvoja stereoselektivne sinteze unutar područja organske kemije. Ova grana bavi se konstrukcijom strukturno složenih organskih molekula iz lako dostupnih početnih materijala nizom racionalno dizajniranih stereoselektivnih sintetskih transformacija. Cilj ovih transformacija je uvođenje jednog ili više novih elemenata kiralnosti u akiralnu molekulu supstrata, kako bi se dobili stereoizomerni produkti u nejednakim količinama. To je moguće ostvariti pod kontrolom supstrata (pomoću kiralnog pomoćnog sredstva), kiralnog reagensa te upotrebom kiralnog katalizatora.[7]

Stereoselektivna sinteza može započeti iz kiralnog supstrata ili prokiralnog supstrata, akiralnog spoja koji se u jednom reakcijskom koraku može prevesti u kiralni spoj. Prokiralni supstrati mogu imati enantiotopne skupine i enantiotopne strane. Spojevi s enantiotopnim skupinama sadrže dva identična supstituenta vezana na sp^3-hibridizirani ugljikov atom (slika 24a). Prokiralni spojevi s enantiotopnim stranama imaju planarni sp^2-hibridizirani ugljikov atom te se, ovisno o prioritetu supstituenata vezanih na promatrani ugljikov atom, nukleofilna adicija može odvijati s *Re* strane ili *Si* strane (slika 24b).[69]



Slika 24. Shematski prikaz prokiralnih supstrata s: a) enantiotopnim skupinama, pro-*R* i pro-*S* ovisno o prioritetu supstitutuenata; b) enantiotopnim stranama

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća razvijene su brojne stereoselektivne metode koje su omogućile pristup složenim kiralnim organskim strukturama i u laboratoriju. Mnoge uključuju upotrebu kiralnih pomoćnih sredstva, optički čistih spojeva, koji se ugrađuju u molekulu u jednom od koraka sinteze. Međutim, za razliku od prirodnih početnih materijala koji se koriste u sintezi iz kiralnog spremnika, kiralna pomoćna sredstva nisu dio strukture konačnog produkta. Iako su jeftina, te se jednostavno uvode i uklanjaju u blagim reakcijskim uvjetima, dobivanje enantiomerno čistih spojeva ovom metodom zahtijeva dva dodatna koraka u sintezi. Također, nisu pogodna za provođenje reakcija na velikim skalama,[7,70] a s obzirom na to da se dodaju u stehiometrijskim količinama, poželjno ih je jednostavno reciklirati.[71]

S druge strane, stvaranje novog stereogenog centra može biti kontrolirano i kiralnošću optički aktivnog reagensa (katralizatora) koji se dodaje u katalitičkim količinama. Kemijski proces koji se temelji na upotrebi kiralnih molekula koje ubrzavaju reakciju naziva se stereoselektivnom sintezom kontroliranom kiralnim katalizatorom odnosno stereoselektivnom katalizom, i omogućuje pristup spojevima visoke optičke čistoće iz prokiralnih spojeva.[25,11]

2.2.1. Stereoselektivna kataliza

Katalitičke metode imaju važnu ulogu u sintezi jer omogućuju brzu i selektivnu pripravu kompleksnih molekula, i temelje se na katalizi kompleksima prijelaznih metala, biokatalizi te organokatalizi.[72]

U posljednjih nekoliko desetljeća prevladavaju katalitički procesi temeljeni na katalizi kompleksima prijelaznih metala. Metali i njihove soli mogu aktivirati različite kemijske veze i funkcijske skupine u organskoj molekuli, čak i one uvriježeno neaktivne skupine. Ovi se katalizatori, zbog svoje visoke katalitičke učinkovitosti, koriste u vrlo malim količinama (često <1 mol%).[73] Na stereokemijski ishod reakcije utječu centralni metalni ion i kiralni ligandi, od kojih potječe kiralnost, te aditivi, otapalo, temperatura i protuion (ako se katalizator generira *in situ* iz soli metala i liganda).[74]

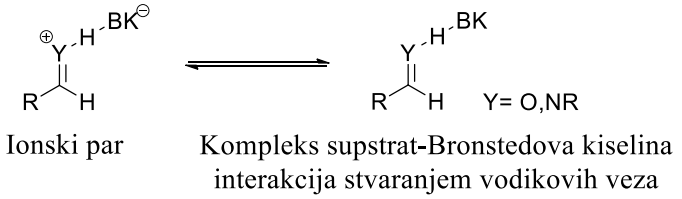
U katalizi različitih kemo-, regio- i stereoselektivnih organskih transformacija uspješno se se primjenjuju i mnogi enzimi.[11] Iako su enzimi iznimno učinkoviti, ekološki prihvatljivi i djeluju pri blagim uvjetima, najveću katalitičku aktivnost pokazuju u vodenom mediju, gdje su organske molekule slabo topljive ili netopljive. Njihova primjena je uglavnom ograničena na

uzak raspon supstrata, a najčešće djeluju i u uskom rasponu reakcijskih uvjeta, poput temperature, pH-vrijednosti i ionske jakosti.[9]

Međutim, pokazalo se da i male organske molekule jednostavne strukture mogu ubrzavati sintetski korisne reakcije s visokim razinama stereoselektivnosti koje su tipično povezane s makromolekularnim enzimskim katalizatorima.[11] Njihovu jednostavnu i jeftinu pripravu uvelike olakšava dostupnost različitih enantiomerno čistih kiralnih građevnih jedinica iz kiralnog spremnika ili nekih drugih izvora, a brojni kiralni organokatalizatori upravo potječu iz prirodnih izvora, poput aminokiselina i alkaloida. Ovi katalitički sustavi odlikuju se izvrsnom stabilnošću i konformacijskom rigidnošću, kao i tolerancijom prema različitim funkcijskim skupinama. Mogu se imobilizirati na različite čvrste nosače i potencijalno primijeniti u više katalitičkih ciklusa. Iz tih razloga, primjenjuju se u katalizi brojnih sintetski korisnih stereoselektivnih reakcija od akademske, ali i industrijske važnosti.[10,75,76]

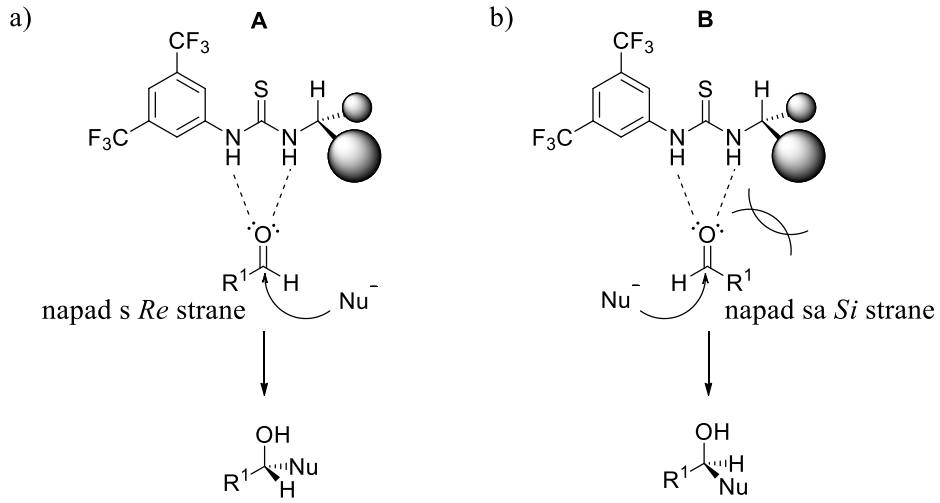
Organokatalizatori se u osnovi dijele na Lewisove/Brønstedove kiseline i baze.[77] Njihova donorska/akceptorska svojstva omogućuju kovalentno vezanje katalizatora na supstrat (iminska kataliza) i/ili ostvarivanje nekovalentnih interakcija između supstrata i katalizatora. [72,77–79]

Nekovalentne interakcije sveprisutne su u kemijskom i biološkom sustavu i puno su slabije od kovalentnih veza, kratkog su dometa i manje su usmjerene. Međutim, ipak omogućuju aktivaciju supstrata katalizatorom i uspješno provođenje brojnih katalitičkih reakcija. Način aktivacije supstrata nekovalentnim interakcijama ovisi o strukturnim karakteristikama katalizatora i supstrata, ali i reakcijskim uvjetima. Nekovalentne interakcije koje se najčešće javljaju u organokatalizi su elektrostatske interakcije i vodikove veze. U prvom slučaju dolazi do aktivacije supstrata nastajanjem ionskog para katalizator-supstrat, dok u drugom slučaju nastaje odgovarajući kompleks (slika 25).[80–82]



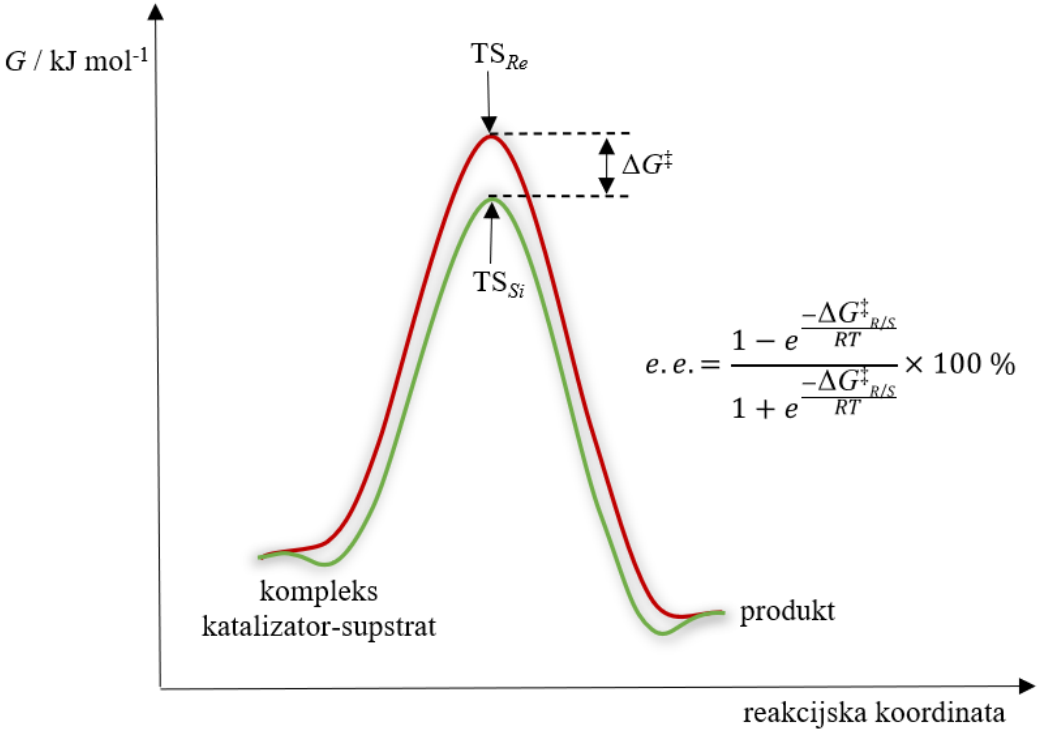
Slika 25. Shematski prikaz aktivacije supstrata Brønstedovim kiselinama

Monofunkcionalni katalizatori u pravilu aktiviraju jednu komponentu reakcije. Raspored skupina različitih veličina vezanih na element kiralnosti unutar strukture katalizatora može utjecati na prilaz druge komponente reakcije, kao i orijentaciju samog aktiviranog supstrata. Stoga, kiralni katalizator može pokazati sklonost formiranju interakcijskog kompleksa s jednom od mogućih orijentacija prokiralnog supstrata, čineći jednu od prokiralnih strana podložnijom nukleofilnom napadu (slika 26). Takvo "kiralno prepoznavanje" u početnom kompleksu može se smatrati početkom selektivne indukcije, koje se modulira u stereokontroliranom prijelaznom stanju, u kojem se odvija stvarna kiralna indukcija.[83,84]



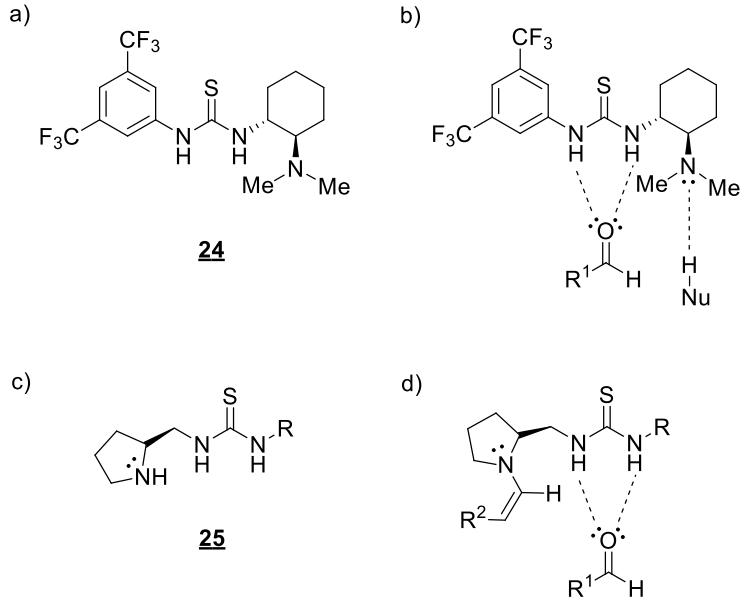
Slika 26. Stereoselektivna nukleofilna adicija uz kiralni urein katalizator; zbog steričkih smetnji uslijed interakcije veće skupine elektrofila (u slučaju aldehida R^1> H) sa skupinama na kiralnom centru katalizatora u orijentaciji **B**, orijentacija **A** će biti nešto niže energije; prilaz nukleofila (Nu) odvija se sa sterički manje ometane strane

Prilikom adicije nukleofila u prisutnosti kiralnog katalizatora (ili drugog izvora kiralnosti), vrlo je vjerojatno da preferencije za adiciju na *Si* i *Re* prokiralnu stranu elektrofila nisu jednake. S obzirom na to da je stereokemijski odnos između dvije prijelazne strukture koje mogu nastati dijastereomerni, energijske barijere koje vode do enantiomernih produkata neće biti iste u energiji, a razlike između Gibssovih slobodnih energija pro-*R* i pro-*S* prijelaznih stanja ($\Delta G^{\ddagger}_{R/S}$), određivat će enantioselektivnost (slika 27).[81]



Slika 27. Grafički prikaz slobodne Gibssove energije pro-*R* i pro-*S* prijelaznih stanja u stereoselektivnim (kiralnim) uvjetima i Boltzmanove raspodjele za izračunavanje enantiomernog viška (%*e.e.*); $\Delta G^{\ddagger}_{R/S}$ označava razliku između Gibssovih slobodnih energija pro-*R* i pro-*S* prijelaznih stanja

Bifunkcionalni katalizatori simultano aktiviraju elektrofilnu i nukleofilnu komponentu reakcije te orijentiraju reaktante u optimalan položaj za reakciju. Time dolazi do dodatne stabilizacije prijelaznog stanja i omogućuje se dodatna kontrola brzine i stereoselektivnosti različitih tipova reakcija. U slučaju Takemotovog katalizatora,[85] elektrofilna i nukleofilna komponenta reakcije aktivira se nekovalentnim interakcijama odnosno vodikovim vezama (slika 28a). Međutim, postoje katalizatori koji sadrže strukturnu podjedinicu kojom se supstrat može aktivirati kolaventno, stoga može doći do kombinirane bifunkcionalne aktivacije supstrata kovalentnim i nekovalentnim interakcijama (slika 28b).[83–86]



Slika 28. a) Takemotov katalizator (**24**), b) shematski prikaz bifunkcionalne aktivacije supstrata Takemotovim katalizatorom (**24**), c) pirolidinski derivat tiouree (**25**), d) shematski prikaz bifunkcionalne aktivacije supstrata pirolidinskim derivatom tiouree (sekundarni amin pirolidiniskog prstena, umjesto slabim vodikovim vezama, aktivira supstrat, karbonilni spoj, vežući ga kovalentno pri čemu nastaje nukleofilna vrsta, enamin) [85,86]

Međutim, treba imati na umu da multifunkcionalni organokatalizatori sadrže više funkcijskih skupina koje mogu jedne s drugima uspostaviti interakcije, poput vodikove veze, što može dovesti do samoasocijacije. Samoasocijacija se događa iznad određene koncentracije karakteristične za pojedini katalizator, pri čemu se smanjuje koncentracija monomernog katalizatora. Pošto se katalitička svojstva dimera (ili viših asocijacijskih oblika) razlikuju od svojstava monomerne vrste, doći će do smanjenja selektivnosti. Stoga, pri optimizaciji reakcijskih uvjeta treba uzeti u obzir mogućnost samoasocijacije, posebno obraćajući pozornost na temperaturu i polarnost otapala koji mogu znatno utjecati na ravnotežu asocijacije-disocijacije.[85]

Enantioselektivnosti opažene u katalizi kiralnim organokatalizatorima objašnjavale su se steričkom destabilizacijom svih osim jednog dominantnog reakcijskog puta, gdje je najstabilnije prijelazno stanje ono u kojemu je najpovoljnija orijentacija skupina unutar prijelazne strukture i u kojoj su minimizirane steričke smetnje između skupina katalizatora i prijelazne strukture.[80] Međutim, istraživanja su pokazala da stabilizacijski efekti, koji su

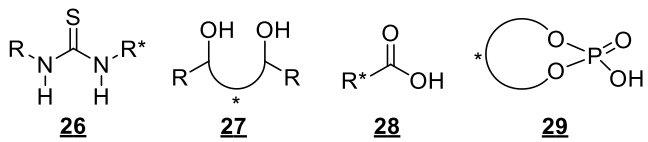
opaženi u enzimskoj katalizi kao posljedica brojnih nekovalentnih interakcija u prijelaznom stanju, imaju važnu ulogu i u katalizi s malim molekulama.

Prisutnost odgovarajućih funkcijskih skupina u strukturi katalizatora može dovesti do dodatnih interakcija sa supstratima, poput π-π interakcija ili van der Waalsovih interakcija, koje direktno utječu na stereokemijski ishod reakcija u stereoselektivnoj katalizi. Osim navedenih interakcija, postoje i elektrostatske interakcije koje se rjeđe javljaju, ali također utječu na stereokemijski ishod reakcije. U stereoselektivnoj organokatalizi to su anion-π i kation-π interakcije, do kojih dolazi ukoliko u reakciji nastaje anionski ili kationski intermedijer iz supstrata.[80,81] Iako u katalizi prevladavaju elektrostatske interakcije i vodikove veze, svaka od navedenih interakcija može dominirati određenim katalitičkim procesom. Također, navedene interakcije ne isključuju jedna drugu, stoga uspješno katalizirana reakcija može biti rezultat sinergije brojnih interakcija, kao što je to slučaj kod enzimski kataliziranih reakcija.

Prema tome, kontrolirano i selektivno vezanje supstrata/prijelazne strukture na katalizator osigurano je skupom pravilno raspoređenih različitih funkcionalnosti unutar katalizatora koje steričkim zahtjevima i dodatnim nekovalentnim interakcijama stabiliziraju prijelazno stanje odgovarajućeg katalitičkog adukta i omogućuju provođenje visoko stereoselektivnih transformacija.[80]

2.2.2. Kataliza kiralnim Brønstedovim kiselinama

Organokatalizatori koji su se pokazali kao vrlo učinkoviti i svestrani katalizatori u širokom rasponu sintetskih transformacija su kiralne Brønstedove kiseline. Najčešće korištene Brønstedove kiseline u stereoselektivnoj katalizi su (tio)uree (**26**), dioli (**27**), prirodne kiralne karboksilne kiseline (**28**) (derivati aminokiselina, vinske kiseline, jabučne kiseline, kojične kiseline itd.) te fosforne kiseline (**29**) (slika 29). S obzirom da su karboksilne kiseline nukleofilne i mogu reagirati sa supstratima, sve češće se koriste kiralne fosforne kiseline.[87]

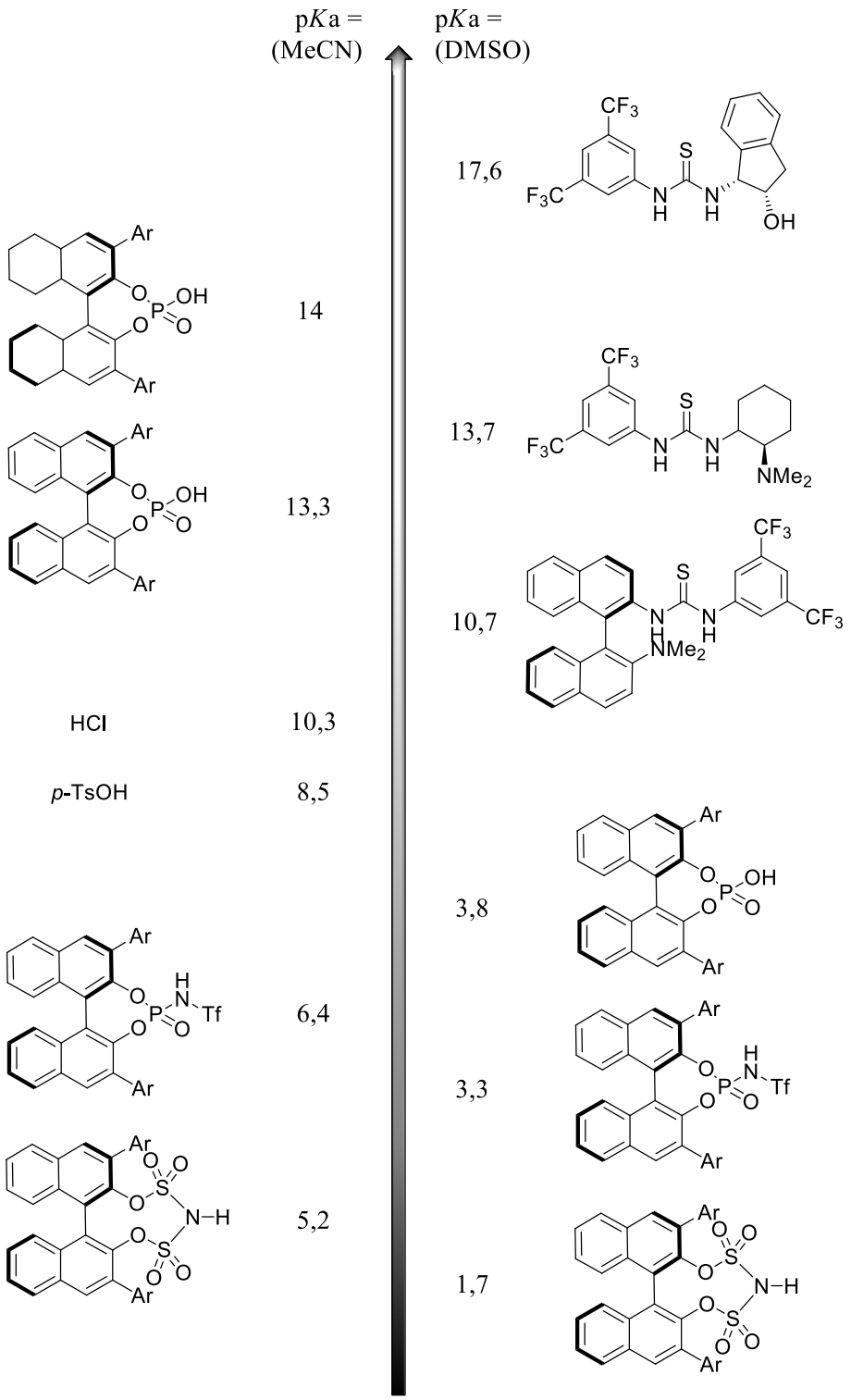


Slika 29. Općenita strukturna formula slabih kiselih katalizatora: tiourea (**26**); diola (**27**); kiralne karboksilne kiseline (**28**); kiralne fosforne kiseline (**29**)

Kataliza kiralnim Brønstedovim kiselinama temelji se na nekovalentnim interakcijama između supstrata i organokatalizatora. Monofunkcionalne Brønstedove kiseline aktiviraju elektrofilnu komponentu reakcije, dok kod bifunkcionalnih dolazi do simultane aktivacije obje komponente reakcije. Sam način aktivacije supstrata određen je ponajviše pK_a vrijednošću katalizatora, kojom je definirana njegova sposobnost da donira vodikove veze ili tvori ionski par sa supstratom. Slabe kiseline poput (tio)urea (**26**) i diola (**27**) aktiviraju supstrat stvaranjem vodikovih veza.[88] Ukoliko se kao katalizatori upotrebljavaju jače Brønstedove kiseline, poput kiralnih karboksilnih (**28**) i fosfornih kiselina (**29**), dolazi do djelomičnog ili potpunog prijenosa protona na elektrofilnu komponentu reakcije, pri čemu nastaje ionski par (poglavlje 2.2.1, slika 25).[89] Međutim, način aktivacije ovisi i o tipu reakcije, supstratima, prisutnim aditivima te strukturi samog katalizatora koja uvelike određuje koje će dodatne interakcije moći biti uspostavljene sa supstratima.

Katalitička aktivnost kao sposobnost katalizatora da ubrzava određenu reakciju je, uz selektivnost, iznimno važna za uspješno provođenje stereoselektivnih reakcija. Pokazalo se da veća kiselost katalizatora (u seriji strukturno sličnih) rezultira većom katalitičkom aktivnošću. Prema tome, reaktivnost katalizatora se direktno može korelirati s njegovom pK_a vrijednošću, ali samo ukoliko ne dolazi do inhibicije katalizatora tijekom reakcije.[82] Međutim, u obzir treba uzeti i različite sekundarne interakcije, koje se uglavnom odnose na steričke efekte i geometriju vezanja.

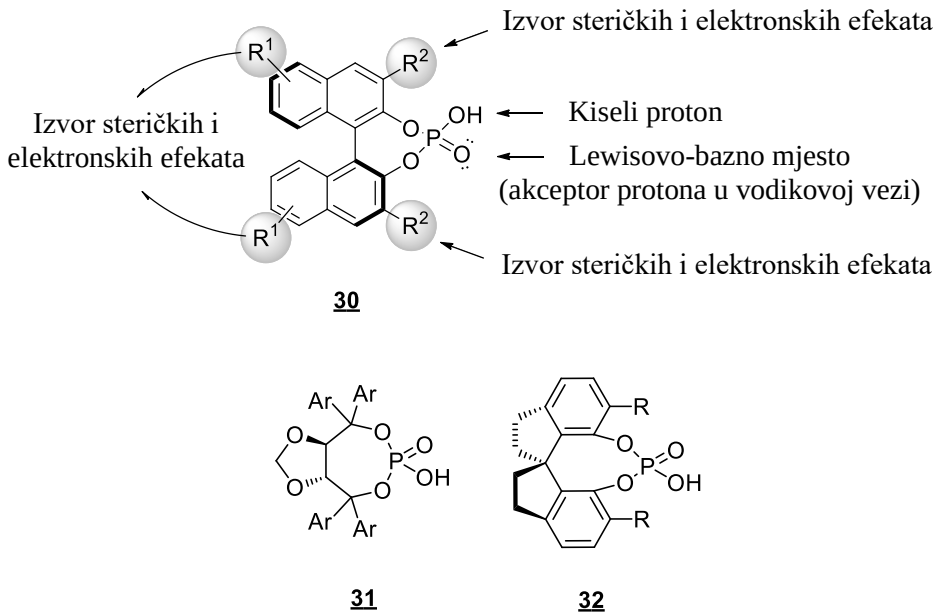
Na slici 30 prikazana je ljestvica kiselosti za izabrane kiralne Brønstedove kiseline koje se često primjenjuju u katalizi različitih transformacija, fosforne kiseline i njene derivate, fosforamide, disulfonil-imide te tiouree. pK_a vrijednosti određene su u acetonitrilu (MeCN)[90,91] i dimetil-sulfoksidu (DMSO)[92,93] pomoću UV/VIS spektrofotometrijske metode. Također, za usporedbu, prikazane su i pK_a vrijednosti uobičajenih laboratorijskih kiselina, klorovodične kiseline te *p*-toluensulfonske kiseline, koje su mjerene istom tehnikom. U acetonitrilu je pronađeno da fosforne kiseline imaju vrijednosti pK_a između 12 i 14, *N*-sulfonil-fosforamidi između 6 i 7 te sulfonil-imidi oko 5. Stoga, kada fosforne kiseline nisu dovoljno kisele za aktivaciju određenih supstrata, mogu se koristiti fosforamidi koji se pripremaju u jednom koraku iz matične fosforne kiseline, ali i strukturno srodne jače Brønstedove kiseline, disulfonil-imidi. p*K*a vrijednosti ovih katalizatora u DMSO-u kreću se između 1,5 i 4. Znatno slabije kiseline su derivati tiourea, čiji se raspon p*K*a vrijednosti kreće od 8,5 do 20, te se ove kiseline ponašaju kao donori vodikovih veza, a ne kao tipične Brønstedove kiseline.



Slika 30. pK_a vrijednosti izabranih Brønstedovih kiselina određene u acetonitrilu (MeCN)[90,91] i dimetil-sulfoksidu (DMSO)[92,93]

2.2.3. Kataliza kiralnim fosfornim kiselinama

Kiralne fosforne kiseline (eng. *Chiral Phosforic Acids*, CPA) esteri su fosforne kiseline koji imaju kiralnu strukturnu okosnicu. Najčešće korištene fosforne kiseline su derivati BINOL-a (**30**), kojima je svojstvena aksijalna kiralnost, te TADDOL-a, (**31**) i SPINOL-a (**32**), koji sadrže kiralno središte (slika 31).



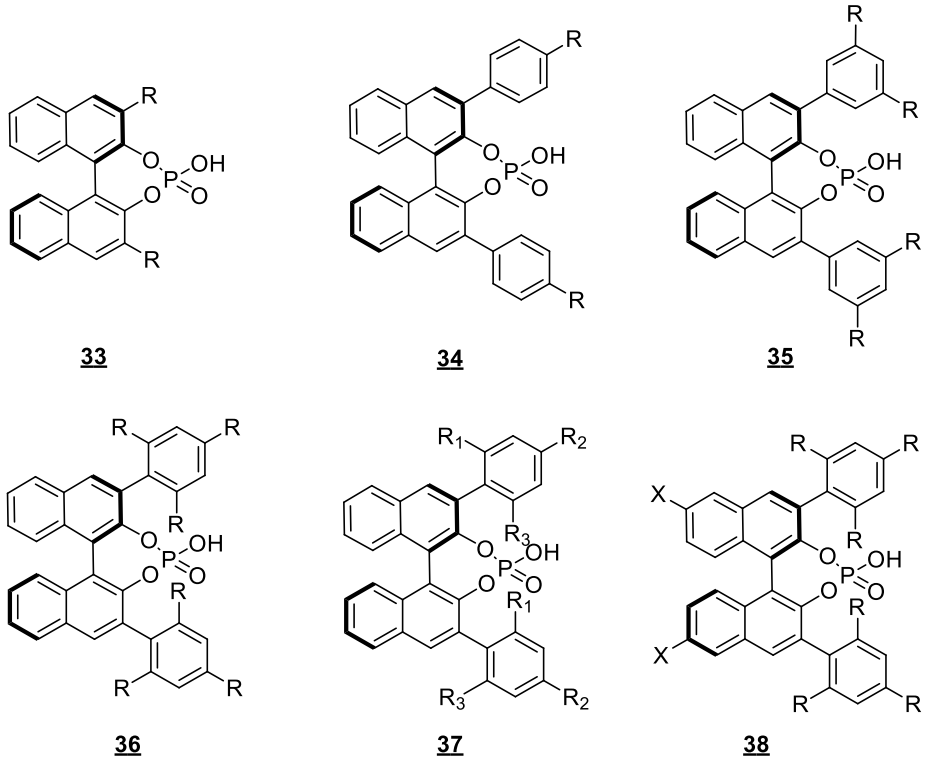
Slika 31. Shematski prikaz strukturne formule i strukturnih značajki kiralne fosforne kiseline binaftolne strukture (BINOL) (**30**), te strukturnih formula TADDOL-a (**31**), SPINOL-a (**32**);

Kiralne fosforne kiseline su nenukleofilne i u acetonitrilu imaju vrijednosti pK_a između 12 i 14 (slika 30). Interakcija sa supstratima ostvaruje se preko fosforne skupine, koja se može ponašati kao akceptor (Lewisova baza) odnosno donor vodikove veze (Brønstedova kiselina) (slika 31). U interakciji sa supstratom mogu stvarati ionske parove ili vodikove veze. Vrste koje mogu nastati su u ravnoteži, stoga nije lako razlikovati katalizu Brønstedovom kiselinom ili vodikovom vezom (poglavlje 2.2.1, slika 25).[82]

U posljednjem desetljeću svojom katalitičkom učinkovitošću posebno su se istakle fosforne kiseline s binaftilnom strukturnom okosnicom (slika 31, **30**). Zahvaljujući različitim načinima aktivacije supstrata, ovi svestrani katalizatori pokazali su katalitičku učinkovitost u mnoštvu stereoselektivnih transformacija u operativno jednostavnim i blagim reakcijskim uvjetima dajući produkte u visokim prinosima s visokom stereoselektivnošću. Osim u Mannichovoj

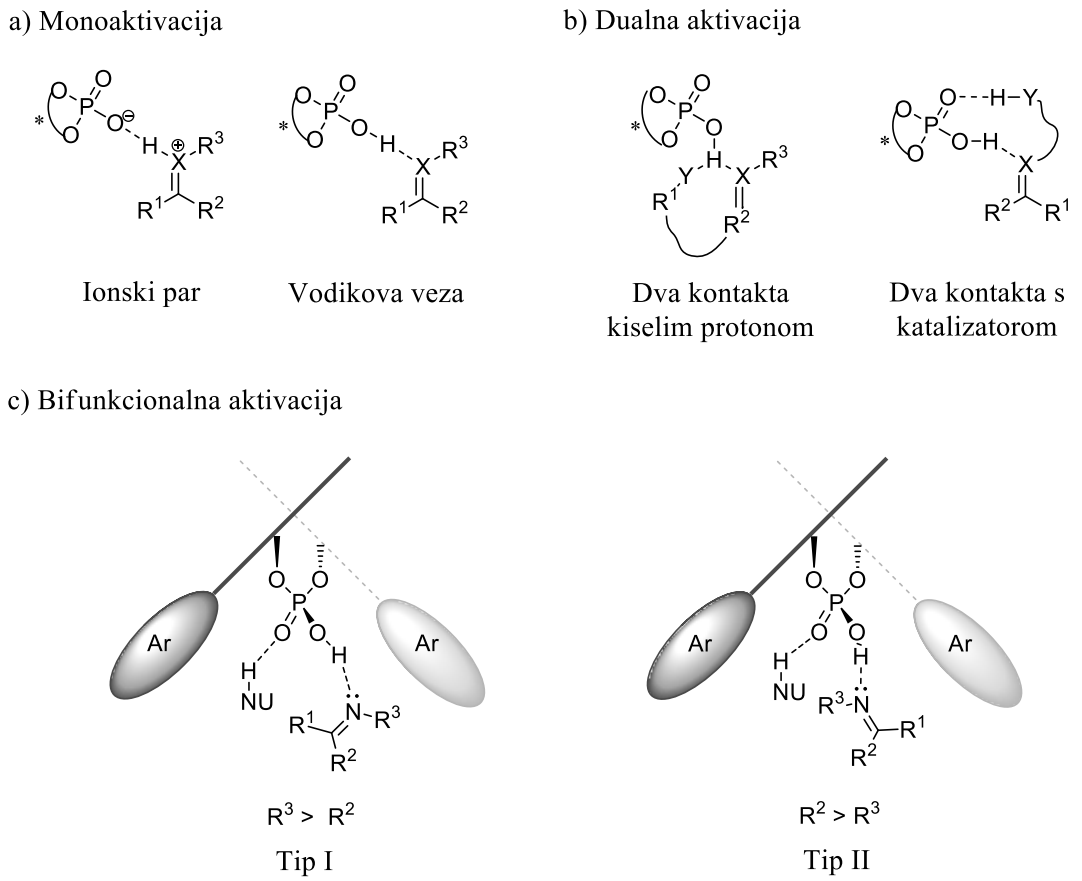
reakciji, koja je ujedno i prva katalizirana reakcija ovom vrstom katalizatora, uspješno su primjenjene u reakcijama poput kiralnog hidrogeniranja, Diels-Alderove reakcije, Friedel-Craftsove reakcije, aldolne reakcije, različitih pregradnja i višekomponentnih reakcija.[94]

Uvođenjem različitih supstituenata na 3,3'-položaje binaftilne okosnice izravno se može utjecati na selektivnost reakcije. Izbor katalizatora, odnosno supstituenata na položajima 3,3', ovisit će ponajviše o tipu reakcije te o supstratima. Kako bi se postigla veća selektivnost, na te položaje se uvode voluminozne, sterički zahtjevne skupine, najčešće supstituirani aromati (slika 32). Međutim, ukoliko u reakciji sudjeluju supstrati s voluminoznim supstituentima, može doći do steričkih smetnji prilikom interakcije supstrata i katalizatora, što može dovesti do smanjenja brzine reakcije i selektivnosti.[95]



Slika 32. Strukturne formule kiralnih binaftolnih fosfornih kiselina (**33** – **38**)

Utvrđivanje točnog mehanizma reakcija kataliziranih kiralnim fosfornim kiselinama nije jednostavno zbog potencijalno velikog broja interakcija između katalizatora i supstrata tijekom ključnog stereoselektivnog koraka. Međutim, generalno postoje tri načina aktivacije kiralnim fosfornim kiselinama: monoaktivacija, dualna aktivacija te bifunkcionalna aktivacija (slika 33).[96]



Slika 33. Shematski prikaz načina aktivacije supstrata kiralnom fosfornom kiselinom: a) monoaktivacija ; b) dualna aktivacija; c) bifunkcionalna aktivacija.

Monoaktivacija se odnosi na aktivaciju jednog od supstrata, najčešće elektrofila, ostvarivanjem jedne interakcije između katalizatora i supstrata (slika 33a). Rana istraživanja vezana uz ovo područje sugerirala su da tijekom katalize dolazi do nastajanja ionskog para supstrata (najčešće imina) s katalizatorom. Međutim, mehanistička istraživanja Ruepinga i Gschwinda temeljena na detaljnim NMR eksperimentima pokazala su da udio vodikove veze u interakcijskom kompleksu ovisi ponajviše o strukturi imina odnosno prirodi supstituenata R^1 i R^2, ali i o kiselosti katalizatora te otapalu. Imini bogatiji elektronima preferencijalno tvore ionske parove s katalizatorom, dok elektron-deficijentni imini stupaju u interakciju s katalizatorom preko vodikovih veza. Međutim, tijekom reakcije mogu se javljati obje vrste interakcija.

Dualna se aktivacija, koja je najmanje zastupljena u katalizi BINOL-nim derivatima Brønstedovih kiselina, odnosi na aktivaciju jedne, općenito elektrofilne komponente reakcije

ostvarivanjem dviju specifičnih interakcija s katalizatorom. Najčešći načini dualne aktivacije koji se susreću u literaturi prikazani su na slici 33b. Prvi uključuje dva kontakta supstrata s kiselim protonom katalizatora. Do ovakvog načina aktivacije dolazi kada se unutar supstrata u neposrednoj blizini skupine koja se aktivira i podliježe reakciji nalazi skupina koja se ponaša kao Lewisova baza. Drugi, manje zastupljeni način dualne aktivacije uključuje dva kontakta supstrata s fosfornom skupinom katalizatora. Do ovakvog načina aktivacije dolazi kada supstrat sadrži kiseli proton u blizini reakcijskog središta.

U najvećem broju reakcija kataliziranih BINOL-im derivatima Brønstedovih kiselina dolazi do simultane aktivacije elektrofila i nukleofila katalizatorom odnosno bifunkcionalne aktivacije supstrata. Iako mehanizam reakcija ovisi o strukturnim karakteristikama reaktanata te katalizatora, Goodman je predložio dva modela bifunkcionalne aktivacije supstrata ovim katalizatorima (slika 33c). Predloženi modeli na pojednostavljen način prikazuju stereokemijsku indukciju u prijelaznim stanjima i omogućuju predviđanje i objašnjavanje stereokemijskog ishoda brojnih transformacija.[97]

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

U sintezama su korišteni komercijalno dostupni reagensi i otapala (analitičke ili HPLC čistoće), koja su po potrebi pročišćivana i sušena uobičajenim postupcima.[98.] Katalizator, kiralna fosforna kiselina s binaftilnom strukturnom okosnicom (**BA5)** pripravljena je prema literatuno poznatim postupcima u 5 koraka,[99–101] dok su ostali korišteni katalizatori (**BA1 – BA4**, **BA6 – BA9**) prethodno pripravljeni u laboratoriju te njihova priprava nije dio ove doktorske disertacije (Dodatak, slika D1). Početni spojevi, 3-aril-3-hidroksiizoindolinoni **(4 – 15**), pripravljeni su prema publiciranim postupcima,[27,28] a preostali korišteni 3-aril-3-hidroksiizoindolinoni **(IA1 – IA7**) prethodno su pripravljeni u laboratoriju te njihova priprava nije dio ove doktorske disertacije (Dodatak, slika D2). Karakterizacijski podaci koji se odnose na publicirane spojeve u skladu su s literaturno poznatima.

Za praćenje tijeka reakcije, kontrolu čistoće spojeva i preliminarnu identifikaciju produkata korištena je tankoslojna kromatografija na aluminijskim pločicama presvučenim tankim slojem silikagela (Kieselgel 60 F_{254} 0,25 mm, Merck) te vezani sustav tekućinske kromatografije i spektrometrije masa (Agilent 6420 Triple Quad tvrtke Agilent Technologies). Spojevi su detektirani UV svjetlom (λ = 254 nm) te otopinama cerijevog amonijevog molibdata, *p*-anisaldehida ili ninhidrina uz zagrijavanje. Otopina cerijevog amonijevog molibdata pripravljena je otapanjem amonijevog molibdata (5 g) i cerijevog sulfata (200 mg) u 5%-tnoj sumpornoj kiselini (100 mL). Otopina *p*-anisaldehida pripravljena je dodatkom koncentrirane sumporne kiseline (5 mL), ledene octene kiseline (1,5 mL) i *p*-anisaldehida (3,7 mL) apsolutnom etanolu (135 mL). Otopina ninhidrina pripravljena je otapanjem ninhidrina (862 mg) u etanolu (100 mL).

Pripravljeni spojevi pročišćeni su brzom (*flash*) kolonskom kromatografijom na silikagelu (Kieselgel 60 F_{254} 0,040-0,063 mm, Merck) kao stacionarnoj fazi i uz odgovarajuće sustave otapala kao eluens, te su, po potrebi, dodatno pročišćeni postupcima prekristalizacije ili trituiranja.

Strukturna karakterizacija sintetiziranih spojeva provedena je pomoću spektroskopije nuklearne magnetske rezonancije (NMR), infracrvene spektroskopije (IR) i spektrometrije masa (MS) odnosno spektrometrije masa visoke rezolucije (HRMS). Pripravljenim spojevima

određena je temperatura taljenja. Enantiomerni omjer u spojevima određen je korištenjem tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC) normalnih faza na kolonama silikagela s kiralnim selektorom, a produktima koji su pokazali enantiomerni omjer >95:5 određeno je optičko skretanje. Apsolutna konfiguracija optički čistog spoja određena je rendgenskom strukturnom analizom (XRD).

NMR spektri snimljeni su u odgovarajućim deuteriranim otapalima (DMSO-d_6, $(CD_3)_2CO$, $CDCl_3$, CD_3CN) pri temperaturi od 298 K uz tetrametilsilan ($(CH_3)_4Si$) kao unutarnji standard na instrumentu Bruker Avance 300 (300,13 MHz (^{1}H) i 75,47 MHz (^{13}C)), te Bruker Avance 600 (600,13 MHz (^{1}H) i 150,92 MHz (^{13}C)). Snimljeni NMR spektri obrađeni su u programu MestReNova (verzija 6,0,2-5475, Mestrelab Research S,L; 2009.). Uz jednodimenzionalne ^{1}H i ^{13}C NMR tehnike, za asignaciju signala korištene su i dvodimenzionalne NMR tehnike: COSY (engl. *Correlation Spectroscopy*), HMQC (engl. *Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation*) i NOESY (engl. *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*). Kemijski pomaci (δ) izraženi su u ppm vrijednostima, relativno u odnosu na rezidualne pikove deuteriranih otapala (DMSO-d_6: ^{1}H NMR δ = 2,50 ppm, ^{13}C NMR δ = 39,52 ± 0,06 ppm, $(CD_3)_2CO$: ^{1}H NMR δ = 2,05 ppm, ^{13}C NMR δ = 29,84 ± 0,01 ppm, 206,26 ± 0,13 ppm, $CDCl_3$: ^{1}H NMR δ = 7,26 ppm, ^{13}C NMR δ = 77,16 ± 0,06 ppm, 206,26 ± 0,13 ppm, CD_3CN: ^{1}H NMR δ = 1,94 ppm, ^{13}C NMR δ = 1,32 ± 0,02 ppm, 118,26 ± 0,02 ppm). ^{1}H spektri prikazani su kako slijedi: *^{1}H NMR* (*frekvencija spektrometra, otapalo*)*: δ kemijski pomak* (*multiplicitet, konstante sprege, broj protona*). ^{13}C spektri prikazani su kako slijedi: *^{13}C NMR* (*frekvencija spektrometra, otapalo*): *δ kemijski pomak* (*konstante sprege, broj ugljikovih atoma (gdje je primjenjivo)*). Multipliciteti signala izraženi su kao: *s* (singlet), *d* (dublet), *dd* (dublet dubleta), *t* (triplet), *dt* (dublet tripleta), *q* (kvartet) i *m* (multiplet). Konstante sprega (*J*) izražene su u Hz.

IR spektri snimljeni su na PerkinElmer Frontrier FT-IR spektrometru opremljenom s univerzalnim ATR refleksijskim dodatkom (U-DATR; materijal dijamant/ZnSe) za snimanje uzoraka ATR (engl. *Attenuated total reflectance*; hrv. *prigušena totalna refleksija*) tehnikom. Apsorpcijski maksimumi (ν_{max}) izraženi su u valnim brojevima (cm^{-1}).

Spektri mase (MS) snimljeni su na uređaju Agilent 6420 Triple Quad tvrtke Agilent Technologies (vezani sustav tekućinska kromatografija-spektrometrija masa (LC-MS)) uz ionizaciju elektroraspršenjem (ESI, engl. *Electron Spray Ionisation*). Spektri su snimani u pozitivnom (ESI+) i negativnom (ESI-) načinu rada. Spektri masa visoke rezolucije (HR-MS)

snimljeni su na instrumentu 6530 LC/Q-TOF Agilent Technologies Analyzer (engl. *Liquid Cromatography/quadrupole time-of-flight*; hrv. *tekućinska kromatografija/kvadrupol-analizator masa vremena leta*).

Temperatura taljenja enantiomerno obogaćenih produkata određena je pomoću Electrothermal 9100 instrumenta u otvorenim kapilarama.

Rendgenska struktura optički čistog spoja određena je na rendgenskom difraktometru Xcalibur Nova R (Oxzad Diffraction) uz snagu X-zraka oko 50 W.

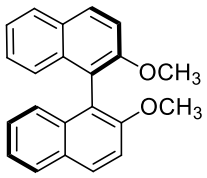
Odjeljivanje enantiomera u svrhu određivanja enantiomernog omjera u pripravljenim produktima provedeno je na instrumentu Varian Pro Star 230 s PDA detektorom korištenjem tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC) normalnih faza. Racemični standardi pripravljeni su korištenjem *p*-toluensulfonske ili fenilfosfinske kiseline (20 mol%) umjesto kiralnog katalizatora. Odjeljivanje je provedeno na kolonama silikagela s adsorbiranim ili imobiliziranim kiralnim selektorom (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID, Daicel Chiralpack IB (25 cm × 0,46 cm ID, Daicel Chiralpack IC (25 cm × 0,46 cm ID, Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID, Dr. Maisch ReproSil Chiral-AM (15 cm × 0,46 cm ID) uz izokratno eluiranje odgovarajućim sustavom otapala izopropanol/heksan protokom od 1,0 mL/min. UV detekcija provedena je pri 254 nm i 310 nm. Određena su retencijska vremena (t_R) enantiomera te enantiomerni višak u pripravljenim produktima.

Optičko skretanje enantiomerno obogaćenih produkata mjereno je na instrumentu Autopol IV (Rudolf Research Analytical, Flanders, USA).

Sustavni nazivi spojeva dobiveni su iz programa ChemDraw Ultra (verzija 12.0.2) i ne slijede nužno IUPAC-ovu konvenciju.

3.2. Priprava (*R*)-3,3′-bis(2,4,6-triizopropilfenill)-1,1′-binaftil-2,2′-diilhidrogenfosfata (BA5)

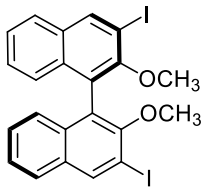
3.2.1. Priprava 2,2'-dimetoksi-1,1'-binapftalena (BA–1)



(*R*)-BINOL (2,50 g, 8,7 mmol) se zagrijava u acetonu (50 mL) sve dok se diol u potpunosti ne otopi. Nakon toga doda se kalijev karbonat (4,09 g, 30 mmol) i jodmetan (3,25 ml, 52 mmol) i dobivena smjesa se refluksira 24 h. Smjesa se ohladi na sobnu temperaturu i ukoncentrira pod sniženim tlakom na volumen od 10 mL. Doda se voda (100 mL) i smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 8 h. Čisti spoj **BA–1** (2,36 g, 90%), u obliku bijelog praha, izolira se filtriranjem i ispiranjem s vodom (3 x 50 mL). NMR karakterizacija u skladu je s literaturno poznatim podacima.[99]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,60 (d, J = 9,1 Hz, 2H); 7,36 – 7,17 (m, 4H); 6,90 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 3,71 (s, 6H).

3.2.2. Priprava 3,3'-dijod-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena (BA–2)



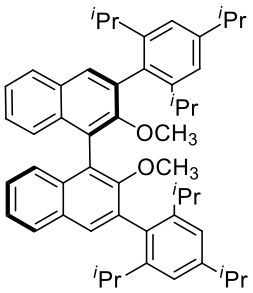
U tikvicu se doda TMEDA (0,525 ml, 3,5 mmol) i suhi dietil-eter (sušen na natriju) (27,5 ml) u atmosferi argona. Zatim se doda *n*-BuLi (2,5 mol dm^{-3} u heksanu, 1,92 ml, 4,8 mmol) pri sobnoj temperaturi i miješa se 15 min. U jednoj porciji doda se spoj **BA–1** (500 mg, 1,6 mmol) i reakcijska smjesa se miješa 3 h. Nastala svijetlosmeđa suspenzija ohladi se na -78 °C i doda se jod (1,21 g, 4,8 mmol) te se dobivena reakcijska smjesa ostavi miješati preko noći. Pažljivo se doda zasićena vodena otopina natrijeva sulfita (27,3 ml) i reakcijska smjesa se miješa 4 sata, nakon čega se razrijedi dietil-eterom i vodom. Organski sloj se odvoji i ispere sa zasićenom otopinom NaCl, suši na bezvodnom $MgSO_4$ te upari. Reakcijska smjesa pročisti se

kromatografijom na stupcu silikagela (sustav otapala petroleter/etil-acetat = 100/1). Uparavanjem otapala dobije se spoj **BA–2** u obliku žute krutine (530 mg, 59 %). NMR karakterizacija u skladu je s literaturno poznatim podacima.[100]

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,70 (s, 2H); 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,48 – 7,41 (m, 2H); 7,35 – 7,28 (m, 2H); 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 3,28 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 154,4; 140,2; 133,6; 132,4; 127,8; 127,7; 126,2; 125,6; 125,3; 93,2; 61,0.

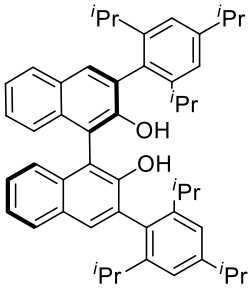
3.2.3. Priprava (3*r*)-2,2'-dimetoksi-3,3'-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-1,1'-binaftalena (BA–3)



Dvogrla tikvica, u kojoj su strugotine magnezija (618 mg, 25 mmol), evakuira se i ispuni argonom. Doda se nekoliko mililitara suhog dietil-etera (dovoljno da prekrije strugotine magnezija) te uz miješanje dokapa 1,2-dibrometan (149 µL, 1,7 mmol) i 1-brom-2,4,6-triizopropilbenzen (3,57 mL, 8,5 mmol). Reakcijska smjesa se razrijedi suhim dietil-eterom (ukupno 17,0 mL, c = 0,5 mol dm^{-3}) i zagrijava na temperaturi povratnog hlađenja (refluks) preko noći. Nakon što se otopina Grignardovog reagensa ohladi na sobnu temperaturu, špricom se prenese u prethodno pripravljenu suspenziju spoja **BA–2** (800 mg, 1,4 mmol) i $NiCl_2(PPh_3)_2$ (92,4 mg, 0,14 mmol) u suhom dietil-eteru (2,83 mL, c = 0,5 mol dm^{-3}) u atmosferi argona. Dobivena reakcijska smjesa miješa se na temperaturi povratnog hlađenja (refluks) preko noći. U smjesu se doda zasićena otopina amonijeva klorida (20 mL) i ekstrahira s dietil-eterom (3 x 20 mL). Slojevi dietil-etera se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu, a zatim se otapalo upari pod sniženim tlakom. Čisti produkt dobije se nakon čišćenja brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela (sustav otapala petroleter/diklormetan = 6/1). Nakon taloženja s etanolom, dobije se spoj **BA–3** u obliku bijele krutine (746 mg, 73 %). NMR karakterizacija u skladu je s literaturno poznatim podacima.[101]

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,73 (s, 2H); 7,42 – 7,37 (m, 2H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 3H); 7,30 – 7,27 (m, 2H); 7,08 (d, J_1 = 10,1, J_2 = 1,4 Hz, 4H); 3,07 (s, 6H); 2,95 (m, 2H); 2,88 – 2,82 (m, 2H); 2,81 – 2,75 (m, 2H); 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 12H); 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H); 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

3.2.4. Priprava (3*r*)-3,3'-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diola (BA–4)

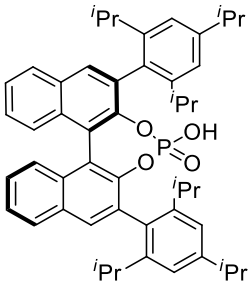


Spoj **BA–3** (620 mg, 0,86 mmol) otopi se u suhom diklormetanu (20 mL) u atmosferi argona i ohladi na 0 °C. Zatim se dokapa BBr_3 (otopina u diklormetanu, c = 1 mol dm^{-3}, 6,0 mL, 6,0 mmol). Nakon što se reakcijska smjesa zagrije na soobnu temperaturu, miješa se 24 h na toj temperaturi. U reakcijsku smjesu se doda voda (20 mL) i ekstrahira s diklormetanom (3 x 20 mL). Slojevi diklormetana se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu, a zatim se otapalo upari pod sniženim tlakom. Čisti produkt dobije se nakon čišćenja brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela (sustav otapala petroleter/diklormetan = 4/1). Nakon taloženja s etanolom, dobije se spoj **BA–4** u obliku bijele krutine (573 mg, 96 %). NMR karakterizacija u skladu je s literaturno poznatim podacima.[101]

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm δ 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,41 – 7,36 (m, 1H); 7,34 – 7,27 (m, 2H); 7,16 – 7,10 (m, 2H); 4,92 (s, 1H); 3,03 – 2,91 (m, 1H); 2,90 – 2,79 (m, 1H); 2,75 – 2,64 (m, 1H); 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,14 – 1,08 (m, 6H); 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 153,0; 147,7; 147,4; 147,2; 134,0; 133,8; 130,7; 130,5; 128,9; 128,5; 126,1; 124,2; 123,0; 120,7; 120,5; 114,3; 34,1; 30,9; 30,3; 25,4; 24,7; 24,6; 24,5; 24,4; 24,1.

3.2.5. Priprava (*R*)-3,3′-bis(2,4,6-triizopropilfenill)-1,1′-binaftil-2,2′-diilhidrogenfosfata (BA5)



Spoj **BA–4** (200 mg, 0,29 mmol) otopi se u suhom piridinu (1,20 mL) u atmosferi argona. Zatim se dokapa $POCl_3$ (72,5 μL, 0,87 mmol) i reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi povratnog hlađenja (refluks) preko noći. U ohlađenu reakcijsku smjesu se doda voda (5 mL) te se zatim refluksira 3 h. Nakon što se ohladi na sobnu temperaturu, reakcijska smjesa se ekstrahira s diklormetanom (3 x 10 mL). Slojevi diklormetana se spoje i isperu s HCl (1 mol dm^{-3}, 3 x 15 mL) i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu, a zatim se otapalo upari pod sniženim tlakom. Nakon triruiranja s heksanom, dobije se spoj **BA5** u obliku bijele krutine (206 mg, 94 %). NMR karakterizacija u skladu je s literaturno poznatim podacima.[101]

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7.50 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,37 – 7,29 (m, 2H); 6,94 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 2,87 – 2,79 (m, 1H); 2,63 – 2,54 (m, 1H); 2,53 – 2,45 (m, 1H); 1,25 – 1,19 (m, 6H); 1,02 – 0,94 (m, 6H); 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,65 (d, J = 6,5 Hz, 3H)..

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 148,3; 147,8; 147,3; 145,9; 145,8; 132,6; 132,3; 132,3; 132,2; 131,2; 130,9; 128,1; 127,4; 126,1; 125,6; 122,0; 122,0; 121,1; 120,2; 34,2; 30,9; 30,6; 29,7; 26,3; 24,9; 24,1; 23,9; 23,2; 22,9; 14,1.

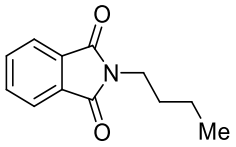
MS (ESI): *m/z* $[M–H]^–$ za $C_{50}H_{56}O_4P$ (izračunato 351,4); eksperimentalno određeno 751,3.

3.3. Priprava *N*-supstituiranih izoindol-1,3-diona (1 – 3) – početnih spojeva za Grignardovu reakciju

3.3.1. Opći postupak priprave *N*-supstituiranih izoindol-1,3-diona (1 – 3)

U suspenziju ftalanhidrida (1,0 ekv.) u toluenu (c = 0,5 mol dm^{-3}) doda se benzilamin (1,5 ekv.). Reakcijska smjesa se miješa pri temperaturi povratnog hlađenja (110 °C) 22 h. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (etil-acetat/petroleter = 2/1 ili etil-acetat/petroleter = 10/1). Nakon završetka reakcije, otapalo se upari i na dobiveni talog doda se mala količina etil-acetata. Nastala suspenzija se profiltrira, a bijeli talog se ispere s etil-acetatom. Nakon obrade filtrata, dobije se čisti produkt.

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



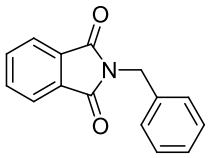
Prema općem propisu opisanom u poglavlju 3.3.1., reakcijom ftalimida (300 mg, 2,0 mmol) s *n*-butilaminom (305 µL, 3,0 mmol), iz ukoncentriranog žutog filtrata koji se pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela, dobije se čisti spoj **1** u obliku žutog ulja (243 mg, 60 %).

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 2/1.

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

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

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



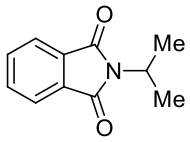
Prema općem propisu opisanom u poglavlju 3.3.1., reakcijom ftalimida (300 mg, 2,0 mmol) s benzilaminom (332 µL, 3,0 mmol), spoj **2** (422,7 mg, 89 %), svijetlo smeđi prah, dobije se taloženjem u heksanu.

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

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

***t.t.* =** 110,2 – 112,9 °C

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



Prema općem propisu opisanom u poglavlju 3.3.1., reakcijom ftalimida (300 mg, 2,0 mmol) s izopropilamin (260 µL, 3,0 mmol), spoj **3** (318 mg, 84 %), bijeli prah, dobije se taloženjem u heksanu.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 7,87 – 7,79 (m, 4H); 4,39 (m, 1H); 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

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

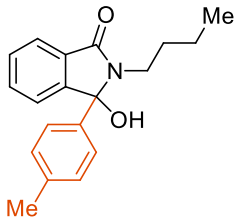
***t.t.* =** 85,0 – 87,7 °C

3.4. Priprava početnih spojeva, *N*-supstituiranih 3-aril-3-hidroksiizoindolinona (4 – 6) te 3-aril-3-hidroksiizoindolinona (7 – 15)

3.4.1. Opći postupak priprave početnih spojeva, *N*-supstituiranih 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolin-1-ona, Grignardovom reakcijom (4 – 6)

Dvogrla tikvica, u kojoj su strugotine magnezija (6 ekv.) i kristalić joda, evakuira se i ispuni argonom. Doda se svježe predestilirani tetrahidrofuran (c = 1,0 mol dm^{-3}) i aril-bromid (3 ekv.). Dobivena smjesa miješa se 4 h pri temperaturi povratnog hlađenja (70 °C). Nakon što se ohladi na sobnu temperaturu, otopina Grignardovog reagensa se špricom prenese i polako dokapa u suspenziju ftalimida (1 ekv.) u diklormetanu (c = 0,35 mol dm^{-3}) u atmosferi argona uz hlađenje u ledenoj kupelji. Reakcijska smjesa se miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim se doda zasićena otopina amonijeva klorida. Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj se ekstrahira s etil-acetatom. Organski slojevi se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu. Natrijev sulfat se odfiltrira, a filtrat se ukoncentrira pod sniženim tlakom i pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: diklormetan/metanol = 40/1). Dobiveni uljasti produkt istaloži se i trituira sa heksanom, čime se dobije čisti produkt u obliku bijelog praha.[27,28]

*3.4.1.1. Priprava N-butil-3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-ona (**4**)*



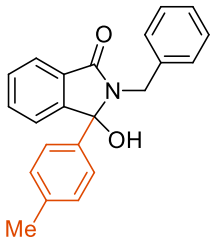
Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.1., reakcijom Grignardovog reagensa, pripravljenog iz 3-bromtoulena (361 µL, 2,9 mmol), sa spojem **1**, *N*-butilftalimidom, (200 mg, 0,98 mmol) dobije se spoj **4** (233 mg, 80 %) u obliku bijelog praha.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 7,67 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,53 – 7,43 (m, 2H); 7,8 (m, 3H); 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,95 (s, 1H); 2,25 (s, 3H); 1,48 – 1,29 (m, 2H); 1,22 – 1,11 (m, 2H); 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

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

t.t. = 149,9 – 152,7 °C

*3.4.1.2. Priprava N-benzil-3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-ona (**5**)*



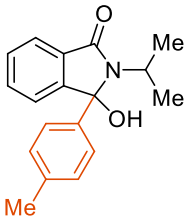
Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.1., reakcijom Grignardovog reagensa, pripravljenog iz 3-bromtoulena (309 µL, 2,5 mmol), sa spojem **2**, *N*-benzilftalimidom, (200 mg, 0,84 mmol) dobije se spoj **5** (223 mg, 80 %) u obliku bijelog praha.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,52 (m, 2H); 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,21 – 7,01 (m, 1H); 4,47 (d, J = 15,6 Hz; 1H), 4,11 (d, J = 15,6 Hz, 1H); 2,23 (s, 3H).

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

t.t. = 165,2 – 167,7 °C

*3.4.1.3. Priprava N-izopropil-3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-ona (**6**)*



Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.1., reakcijom Grignardovog reagensa, pripravljenog iz 3-bromtoulen (390 µL, 3,2 mmol), sa spojem **3**, *N*-izopropilftalimidom, (200 mg, 1,1 mmol) dobije se spoj **6** (249 mg, 84 %) u obliku bijelog praha.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,54 – 7,40 (m, 2H); 7,21 (t, J = 15,1 Hz, 2H); 7,17 – 7,07 (m, 3H); 6,94 (s, 1H); 3,41 (dt, J_1 = 13,7 Hz, J_2 = 6,8 Hz, 1H); 2,26 (s, 3H); 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

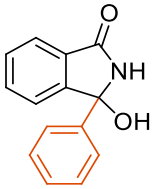
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 166,6; 150,0; 137,6; 132,6; 132,1; 129,5; 129,2; 126,5; 126,2; 123,0; 122,5; 91,3; 44,1; 21,1; 20,2.

t.t. = 138,2 – 141,3 °C

3.4.2. Opći postupak priprave početnih spojeva, 3-hidroksiizoindolin-1-ona (7 – 13) Grignardovom reakcijom

Dvogrla tikvica, u kojoj su strugotine magnezija (6 ekv.) i kristalić joda, evakuira se i ispuni argonom. Doda se svježe predestilirani tetrahidrofuran (c = 1,0 mol dm^{-3}) i aril-bromid (3 ekv.). Dobivena smjesa miješa se 6 h pri temperaturi povratnog hlađenja (70 °C). Nakon što se ohladi na sobnu temperaturu, otopina Grignardovog reagensa se špricom prenese i polako dokapa u suspenziju ftalimida (1 ekv.) u diklormetanu (c = 0,35 mol dm^{-3}) u atmosferi argona uz hlađenje u ledenoj kupelji. Reakcijska smjesa se miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim se doda zasićena otopina amonijeva klorida. Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj se ekstrahira s etil-acetatom. Organski slojevi se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu. Natrijev sulfat se odfiltrira, a filtrat ukoncentrira pod sniženim tlakom. Čisti produkt dobije se nakon pročišćavanja ukoncentriranog filtrata brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: diklormetan/metanol = 40/1).[27,28]

*3.4.2.1. Priprava 3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-ona (**7**)*

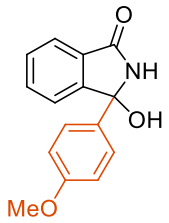


Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.2., reakcijom Grignardovog reagensa pripravljenog iz brombenzena (2,1 mL, 20,4 mmol) s ftalimidom (1,00 g, 6,8 mmol) dobije se spoj **7** (1,34 g, 87 %) u obliku bijelog praha. NMR karakterizacija produkta odgovara podacima iz literature.[28]

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

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

*3.4.2.2. Priprava 3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**8**)*

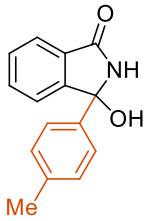


Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.2., reakcijom Grignardovog reagensa pripravljenog iz 4-bromanisola (2,6 mL, 20,4 mmol) s ftalimidom (1,00 g, 6,8 mmol) dobije se spoj **8** (1,64 g, 94 %) u obliku bijelog praha. NMR karakterizacija produkta odgovara podacima iz literature.[28]

^{1}H NMR (600 MHz, aceton-d_6): δ / ppm 8,07 (s, 1H); 7,67 – 7,62 (m, 1H); 7,60 – 7,42 (m, 4H); 7,37 – 7,31 (m, 1H); 6,91 – 6,86 (m, 2H); 5,73 (s, 1H); 3,77 (s, 3H).

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

*3.4.2.3. Priprava 3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-ona (**9**)*

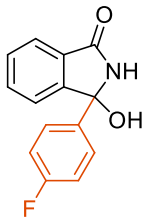


Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.2., reakcijom Grignardovog reagensa, pripravljenog iz 4-bromtoluena (2,5 mL, 20,4 mmol), s ftalimidom (1,00 g, 6,8 mmol) dobije se spoj **9** (1,56 g, 96 **%**) u obliku bijelog praha. NMR karakterizacija produkta odgovara podacima iz literature.[28]

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,19 (s, 1H); 7,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 7,58 – 7,41 (m, 2H); 7,34 – 7,28 (m, 3H); 7,15 (d, 2H); 6,83 (s, 1H); 2,27 (s, 3H).

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

*3.4.2.4. Priprava 3-(4-fluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona (**10**)*

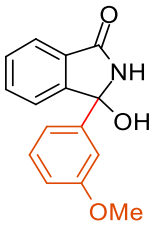


Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.2., reakcijom Grignardovog reagensa, pripravljenog iz 1-brom-4-fluorbenzena (2,2 mL, 20,4 mmol), s ftalimidom (1,00 g, 6,8 mmol) dobije se spoj **10** (1,55 g, 94 %) u obliku bijelog praha. NMR karakterizacija produkta odgovara podacima iz literature.[28]

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,25 (s, 1H); 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,52 – 7,45 (m, 3H); 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,16 (t, J = 8,9 Hz, 2H); 6,96 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 168,7; 162,2 (d, J = 244,0 Hz); 151,1; 138,8 (d, J = 2,9 Hz); 132,9; 131,0; 129,5; 128,1 (d, J = 8,4 Hz); 123,1 (d, J = 19,1 Hz); 115,4 (d, J = 21,5 Hz); 87,4.

*3.4.2.5. Priprava 3-hidroksi-3-(3-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**11**)*

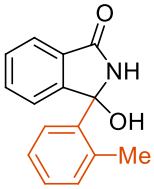


Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.2., reakcijom Grignardovog reagensa, pripravljenog iz 3-bromanisola (2,6 mL, 20,4 mmol), s ftalimidom (1,00 g, 6,8 mmol) dobije se spoj **11** (1,56 g, 91 %) u obliku bijelog praha. NMR karakterizacija produkta odgovara podacima iz literature.[28]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,23 (s, 1H); 7,64 (d, J = 7.0 Hz, 1H); 7,58 – 7,42 (m, 2H); 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,15 – 7,06 (m, 1H); 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,87 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 168,8; 159,7; 151,2; 144,3; 132,8; 131,0; 129,8; 129,4; 123,2; 123,0; 118,2; 113,4; 111,9; 87,7; 55,5.

*3.4.2.6. Priprava 3-hidroksi-3-(2-metilfenil)izoindolin-1-ona (**12**)*

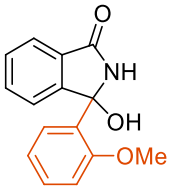


Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.2., reakcijom Grignardovog reagensa, pripravljenog iz 2-bromtoluena (2,5 mL, 20,4 mmol), s ftalimidom (1,00 g, 6,8 mmol) dobije se spoj **12** (1,54 g, 89 %) u obliku bijelog praha. NMR karakterizacija produkta odgovara podacima iz literature.[28]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,08 (s, 1H); 7,94 – 7,86 (m, 1H); 7,69 – 7,63 (m, 1H); 7,58 – 7,45 (m, 2H); 7,26 – 7,16 (m, 3H); 7,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 6,75 (s, 1H); 1,84 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 169,1; 150,5; 139,3; 135,7; 132,9; 132,3; 129,5; 128,5; 127,6; 126,2; 123,1; 122,9; 87,4; 20,4. (jedan signal aromatskog ugljika nije vidljiv)

*3.4.2.7. Priprava 3-hidroksi-3-(2-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**13**)*



Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.2., reakcijom Grignardovog reagensa, pripravljenog iz 2-bromanisola (2,5 mL, 20,4 mmol), s ftalimidom (1,00 g, 6,8 mmol) dobije se spoj **13** (1,39 g, 80 %) u obliku bijelog praha. NMR karakterizacija produkta odgovara podacima iz literature.[28]

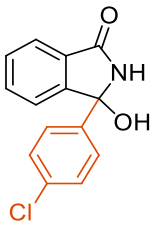
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,78 (s, 1H); 7,92 – 7,85 (m, 1H); 7,66 – 7,56 (m, 1H); 7,53 – 7,38 (m, 2H); 7,29 (d, J_1 = 8,0 Hz, 1H); 7,20 – 7,11 (m, 1H); 6,99 (d, J = 7,7, 1H); 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 3,31 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 168,8; 156,5; 150,8; 132,3; 131,6; 129,5; 129,3; 128,3; 127,6; 121,9; 121,8; 120,0; 112,4; 85,2; 55,5.

3.4.3. Opći postupak priprave 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona (14 – 15) reakcijom litij-halogen izmjene

Početni spojevi, 3-supstituirani 3-hidroksiizoindolin-1-oni (**14 – 15**), pripravljeni su prema literaturno poznatom postupku.[27,28] Aril-bromid (4,0 ekv.) otopi se u svježe predestiliranom tetrahidrofuranu u atmosferi argona i otopina se uz miješanje ohladi na -78 °C. U ohlađenu otopinu doda se *n*-butillitij (otopina u heksanu, c = 1,6 mol dm^{-3}, 3,9 ekv.). Dobivena smjesa se miješa uz hlađenje 6 h. Zatim se doda ftalimid (1,0 ekv.) i reakcijska smjesa se ostavi miješati na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije (tijem reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom), u smjesu se doda zasićena otopina amonijeva klorida i etil-acetat. Vodeni sloj se tri puta ekstrahira s etil-acetatom. Slojevi etil-acetata se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu, a zatim se otapalo upari pod sniženim tlakom. Čisti produkt dobije se nakon čišćenja brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela (sustav otapala diklormetan/metanol = 40/1).

*3.4.3.1. Priprava 3-hidroksi-3-(4-klorfenil)-izoindolin-1-ona (**14**)*

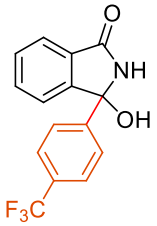


Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.3., reakcijom organolitijevog reagensa, pripravljenog iz 1-brom-4-klorbenzena (3,9 g, 20 mmol), s ftalimidom (1,00 g, 6,8 mmol) dobije se spoj **14** (1,55 g, 88 %) u obliku bijelog praha. NMR karakterizacija produkta odgovara podacima iz literature.[28]

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,26 (s, 1H); 7,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,57 – 7,52 (m, 1H); 7,51 – 7,45 (m, 3H); 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,99 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 168,2; 150,4; 141,2; 132,5; 132,4; 130,5; 129,1; 128,2; 127,5; 122,7; 122,6; 86,9.

*3.4.3.2. Priprava 3-hidroksi-3-(4-(trifluormetil)fenil)- izoindolin-1-ona (**15**)*



Prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.3., reakcijom organolitijevog reagensa, pripravljenog iz 1-brom-4-(trifluormetil)benzena (5,8 mL, 41 mmol), s ftalimidom (2,00 g, 14 mmol) dobije se spoj **15** (3,47 g, 87 %) u obliku bijelog praha. NMR karakterizacija produkta odgovara podacima iz literature.[28]

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,36 (s, 1H); 7,77 – 7,63 (m, 5H); 7,60 – 7,47 (m, 2H); 7,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 7,15 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 168,8; 150,6; 147,3; 133,1; 131,1; 129,7; 129,1; 128,7; 126,9; 125,7; 123,2; 87,4.

3.5. Priprava izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona (16 – 51)

3.5.1. Opći postupak priprave racemičnih izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona

3-aril-3-hidroksiizoindolinon, (1 ekv., 50 mg/100 mg) i *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %) otope se u acetonitrilu (2/4 mL) uz zagrijavanje. Doda se keton (5 ekv.) i reakcijska smjesa se miješa pri temperaturi od 80 °C dok se sav 3-aril-3-hidroksiizoindolinon ne prevede u produkt (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se ukoncentrira i pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Taloženjem u heksanu dobije se racemični spoj u obliku krutine.

3.5.2. Opći postupak priprave enantiomerno obogaćenih izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona

Schlenkova cijev opremljena s magnetićem za miješanje, u kojoj su 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-on (0,1 mmol) i (*R*)-TRIP (10 mol %, 7,5 mg, 0,01 mmol), evakuira se i ispuni argonom, te se doda se acetonitril (1 mL). Nakon miješanja smjese tijekom 5 minuta pri temperaturi od 80 °C, u nastalu otopinu ili suspenziju doda se keton (5 ekv., 0,5 mmol) i reakcijska smjesa se miješa na navedenoj temperaturi u atmosferi argona dok se sav 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-on ne prevede u produkt (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom), ako nije drugačije naznačeno. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se ukoncentrira i pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Taloženjem u heksanu dobije se enantiomerno obogaćeni spoj u obliku krutine.

3.5.3. Opći postupak priprave racemičnih izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona

3-aril-3-hidroksiizoindolinon, (1 ekv., 50 mg/100 mg), keton (5 ekv.) i *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %) otope se u acetonitrilu (2/4 mL) i reakcijska smjesa se miješa pri temperaturi od 80 °C dok se sav 3-aril-3-hidroksiizoindolinon ne prevede u produkt (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se ukoncentrira i pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Taloženjem u heksanu dobije se racemični spoj u obliku krutine.

3.5.4. Opći postupak priprave enantiomerno obogaćenih izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona

Schlenkova cijev opremljena s magnetićem za miješanje, u kojoj su 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-on (0,1 mmol), keton (5 ekv., 0,5 mmol) i (*R*)-TRIP (10 mol %, 7,5 mg, 0,01 mmol), evakuira se i ispuni argonom, te se doda se acetonitril (1 mL). Reakcijska smjesa se miješa na temperaturi od 80 °C dok se sav 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-on ne prevede u produkt (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se ukoncentrira i pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Taloženjem u heksanu dobije se enantiomerno obogaćeni spoj u obliku krutine.

3.5.5. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (16)

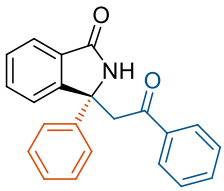
*3.5.5.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (**rac-16**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **7** (50,0 mg, 0,22 mmol) s acetofenonom (129 µL, 1,1 mmol) dobije se spoj **rac-16** (67,6 mg, 93 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 5 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 4/1.

*3.5.5.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (**16**)*



(*R*)-3-(2-okso-2-feniletil)-3-fenilizoindolin-1-on ((*R*)-**16**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **7** (22,5 mg, 0,10 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,5 mmol) dobije se spoj (31,1 mg, 95% yield) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 4/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpak OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 15,2 min (manjinski; (*S*)-**16**), t_{R2} = 19,2 min (većinski; (*R*)-**16**); **e.r.** = 95:5).

[*α*]$_D^{20}$ = +139 (*c* 0,56; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,92 (s, 1H); 7,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,66 – 7,61 (m, 2H); 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 4,63 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H); 3,84 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,8; 169,1; 151,3; 142,9; 136,8; 133,4; 131,9; 130,70; 128,7; 128,6; 128,1; 128,1; 127,1; 125,0; 123,2; 123,0; 64,4; 46,0.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{22}H_{18}NO_2$ (izračunato 328,1293); eksperimentalno određeno 328,1331.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3430, 1693, 1479, 1378, 1281, 1225, 1001, 830, 585.

t.t. = 114,5 – 116,2 °C

3.5.6. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (17)

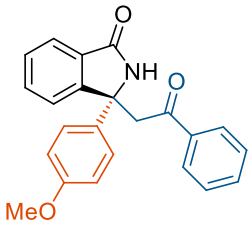
*3.5.6.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-17**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **8** (50,0 mg, 0,20 mmol) s acetofenonom (114 μL, 0,98 mmol) dobije se spoj **rac-17** (67,2 mg, 96 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 7 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.6.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**17**)*



(*R*)-3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-on ((*R*)-**17**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **8** (25,5 mg, 0,10 mmol) s acetofenonom (58,5 μL, 0,5 mmol) dobije se spoj **17** (34,7 mg, 97 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 19 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpak OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 14,2 min (većinski; (*R*)-**17**), t_{R2} = 18,4 min (manjinski; (*S*)-**17**); **e.r.** = 95:5)

[*α*]$_D^{20}$ = +324 (*c* 0,96; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,80 (s, 1H); 7,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,65 – 7,59 (m, 2H); 7,54 – 7,44 (m, 5H); 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 4,53 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H); 3,80 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 197,3; 169,6; 158,7; 151,9; 137,2; 134,9; 133,8; 132,4; 130,9; 129,1; 128,5; 128,4; 126,6; 123,5; 123,4; 114,3; 64,5; 55,5; 46,2.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{20}NO_3$ (izračunato 358,1398); eksperimentalno određeno 358,1429.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3433, 1692, 1523, 1379, 1266, 1227, 1000, 907, 863, 750, 570.

t.t. = 214,2 – 216,8 °C

3.5.7. Priprava 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (18)

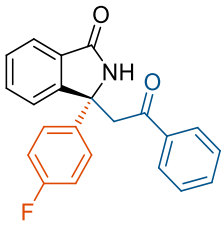
*3.5.7.1. Priprava racemičnog 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-18**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **10** (50,0 mg, 0,21 mmol) s acetofenonom (120 μL, 1,1 mmol) dobije se spoj **rac-18** (68,2 mg, 96 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 7 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.7.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**18**)*



(*R*)-3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-on ((*R*)-**18**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **10** (24,3 mg, 0,10 mmol) s acetofenonom (58,5 μL, 0,50 mmol) dobije se spoj **18** (33,5 mg, 96 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 14,3 min (većinski; ®-**18**), t_{R2} = 19,1 min (manjinski; (*S*)-**18**); **e.r.** = 93:7).

^{1}H NMR (600 MHz, aceton-d_6): δ / ppm 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,90 (s, 1H); 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,69 – 7,61 (m, 4H); 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,48 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,11 – 7,05 (m, 2H); 4,99 (d, J = 18,2 Hz, 1H); 3,60 (d, J = 18,2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, aceton-d_6): δ / ppm 198,2; 169,6; 162,8 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 242,5 Hz); 152,6; 139,6 (d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3,2 Hz); 137,9; 134,3; 133,1; 131,4; 129,5; 129,2; 129,0; 127,9 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8,1 Hz); 124,4; 123,8; 116,2 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21,4 Hz); 65,0; 47,4.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{22}H_{17}FNO_2$ (izračunato 346,1199); eksperimentalno određeno 346,1231.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3232, 1682, 1523, 1355, 1281, 1215, 911, 857, 833, 749, 589, 438.

t.t. = 224,5 – 226,1 °C

3.5.8. Priprava 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (19)

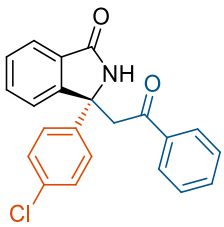
*3.5.8.1. Priprava racemičnog 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-19**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **14** (50,0 mg, 0,19 mmol) s acetofenonom (112 µL, 0,96 mmol) dobije se spoj **rac-19** (63,9 mg, 93 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 20/1.

*3.5.8.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**19**)*



(*R*)-3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-on ((*R*)-**19**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **14** (26,0 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **19** (24,6 mg, 68 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 19 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 20/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 8,2 min (većinski; (*R*)-**19**), t_{R2} = 11,7 min (manjinski; (*S*)-**19**); **e.r.** = 97:3).

$[\alpha]_D^{20}$ = +291 (*c* 0,80, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,95 (s, 1H); 7,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,75 – 7,58 (m, 5H); 7,58 – 7,32 (m, 6H); 4,64 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H); 3,84 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,6; 169,0; 150,8; 142,0; 136,6; 133,4; 132,0; 131,7; 130,6; 128,6; 128,4; 128,2; 128,1; 127,0; 123,1; 123,0; 64,0; 46,1.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{22}H_{17}ClNO_2$ (izračunato 364,0874); eksperimentalno određeno 362,0928.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3225, 1680, 1503, 1355, 1276, 1214, 859, 827, 739, 650, 589.

t.t. = 236,0 – 238,4 °C

3.5.9. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (20)

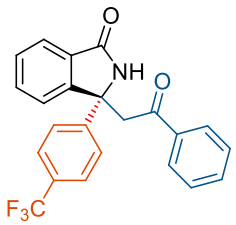
*3.5.9.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (**rac-20**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **15** (50,0 mg, 0,17 mmol) s acetofenonom (99,5 μL, 0,85 mmol) dobije se spoj **rac-20** (64,7 mg, 96 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 60 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 8/1; petroleter/etil-acetat = 2/1.

*3.5.9.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (**20**)*



(*R*)-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-on ((*R*)-**20**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **15** (29,3 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **20** (39,0 mg, 96 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 8 dana.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 8/1, petroleter/etil-acetat = 2/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 10,4 min (većinski; (*R*)-**20**), t_{R2} = 15,4 min (manjinski; (*S*)-**20**); **e.r.** = 93:7).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,03 (s, 1H); 8,01–7,89 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,65 – 7,61 (m, 1H); 7,61 – 7,51 (m, 1H); 7,53 – 7,48 (m, 2H); 7,52 – 7,38 (m, 1H); 4,75 (d, J = 18,1 Hz, 1H); 3,88 (d, J = 18,1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,6; 169,0; 150,5; 147,7 (2C); 136,5; 133,4; 132,1; 130,6; 128,6; 128,3; 128,1; 127,6 (q, $^2J_{C\text{-}CF3}$ = 31,9 Hz); 125,8; 125,5 (q, $^3J_{C\text{-}CF3}$ = 3,6 Hz); 124,2 (q, $^1J_{C\text{-}CF3}$ = 272,1 Hz); 123,1; 64,2; 46,3.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{17}F_3NO_2$ (izračunato 396,1167); eksperimentalno određeno 396,1207.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3064, 1677, 1483, 1325, 1239, 1115, 904, 783, 686, 618.

t.t. = 175,4 – 177,1 °C

3.5.10. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-ona (21)

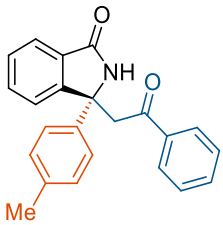
*3.5.10.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(p-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-21**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **9** (50,0 mg, 0,21 mmol) s acetofenonom (122 µL, 1,1 mmol) dobije se spoj **rac-21** (66,7 mg, 93 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 7 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 7/1.

3.5.10.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(p-tolil)izoindolin-1-ona (21)



(*R*)-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-on ((*R*)-**21**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **9** (23,9 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **21** (31,1 mg, 97 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 7/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpak OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 9,9 min (većinski; (*R*)-**21**), t_{R2} = 13,1 min (manjinski; (*S*)-**21**); **e.r.** = 95:5).

$[\alpha]_D^{20}$ = +355 (*c* 1,02; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,82 (s, 1H); 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,66 – 7,58 (m, 2H); 7,54 – 7,47 (m, 3H); 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,41 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 4,58 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H); 3,79 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H); 2,23 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,8; 169,0; 151,4; 139,8; 136,8; 136,2; 133,3; 131,8; 130,6; 129,0; 128,6; 128,0; 127,9; 124,9; 123,1; 122,9; 64,2; 46,0; 20,4.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{20}NO_2$ (izračunato 342,1449); eksperimentalno određeno 342,1482.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3235, 1682, 1525, 1351, 1211, 1112, 990, 910, 859, 752, 590.

t.t. = 162,7 – 164,5 °C

3.5.11. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*m*-tolil)izoindolin-1-ona (22)

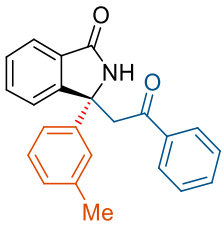
*3.5.11.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(m-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-22**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **IA1** (50,0 mg, 0,21 mmol) s acetofenonom (122 µL, 1,1 mmol) dobije se spoj **rac-22** (64,5 mg, 90 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 24 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.11.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(m-tolil)izoindolin-1-ona (**22**)*



(*R*)-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*m*-tolil)izoindolin-1-ona ((*R*)-**22**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **IA1** (23,9 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **22** (31,7 mg, 93 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 9,7 min (većinski; (*R*)-**22**), t_{R2} = 12,6 min (manjinski; (*S*)-**22**); **e.r.** = 95:5)

$[\alpha]_D^{20}$ = +377 (*c* 1,01; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,82 (s, 1H); 7,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,64 – 7,59 (m, 2H); 7,54 – 7,47 (m, 3H); 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 4,58 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H); 3,79 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H); 2,23 (s, 3H),

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,8; 169,0; 151,4; 139,8; 136,8; 136,2; 133,3; 131,8; 130,6; 129,0; 128,6; 128,0; 127,9; 124,9; 123,1; 122,8; 64,2; 45,9; 20,4.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{20}NO_2$ (izračunato 342,1449); eksperimentalno određeno 342,1480.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3430, 3162, 3061, 1693, 1530, 1378, 1279, 1225, 900, 857, 823, 685, 580.

t.t. = 160,2-162,2 °C

3.5.12. Priprava 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (23)

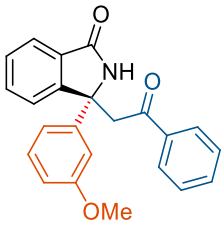
*3.5.12.1. Priprava racemičnog 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-23**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **11** (50,0 mg, 0,20 mmol) s acetofenonom (114 μL, 1,0 mmol) dobije se spoj **rac-23** (68,6 mg, 96 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 7 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 8/1.

*3.5.12.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**23**)*



(*R*)-3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-on ((*R*)-**23**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **11** (25,5 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **23** (35,2 mg, 98 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 8/1.

Enantiomerni omjer određen pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 13,5 min (većinski; (*R*)-**23**), t_{R2} = 19,0 min (manjinski; (*S*)-**23**); **e.r.** = 94:6).

^{1}H NMR (600 MHz, aceton-d_6): δ / ppm 8,12 – 7,98 (m, 2H); 7,88 (s, 1H); 7,72 (t, J = 13,3, 2H); 7,64 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,60 – 7,52 (m, 1H); 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,51 – 7,43 (m, 1H); 7,27 – 7,14 (m, 3H); 6,82 – 6,71 (m, 1H); 5,01 (d, J = 18,1 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,52 (d, J = 18,1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, aceton-d_6): δ / ppm 198,3; 169,8; 161,0; 152,6; 145,0; 137,9; 134,3; 132,9; 131,4; 130,6; 129,5; 129,1; 129,0; 124,3; 123,9; 118,0; 112,9; 112,1; 65,4; 55,5; 47,3.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{20}NO_3$ (izračunato 358,1398); eksperimentalno određeno 358,1434.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3439, 1667, 1510, 1375, 219, 1000, 914, 817, 687, 566.

t.t. = 144,0 – 145,7 °C

3.5.13. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*o*-tolil)izoindolin-1-ona (24)

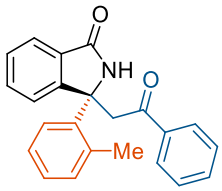
*3.5.13.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(o-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-24**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **12** (50,0 mg, 0,21 mmol) s acetofenonom (122 µL, 1,1 mmol) dobije se spoj **rac-24** (65,2 mg, 91 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.13.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(o-tolil)izoindolin-1-ona (**24**)*



(*R*)-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(*o*-tolil)izoindolin-1-on ((*R*)-**24**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **12** (23,9 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **24** (25,3 mg, 74 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 6 dana.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 11,5 min (manjinski; (*S*)-**24**), t_{R2} = 14,5 min (većinski; (*R*)-**24**); **e.r.** = 94:6).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,72 (s, 1H); 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,63 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,55 – 7,47 (m, 4H); 7,45 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,20 – 7,13 (m, 2H); 7,03 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 4,73 (d, J = 17,6 Hz, 1H); 3,55 (d, J = 17,6 Hz, 1H); 1,83 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 197,2; 168,9; 150,0; 138,0; 136,8; 136,1; 133,3; 132,8; 132,2; 132,0; 128,6; 128,5; 128,1; 128,1; 127,5; 127,4; 126,0; 124,9; 123,2; 122,6; 65,0; 48,2; 20,6.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{20}NO_2$ (izračunato 342,1449); eksperimentalno određeno 342,1468.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3446, 2967, 1693, 1512, 1371, 1257, 1218, 984, 833, 578.

t.t. = 178,1 – 180,0 °C

3.5.14. Priprava 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (25)

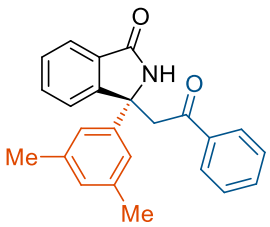
*3.5.14.1. Priprava racemičnog 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-25**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **IA2** (50,0 mg, 0,20 mmol) s acetofenonom (115 µL, 1,0 mmol) dobije se spoj **25** (68,2 mg, 96 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 21 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.14.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**25**)*



(*R*)-3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-on ((*R*)-**25**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **IA2** (25,3 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **25** (29,9 mg, 84 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 27 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 70/30, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 7,7 min (manjinski; (*S*)-**25**), t_{R2} = 15,3 min (većinski; (*R*)-**25**); **e.r.** = 94:6).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,78 (s, 1H); 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,66 – 7,57 (m, 2H); 7,56 – 7,46 (m, 3H); 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,21 (s, 2H); 6,84 (s, 1H); 4,55 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H); 3,79 (d, *J* 17,6 Hz, 1H); 2,22 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,8; 169,0; 151,3; 142,8; 137,5; 136,8; 133,3; 131,8; 130,6; 128,6; 128,4; 128,0; 127,9; 123,1; 122,8; 122,6; 64,2; 46,0; 21,1.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{24}H_{22}NO_2$ (izračunato 356,1606); eksperimentalno određeno 356,1638

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3433, 2917, 1694, 1508, 1373, 1244, 1225, 1001, 918, 782, 580, 558.

t.t. = 180,5 – 182,3 °C

3.5.15. Priprava 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (26)

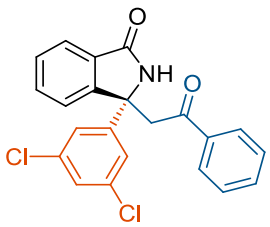
*3.5.15.1. Priprava racemičnog 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-26**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **IA3** (50,0 mg, 0,17 mmol) s acetofenonom (99,0 μL, 0,85 mmol) dobije se spoj **rac-26** (62,7 mg, 93 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 22 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.15.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**26**)*



(*R*)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona ((*R*)-**26**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **IA3** (29,4 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **26** (31,7 mg, 80 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 13 dana.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0.46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 15,9 min (većinski; (*R*)-**26**), t_{R2} = 20,9 min (manjinski; (*S*)-**26**); **e.r.** = 96:4).

[*α*]$_D^{20}$ = +376 (*c* 1,06; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,05 (s, 1H); 7,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,70 (s, 2H); 7,68 – 7,57 (m, 3H); 7,57 – 7,40 (m, 4H); 4,74 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H); 3,85 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,5; 150,0; 147,5; 136,4; 134,3; 133,5; 132,3; 130,4; 128,6; 128,5; 128,1; 126,8; 123,9; 123,2; 123,0; 63,9; 46,4.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{22}H_{16}Cl_2NO_2$ (izračunato 396,0513); eksperimentalno određeno 396,0555.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3430, 3128, 3074, 1696, 1479, 1372, 1264, 1227, 918, 869, 817, 680, 622, 569.

t.t. = 201,9 – 203,6 °C

3.5.16. Priprava 3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (27)

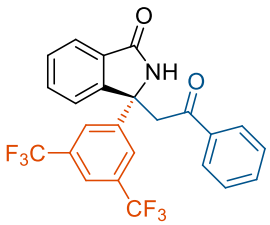
*3.5.16.1. Priprava racemičnog 3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-27**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **IA4** (50,0 mg, 0,14 mmol) s acetofenonom (80,5 μL, 0,70 mmol) dobije se spoj **rac-27** (55,8 mg, 86 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 9 dana.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 20/1.

*3.5.16.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**27**)*



(*R*)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-on ((*R*)-**27**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **IA4** (36,1 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 μL, 0,50 mmol) dobije se spoj **27** (16,2 mg, 35 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: reakcija je zaustavljena nakon 14 dana.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 20/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 7,9 min (većinski; (*R*)-**27**), t_{R2} = 11,6 min (manjinski; (*S*)-**27**); **e.r.** = 96,5:4,5).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,31 (s, 1H); 8,33 (s, 2H); 8,03 – 7,91 (m, 3H); 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,72 – 7,58 (m, 3H); 7,55 – 7,41 (m, 3H); 4,95 (d, J = 18,4 Hz, 1H); 3,95 (d, J = 18,4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 197,0; 169,5; 150,3; 147,4; 136,8; 134,0; 133,0; 131,0 (q, $^2J_{C\text{-}CF3}$ = 32,6 Hz); 130,9; 129,2; 129,1; 128,6; 126,3; 123,8; 123,8 (q, $^1J_{C\text{-}CF3}$ = 273,2 Hz); 123,5; 121,5; 64,6; 47,3.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{24}H_{16}F_6NO_2$ (izračunato 464,1041); eksperimentalno određeno 464,1080.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3370, 1694, 1519, 1278, 1127, 960, 780, 749, 683.

t.t. = 147,7 – 149,5 °C

3.5.17. Priprava 3-(naftalen-1-il)-3-(2-okso-2-fenilletil)izoindolin-1-ona (28)

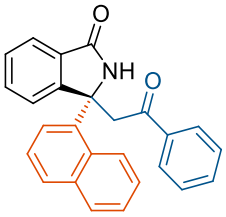
*3.5.17.1. Priprava racemičnog 3-(naftalen-1-il)-3-(2-okso-2-fenilletil)izoindolin-1-ona (**rac-28**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **IA6** (50,0 mg, 0,18 mmol) s acetofenonom (106 µL, 0,91 mmol) dobije se spoj **rac-28** (63,1 mg, 92 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 46 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.17.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(naftalen-1-il)-3-(2-okso-2-fenilletil)izoindolin-1-ona (**28**)*



(*R*)-3-(naftalen-1-il)-3-(2-okso-2-fenilletil)izoindolin-1-on ((*R*)-**28**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **IA6** (27,5 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **28** (31,1 mg, 68 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: reakcija zaustavljena nakon 14 dana.

Eluens za brzu tekućinsku (flash) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 19,8 min (manjinski; (*S*)-**28**), t_{R2} = 29,8 min (većinski; (*R*)-**28**); e.r = 89:11).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,99 (s, 1H); 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,79 – 7,74 (m, 1H); 7,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,64 – 7,56 (m, 2H); 7,51 – 7,43 (m, 5H); 7,38 (t, 1H); 7,36 – 7,32 (m, 1H); 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 4,73 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H); 3,83 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 197,6; 169,5; 152,0; 137,3; 135,3; 134,9; 133,8; 132,5; 132,2; 130,9; 129,8; 129,7; 129,1; 128,9; 128,6; 126,8; 126,2; 125,6; 125,4; 124,8; 123,8; 66,1; 49,4.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]+ za $C_{24}H_{16}F_6NO_2$ (izračunato 464,1041); eksperimentalno određeno 464,1080.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3370, 1694, 1519, 1278, 1127, 960, 780, 749, 683.

t.t. = 147,7 – 149,5 °C

3.5.18. Priprava 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-ona (29)

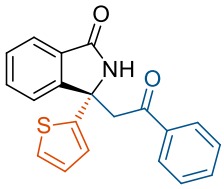
*3.5.18.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-ona (**rac-29**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **IA7** (50,0 mg, 0,22 mmol) s acetofenonom (126 μL, 1,1 mmol) dobije se spoj **29** (67,0 mg, 93 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 17 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.18.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-2-feniletil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-ona (**29**)*



(*S*)-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-on ((*S*)-**29**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **IA7** (23,1 mg, 0,10 mmol) s acetofenonom (58,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **29** (31,0 mg, 93 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 72 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 21,5 min (manjinski; (*R*)-**29**), t_{R2} = 27,8 min (većinski; (*S*)-**29**) **e.r.** = 91:9).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,00 (s, 1H); 7,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,66 – 7,59 (m, 2H); 7,61 – 7,49 (m, 1H); 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,39 – 7,36 (m, 1H); 7,35 – 7,30 (m, 1H); 6,98 – 6,90 (m, 1H); 4,43 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H); 4,02 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,6; 169,2; 151,2; 148,7; 137,2; 133,8; 132,4; 131,0; 129,1; 128,7; 128,5; 128,0; 124,9; 124,4; 123,4; 123,4; 63,0; 46,5.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{24}H_{16}F_6NO_2$ (izračunato 464,1041); eksperimentalno određeno 464,1080.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3370, 1694, 1519, 1278, 1127, 960, 780, 749, 683.

t.t. = 147,7 – 149,5 °C

3.5.19. Priprava 5,6-diklor-3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (30)

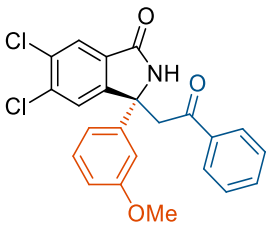
*3.5.19.1. Priprava racemičnog 5,6-diklor-3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**rac-30**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **IA5** (50,0 mg, 0,15 mmol) s acetofenonom (90,0 μL, 0,77 mmol) dobije se spoj **rac-30** (60,7 mg, 95 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 20 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 50/1.

*3.5.19.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 5,6-diklor-3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-ona (**30**)*



(*R*)-5,6-diklor-3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-2-feniletil)izoindolin-1-on ((*R*)-**30**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **IA5** (32,4 mg, 0,1 mmol) s acetofenonom (58,5 μL, 0,50 mmol) dobije se spoj **30** (41,8 mg, 98 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 4 dana.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 50/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 14,4 min (većinski; (*R*)-**30**), t_{R2} = 22,0 min (manjinski; (*S*)-**30**); **e.r.** = 93:7).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,21 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,01 – 7,89 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,64 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,26 (t, J = 8,3 Hz, 1H); 7,18 – 7,13

(m, 2H); 6,84 (dd, J_1 = 8,2, J_2 = 1,7 Hz, 1H); 4,56 (d, J = 17,8 Hz, 1H); 3,99 (d, J = 17,8 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,5; 166,9; 159,5; 150,9; 143,5; 136,6; 134,5; 133,4; 131,5; 131,3; 129,9; 128, 7; 128,0; 125,5; 124,7; 117,1; 112,4; 111,4; 64,1; 55,1; 45,3.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{18}Cl_2NO_3$ (izračunato 426,0619); eksperimentalno određeno 426,0656.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3432, 3163, 3012, 1697, 1506, 1395, 1274, 1228, 1004, 830, 727, 692, 469.

t.t. = 226,9 – 228,4 °C

3.5.20. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (31)

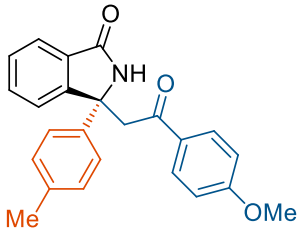
*3.5.20.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**rac-31**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **9** (50,0 mg, 0,21 mmol) s 1-(4-metoksifenil)etanonom (157 mg, 1,0 mmol) dobije se spoj **rac-31** (71,4 mg, 92 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 18 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

*3.5.20.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**31**)*



(*R*)-3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-on ((*R*)-**31**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **9** (23,9 mg, 0,1 mmol) s 1-(4-metoksifenil)etanonom (75,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **31** (35,4 mg, 95 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 69 h.

Eluens za brzu tekućinsku (flash) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 13,1 min (većinski; (*R*)-**31**), t_{R2} = 24,1 min (manjinski; (*S*)-**31**); **e.r.** = 86:14).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ / ppm 8,76 (s, 1H); 7,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,73 – 7,57 (m, 2H); 7,52 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,47 – 7,36 (m, 3H); 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 4,55 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,66 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H); 2,22 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CD_3CN): δ / ppm 195,6; 169,4; 163,7; 152,0; 141,0; 136,6; 132,2; 131,1; 130,9; 130,3; 129,5; 128,3; 125,3; 123,6; 123,3; 114,3; 64,8; 56,0; 46,0; 20,9.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]+ za $C_{24}H_{22}NO_4$ (izračunato 388,1504); eksperimentalno određeno 388,1544.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3394, 2949, 1697, 1532, 1371, 1284, 1177, 1023, 867, 789, 697, 580.

t.t. = 160,4 – 161,7 °C

3.5.21. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (32)

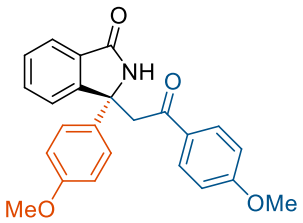
*3.5.21.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**rac-32**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **8** (50,0 mg, 0,20 mmol) s 1-(4-metoksifenil)etanonom (147 mg, 0,98 mmol) dobije se spoj **rac-32** (72,8 mg, 94 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 24 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

*3.5.21.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**32**)*



(*R*)-3-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-on ((*R*)-**32**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **8** (25,5 mg, 0,10 mmol) s 1-(4-metoksifenil)etanonom (75,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **32** (34,4 mg, 89 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 72 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 13,9 min (većinski; (*R*)-**32**), t_{R2} = 22,7 min (manjinski; (*S*)-**32**); **e.r.** = 92:8).

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3CN): δ / ppm 8,01 – 7,89 (m, 2H); 7,76 – 7,68 (m, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,58 – 7,52 (m, 1H); 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,47 – 7,41 (m, 1H); 7,39 – 7,35 (m, 2H); 7,02 – 6,96 (m, 2H); 6,86 – 6,78 (m, 2H); 4,71 (d, J = 18,0 Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,33 (d, J = 18,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, CD_3CN): δ / ppm 197,2; 170,0; 165,0; 159,9; 153,2; 134,9; 133,3; 131,5; 131,1; 130,8; 129,2; 127,1; 124,4; 123,7; 115,0; 114,8; 65,2; 56,4; 55,9; 46,7.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{24}H_{22}NO_4$ (izračunato 388,1504); eksperimentalno određeno 388,1544.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3394, 2949, 1697, 1532, 1371, 1284, 1177, 1023, 867, 789, 697, 580.

t.t. = 160,4 – 161,7 °C

3.5.22. Priprava 3-(2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil)-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-ona (33)

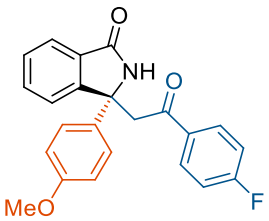
*3.5.22.1. Priprava racemičnog 3-(2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil)-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**rac-33**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **8** (50,0 mg, 0,20 mmol) s 1-(4-fluorfenil)etanonom (119 µL, 0,98 mmol) dobije se spoj **rac-33** (70,6 mg, 96 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 16 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 7/1.

*3.5.22.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil)-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-ona (**33**)*



(*R*)-3-(2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil)-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-on ((*R*)-**33**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **8** (25,5 mg, 0,10 mmol) s 1-(4-fluorfenil)etanonom (60,5 µL, 0,50 mmol) dobije se spoj **33** (35,3 mg, 94 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 69 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 7/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 90/10, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 12,9 min (većinski; (*R*)-**33**), t_{R2} = 20,9 min (manjinski; (*S*)-**33**); **e.r.** = 92:8).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,82 (s, 1H); 8,09 – 7,94 (m, 2H); 7,68 – 7,58 (m, 2H); 7,56 – 7,37 (m, 4H); 7,31 (t, J = 8,9 Hz, 2H); 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 4,52 (d, J = 17,5 Hz, 1H); 3,81 (d, J = 17,4 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 195,5; 168,9; 165,0 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 252,0 Hz); 158,3; 151,4; 134,6; 133,6 (d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2,7 Hz); 131,7; 131,1 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 9,5 Hz); 130,6; 127,9; 126,2; 123,1; 122,8; 115,6 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21,9 Hz); 113,8; 64,0; 55,1; 45,8.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{19}FNO_3$ (izračunato 376,1304); eksperimentalno određeno 376,1346.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3377, 1690, 1480, 1221, 1185, 1054, 869, 697, 579.

t.t. = 191,9 – 193,5 °C

3.5.23. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-(*p*-tolil)etil)izoindolin-1-ona (34)

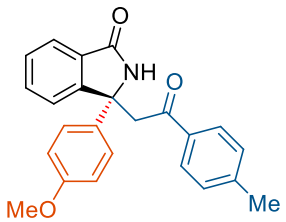
3.5.23.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-(p-tolil)etil)izoindolin-1-ona (rac-34)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **8** (50,0 mg, 0,20 mmol) s acetofenonom (131 mg, 0,98 mmol) dobije se spoj **rac-34** (68,4 mg, 94 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 12 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 7/1.

*3.5.23.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-(p-tolil)etil)izoindolin-1-ona (**34**)*



(*R*)-3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-2-(*p*-tolil)etil)izoindolin-1-on ((*R*)-**34**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **8** (25,5 mg, 0,1 mmol) s 1-(4-metilfenil)etanonom (67,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **34** (34,1 mg, 92 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 67 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 7/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 12,9 min (većinski; (*R*)-**34**), t_{R2} = 17,6 min (manjinski; (*S*)-**34**); **e.r.** = 92:8).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ / ppm: 7,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,67 – 7,20 (m, 8H); 6,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 4,73 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,38 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H); 2,40 (s, 3H).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,78 (s, 1H); 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,70 – 7,58 (m, 2H); 7,57 – 7,36 (m, 4H); 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 4,52 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H); 3,90 – 3,54 (m, 4H); 2,36 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,3; 168,9; 158,2; 151,6; 143,7; 134,7; 134,4; 131,7; 130,6; 129,1; 128,2; 127,8; 126,2; 123,1; 122,8; 113,8; 64,0; 55,0; 45,7; 21,1.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{24}H_{22}NO_3$ (izračunato 372,1555); eksperimentalno određeno 372,1596.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3439, 1689, 1480, 1238, 1185, 1061, 857, 770, 740, 569.

t.t. = 190,5 – 192,0 °C

3.5.24. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(3-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (35)

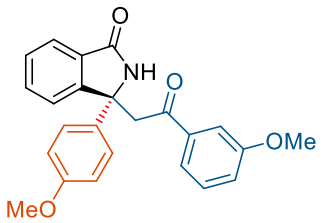
*3.5.24.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(3-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**rac-35**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **8** (50,0 mg, 0,20 mmol) s 1-(3-metoksifenil)etanonom (147,1 mg, 1,0 mmol) dobije se spoj **rac-35** (73,8 mg, 97 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 16 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 7/1.

3.5.24.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(3-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (35)



(*R*)-3-(4-metoksifenil)-3-(2-(3-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-on ((*R*)-**35**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **8** (25,5 mg, 0,10 mmol) s 1-(3-metoksifenil)etanonom (75,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **35** (32,9 mg, 85 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 40 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 7/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0.46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 80/20, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 19,0 min (većinski; (*R*)-**35**), t_{R2} = 24,7 min (manjinski; (*S*)-**35**); **e.r.** = 92:8).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,81 (s, 1H); 7,71 – 7,59 (m, 2H); 7,59 – 7,33 (m, 7H); 7,23 – 7,15 (m, 1H); 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 4,53 (d, J = 17,6 Hz, 1H); 3,91 – 3,75 (m, 4H); 3,70 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,6; 168,9; 159,3; 158,2; 151,5; 138,2; 134,6; 131,7; 130,6; 129,8; 127,8; 126,2; 123,1; 122,8; 120,6; 119,3; 113,8; 112,5; 64,0; 55,3; 55,1; 46,0.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{24}H_{22}NO_4$ (izračunato 388,1504); eksperimentalno određeno 388,1546.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3266, 1690, 1498, 1288, 1258, 1064, 1018, 846, 764, 655, 583.

t.t. = 171,3 – 173,0 °C

3.5.25. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(2-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (36)

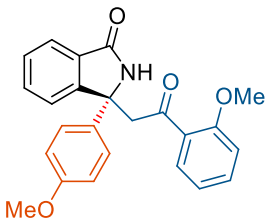
*3.5.25.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(2-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona **(rac-36)***

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **8** (50,0 mg, 0,20 mmol) s 1-(2-metoksifenil)etanonom (147,1 mg, 1,0 mmol) dobije se spoj **rac-36** (63,9 mg, 84 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 24 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.25.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-(2-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona (**36**)*



(*R*)-3-(4-metoksifenil)-3-(2-(2-metoksifenil)-2-oksoetil)izoindolin-1-ona ((*R*)-**36**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **8** (25,5 mg, 0,10 mmol) s 1-(2-metoksifenil)etanonom (75,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **36** (36,8 mg, 95 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 40 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack IB (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 60/40, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min t_{R1} = 9,1 min (većinski; (*R*)-**36**), t_{R2} = 11,1 min (manjinski; (*S*)-**36**); **e.r.** = 92:8).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,84 (s, 1H); 7,58 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,50 – 7,43 (m, 2H); 7,42 – 7,35 (m, 3H); 7,30 – 7,22 (m, 1H); 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 6,88 – 6,83 (m, 2H); 4,23 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,82 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 198,6; 168,8; 158,2; 157,8; 151,2; 134,6; 133,5; 131,7; 130,8; 129,1; 128,3; 127,8; 126,2; 123,0; 122,8; 120,3; 113,8; 112,2; 64,2; 55,7; 55,1; 50,9.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{24}H_{22}NO_4$ (izračunato 388,1504); eksperimentalno određeno 388,1548.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3233, 1684, 1529, 1345, 1252, 1008, 923, 869, 727, 589.

t.t. = 173,6 – 174,9 °C

3.5.26. Priprava (*E*)-3-(2-okso-4-fenilbut-3-en-1-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (37)

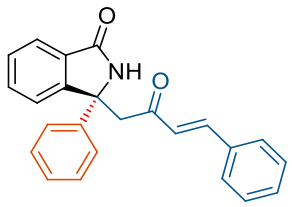
3.5.26.1. Priprava racemičnog (E)-3-(2-okso-4-fenilbut-3-en-1-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (rac-37)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **7** (100 mg, 0,44 mmol) s (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-onom (325 mg, 2,2 mmol) dobije se spoj **rac-37** (123,2 mg, 79 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 14 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 4/1.

*3.5.26.2. Priprava enantiomerno obogaćenog (E)-3-(2-okso-4-fenilbut-3-en-1-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (**37**)*



(*R*,*E*)-3-(2-okso-4-fenilbut-3-en-1-yl)-3-fenilizoindolin-1-on ((*R*)-**37**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **7** (45,0 mg, 0,2 mmol) (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-onom (146 mg, 1,0 mmol) dobije se spoj **37** (48,4 mg, 69 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 4/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack IB (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 50/50, λ 310 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 23,7 min (većinski; (*R*)-**37**), t_{R2} = 37,6 min (manjinski; (*S*)-**37**); **e.r.** = 96:4).

$[\alpha]_D^{20}$ = +395 (*c* 1,04; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,97 (s, 1H); 7,70 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,66 – 7,50 (m, 7H); 7,47 – 7,38 (m, 4H); 7,37 – 7,30 (m, 2H); 7,28 – 7,21 (m, 1H); 6,77 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 4,05 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 3,62 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,3; 168,8; 150,7; 142,7; 142,4; 134,3; 131,8; 130,8; 130,6; 129,0; 128,5; 128,4; 128,1; 127,2; 126,8; 125,1; 123,3; 122,9; 64,5; 48,0.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{24}H_{20}NO_2$ (izračunato 354,1449); eksperimentalno određeno 354,1492.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3309, 3113, 2922, 1674, 1509, 1237, 1201, 1004, 817, 700.

t.t. = 221,2 – 222,5 °C

3.5.27. Priprava 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (38)

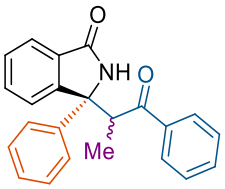
*3.5.27.1. Priprava racemičnog 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (**rac-38**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **7** (50,0 mg, 0,22 mmol) s propiofenonom (148 µL, 1,1 mmol) dobivena su dva dijastereoizomera spoja **rac-38**, **rac-38'** (32,0 mg, 42 %) i **rac-38''** (41,4 mg, 55 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 17 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.27.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolin-1-ona (**38**)*



(*R*)-3-(1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenilizoindolin-1-on ((3*R*)-**38**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **7** (22,5 mg, 0,1 mmol) s propiofenonom (66,5 µL, 0,50 mmol) dobivena su dva dijastereoizomera spoja **38**, **38'** (9,5 mg, 28 %) i **38''** (23,5 mg, 69 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

38':

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack IC (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 70/30, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 16,1 min (manjinski; (3*S*)-**38'**), t_{R2} = 35,8 min (većinski; (3*R*)-**38'**); **e.r.** = 66:34).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,55 (s, 1H); 8,10 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,79 – 7,36 (m, 8H); 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 5,29 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 0,79 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 202,4; 169,3; 150,1; 142,9; 135,7; 133,7; 132,2; 130,7; 128,9; 128,5; 128,4; 128,4; 127,1; 124,8; 123,1; 122,9; 68,1; 45,9; 12,9.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{20}NO_2$ (izračunato 342,1449); eksperimentalno određeno 342,1494

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3417, 3190, 3058, 1694, 1513, 1375, 1219, 1111, 971, 831, 702, 580.

t.t. = 238,4 – 240,3 °C (raspad)

38'':

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack IC (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 60/40, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 12,3 min (većinski; (3*R*)-**38''**), t_{R2} = 23,5 min (manjinski; (3*S*)-**38''**); **e.r.** = 87:13).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,40 (s, 1H); 7,87 – 7,59 (m, 5H); 7,58 – 7,11 (m, 9H); 5,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H); 1,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 200,6; 169,0; 148,4; 141,7; 137,7; 132,6; 131,4; 131,1; 128,6; 128,2; 128,0; 127,7; 127,4; 125,7; 124,1; 122,4; 68,5; 45,6; 13,9.

MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{20}NO_2$ (izračunato 342,1449); eksperimentalno određeno 342,2.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 2932, 1689, 1509, 1262, 1235, 973, 887, 747, 576.

t.t. = 207,3 – 208,8 °C

3.5.28. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(1-okso-1-fenilpentan-2-il)izoindolin-1-ona (39)

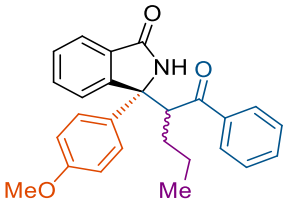
*3.5.28.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(1-okso-1-fenilpentan-2-il)izoindolin-1-ona (**rac-39**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **8** (50,0 mg, 0,20 mmol) s 1-fenilpentan-1-onom (158,9 mg, 0,98 mmol) dobivena su dva dijastereoizomera spoja **rac-39**, **rac-39'** (29,9 mg, 38 %) i **rac-39''** (41,6 mg, 53 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 16 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

*3.5.28.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-(1-okso-1-fenilpentan-2-il)izoindolin-1-ona (**39**)*



(*R*)-3-(4-metoksifenil)-3-(1-okso-1-fenilpentan-2-il)izoindolin-1-on ((3*R*)-**39**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **8** (25,5 mg, 0,1 mmol) s 1-fenilpentan-1-onom (81,1 mg, 0,50 mmol) dobivena su dva dijastereoizomera spoja **39**, **39'** (20,4 mg, 54 %) i **39''** (14,4 mg, 39 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 5 dana.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

39':

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack IC (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 70/30, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 16,2 min (manjinski; (3*S*)-**39'**), t_{R2} = 19,5 min (većinski; (3*R*)-**39'**); **e.r.** = 80:20).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,55 (s, 1H); 8,17 – 7,98 (m, 3H); 7,70 – 7,55 (m, 5H); 7,55 – 7,42 (m, 3H); 6,69 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 5,09 (dd, J_1 = 9,4 Hz, J_2 = 2,6 Hz, 1H); 3,59 (s, 3H); 1,51 – 1,40 (m, 1H); 1,05 – 0,87 (m, 3H); 0,58 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 203,4; 168, 9; 158,2; 150,2; 137,8; 134,1; 133,5; 132,0; 130,8; 128,7; 128,4; 128,3; 126,5; 123,3; 122,8; 113,5; 68,2; 54,9; 50,6; 31,1; 20,6; 14,1.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{26}H_{26}NO_3$ (izračunato 400,1868); eksperimentalno određeno 400,1914

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 2958, 1692, 1529, 1326, 1298, 1252, 863, 776, 695, 593.

t.t. = 103,4 – 104,8 °C

39'':

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack IG (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 50/50, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 22,3 min (većinski; (3*R*)-**39''**), t_{R2} = 37,0 min (manjinski; (3*S*)-**39''**); **e.r.** = 56:44).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,32 (s, 1H); 7,79 – 7,61 (m, 4H); 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 7,14 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,08 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,89 (dd, J_1 = 11,3 Hz, J_2 = 1,7 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 1,97 – 1,86 (m, 1H); 1,25 – 1,22 (m, 1H); 1,21 – 1,13 (m, 1H); 1,11 – 1,00 (m, 1H); 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 200,7; 168,8; 158,4; 148,4; 139,0; 133,5; 132,5; 130,9; 130,8; 128,1; 127,8; 127,5; 126,9; 124,1; 122,3; 113,9; 68,1; 55,1; 51,2; 31,1; 20,8; 14,1.

MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{26}H_{26}NO_3$ (izračunato 400,1868); eksperimentalno određeno 400,3.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3058, 2961, 1679, 1530, 1351, 1331, 1254, 1031, 873, 687, 655, 573..

t.t. = 103,4 – 104,8 °C

3.5.29. Priprava 3-(2-oksocikloheksil)-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-ona (40)

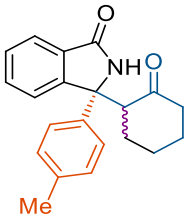
*3.5.29.1. Priprava racemičnog 3-(2-oksocikloheksil)-3-(p-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-40**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.1., reakcijom spoja **9** (50,0 mg, 0,21 mmol) s cikloheksanonom (114 µL, 1,1 mmol) dobivena su dva dijastereoizomera spoja **rac-40**, **rac-40'** (54,9 mg, 82 %) i **rac-40''** (9,8 mg, 15 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 18 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

3.5.29.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-oksocikloheksil)-3-(p-tolil)izoindolin-1-ona (40)



(*R*)-3-(2-oksocikloheksil)-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-on ((3*R*)-**40**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.2., reakcijom spoja **9** (23,9 mg, 0,1 mmol) sa cikloheksanonom (52,0 µL, 0,50 mmol) dobivena su dva dijastereoizomera spoja **40**, **40'** (26,2 mg, 82 %) i **40''** (4,5 mg, 15 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 40 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

40':

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 70/30, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 12,0 min (većinski; (3*R*)-**40'**), t_{R2} = 15,3 min (manjinski; (3*S*)-**40'**); **e.r.** = 63:37).

^{1}H NMR (300 MHz, aceton-d_6): δ / ppm 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,62 – 7,37 (m, 5H); 7,30 (s, 1H); 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,30 (dd, J_1 = 10,8 Hz, J_2 = 6,7 Hz, 1H); 2,68 – 2,55 (m, 1H); 2,30 – 2,06 (m, 5H); 2,17 – 2,07 (m, 1H); 1,87 – 1,53 (m, 3H); 1,50 – 1,30 (m, 2H).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,26 (s, 1H); 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,56 – 7,45 (m, 2H); 7,44 – 7,35 (m, 3H); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 4,25 (dd, J_1 = 11,9 Hz, J_2 = 5,3 Hz, 1H); 2,61 – 2,53 (m, 1H); 2,21 (s, 3H); 2,13 (d, J = 12,3 Hz, 1H); 2,07 – 1,94 (m, 1H); 1,76 – 1,60 (m, 2H); 1,59 – 1,41 (m, 1H); 1,39 – 1,12 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 210,1; 169,5; 150,6; 140,6; 135,6; 132,2; 130,5; 128,9; 127,9; 124,3; 122,9; 122,4; 66,6; 55,2; 42,7; 28,6; 28,1; 24,3; 20,4.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{21}H_{22}NO_2$ (izračunato 320,1606); eksperimentalno određeno 320,1645

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3306, 3109, 2935, 1689, 1480, 1306, 1164, 1130, 914, 739, 548.

t.t. = 243,5 – 245,1 °C

40'':

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 5,8 min (manjinski; (*S*)-**40''**), t_{R2} = 8,8 min (većinski; (*R*)-**40''**); **e.r.** = 78:22).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 7,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,58 – 7,41 (m, 2H); 7,24 – 7,00 (m, 5H); 3,36 (dd, J_1 = 12,6 Hz, J_2 = 5,0 Hz, 1H); 2,46 – 2,14 (m, 6H); 2,13 – 1,98 (m, 1H); 1,97 – 1,79 (m, 1H); 1,74 – 1,63 (m, 2H); 1,54 – 1,32 (m, 1H).

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3CN): δ / ppm 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,57 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,53 – 7,47 (m, 1H); 7,43 – 7,37 (m, 1H); 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,27 (s, 1H); 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 3,80 (dd, J_1 = 12,9 Hz, J_2 = 4,7 Hz, 1H); 2,41 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,15 – 2,11 (m, 2H); 2,06 – 1,99 (m, 1H); 1,99 – 1,95 (m, 1H); 1,85 – 1,78 (m, 1H); 1,77 – 1,66 (m, 1H); 1,63 – 1,52 (m, 1H); 1,42 – 1,28 (m, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, CD_3CN): δ / ppm 209,9; 170,9; 156,0; 155,4; 151,6; 140,4; 138,2; 133,1; 132,8; 130,3; 128,7; 126,2; 124,4; 123,8; 68,2; 56,3; 44,0; 30,8; 28,7; 26,0; 20,9.

MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{21}H_{22}NO_2$ (izračunato 320,1606); eksperimentalno određeno 320,2

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3195, 2937, 1687, 1529, 1314, 1281, 1125, 867, 740, 613, 546.

t.t. = 144,8 – 146,3 °C

3.5.30. Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (41)

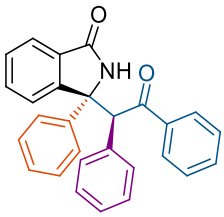
*3.5.30.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (**rac-41**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **7** (50,0 mg, 0,22 mmol) s 1,2-difeniletanonom (218 mg, 1,1 mmol) dobije se spoj **rac-41** (74,1 mg, 83 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 5 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.30.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolin-1-ona (**41**)*



(*R*)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)-3-fenilizoindolin-1-on ((3*R*,*S*)-**41**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **7** (22,5 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **41** (27,9 mg, 69 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; ; t_{R1} = 12,3 min (većinski; (3*R*,*S*)-**41**), t_{R2} = 22,7 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**41**); **e.r.** = 95:5).

$[\alpha]_D^{20}$ = -272 (c 0,56; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,90 (s, 1H); 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,08 – 8,00 (m, 2H); 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,59 – 7,50 (m, 2H); 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,34 – 7,21 (m, 4H); 7,21 – 7,11 (m, 3H); 7,05 – 6,96 (m, 3H); 6,61 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 198,1; 169,4; 149,8; 143,1; 136,0; 133,7; 133,2; 131,7; 130,3; 130,2; 128,9; 128,8; 128,8; 128,0; 127,8; 127,5; 127,3; 124,9; 123,8; 122,6; 68,8; 58,1.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{28}H_{22}NO_2$ (izračunato 404,1606); eksperimentalno određeno 404,1650.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3433, 1699, 1512, 1365, 1215, 980, 789, 700, 570.

t.t. = 272,8 – 274,7 °C (raspad)

3.5.31. Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (42)

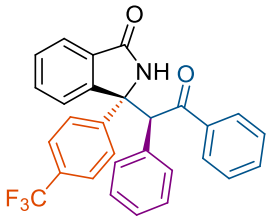
*3.5.31.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (**rac-42**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **15** (50,0 mg, 0,17 mmol) s 1,2-difeniletanonom (167 mg, 0,85 mmol) dobije se spoj **rac-42** (72,7 mg, 91 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 17 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 20/1.

*3.5.31.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (**42**)*



(*R*)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-on ((3*R*,*S*)-**42**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **15** (29,3 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **42** (43,4 mg, 92 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 40h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 20/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 8,5 min (većinski; (3*R*,*S*)-**42**), t_{R2} = 14,6 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**42**); **e.r.** > 99:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = -490 (*c* 1,02; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,11 (s, 1H); 8,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,60 – 7,51 (m, 2H); 7,43 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,32 – 7,25 (m, 2H); 7,15 – 7,10 (m, 2H); 7,05 – 6,98 (m, 3H); 6,69 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 197,8; 169,1; 148,8; 148,2; 135,7; 133,6; 133,0; 131,7; 130,4; 130,1; 128,8; 128,7; 128,2 (q, $^2J_{C\text{-}CF3}$ = 31,2 Hz); 128,2; 127,7; 127,4; 126,1 (q, $^3J_{C\text{-}CF3}$ = 3,6 Hz); 125,7; 124,6 (q, $^1J_{C\text{-}CF3}$ = 272,1 Hz); 123,7; 122,6; 68,5; 58,4.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{29}H_{21}F_3NO_2$ (izračunato 472,1480); eksperimentalno određeno 472,1513

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3449, 1693, 1526, 1319, 1265, 120, 897, 843, 787, 696, 568.

t.t. = 278,3 – 279,9 °C (raspad)

3.5.32. Priprava 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (43)

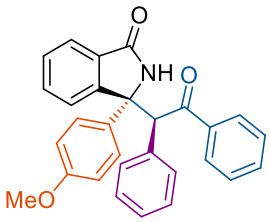
*3.5.32.1. Priprava racemičnog 3-(4-metoksifenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-43**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **8** (50,0 mg, 0,20 mmol) s 1,2-difeniletanonom (192 mg, 0,98 mmol) dobije se spoj **rac-43** (79,2 mg, 94 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 20 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.32.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metoksifenil)-3-((S)-2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**43**)*



(*R*)-3-(4-metoksifenil)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona ((3*R*,*S*)-**43**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **8** (25,5 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **43** (38,6 mg, 89 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 60 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 17,0 min (većinski; (3*R*,*S*)-**43**), t_{R2} = 28,0 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**43**); **e.r.** = 99:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = -463 (*c* 1,02; $CHCl_3$)).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,83 (s, 1H); 8,13 – 8,01 (m, 3H); 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,61 – 7,47 (m, 2H); 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,30 – 7,19 (m, 2H); 7,18 – 7,10 (m, 2H); 7,06 – 6,94 (m, 3H); 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,56 (s, 1H); 3,67 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 198,0; 169,1; 158,2; 150,1; 136,0; 134,8; 133,5; 133,2; 131,4; 130,2; 130,1; 128,7; 128,7; 127,7; 127,7; 127,3; 126,1; 123,7; 122,4; 113,9; 68,2; 57,8; 55,0.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{29}H_{24}NO_3$ (izračunato 434,1711); eksperimentalno određeno 434,1760.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3336, 1694, 1527, 1299, 1282, 1245, 891, 784, 699, 630.

t.t. = 262,4 – 264,0 °C (raspad)

3.5.33. Priprava 3-(4-metilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (44)

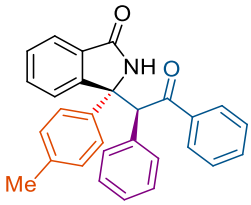
*3.5.33.1. Priprava racemičnog 3-(4-metilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-44**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **9** (50,0 mg, 0,21 mmol) s 1,2-difeniletanonom (205 mg, 1,0 mmol) dobije se spoj **rac-44** (81,1 mg, 93 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 17 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.33.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-metilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**44**)*



(*R*)-3-(4-metilfenil)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-on ((3*R*,*S*)-**44**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1, reakcijom spoja **9** (23,9 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **44** (32,6 mg, 78 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 40 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 13,1 min (većinski; (3*R*,*S*)-**44**), t_{R2} = 21,4 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**44**); **e.r.** = 96:4).

[*α*]$_D^{20}$ = -480 (*c* 1,03, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,83 (s, 1H); 8,10 – 8,03 (m, 3H); 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,56 – 7,51 (m, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,28 – 7,21 (m, 2H); 7,17 – 7,12 (m, 2H); 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,03 – 6,97 (m, 3H); 6,58 (s, 1H); 2,19 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 198,0; 169,0; 149,8; 140,1; 136,2; 135,9; 133,5; 133,1; 131,4; 130,2; 130,1; 129,2; 128,7; 128,6; 127,7; 127,7; 127,3; 124,7; 123,7; 122,4; 68,4; 57,8; 20,3.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{29}H_{24}NO_2$ (izračunato 418,1762); eksperimentalno određeno 418,1810.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3357, 2922, 1693, 1526, 1215, 1140, 1020, 890, 695.

t.t. = 260,2 – 262,0 °C (raspad)

3.5.34. Priprava 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (45)

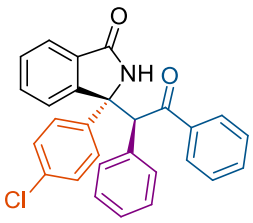
*3.5.34.1. Priprava racemičnog 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-45**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **14** (50,0 mg, 0,19 mmol) s 1,2-difeniletanonom (189 mg, 0,96 mmol) dobije se spoj **rac-45** (73,2 mg, 87 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

*3.5.34.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-klorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**45**)*



(*R*)-3-(4-klorfenil)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-on ((3*R*,*S*)-**45**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **14** (26,0 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **45** (38,1 mg, 87 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 40 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 11,5 min (većinski; (3*R*,*S*)-**45**), t_{R2} = 21,8 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**45**); **e.r.** = 97,5:2,5).

[*α*]$_D^{20}$ = -465 (*c* 1,02; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,00 (s, 1H); 8,15 – 7,99 (m, 3H); 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,61 – 7,51 (m, 2H); 7,48 – 7,34 (m, 4H); 7,31 – 7,22 (m, 2H); 7,17 – 6,95 (m, 5H); 6,60 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 197,8; 169,1; 149,2; 142,3; 135,8; 133,5; 133,0; 131,8; 131,6; 130,3; 130,1; 128,7; 128,7; 128,6; 128,0; 127,7; 127,4; 126,8; 123,6; 122,5; 68,3; 58,2.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{28}H_{21}ClNO_2$ (izračunato 438,1216); eksperimentalno određeno 438,1262.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3356, 1696, 1508, 1302, 1218, 1130, 886, 829, 780, 690.

t.t. = 272,6 – 273,8 °C (raspad)

3.5.35. Priprava 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (46)

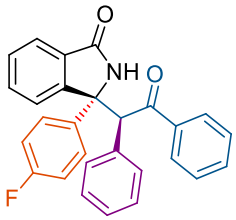
*3.5.35.1. Priprava racemičnog 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-46**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **10** (50,0 mg, 0,21 mmol) s 1,2-difeniletanonom (202 mg, 1,0 mmol) dobije se spoj **rac-46** (69,1 mg, 80 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 7 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

*3.5.35.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(4-fluorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**46**)*



(*R*)-3-(4-fluorfenil)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-on ((3*R*,*S*)-**46**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **10** (24,3 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **46** (38,1 mg, 87 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 11,6 min (većinski; (3*R*,*S*)-**46**), t_{R2} = 20,1 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**46**); **e.r.** = 97:3).

$[\alpha]_D^{20}$ = -551 (*c* 1,16; $CHCl_3$)).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,98 (s, 1H); 8,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 8,07 – 8,00 (m, 2H); 7,91 – 7,82 (m, 2H); 7,60 – 7,50 (m, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,32 – 7,22 (m, 2H); 7,19 – 7,08 (m, 4H); 7,05 – 6,96 (m, 3H); 6,59 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 197,9; 169,0; 161,2 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 243,9 Hz); 149,5; 139,3 (d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2,9 Hz); 135,9; 133,5; 133,1; 131,6; 130,3; 130,1; 128,7; 128,7; 127,9; 127,7; 127,3; 127,0 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 7,9 Hz); 123,7; 122,5; 115,3 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21,3 Hz); 68,2; 58,2.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{28}H_{21}FNO_2$ (izračunato 422,1512); eksperimentalno određeno 422,1558.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3430, 1694, 1525, 1214, 1165, 1045, 891, 689, 569.

t.t. = 271,7 – 273,2 °C (raspad)

3.5.36. Priprava 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (47)

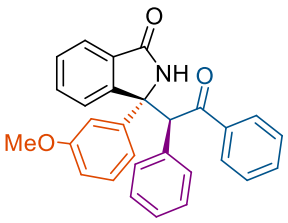
*3.5.36.1. Priprava racemičnog 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-47**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **11** (50,0 mg, 0,20 mmol) s 1,2-difeniletanonom (192 mg, 0,98 mmol) dobije se spoj **rac-47** (68,6 mg, 81 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 7 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

*3.5.36.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3-metoksifenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**47**)*



(*R*)-3-(3-metoksifenil)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-on ((3*R*,*S*)-**47**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **11** (25,5 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **47** (33,9 mg, 78 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 13,6 min (većinski; (3*R*,*S*)-**47**), t_{R2} = 25,2 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**47**); **e.r.** = 94:6).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,89 (s, 1H); 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,10 – 8,05 (m, 2H); 7,59 – 7,50 (m, 2H); 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,41 – 7,35 (m, 2H); 7,30 – 7,23 (m, 2H);

7,21 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 7,17 – 7,12 (m, 2H); 7,04 – 6,97 (m, 3H); 6,78 – 6,72 (m, 1H); 6,60 (s, 1H); 3,68 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 197,9; 169,1; 159,5; 149,5; 144,8; 136,0; 133,5; 133,1; 131,4; 130,3; 130,1; 129,7; 128,7 (2C); 127,9; 127,7; 127,3; 123,7; 122,4; 117,1; 112,0; 111,3; 68,6; 57,8; 55,0.

^{13}C NMR (75 MHz, aceton-d_6): δ / ppm 198,5; 169,0; 160,1; 149,8; 144,6; 136,4; 133,4; 132,9; 131,3; 130,8; 130,2; 129,8; 128,7; 128,6; 127,8; 127,7; 127,3; 123,4; 122,7; 117,0; 112,2; 111,1; 68,8; 58,4; 54,5.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{29}H_{23}NO_3$ (izračunato 434,1711); eksperimentalno određeno 434,1761.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3417, 1673, 1513, 1366, 1217, 1047, 903, 823, 700, 549.

t.t. = 270,6 – 272,0 °C (raspad)

3.5.37. Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*m*-tolil)izoindolin-1-ona (48)

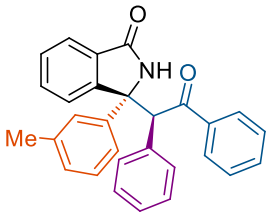
*3.5.37.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(m-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-48**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **IA1** (50,0 mg, 0,21 mmol) s 1,2-difeniletanonom (205 mg, 0,99 mmol) dobije se spoj **rac-48** (64,4 mg, 74 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 24 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

*3.5.37.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(m-tolil)izoindolin-1-ona (**48**)*



(*R*)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*m*-tolil)izoindolin-1-on ((3*R*,*S*)-**48**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **IA1** (23,9 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **48** (31,9 mg, 77 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 40 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Dr. Maisch ReproSil Chiral-AM (15 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 8,7 min (većinski; (3*R*,*S*)-**48**), t_{R2} = 13,6 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**48**); **e.r.** = 97,5:2,5).

$[\alpha]_D^{20}$ = -385 (*c* 0,95; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,83 (s, 1H); 8,13 – 8,01 (m, 3H); 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,58 – 7,50 (m, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,31 – 7,20 (m, 2H); 7,18 – 7,13 (m, 2H); 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 6,58 (s, 1H); 2,19 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 197,9; 169,2; 149,8; 140,1; 136,2; 135,9; 134,3; 133,5; 133,1; 132,6; 131,4; 130,2; 130,1; 129,1; 128,7; 127,7; 127,6; 127,2; 124,7; 123,6; 122,9; 122,3; 68,4; 57,8; 20,3.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{29}H_{23}NO_2$ (izračunato 418,1762); eksperimentalno određeno 418,1811.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3357, 1693, 1525, 1214, 1155, 1131, 887, 780, 693.

t.t. = 246,9 – 248,7 °C (raspad)

3.5.38. Priprava 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*o*-tolil)izoindolin-1-ona (49)

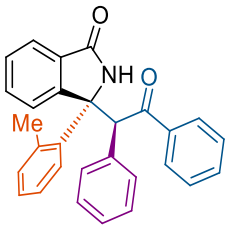
*3.5.38.1. Priprava racemičnog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(o-tolil)izoindolin-1-ona (**rac-49**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **12** (50,0 mg, 0,21 mmol) s 1,2-difeniletanonom (205 mg, 1,0 mmol) dobije se spoj **rac-49** (68,8 mg, 79 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 48 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

*3.5.38.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(2-okso-1,2-difeniletil)-3-(o-tolil)izoindolin-1-ona (**49**)*



(*R*)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)-3-(*o*-tolil)izoindolin-1-on ((3*R*,*S*)-**49**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **12** (23,9 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **49** (16,3 mg, 39% yield) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 5 dana.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 10,7 min (većinski; (3*R*,*S*)-**49**), t_{R2} = 17,4 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**49**); **e.r.** = 60:40).

^{1}H NMR (600 MHz, aceton-d_6): δ / ppm 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,92 (s, 1H); 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 – 7,50 (m, 3H); 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 7,34 – 7,27 (m, 2H); 7,16 – 7,04 (m, 5H); 7,04 – 6,96 (m, 3H); 6,61 (s, 1H); 2,00 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 198,1; 169,2; 148,1; 139,1; 136,3; 135,9; 133,5; 133,2; 132,7; 132,2; 131,5; 130,5; 128,8; 128,7; 127,9; 127,5; 127,2; 127,1; 126,8; 126,1; 123,6; 121,7; 69,0; 58,6; 21,4.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{29}H_{23}NO_2$ (izračunato 418,1762); eksperimentalno određeno 418,1812.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3437, 1670, 1513, 1361, 1264, 1217, 980, 826, 703, 553.

t.t. = 243,3 – 245,0 °C (raspad)

3.5.39. Priprava 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (50)

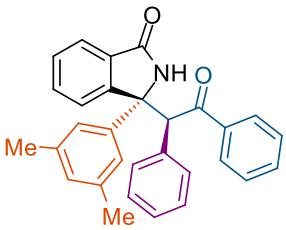
*3.5.39.1. Priprava racemičnog 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**rac-50**)*

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **IA2** (50,0 mg, 0,20 mmol) s 1,2-difeniletanonom (194 mg, 0,99 mmol) dobije se spoj **rac-50** (76,3 mg, 90 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 17 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 4/1.

*3.5.39.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**50**)*



(*R*)-3-(3,5-dimetilfenil)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-on ((3*R*,*S*)-**50**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **IA2** (25,3 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **50** (32,0 mg, 74 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 40 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 5,7 min (većinski; (3*R*,*S*)-**50**), t_{R2} = 8,4 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**50**); **e.r.** = 90:10).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,77 (s, 1H); 8,11 – 8,02 (m, 3H); 7,58 – 7,50 (m, 2H); 7,48 – 7,41 (m, 4H); 7,29 – 7,21 (m, 2H); 7,17 – 7,12 (m, 2H); 7,04 – 6,96 (m, 3H); 6,80 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 2,19 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 198,1; 169,1; 149,7; 143,0; 137,6; 136,1; 133,4; 133,1; 131,4; 130,3; 130,1; 128,7; 128,7; 128,5; 127,8; 127,6; 127,2; 123,7; 122,6; 122,4; 68,5; 57,9; 21,1.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{30}H_{25}NO_2$ (izračunato 432,1919); eksperimentalno određeno 432,1968.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3441, 1696, 1510, 1365, 1232, 1214, 891, 849, 780, 586.

t.t. = 284,4 – 286,1 °C (raspad)

3.5.40. Priprava 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (51)

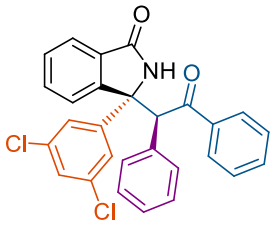
3.5.40.1. Priprava racemičnog 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona ***(rac-51)***

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.5.3., reakcijom spoja **IA3** (50,0 mg, 0,17 mmol) s 1,2-difeniletanonom (167 mg, 0,85 mmol) dobije se spoj **rac-51** (64,9 mg, 81 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 20 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

*3.5.40.2. Priprava enantiomerno obogaćenog 3-(3,5-diklorfenil)-3-(2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-ona (**51**)*



(*R*)-3-(3,5-diklorfenil)-3-((*S*)-2-okso-1,2-difeniletil)izoindolin-1-on ((3*R*,*S*)-**51**)

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 1.1.1., reakcijom spoja **IA3** (29,4 mg, 0,1 mmol) s 1,2-difeniletanonom (98,1 mg, 0,50 mmol) dobije se spoj **51** (45,2 mg, 96 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 60 h.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 10/1.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack AD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 5,7 min (većinski; (3*R*,*S*)-**51**), t_{R2} = 7,3 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**51**); **e.r.** = 91:9).

H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,20 (s, 1H); 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 8,11 – 7,88 (m, 4H); 7,69 – 7,38 (m, 5H); 7,36 – 7,23 (m, 2H); 7,21 – 6,89 (m, 5H); 6,62 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 197,7; 169,0; 148,3; 147,8; 135,8; 134,5; 133,6; 132,9; 131,9; 130,3; 130,1; 128,8; 128,7; 128,4; 127,8; 127,4; 126,9; 123,9; 123,6; 122,6; 68,1; 58,5.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{28}H_{19}Cl_2NO_2$ (izračunato 472,0826); eksperimentalno određeno 472,0882.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3417, 1693, 1480, 1215, 1181, 976, 906, 819, 706.

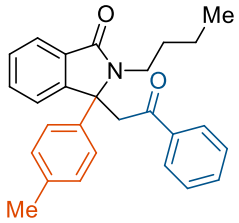
t.t. = 295,3 – 297,1 °C (raspad)

3.6. Priprava *N*-supstituiranih izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona (52 – 53) i enamina 54

3.6.1. Opći postupak priprave racemičnih *N*-supstituiranih izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona (52 – 53) i enamina 54

N-supstituirani 3-aril-3-hidroksiizoindolinon (1 ekv., 20,0 mg) i *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (20 mol %) otope se u acetonitrilu (1 mL) uz zagrijavanje. Doda se keton (10 ekv.) i reakcijska smjesa se miješa pri temperaturi od 80 °C dok se sav *N*-supstituirani 3-aril-3-hidroksiizoindolinon ne prevede u produkt (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom). Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se ukoncentrira i pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela. Taloženjem u heksanu, koji se ukloni pod sniženim tlakom, dobije se racemični spoj u obliku krutine.

*3.6.1.1. Priprava racemičnog N-butil-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(p-tolil)izoindolinona (**52**)*



Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.6.1., reakcijom spoja **4** (20,0 mg, 0,070 mmol) s acetofenonom (80,0 µL, 0,70 mmol) dobije se spoj **52** (18 mg, 68 %) u obliku svijetlo žutog ulja.

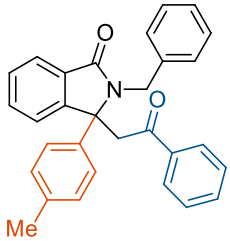
Vrijeme trajanja reakcije: 13 dana.

Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 7,69 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,51–7,40 (m, 3H); 7,33 – 7,21 (m, 4H); 4,73 (d, J = 17,5 Hz, 1H); 4,38 (d, J = 17,5 Hz, 1H); 2,37 (s, 3H); 1,26 (dd, J_1 = 15,2 Hz, J_2 = 7,1 Hz, 2H); 1,19 (dd, J_1 = 14,2 Hz, J_2 = 6,9 Hz, 2H); 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN): δ / ppm 196,0; 168,7; 150,4; 138,0; 137,9; 137,5; 133,1; 132,2; 131,5; 129,3; 128,5; 127,8; 126,2; 122,4; 122,3; 68,3; 40,4; 30,2; 20,1; 19,9; 12,9.

*3.6.1.2. Priprava racemičnog N-benzil-3-(2-okso-2-feniletil)-3-(p-tolil)izoindolinona (**53**)*



Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.6.1., reakcijom spoja **5** (20,0 mg, 0,060 mmol) s acetofenonom (72,0 µL, 0,60 mmol) dobije se spoj **53** (21,0 mg, 83 %) u obliku bijelog praha.

Vrijeme trajanja reakcije: 10 dana.

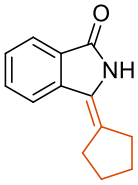
Eluens za brzu tekućinsku (*flash*) kromatografiju: diklormetan/etil-acetat = 15/1.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 7,86 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,61 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 3H); 7,29 – 7,14 (m, 6H); 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 4,96 (d, J = 15,6 Hz, 1H); 4,60 (d, J = 18,0 Hz, 1H); 4,17 (dd, J_1 = 40,8 Hz, J_2 = 16,7 Hz, 2H); 2,36 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 195,6; 169,2; 151,3; 140,0; 137,9; 137,4; 137,1; 133,2; 132,3; 131,6; 129,7; 128,5; 128,5; 128,2; 128,1; 128,0; 126,9; 126,6; 123,1; 122,6; 68,6; 43,9; 41,2; 20,9.

t.t. = 158,6 – 160,4 °C

*3.6.1.3. Priprava 3-ciklopentilidenizoindolin-1-ona (**54**)*



Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.6.1., iz spoja **IA8** (20,0 mg, 0,060 mmol), u prisutnosti acetofenona (72 µL, 0,60 mmol) i *p*-toluensulfonske kiseline monohidrata (20 mol %), dobije se spoj **54** (21,0 mg, 98 %) u obliku bijelog praha. NMR karakterizacija produkta u skladu je s literaturno poznatim podacima.[102]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 8,05 (s, 1H); 7,90 – 7,86 (m, 2H); 7,71 – 7,65 (m, 1H); 7,63 – 7,58 (m, 1H); 7,47 – 7,42 (m, 1H); 2,84 – 2,76 (m, 2H); 2,65 – 2,59 (m, 2H); 1,96 – 1,79 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 168,3; 136,7; 132,0; 130,4; 128,6; 127,1; 125,8; 123,5; 122,5; 32,1; 30,7; 27,3; 26,0.

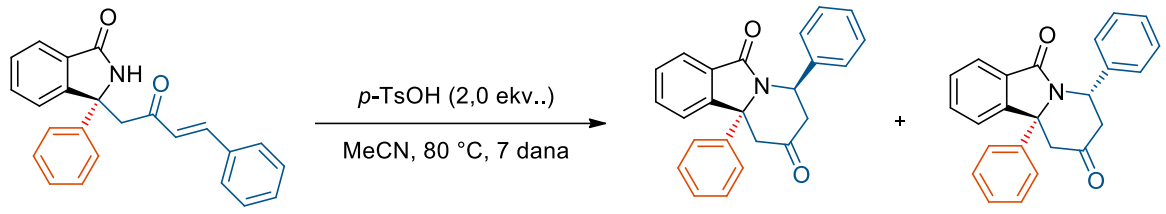
3.7. Priprava spoja 42 na većoj laboratorijskoj skali

Schlenkova cijev (50 mL) opremljena s magnetom za miješanje, u kojoj su 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-on **15** (1 ekv., 0,600 g, 2,00 mmol), 1,2-(difenil)etanon (5 ekv., 2,94 g, 10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **BA5** (10 mol %, 0,154 g, 0,20 mmol), evakuira se i ispuni argonom, te se doda se acetonitril (20 mL). Reakcijska smjesa se miješa 70 h na temperaturi od 80 °C. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se ukoncentrira i pročisti brzom tekućinskom (*flash*) kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: diklormetan/etil-acetat = 20/1). Taloženjem u heksanu dobije se enantiomerno obogaćeni spoj **42** (0,888 g, 92 %,) u obliku bijele krutine.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Dr. Maisch ReproSil Chiral-AM (15 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 6,1 min (većinski; (3*R*,*S*-**42**), t_{R2} = 10,6 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**42**); **e.r.** = 99:1).

3.8. Priprava spojeva 55 – 57

3.8.1. Priprava (10b*R*)-4,10b-difenill-1,3,4,10b-tetrahidropirido[2,1-a]izoindol-2,6-diona (55)



37 55' 55''

U otopinu spoja **37** (30,0 mg, 0,085 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL) doda se *p*-toluensulfonska kiselina monohidrat (32,3 mg, 0,17 mmol), i reakcijska smjesa se miješa na temperaturi od 80 °C. Nakon 7 dana, reakcijska smjesa se ukoncentrira pod sniženim tlakom i pročisti tekućinskom kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: diklormetan/etil-acetat = 50/1) pri čemu se dobiju dva dijastereoizomera spoja **55**, **55'** (2,9 mg, 10 %) i **55''** (13,2 mg, 44 %) u obliku bijelog praha.

55':

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack IB (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 85/15, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 21,9 min (manjinski; (4*S*,10b*S*)-**55'**), t_{R2} = 24,0 min (većinski; (4*R*,10b*R*)-**55'**; **e.r.** = 93:7).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,61 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 7,61 – 7,55 (m, 1H); 7,48 – 7,41 (m, 3H); 7,34 – 7,28 (m, 3H); 7,25 – 7,20 (m, 3H); 5,48 (dd, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H); 4,27 (d, J = 18,5 Hz, 1H); 3,20 (d, J = 18,5 Hz, 1H); 2,70 (dd, J_1 = 16,4 Hz, J_2 = 7,4 Hz, 1H); 2,38 (dd, J_1 = 16,3 Hz, J_2 = 2,5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 205,0; 166,6; 150,4; 142,5; 141,3; 132,5; 129,7; 128,5; 127,9; 127,0; 125,9; 124,5; 123,3; 122,3; 67,6; 53,3; 47,3; 46,0.

MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{24}H_{19}NO_2$ (izračunato 354,1449); eksperimentalno određeno 354,2.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 2898, 1682, 1510, 1372, 1043, 994, 803, 703, 573, 424.

t.t. = 232,6 – 234,0 °C (raspad)

55'':

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpak IB (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 85/15, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 18,2 min (većinski; (4*S*,10b*R*)-**55''**), t_{R2} = 37,9 min (manjinski; (4*R*,10b*S*)-**55''**); **e.r.** = 93:7).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 7,84 – 7,77 (m, 1H); 7,57 – 7,48 (m, 2H); 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,15 – 7,04 (m, 9H); 5,78 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H); 3,96 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 2,99 – 2,87 (m, 2H); 2,58 – 2,52 (m, 1H).

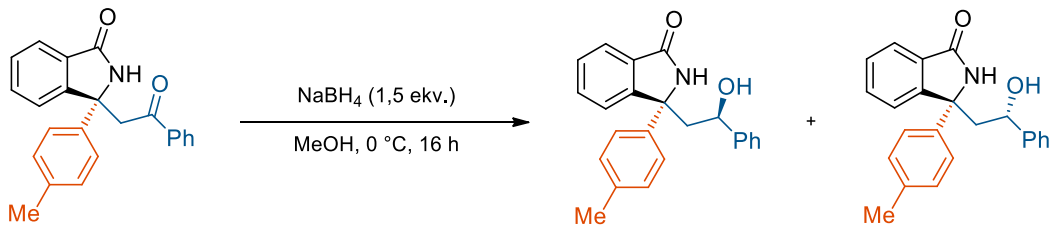
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 206,1; 168,5; 151,9; 140,9; 139,3; 132,7; 129,0; 128,6; 128,3; 127,8; 127,5; 126,8; 126,3; 123,3; 122,2; 67,6; 52,3; 47,5; 42,8.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{24}H_{19}NO_2$ (izračunato 354,1449); eksperimentalno određeno 354,1501.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3029, 1679, 1512, 1373, 1227, 1128, 1025, 859, 692, 483, 446.

t.t. = 168,2 – 169,9 °C (raspad)

3.8.2. Priprava (*R*)-3-(2-hidroksi-2-feniletil)-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-ona (56)



21 **56'** **56''**

U otopinu spoja **21** (75,0 mg, 0,22 mmol) u metanolu (2,2 mL), koja je prethodno ohlađena na 0 °C, uz miješanje se doda $NaBH_4$ (12,5 mg, 0,33 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi dok se sav spoj **56** ne prevede u produkt (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) (16 h). Nakon završetka reakcije, u reakcijsku smjesu se doda zasićena vodena otopina NH_4Cl i dobivena smjesa se ekstrahira s EtOAc (3×10 mL). Organski slojevi se spoje i suše na bezvodnom Na_2SO_4, koji se odfiltrira, a filtrat se ukoncentrira pod sniženim tlakom i pročisti tekućinskom *(flash)* kromatografijom na stupcu silikagela (eluens:

diklormetan/etil-acetat = 4/1), pri čemu se dobiju dva dijastereoizomera spoj **56**, **56'** (39,0 mg, 52 %) i **56''** (31,3 mg, 41 %)) u obliku bijelog praha.

56':

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 90/10, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 8,0 min (većinski; (3*R*,*R*)-**56'**), t_{R2} = 10,9 min (manjinski; (3*S*,*S*)-**56''**); **e.r.** = 95:5).

$[\alpha]_D^{20}$ = +135 (*c* 1,00; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ / ppm: 7,82 – 7,61 (m, 2H); 7,61 – 7,45 (m, 4H); 7,45 – 7,11 (m, 8H); 4,78 – 4,58 (m, 1H); 3,53 (dd, J_1 = 3,9 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H); 3,00 – 2,88 (m, 1H); 2,32 (s, 3H).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 8,03 (s, 1H); 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,45 – 7,39 (m, 2H); 7,38 – 7,29 (m, 5H); 7,28 – 7,24 (m, 1H); 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 4,90 – 4,84 (m, 1H); 3,43 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 2,92 – 2,86 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,18 (dd, J_1 = 14,9 Hz, J_2 = 11,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 170,6; 152,4; 144,6; 138,0; 137,5; 132,3; 130,1; 129,9; 128,8; 128,2; 128,0; 125,7; 125,3; 124,2; 122,1; 72,1; 66,9; 48,2; 21,1.

MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{21}NO_2$ (izračunato 344,1606); eksperimentalno određeno 344,3.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3383, 1682, 1479, 1381, 1125, 1102, 851, 693, 578.

t.t. = 223,9 – 225,0 °C

56'':

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Daicel Chiralpack OD-H (25 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 75/25, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 7,0 min (većinski; (3*R*,*S*)-**56''**), t_{R2} = 15,2 min (manjinski; (3*S*,*R*)-**56''**); **e.r.** = 95:5)

$[\alpha]_D^{20}$ = +130 (*c* 1,00; $CHCl_3$)

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3CN): δ / ppm 7,73 – 7,59 (m, 1H); 7,49 – 7,31 (m, 5H); 7,31 – 7,03 (m, 8H); 4,41 – 4,27 (m, 1H); 3,33 (d, J = 4,1 Hz; 1H), 2,92 – 2,66 (m, 2H); 2,27 (s; 3H),

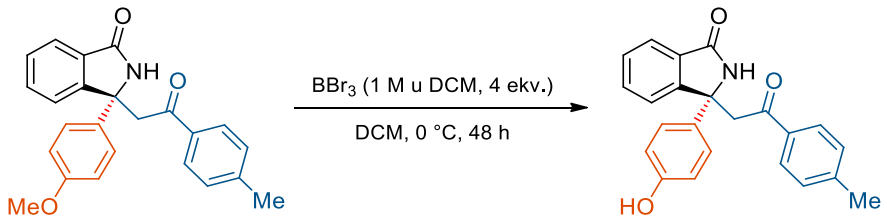
^{13}C NMR (151 MHz, CD_3CN): δ / ppm 170,5; 152,3; 146,5; 141,2; 138,3; 133,1; 131,9; 130,3; 129,2; 129,1; 128,1; 126,8; 126,2; 124,1; 123,8; 71,5; 66,6; 48,0; 20,9.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{21}NO_2$ (izračunato 344,1606); eksperimentalno određeno 344,1647.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3236, 2030, 1683, 1527, 1316, 1135, 1018, 859, 697, 541.

t.t. = 87,0 – 88,2 °C

3.8.3. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksifenil)-3-(2-okso-2-(*p*-tolil)etil)izoindolin-1-ona (57)



34 **57**

Schlenkova cijev (25 mL) opremljena s magnetom za miješanje, u kojoj je spoj **34** (25,5 mg, 0,069 mmol), evakuira se i ispuni argonom, te se doda svježe predestilirani diklormetan (1,4 mL). U dobivenu otopinu ohlađenu na 0 °C polako se dokapa otopina BBr_3 (otopina u diklormetanu, c = 1,0 mol dm^{-3}, 280 µL, 0,28 mmol) i reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi dok se sav spoj **57** ne prevede u produkt (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) (48 h). Zatim se doda H_2O (6 mL). Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj se ekstrahira s diklormetanom (3×10 mL). Organski slojevi se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu, koji se odfiltrira, a filtrat se ukoncentrira pod sniženim tlakom i pročisti tekućinskom *(flash)* kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: petroleter/etil-acetat = 2/1), pri čemu se dobije spoj **57** (24,8 mg, 97 %) u obliku bijele krutine.

Enantiomerni omjer određen je pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (Dr. Maisch ReproSil Chiral-AM (15 cm × 0,46 cm ID), heksan/propan-2-ol = 65/35, λ 254 nm, protok 1,0 mL/min; t_{R1} = 19,7 min (većinski; (*R*)-**57**), t_{R2} = 26,9 min (manjinski; (*S*)-**57**); **e.r.** = 90:10).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 9,36 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,68 – 7,57 (m, 2H); 7,52 (t, J = 7,0 Hz, 1H); 7,45 – 7,23 (m, 5H); 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,45 (d, J = 17,3 Hz, 1H); 3,71 (d, J = 17,3 Hz, 1H); 2,36 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ / ppm 196,3; 168,8; 156,3; 151,7; 143,6; 134,4; 132,8; 131,6; 130,6; 129,1; 128,1; 127,7; 126,2; 123,0; 122,7; 115,1; 64,0; 45,5; 21,1.

HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ za $C_{23}H_{19}NO_3$ (izračunato 358,1398); eksperimentalno određeno 358,1427.

IR: $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} 3252, 1667, 1533, 1227, 1179, 918, 696, 580, 481.

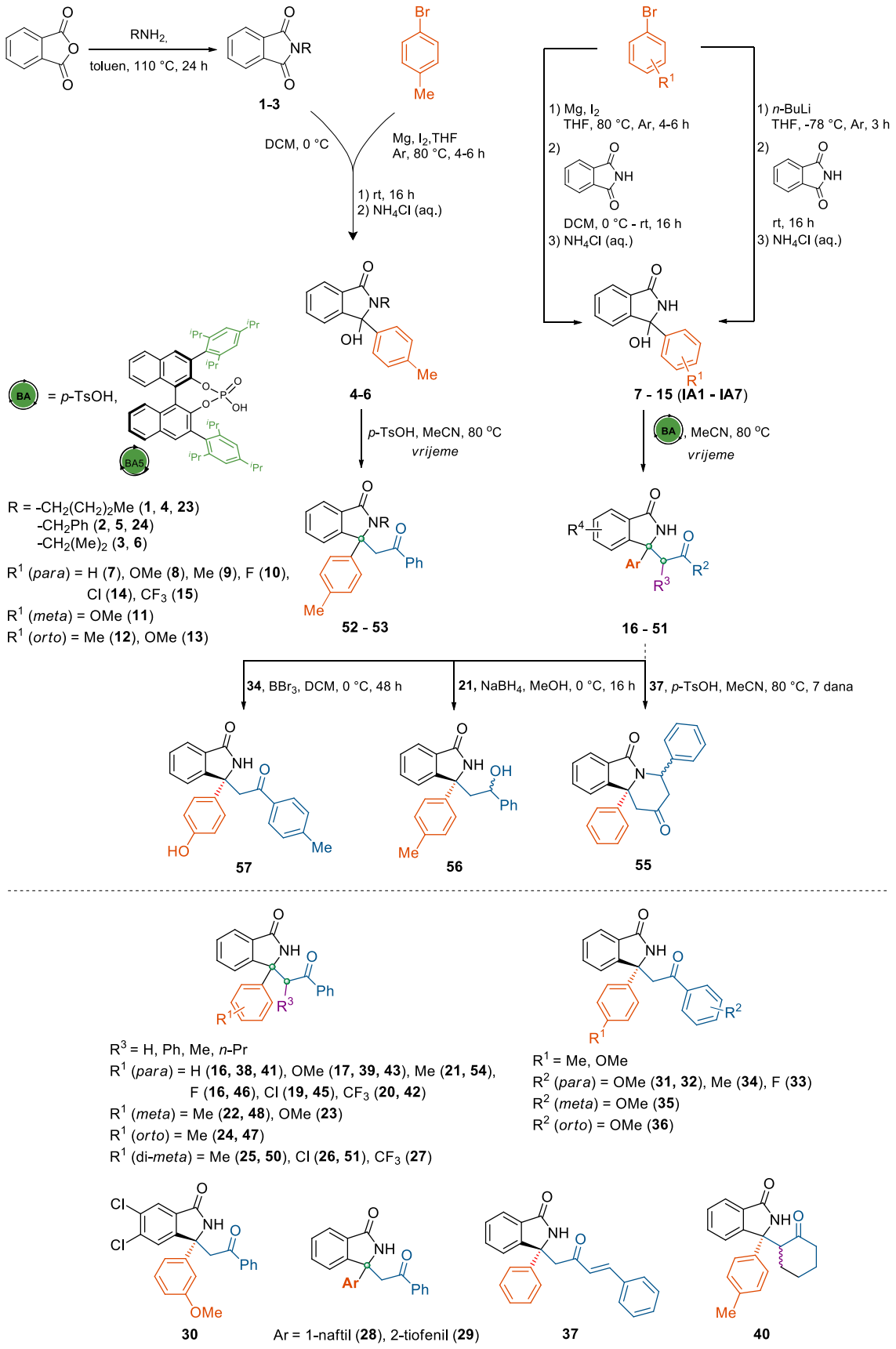
t.t. = 146,3 – 148,2 °C

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Uvod

Kiralni (*gem*)-diarilalkani strukturne su podjedinice brojnih prirodnih i farmaceutski aktivnih molekula. Iz tog razloga, razvijene su brojne stereoselektive metodologije koje omogućuju pristup različitim kiralnim derivatima s diarilalkilnim strukturnim motivom. Međutim, svega nekoliko metodologija rezultira pripravom spojeva s diarilalkilnim kvaternim/tetrasupstituiranim stereogenim centrom,[2,3] a razvoj učinkovitih stereoselektivnih transformacija kojima bi se generirali produkti visoke optičke čistoće s vicinalnim stereogenim centrima još uvijek predstavlja veliki izazov.[20] S druge strane, u posljednjem desetljeću razvijen je niz metodologija priprave enantiomerno obogaćenih derivata 3-arilizoindolin-1-ona s tetrasupstituiranim stereogenim centrom. Nekoliko rezultira pripravom izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona – spojeva s tetrasupstituiranim diarilalkilnim stereogenim centrom (poglavlje 1, slika 3, **8** – **10**). Razvijene metodologije omogućuju pristup velikom broju derivata ovih spojeva visoke optičke čistoće. Međutim, osim što zahtijevaju prethodnu pripravu nukleofilnih vrsta,[39,41,42] što rezultira dodatnim koracima u sintezi, pokazuju inherentno ograničenje u generiranju vicinalnih stereogenih centara, te posljedično kontroli njihove dijastereo- odnosno enantioselektivnosti.[38] Stoga, cilj ovog istraživanja bio je razvoj metodologije priprave racemičnih i enantiomerno obogaćenih izoindolinonskih *β,β*-diaril-ketona s *β*-tetrasupstituiranim, te vicinalnim *α,β*-stereogenim centrima. Koncept priprave ovih spojeva temelji se na Mannichovom tipu reakcije između 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona i komercijalno dostupnih ketona u prisutnosti akiralnih i kiralnih Brønstedovih kiselina.

Sintetski put priprave izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona (**16** – **53**) te spojeva **55** – **57** prikazan je na slici 34.

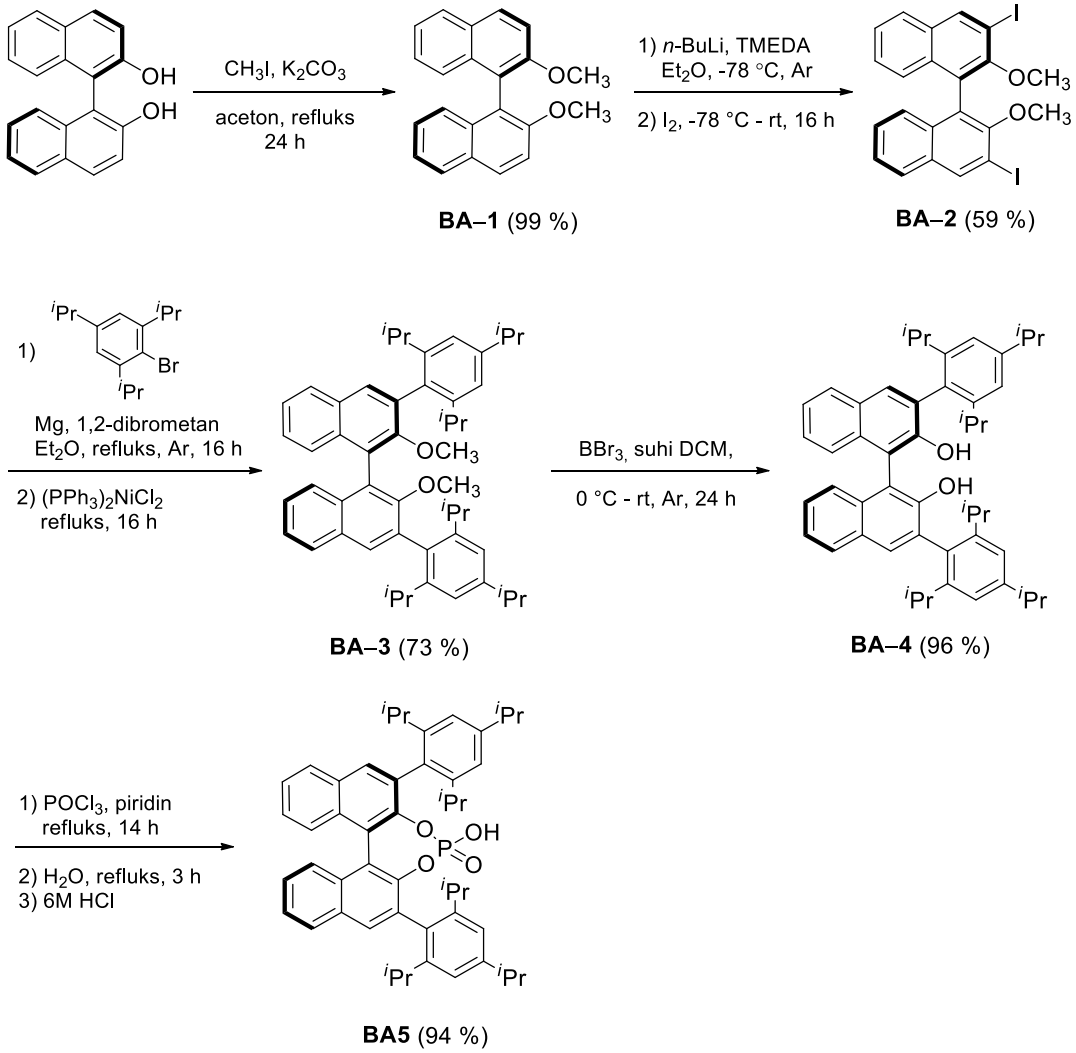


Slika 34. Sintetski put priprave *β,β*-diaril-ketona (**16 – 53**) te spojeva **55 – 57**

Početni spojevi, *N*-supstituirani 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-oni (**4** – **6**) pripravljeni su kroz dva koraka iz komercijalno dostupnog ftalanhidrida. Prvi korak uključuje adiciju odgovarajućeg amina na ftalanhidrid, pri čemu se dobivaju *N*-supstituirani ftalimidi (**1** – **3**), koji u drugom koraku Grignardovom reakcijom daju odgovarajuće izoindolinonske alkohole (**4** – **6**). Pripravljeni su i 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-oni (**7** – **15**) prema literaturno poznatim procedurama reakcijom komercijalno dostupnog ftalimida s Grignardovim (**7** – **13**) te organolitijevim reagensima (**14** – **15**).[27,28] Pripravljeni početni spojevi (**4** – **15**) korišteni su dalje za pripravu ciljnih molekula, kiralnih *β,β*-diaril-ketona (**23** – **60**). Nakon uspješne provjere koncepta predložene transformacije na odabranim modelnim supstratima u racemičnim uvjetima, uz *p*-toluensulfonsku kiselinu kao katalizator, uslijedilo je ispitivanje reakcijskih uvjeta u kojima se ostvaruju najbolja iskorištenja i enantiomerni viškovi na modelnoj reakciji između 3-fenil 3-hidroksiisoindolinona (**7**) i acetofenona (vrste katalizatora, utjecaj temperature, otapala, koncentracije, aditiva, inertne atmosfere). S obzirom na dostupnost kiralnih Brønstedovih kiselina odnosno fosfornih kiselina s aksijalno kiralnom BINOL-nom strukturnom okosnicom (Dodatak, slika D1, **BA1** – **BA4**, **BA6 – BA9**) unutar Laboratorija za biomimetičku kemiju, prema publiciranim postupcima u 5 koraka pripravljen je katalizator **BA5** koji je pokazao najveću učinkovitost u katalizi modelne reakcije (slika 35).[99–101] Daljnje istraživanje usmjereno je na probir supstrata kako bi se ispitala općenitost reakcije, ali i njena ograničenja. Reakcije u stereoselektivnim uvjetima provedene su uz 1,0 ekv. 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona, 5,0 ekv. ketona i 10 mol% katalizatora **BA5** u acetonitrilu (c = 0,1 mol dm^{-3}) pri 80 °C u atmosferi argona. Kako bi se ispitala primjenjivost razvijene metodologije u sintezi derivata s (*gem*)-diarilalkilnim strukturnim motivom, u posljednjoj fazi ciljne molekule **21**, **34** i **37** podvrgnute su izabranim transformacijama, pri čemu su dobiveni spojevi **55** – **57.**

4.2. Priprava (*R*)-3,3′-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-1,1′-binaftil-2,2′-diilhidrogenfosfata (BA5)

Fosforna kiselina s aksijalno kiralnom BINOL-nom strukturnom okosnicom **BA5** (*R*-TRIP) pripravljena je u 5 koraka iz optički čistog i komercijalno dostupnog (*R*)-BINOL-a slijedeći publicirane postupke (Slika 35).

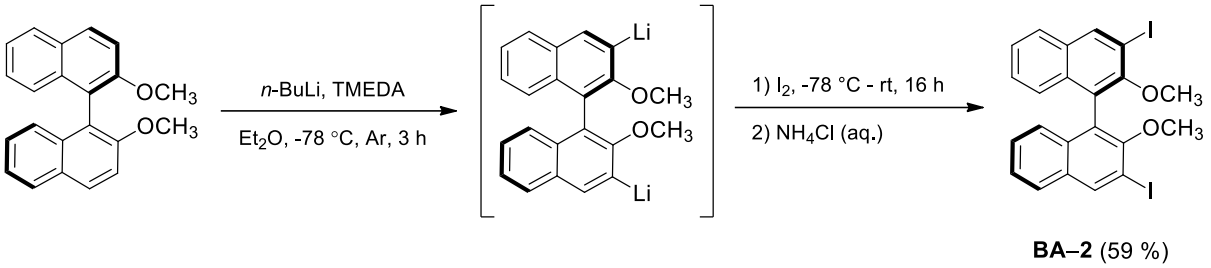


Slika 35. Shematski prikaz priprave kiralne Brønstedove kiseline **BA5**

U prvom koraku iz (*R*)-BINOL-a pripravljen je mješoviti eter **BA–1** metiliranjem slobodnih hidroksilnih skupina (Williamsonova sinteza etera).[45] (*R*)-BINOL u acetonu reagira sa suviškom jodmetana u prisutnosti kalijeva karbonata kao baze.[99] Reakcija se provodila 24 h uz

refluks otapala, a prinos reakcije je 99 %. Metilna eterska skupina ima ulogu zaštitne skupine u daljnjim koracima priprave katalizatora.

Spoj **BA–2** pripravljen je reakcijom elementarnog joda i organolitijevog reagensa, generiranog *in situ* litijacijom spoja **BA–1** na položajima 3,3' (slika 36). Organolitijev reagens pripravljen iz spoja **BA–1** u prisutnosti baze *n*-BuLi i TMEDA-e (kelirajući agens) u suhom dietil-eteru i atmosferi argona.[100] Usmjeravanju litijacije na položaje 3,3' **BA–1** pogoduju metoksi skupine na položajima 2,2', a provođenjem reakcije na niskoj temperaturi (-78 °C), postiže se dodatna kontrola položaja litijacije.[5] Zbog generiranja monohalogeniranog produkta, željeni spoj **BA–2** izoliran je u prinosu od 59 %.

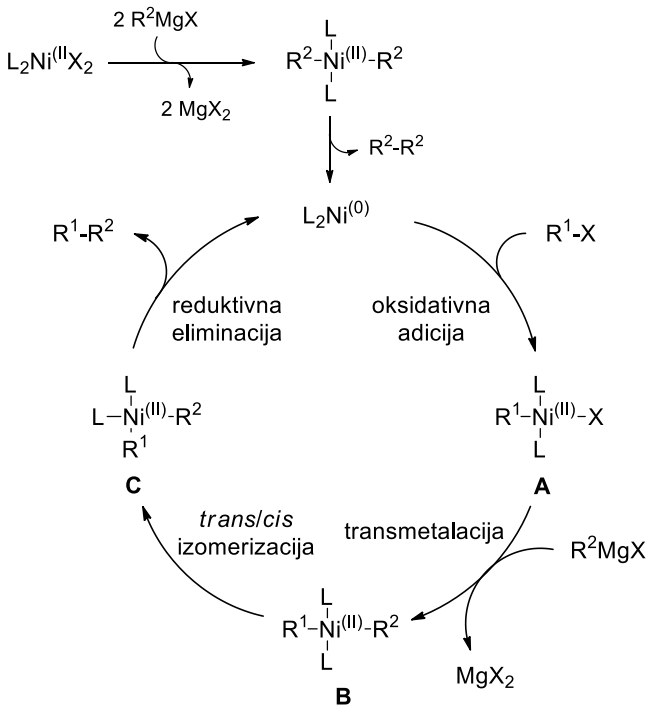


Slika 36. Shematski prikaz sinteze spoja **BA–2**

Spoj **BA–3** pripravljen je Kumadinom reakcijom unakrsnog povezivanja. Ova metoda standardno se koristi u sintezi asimetričnih biarila. Temelji se na reakciji Grignardovih reagensa s alkil-, vinil- ili aril-halogenidima u prisutnosti niklovog kompleksa kao katalizatora.[103] Grignardov reagens pripravljen je iz 2-brom-1,3,5-triizopropilbenzena i magnezija, prethodno aktiviranog 1,2-dibrometanom (katalitička količina). Reakcijom spoja **BA–2** s neposredno pripravljenim Grignarovim reagensom u suhom dietil-eteru u prisutnosti $NiCl_2(PPh_3)_2$ kao katalizatora, nakon 24 h na temperaturi povratnog hlađenja, pripravljen je spoj **BA–3** u prinosu od 73 %.

Na slici 37 prikazan je katalitički ciklus općenite Kumadine reakcije unaksnog povezivanja katalizirane niklovim kompleksom. Reakcijom s Grignardovim reagensom dolazi do generiranja aktivnog oblika katalizatora $L_2Ni(0)$, koji zatim u reakciji oksidativne adicije reagira s halogenidom (R^1X), tvoreći kompleks **A**. Reakcijom s Grignardovim reagensom u procesu transmetalacije nastaje kompleks **B**. U *trans*/*cis* izomerizacijskom procesu, odnosno koraku koji određuje brzinu reakcije, kompleks **B**, u kojemu su oba organska liganda *trans*

orijentirana, prelazi u *cis* kompleks **C**. U posljednjem procesu, reduktivnoj elminaciji, nastaje produkt i regenerira se niklov katalizator.[103]

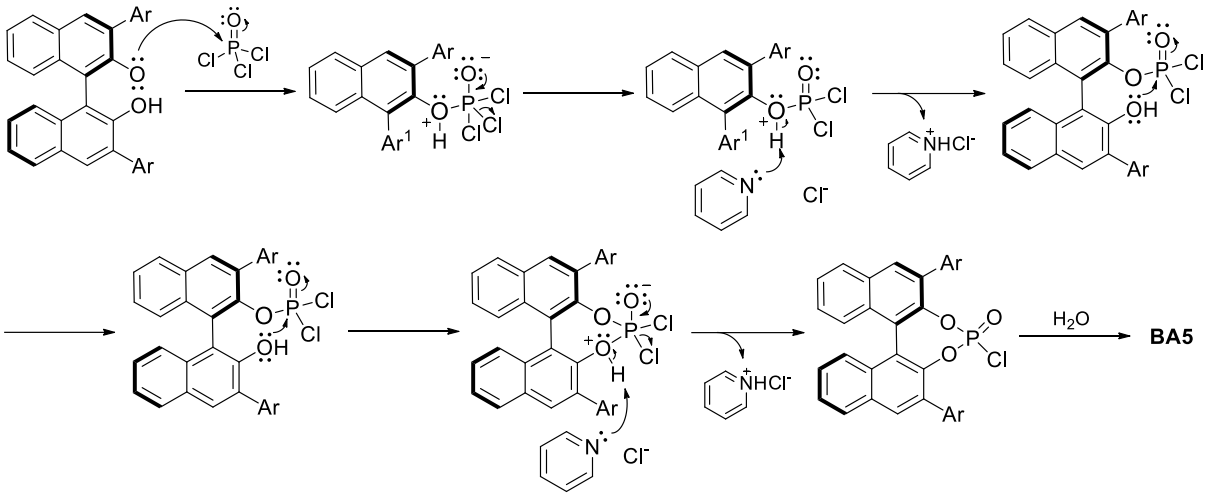


Slika 37. Katalitički ciklus općenite Kumadine reakcije unakrsnog povezivanja katalizirane niklovim kompleksom, sa strukturama kompleksa (**A** – **C**) koji nastaju tijekom reakcije između reaktanata i niklovog katalizatora

Borov tribromid je iznimno reaktivna Lewisova kiselina zahvaljujući centralnom atomu bora koji može smjestiti elektronski par u nepopunjenu *d*-orbitalu. Jedna od reakcija karakterističnih za ovaj reagens je cijepanje eterske veze metilnih etera. Prema tome, uklanjanje zaštitnih metilnih skupina u svrhu priprave diola **BA–4** iz **BA–3** provedeno je pomoću BBr_3 (otopina u diklormetanu; c = 1 mol dm^{-3}). Reakcija se provodila u diklormetanu na sobnoj temperaturi u atmosferi argona tijekom 24 h. Nakon obrade i pročišćavanja reakcijske smjese, dobiven je spoj **BA–4** u prinosu od 96 %.

Dobiveni 3,3'-disupstiruirani BINOL podvrgnut je reakciji s fosforil-kloridom u suhom piridinu u atmosferi argona. Nakon 14 h na temperaturi povratnog hlađenja (115 °C), dodatkom vode došlo je hidrolize klorida fosforne kiseline. Ekstrakcijom s vodenom otopinom HCl (c =

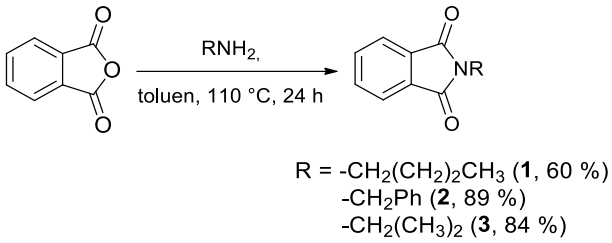
6 mol dm^{-3}) omogućeno je potpuno protoniranje fosforne kiseline te je katalizator **BA5** dobiven u prinosu od 94 % (slika 38).[101]



Slika 38. Shematski prikaz mehanizma priprave **BA5** iz diola **BA–4**

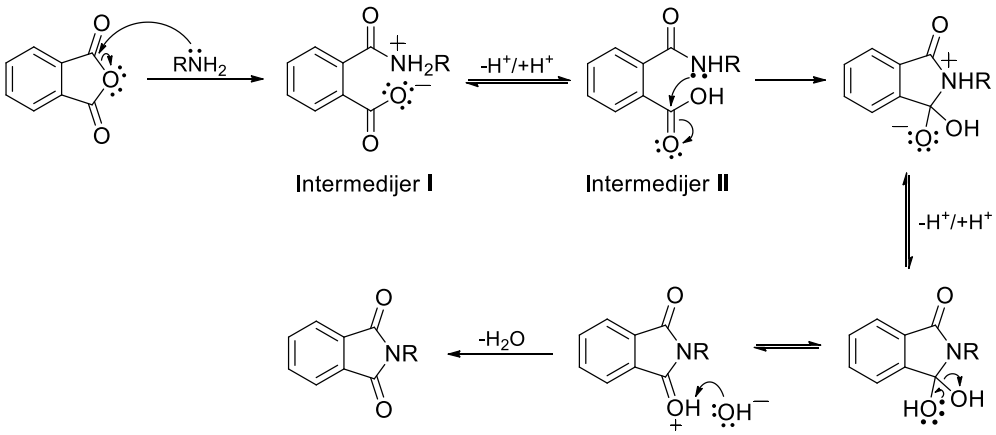
4.3. Priprava *N*-supstituiranih izoindol-1,3-diona (1 – 3)

Spojevi **1**–**3** pripremljeni su u visokim prinosima reakcijom komercijalno dostupnih reagensa, ftalanhidrida i odgovarajućih amina. Reakcije su provedene u toluenu pri temperaturi povratnog hlađenja od 110 °C (slika 39).[104]



Slika 39. Shematski prikaz priprave spojeva **1 – 3**

U reakciji ftalanhidrida s nukleofilnim aminom (slika 40) dolazi do supstitucije kisikovog atoma amino-skupinom, pri čemu se generira *N*-supstituirani ftalimid adicijsko-eliminacijskim mehanizmom.



Slika 40. Shematski prikaz mehanizma priprave spojeva **1** – **3**

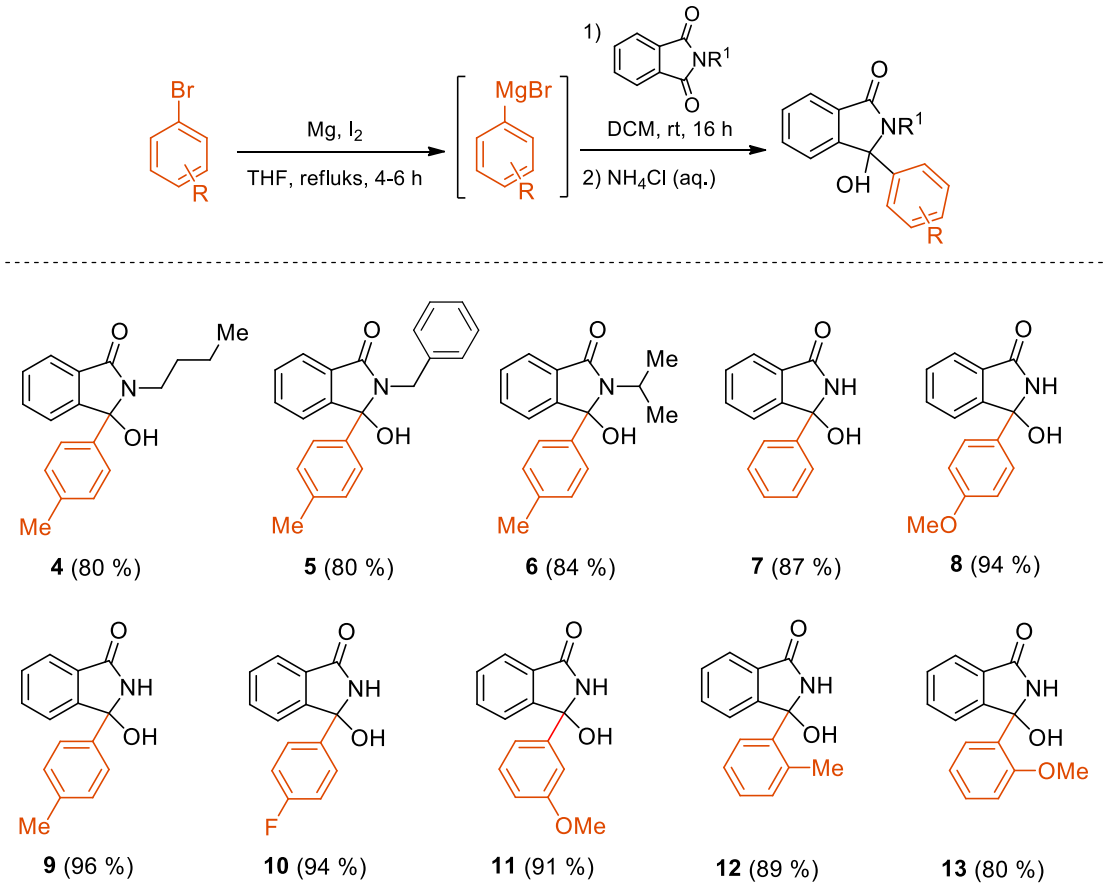
Reakcija započinje adicijom amina na jednu od karbonilnih skupina, pri čemu dolazi do otvaranja peteročlanog prstena te se generira intermedijer **I** koji je u ravnoteži s neutralnim intermedijerom **II**. Intramolekulskim nukleofilnim napadom slobodnog elektronskog para atoma dušika na karboksilnu skupinu nastaje nestabilna vrsta, *N*-supstituirani 3,3-dihidroskiizoindolinon, *gem*-diol, iz kojeg se eliminacijom vode dobije *N*-supstituirani izoindolin-1,3-dion.

4.4. Priprava *N*-supstituiranih 3-aril 3-hidroksiizoindolinona (4 – 6) i 3-aril 3-hidroksiizoindolinona (7 – 15)

Metode priprave 3-aril-3-hidroksiizoindolinona iz komercijalno dostupnog ftalimida toleriraju širok raspon funkcijskih skupina dajući produkte u visokim prinosima. [27,28] Izbor same metode njihove priprave – Grignardova reakcija ili reakcija izmjene halogen-litij – ovisi o strukturnim karakteristikama arila koji se uvodi u strukturu izoindolinonskog alkohola. U sklopu ovog istraživanja, navedene metode korištene su za pripravu početnih spojeva (**4** – **15**), koji su kasnije upotrebljeni u razvoju metodologije priprave izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona.

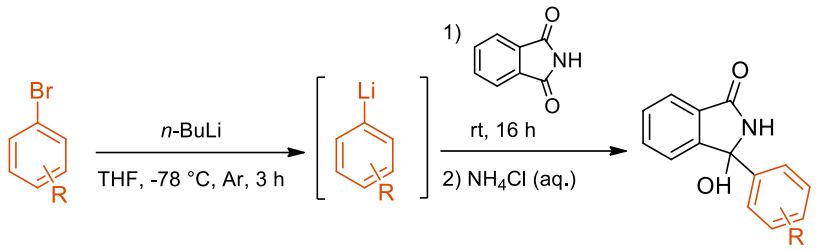
Spojevi **4 – 13** (tablica 1) pripravljeni su adicijom odgovarajućih Grignardovih reagensa na derivate ftalimida. Grignardovi reagensi pripravljeni su iz odgovarajućih aril-halogenida i magnezija u prisutnosti katalitičke količine joda, u svježe predestiliranom tetrahidrofuranu kao otapalu te atmosferi argona. Reagens se obično ne izolira, nego se odmah dalje koristi, tako da mu se dodaje eterska otopina karbonilnog spoja.[45] Međutim, našem slučaju otopina Grignardov reagensa u THF-u se dodaje u suspenziju ftalanhidrida u DCM-u, u kojem su ftalanhidrid i produkt djelomično topljivi. Također, zbog egzotermnosti reakcije adicije Grignardovog reagensa na elektrofil, Grignardov reagens potrebno je polako dokapavati u suspenziju ftalanhidrida prethodno ohlađenu na 0 °C. Nastali međuprodukt se po završetku reakcije dodatkom kisele vodene otopine (amonijev klorid) prevodi u alkohol. Time ujedno dolazi do hidrolize suviška Grignardova reagensa, pri čemu nastaju derivati benzena i anorganske soli, koje se uklone ekstrakcijom.[45] Nakon pročišćavanja tekućinskom (*flash*) kromatografijom, spojevi **4 – 6** dobiveni su u prinosima od 80 %, neovisno o supstituentu na dušikovom atomu ftalimida, dok su spojevi **7 – 13** dobiveni u prinosima 80 – 96 %. Prinosi prethodno opisanih spojeva **7 – 13**, kao i karakterizacijski podaci, u skladu su s literaturnima.[28]

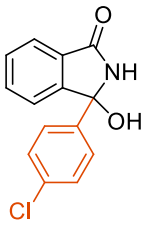
Tablica 1. Prikaz 3-aril 3-hidroksiizoindolinona pripravljenih Grignardovom reakcijom



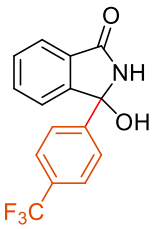
Za pripravu spojeva **14** i **15** (tablica 2) korišteni su organolitijevi spojevi pripravljeni su prema opisanom protokolu izmjene halogen-litij iz odgovarajućih aril-halogenida i *n*-butillitija u suhom tetrahidrofuranu u atmosferi argona na temperaturi od -78 °C.[45] Kod priprave spoja **14,** ova metoda pokazala se učinkovitijom u odnosu na Grignardovu reakciju kojom nakon 24 h dolazi samo do 30%-tne konverzije 1-brom-4-klorbenzena u željeni produkt.[27,28] Spoj **15** pripravljen je ovom metodom jer je poznato da su Grignardovi reagensi pripravljeni iz (trifluometil)fenil-bromida iznimno reaktivni i potencijalno eksplozivni.[105] Oba spoja (**14**, **15**) pripravljena su u visokim prinosima (88 %, 87 %).

Tablica 2. Prikaz 3-aril 3-hidroksiizoindolinona pripravljenih reakcijom izmjene halogen-litij





14 (88 %)

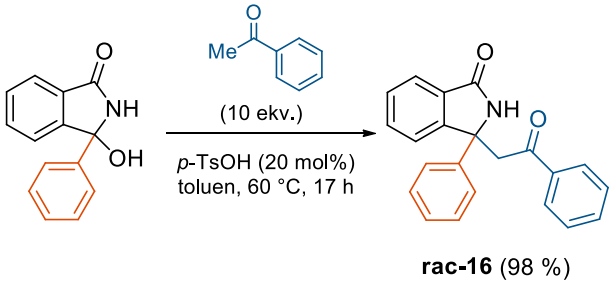


15 (87 %)

4.5. Razvoj metodologije priprave izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona s *β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrom

4.5.1. Provjera koncepta u racemičnim uvjetima i probir reakcijskih uvjeta

Provjera koncepta započeta je ispitivanjem provedbe reakcije na modelnim supstratima, 3-fenil-3-hidroksiizondolin-1-onu i acetofenonu, u racemičnim uvjetima. U inicijalnim reakcijskim uvjetima, koji su uključivali keton (10 ekv.), *p*-toluensulfonsku kiselinu (20 mol%) kao katalizator, toluen kao otapalo, te temperaturu od 60 °C, nakon 17 h uspješno je dobiven željeni produkt u visokom prinosu (slika 41).

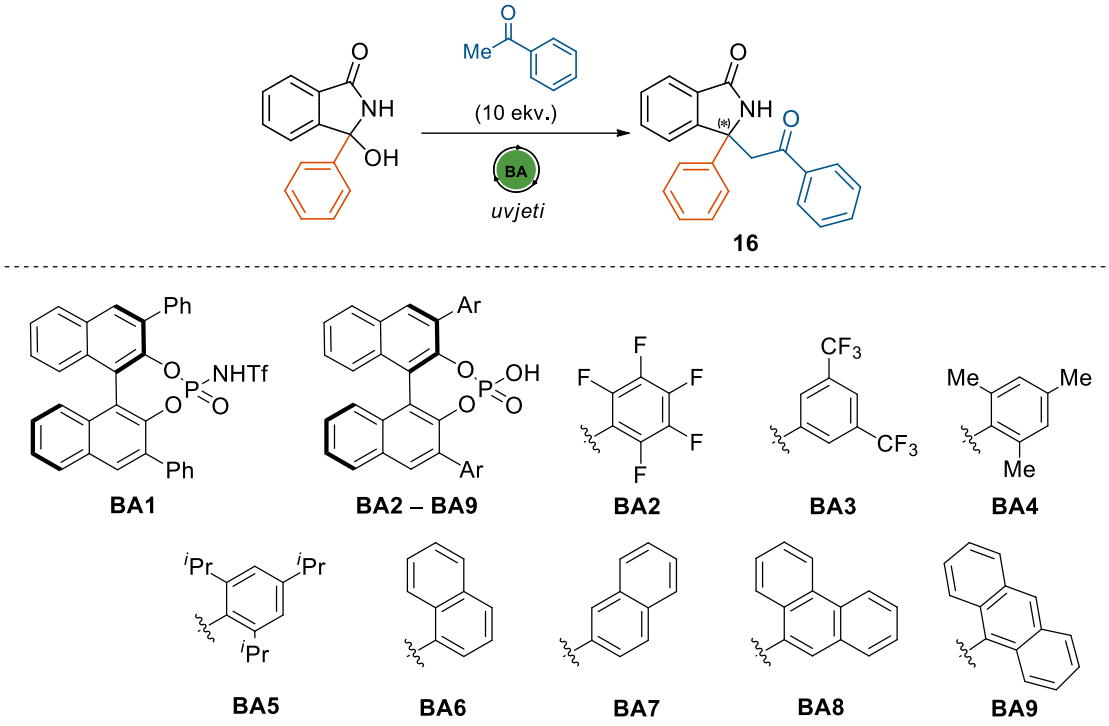


Slika 41. Provjera inovativnog koncepta pripravom spoja **rac-16**

Zatim je uslijedilo ispitivanje reakcijskih uvjeta u kojima se ostvaruju najbolja iskorištenja i enantiomerni omjeri na odabranim modelnim supstratima (temperatura, vrste katalizatora, otapala, koncentracija, dodatak aditiva, inertne atmosfere).

Reakcija s *p*-toluensulfonskom kiselinom ispitana je pri različitim temperatura (rt, 40 °C, 80 °C). Kao što je bilo očekivano, snižavanjem temperature (Tablica 3, unos 1 i 2) vrijeme reakcije se produljilo. Na sobnoj temperaturi nakon 192 h dobiven je produkt u prinosu od 51 %. S obzirom da bi se upotrebom slabijih kiselina, poput kiralnih Bronstedovih kiselina, reakcija odvijala znatno sporije, sobna temperatura je eliminirana za provedbu reakcija u kiralnim uvjetima.

Tablica 3. Probir otapala i temperature u akiralnim uvjetima te kiralnih fosfornih kiselina **BA1 – BA9**



Unos	Kat.	Količina kat.	Otapalo	θ / °C	t / h	η^a / %	e.r.[a]
1	*p*-TsOH	20 mol%	toluen	rt	192	51	-
2	*p*-TsOH	20 mol%	toluen	40	24	98	-
3	*p*-TsOH	20 mol%	toluen	80	3	99	-
4	$PhHPO_2H$	20 mol%	toluen	80	288	80	-
5	$PhHPO_2H$	20 mol%	ciklohe	60	96	-[b]	-
6	$PhHPO_2H$	20 mol%	heksan	60	96	-[b]	-
7	$PhHPO_2H$	20 mol%	CCl_4	60	72	-[b]	-
8	**BA1**	10 mol%	toluen	40	144	90	49:51
9	**BA2**	10 mol%	CCl_4	60	24	87	53:47
10	**BA3**	10 mol%	CCl_4	60	120	90	73:27
11	**BA4**	10 mol%	CCl_4	60	168	43	64:36
12	**BA5**	10 mol%	CCl_4	60	72	79	88:12
13	**BA6**	10 mol%	CCl_4	60	168	56	67:33
14	**BA7**	10 mol%	CCl_4	60	48	74	61:39
15	**BA8**	10 mol%	CCl_4	60	168	79	66:34
16	**BA9**	10 mol%	CCl_4	60	72	93	81:19

[a]Reakcije su provedene na skali od 0,1 mmol; e.r. je određen pomoću kiralnog HPLC-a. [b]Potrošnja mjerodavnog reaktanta praćena pomoću TLC-a; produkt nije izoliran.

Povišenjem temperature na 80 °C, reakcija je rezultirala produktom u gotovo kvantitativnom prinosu unutar 3 h (unos 3). Upotrebom slabije fenilfosfinske kiseline na istoj temperaturi vrijeme trajanja reakcije se znatno produljilo (unos 4). Budući da kiselina katalizira dehidrataciju 3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-ona, pretpostavljeno je da je smanjenje kiselosti dovelo do smanjenja brzine dehidratacije, a time i brzine reakcije. Međutim, iako se reakcija odvija S_N1 mehanizmom, s obzirom da je i proces enolizacije kataliziran kiselinom, smanjenje brzine reakcije može se protumačiti i manjom koncentracijom nukleofilnog enola u reakciji kataliziranoj slabijom kiselinom. Naime, iako ketimin u kiselinom kataliziranoj reakciji brzo nastaje,[106] u reakciji dolazi do kompeticije u adiciji između dva nukleofila, eliminirane vode i enola, što bi u konačnici rezultirao smanjenjem brzine reakcije ukoliko količina enola u reakcijskoj smjesi nije dostatna.

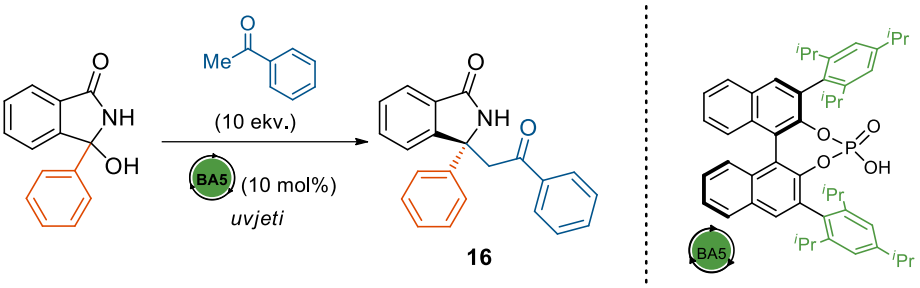
Probir kiralnih katalizatora započet je s **BA1**, koja u odnosu na kiralne fosforne kiseline ima znatno nižu pK_a vrijednost (**BA1**: pK_a (MeCN) ~ 6,4; **BA2** – **BA9**: pK_a (MeCN) ~ 13,3).[82] Međutim, u prisutnosti tog katalizatora dobiven je produkt u gotovo racemičnom enantiomernom omjeru (unos 8). Iz tog razloga, nastavljeno je ispitivanje reakcijskih uvjeta u racemičnim uvjetima uz fenilfosfinsku kiselinu kao katalizator. Probrana su otapala u kojima je ustanovljeno da je konstanta ravnoteže u većoj mjeri pomaknuta prema enolu u odnosu na keton (unos 5 – 7).[107] Prema TLC-u, pokazalo se da je u tetraklormetanu 3-fenil-3-hidroskiizoindolin-1-on potpuno preveden u produkt u roku od 72 h (unos 7). Prema tome, daljnji probir katalizatora, fosfornih kiselina s aksijalno kiralnom BINOL-nom strukturnom okosnicom, proveden je u tetraklormetanu.

BA2 s pentafluorfenilnim supstituentima na položajima 3,3' binolne okosnice pokazala se uspješnom u katalizi ove transformacije dajući produkt nakon 24 h u prinosu od 87 %, no u gotovo racemičnom obliku (unos 9). **BA3**, koja posjeduje sterički zahtjevnije elektron-odvlačeće supstituente na fenilnom prstenu, pokazala je bolje prepoznavanje supstrata i stereokontrolu, što je rezultiralo produktom s boljim enantiomernim omjerom od 73:27, također u visokom prinosu, ali uz znatno smanjenje brzine reakcije (unos 10). Nadalje, ispitani su katalizatori **BA4** i **BA5** koji na položajima 3,3' posjeduju 2,4,6-trialkilfenilne supstituente. Reakcija katalizirana s **BA4** zaustavljena je nakon 7 dana, a produkt je izoliran u relativno niskom prinosu od 43 % i enantiomernom omjeru od 64:36 (unos 11). Iako bi se očekivalo da će kiralna fosforna kiselina **BA5** sa sterički zahtjevnijim izopropilnim skupinama na fenilnom prstenu produljiti vrijeme reakcije, nakon 72 h produkt je izoliran u prinosu od 79 % i uočeno

je znatno poboljšanje u enantioselektivnosti reakcije (e.r. = 88:12) (unos 12). Katalizatori s policikličkim aromatskim supstituentima **BA6** – **BA9** pokazali su umjerenu enantioselektivnost uz raznoliko vrijeme trajanja reakcije i prinose produkata (unos 13 – 16).

Kako je najbolju enantioselektivnost pokazala **BA5** ((*R*)-TRIP), korištena je u daljnjem ispitivanju utjecaja otapala, temperature, dodatka aditiva i količine reagensa na ishod reakcije (Tablica 4).

Tablica 4. Probir 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona u reakciji s acetofenonom



Unos	Otapalo	θ / °C	t / h	η^a / %	e.r.[a]
1	Heksan	60	72	77	90:10
2	Cikloheksan	60	168	82	90:10
3	Heptan	60	168	45	91:9
4	Nitrometan	60	168	41	90:10
5	Toluen	60	312	85	86:14
6	Diklormetan	40	480	58	74:26
7	Acetonitril	60	144	45	95:5
8	Acetonitril	80	72	89	94:6
9	Acetonitril	80	72	57	93:7[b]
10	Acetonitril	80	72	95	95:5[c]
11	Acetonitril	80	168	98	92:8[d]
12	**Acetonitril**	**80**	**40**	**95**	**95:5[e]**
13	Acetonitril	80	70	97	92:8[f]
14	Acetonitril	80	70	98	94:6[g]
15	Acetonitril	80	168	87	93:7[h]

[a]Reakcije su provedene na skali od 0,1 mmol; e.r. je određen pomoću kiralnog HPLC-a. [b]Aditiv: molekulska sita veličine 3Å (1g/mmol). [c]Acetofenon (5,0 ekv.). [d]Acetofenon (20 ekv.). [e]Acetofenon (5,0 ekv.) u atmosferi argona. [f]Acetofenon (2,0 ekv.). [g]Acetofenon (1,1 ekv.). [h]Acetofenon (0,90 ekv.).

Enantiomerna čistoća produkta neznatno se povećala kada je reakcija provedena u ugljikovodičnim otapalima (unosi 1 – 3) i nitrometanu (unos 4). Provođenjem reakcije u toluenu i diklormetanu, vrijeme reakcije je značajno produljeno, a produkt je dobiven umjerenim

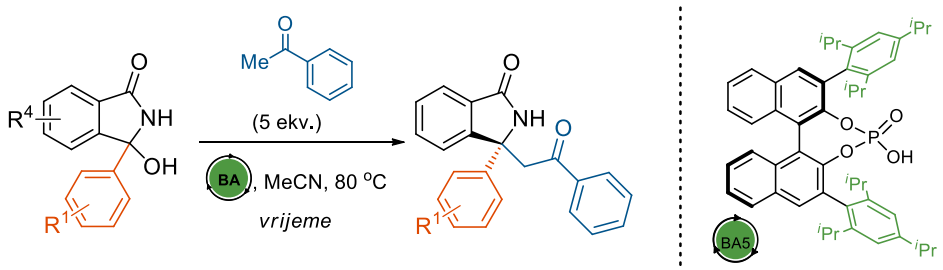
enantiomernim omjerima (unosi 5 i 6). Najbolji rezultat u pogledu optičke čistoće postignut je u acetonitrilu, ali uz znatno smanjenje prinosa reakcije (unos 7). Povišenjem temperature, brzina konverzije reaktanata u produkt je značajno poboljšana bez promjene u enantioselektivnosti reakcije (unos 8). Dodatak sredstva za sušenje, molekulskih sita, nije imao utjecaja na ishod reakcije (unos 9). Brzina reakcije je dodatno poboljšana smanjenjem količine acetofenona na 5,0 ekv. (unos 10), dok je veća količina ketona (20 ekv.) imala suprotan učinak (unos 11). Nadalje, reakcija provođena u atmosferi argona bila je gotova unutar 40 h pri čemu je dobiven produkt u prinosu od 95 % i enantiomernom omjeru 95:5 (unos 12). Reakcije provedene s 2,0 i 1,1 ekv. ketona rezultirale su smanjenjem brzine reakcije, ali produkti su izolirani u visokim prinosima i enantiomernim omjerima (unos 13 i 14). Reakcija provedena s acetofenonom kao mjerodavnim reaktantom zaustavljena je nakon 7 dana, a produkt je izoliran u prinosu od 87 % i enantiomernom omjeru 93:7 (unos 15). Stoga, daljnje istraživanje, koje je usmjereno na probir supstrata, u stereoselektivnim je uvjetima provedeno uz 1,0 ekv. 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona, 5,0 ekv. ketona i 10 mol% katalizatora **BA5** u acetonitrilu (c = 0,1 mol dm^{-3}) na 80 °C u atmosferi argona, sa svrhom ispitivanja općenitosti reakcije, ali i njenih ograničenja.

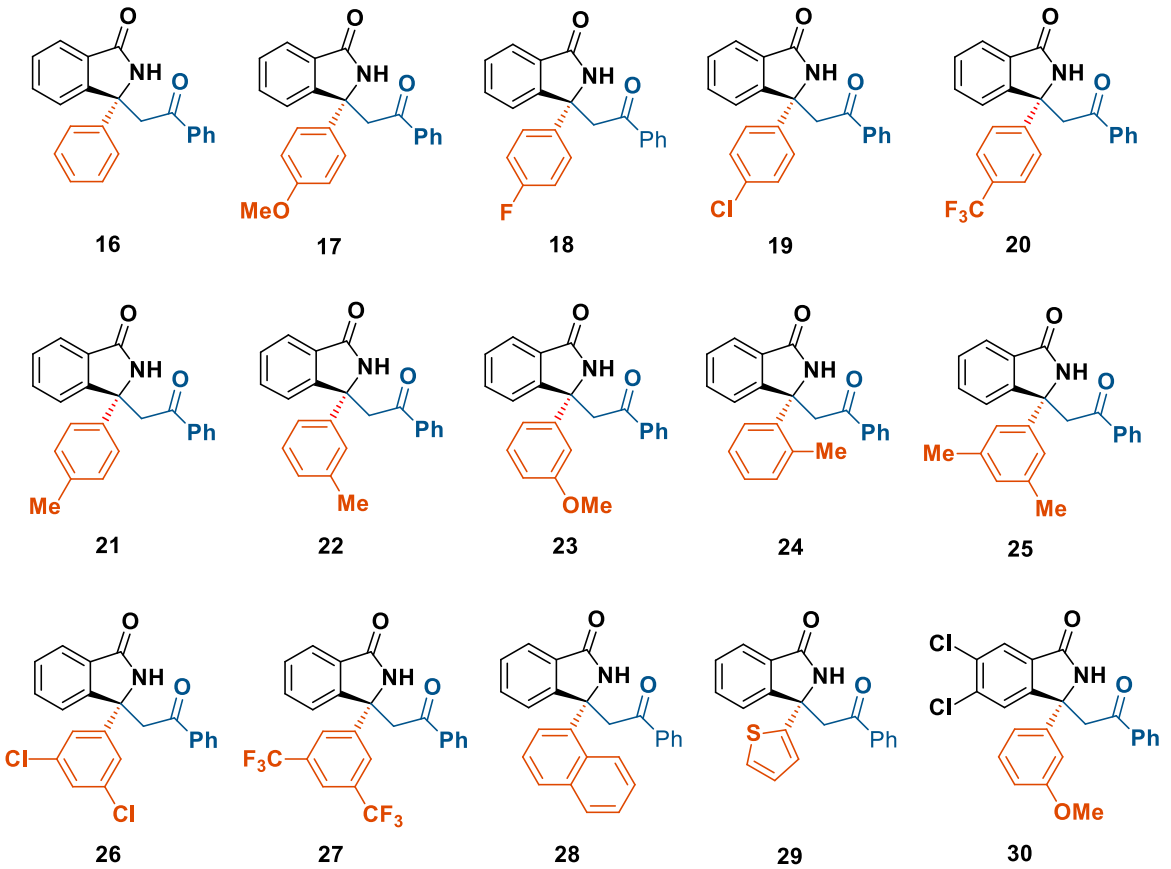
4.5.2. Priprava izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona (16 – 53)

Probir supstrata za pripravu kiralnih *β,β*-diaril-ketona s izoindolinonskim strukturnim motivom proveden u uvjetima prethodno utvrđenima na modelnim supstratima, 3-fenil-3-hidroksiizoindolinonu i acetofenonu, kako bi se ispitala općenitost reakcije, ali i njena ograničenja. Također, paralelno su pripravljani isti produkti u racemičnom obliku u acetonitrilu, pri temperaturi od 80 °C u prisutnosti 20 mol% *p*-toluensulfonske kiseline, koji su poslužili kao standardi u razvoju HPLC metoda na kolonama s kiralnom stacionarnom fazom za odjeljivanje enantiomera te određivanje enantiomernog viška u pripravljenim kiralnim produktima.

Probir supstrata započet je ispitivanjem reakcija između acetofenona i različito supstituiranih 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona (tablica 5). Acetofenon je učinkovito reagirao s nizom izoindolinonskih alkohola dajući produkte u visokim prinosima i enantiomernim omjerima. 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-oni s *para* supstituiranim arilnim prstenovima dali su produkte (**17** – **21**) u visokim prinosima i enantiomernim omjerima neovisno o prirodi supstituenta.

Tablica 5. Probir 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona u reakciji s acetofenonom





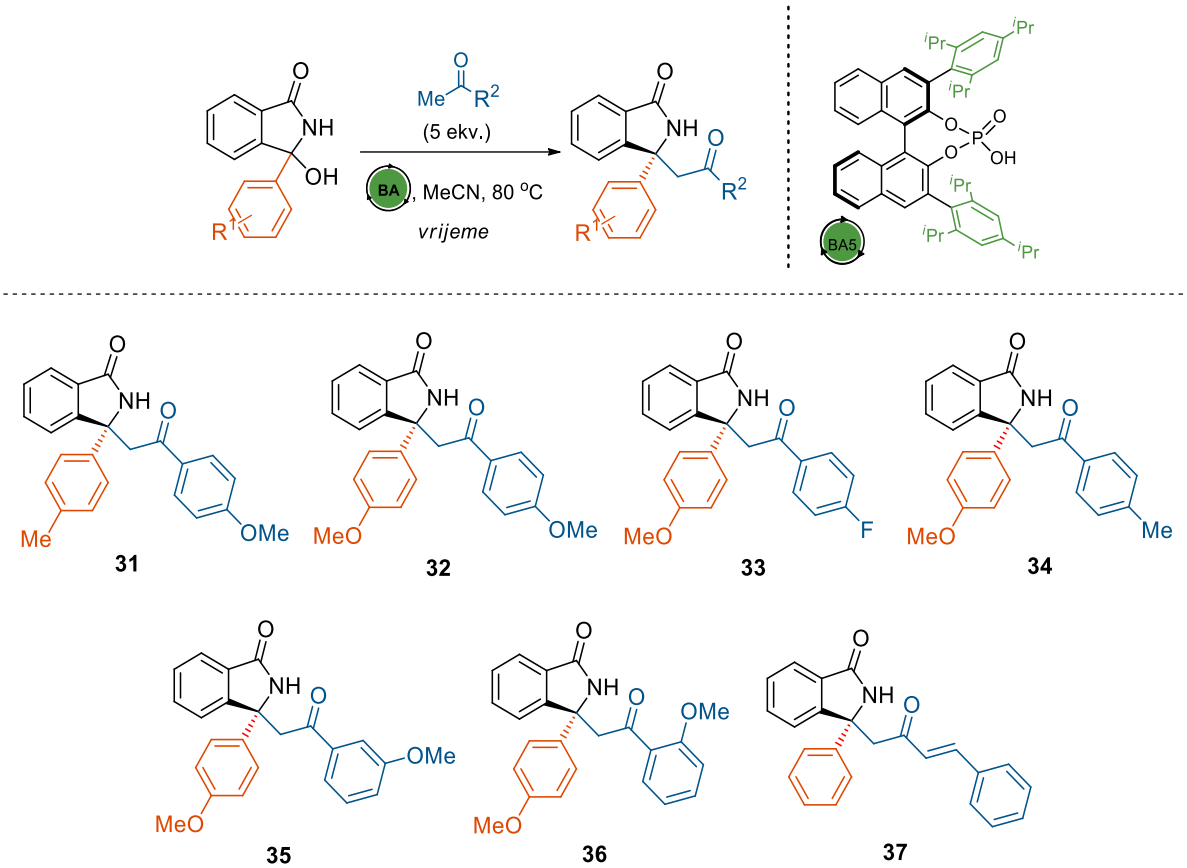
BA	*p*-TsOH[a]		BA5[b]				*p*-TsOH[a]		BA5[b]		
Spoj	*t* / h	*η* / %	*t* / h	*η* / %	e.r.	Spoj	*t* / h	*η* / %	*t* / h	*η* / %	e.r.
16	8	93	39	95	95:5	**24**	48	91	144	74	94:6
17	7	96	19	97	95:5	**25**	21	96	27	84	94:6
18	6,5	96	48	96	93:7	**26**	22	93	312	80	94:6
19	48	93	19	68	97:3	**27**	216	86	336	35	96,5:3,5
20	60	96	192	96	93:7	**28**	46	92	336	68	89:11
21	7	97	48	97	95:5	**29**	17	93	72	93	91:9
22	24	90	48	93	95:5	**30**	20	95	96	98	93:7
23	7	96	48	98	94:6						

[a] *p*-TsOH (20 mol %). [b]BA5 (10 mol %).

Reakcije 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona s rezonancijski elektron-donirajućom metoksi-skupinom i klorom kao supstituentom bile su gotove unutar 19 sati, dok je kod reakcija s neutralno metilnom skupinom, te induktivno elektron-odvlačećim fluorom trajala 48 h. Zanimljivo je da je reakcija s 3-(4-trifluorometil)fenil-3-hidroksiizoindolin-1-onom trajala 8 dana. Produkti sa supstituentima u *meta* položaju arilnog prstena dobiveni su s visokom enantioselektivnošću u visokom prinosu nakon 48 h (**22**, **23**). Produkt s metilnim supstituentom u *orto* položaju (**24**) također je dobiven u visokom enantiomernom omjeru, ali u prinosu od 76 % nakon 6 dana, što se može objasniti otežanim pristupom nukleofila elektrofilu te steričkim smetnjama u prijelaznom stanju koje vodi do nastanka produkta. Uvođenje di-*meta* supstituiranih 3-arilnih prstenova nije promijenilo ishod reakcije u smislu enantioselektivnosti reakcije (**25** – **27**). Kod spojeva **26** i **27** pretpostavljeno je da je kombinacija steričke voluminoznosti i induktivnog elektron-odvlačećeg efekta skupina rezultirala znatno produljenim vremenom trajanja reakcije. Reakcija priprave spoja **27** zaustavljena je nakon 14 dana, konverzija nije bila potpuna, a produkt je izoliran u prinosu od svega 35 %. Pokazalo se da je reakcija tolerantna i na supstituente na izoindolinonskom aromatičnom prstenu (**30**).

Nadalje, provedeno je ispitivanje opsega i ograničenja reakcije s različitim ketonima (tablica 6). Pri standardnim reakcijskim uvjetima, u reakciji 4'-metoksiacetofenona s 3-(4-metil)fenil-3-hidroksiizoindolin-1-onom dobiven je produkt **31** (Tablica 8) u visokom prinosu, ali u enantiomernom omjeru od 86:14. Isti keton je s 3-(4-metoksi)fenil-3-hidroksiizoindolin-1-onom dao produkt **32** u enantiomernom omjeru od 92:8. Ista razina enantioselektivnosti zadržala se neovisno o prirodi supstituenta i njegovom položaju na aromatskom prstenu acetofenona, pri čemu su produkti dobiveni u prinosima od 85 – 95 % nakon 40 – 72 h (**33** – **36**). Reakcija je također tolerantna na nearomatski enon (**37**, 68 %, 14 h, e.r. = 96:4.). Smanjeni prinos u ovoj reakciji je posljedica kiselinom katalizirane 6-*endo-trig* ciklizacije (intramolekulske Michaelove adicije) pri čemu iz **37** nastaju produkti **55'** i **55''** (poglavlje 4.5.4), čija se količina s duljim vremenom trajanja reakcije povećava (**37**, 57 %, 18 h).

Tablica 6. Probir 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona u reakciji s različito supstituiranim acetofenonima

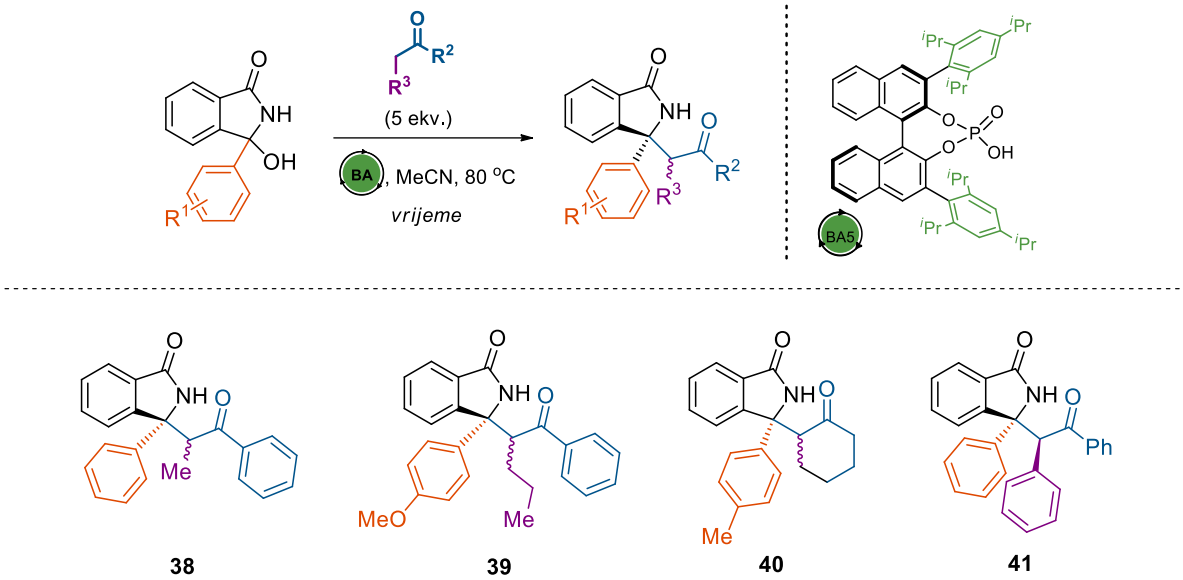


BA	*p*-TsOH[a]		BA5[b]		
Spoj	*t* / h	*η* / %	*t* / h	*η* / %	e.r.
31	18	92	69	95	86:14
32	24	94	72	89	92:8
33	16	96	69	94	92:8
34	12	94	67	92	92:8
35	16	97	40	85	92:8
36	24	84	40	95	92:8
37	14	79	48	69	96:4

[a] *p*-TsOH (20 mol %). [b]**BA5** (10 mol %).

Zatim smo istražili mogućnost priprave produkata s vicinalnim stereogenim centrima korištenjem *α*-supstituiranih ketona (Tablica 7).

Tablica 7. Probir 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona u reakciji s α-supstituiranim ketonima



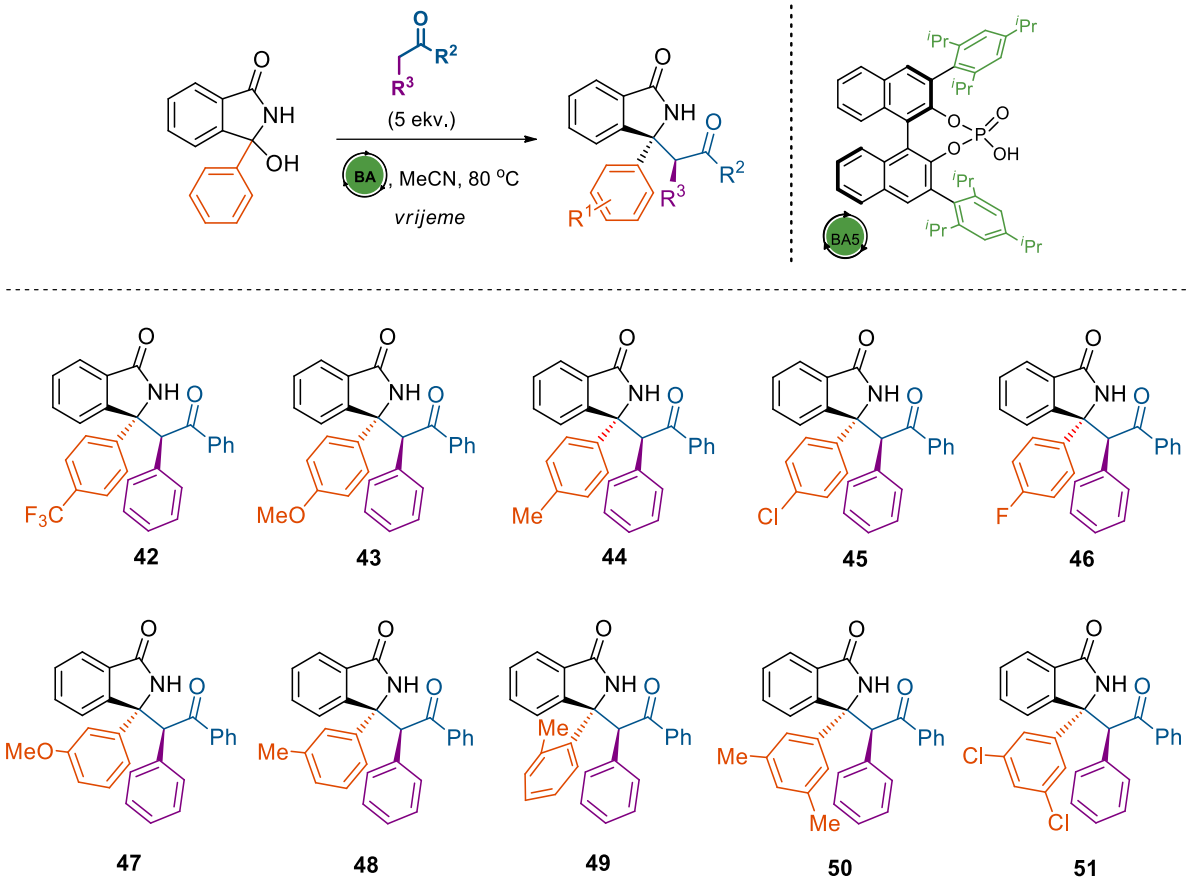
BA	*p*-TsOH[a]		BA5[b]		
Spoj	*t* / h	*η* / %	*t* / h	*η* / %	e.r.
38´	17	42	48	28	66:34
38´´	17	55	48	69	87:13
39´	16	38	120	54	80:20
39´´	16	53	120	39	56:44
40´	18	82	40	82	63:37
40´´	18	15	40	18	78:22
41	5	83	48	69	95:5

[a] *p*-TsOH (20 mol%). [b]BA5 (10 mol%).

Kada je korišten propiofenon, nakon 48 h izolirani su dijastereomeri spoja **38** s visokim ukupnim prinosom, ali niskom enantioselektivnošću (**38'**: 28 %, e.r. = 66:34; **38''**: 69 %, e.r. = 87:13). Produljenje alkilnog lanca na α-ugljikovom atomu ketona negativno je utjecalo na brzinu reakcije (120 h), no ne i na enantioselektivnost u oba nastala dijastereizomera spoja **39** (**39'**: 54 %, e.r. = 80:20; **39''**: 39 %, e.r. = 56:44) u odnosu na spoj **38**. Iako je reakcija s cikloheksanonom pokazala veću dijastereoselektivnost, oba su dijastereomera spoja **40** izolirana u niskoj optičkoj čistoći (**40'**: 82 %, e.r. = 63:37 i **40''**: 15 %, e.r. = 78:22). S druge strane, reakcija s ketonom s fenilnim supstituentom na α-ugljikovom atomu pokazala je izrazito veliku dijastereoselektivnost (d.r. > 20:1 (određeno na temelju ^{1}H NMR spektra reakcijske smjese)), a većinski dijastereomer **41** dobiven je u visokom enantiomernom omjeru od 95:5, te prinosu od 69 %.

Reakcije 2-fenilacetofenona s derivatima 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona pokazale su visoku dijastereoselektivnost, generirajući preferencijalno jedan diastereomer, dok drugi dijastereomer, prema TLC-u, nastaje u tragovima, (tablica 8).

Tablica 8. Probir 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona u reakciji s 2-fenilacetofenonom



BA	*p*-TsOH[a]		BA5[b]		
Spoj	*t* / h	*η* / %	*t* / h	*η* / %	e.r.
42	17	91	40	92	>99:1
43	20	94	60	89	99:1
44	17	93	40	78	96:4
45	48	87	40	87	97,5:2,5
46	7	80	48	87	97:3
47	7	81	48	78	94:6
48	24	74	40	77	97,5:2,5
49	48	79	120	39	60:40
50	17	90	40	74	90:10
51	20	81	60	96	91:9

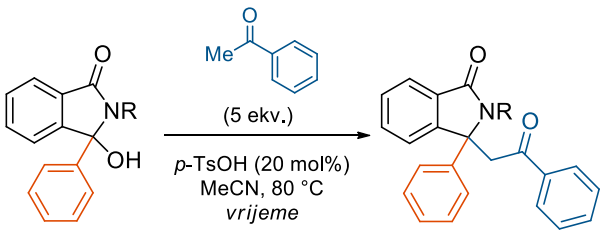
[a] *p*-TsOH (20 mol %); [b]**BA5** (10 mol %)

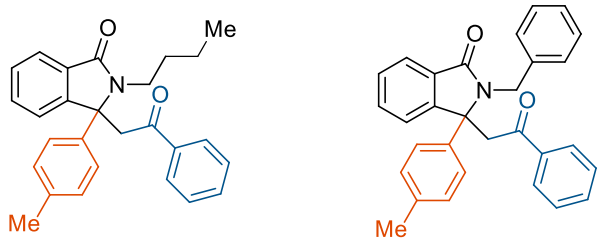
Izuzev spoja **49**, koji ima supstituent u *orto* položaju 3-arilnog prstena, svi spojevi su pripravljeni unutar 60 h u visokom prinosu s visokom enantioselektivnošću neovisno o prirodi supstituenata na 3-arilnom prstenu izoindolinonskog alkohola. Među njima se ističu spojevi **42** i **43** koji su dobiveni u enantiomernom omjeru ~99:1. Spoj **42** uspješno je pripravljen i na većoj laboratorijskoj skali (0,2 mmol) pri čemu nije došlo smanjenja u prinosu ni enantioselektivnosti reakcije (70 h, 0,89 g, 92 %, e.r. = 99:1). Nasuprot tome, reakcija priprave spoja **49** zaustavljena je nakon 7 dana, i iako je tekla s visokom dijastereoselektivnošću, produkt **49** je izoliran u niskom prinosu i enantiomernom omjeru (39 %, e.r. = 60:40).

Rezultati priprave enantiomerno obogaćenih produkata ukazuju na to da stereoselektivnost reakcije ne ovisi značajno o supstituentima na ketiminu, te da je ključna priproda α-supstituenta na ketonu.

Razvijenu transformaciju nastojalo se proširiti na pripravu *N*-alkiliranih izoindolinoskih derivata β,β-diarilketona (tablica 9). Međutim, vrijeme reakcije priprave spojeva **52** i **53** (10 – 13 dana) u racemičnim uvjetima, u odnosu na spoj **rac-21** (7 h) koji nije supstituiran na dušiku, je puno dulje. Upravo zbog brzine reakcije u racemičnim uvjetima, nisu postavljene reakcije priprave enantimerno obogaćenih *N*-supstituiranih β,β-diaril-ketona.

Tablica 9. Probir *N*-supstituiranih 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona u reakciji s acetofenonom

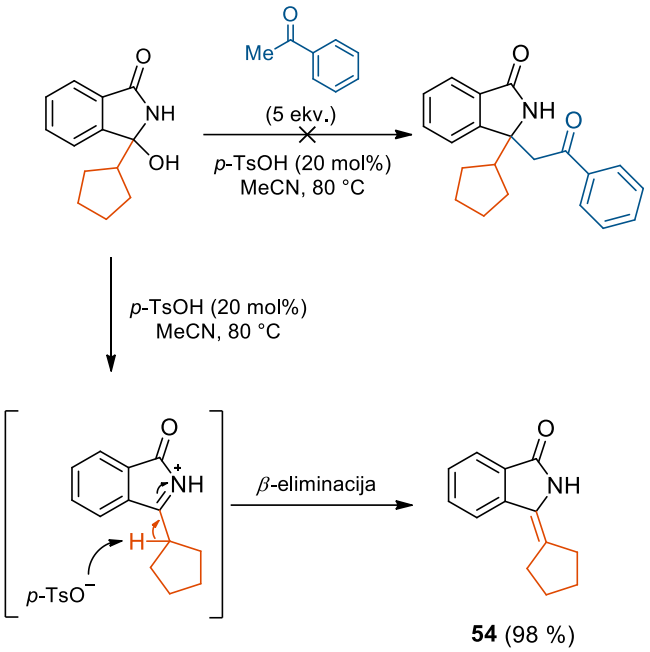




52 **53**

Spoj	t / h	η / %
52	10	68
53	13	83

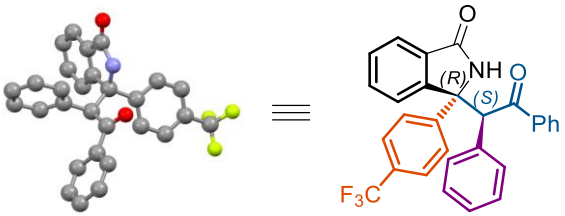
Pokušaj provođenja reakcije s 3-hidroksi-3-ciklopentilizoindolin-1-onom također se pokazao neuspješnim (Slika 36). Umjesto željene adicijske reakcije na generirani ketimin, došlo kompetitivne eliminacijske reakcije i nastajanja stabilnog enamina **54** u kvantitativnom prinosu uslijed eliminacije *β*-vodikovog atoma s *in situ* generiranog ketimina (Slika 42).[106,108]



Slika 42. Shematski prikaz reakcije 3-ciklopentil-3-hidroksiizoindolin-1-ona s u uvjetima razvijene metodologije

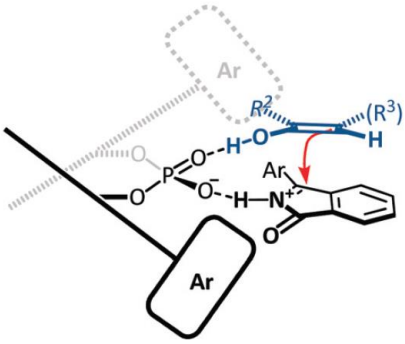
4.5.3. Apsolutna konfiguracija i stereokemijski model kiralne indukcije

Usporedbom kromatograma spoja **16** dobivenog kiralnim HPLC-om s kromatogramom poznatog spoja,[39] spoju **16** dodijeljena je (*R*) apsolutna konfiguracija, dok je analizom kristalne strukture optički čistog spoja **42** produktu dodijeljena apsolutna konfiguracija (2*S*,3*R*) (Slika 43).



Slika 43. Kristalna struktura optički čistog spoja **42**

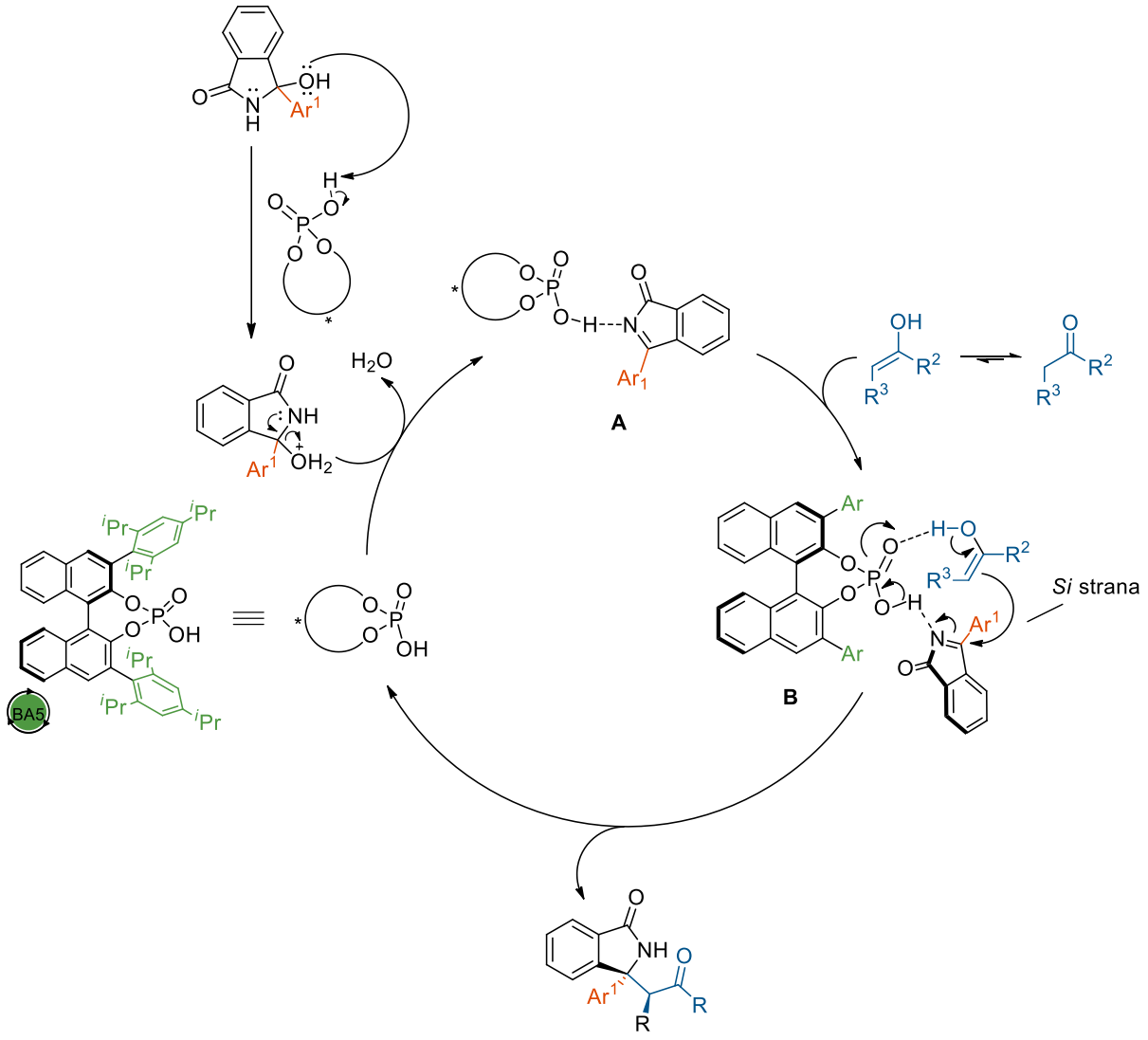
Mehanistički put najvjerojatnije uključuje bifunkcionalnu aktivaciju, gdje dolazi do simultane aktivacije oba reakcijska partnera kiralnom fosfornom kiselinom. Na ovaj način se odvija većina reakcija koje su katalizirane BINOL-nim derivatima kiralnih fosfornih kiselina. Za razliku od acikličkih koji mogu reagirati u *Z* i *E* konfiguraciji, izoindolinonski ciklički ketimin može reagirati samo kao *Z* izomer. Prema tome i na temelju određene kristalne strukture odnosno apsolutne konfiguracije produkta predložen je stereokemijski model kiralne indukcije prema Simonovom i Goodmanovom modelu bifunkcionalne aktivacije (Slika 44).[97] Prema tom modelu veća izoindolinonska arilna skupina usmjerena je u prazan prostor, dok je manja, karbonilna skupina orijentirana prema supstituentu na BINOL-noj strukturnoj okosnici katalizatora. Na ovaj način minimalizirane su steričke interakcije između pojedinih sudionika reakcije u prijelaznoj strukturi.



Slika 44. Shematski prikaz aktivacije nukleofila i elektrofila kiralnim fosfornim katalizatorom prema Simonovom i Goodmanovom modelu bifunkcionalne aktivacije

Mehanizam reakcije priprave enantiomerno obogaćenih *β,β*-diaril-ketona kataliziranom **BA5** prikazan je na slici 45. Reakcija započinje protoniranjem hidroksilne skupine 3-supstituiranog izoindolinonskog alkohola te se eliminacijom vode generira ketiminijev ion. Ketiminijev ion, generiran *in situ*, i konjugirana baza kiralne fosforne kiseline tvore bliski ionski par (**A**), dok slobodni atom kisika fosfatne skupine katalizatora tvori vodikovu vezu s generiranim enolom, koji se orijentira tako da se minimaliziraju steričke smetnje između skupina reaktanata i supstituenata na 3,3-položaju binaftolnog prstena katalizatora, pri čemu dolazi do blokiranja *Re* strane ketimina (**B**). Nukleofilni napad enola na ketimin odvija se sa *Si* strane, pri čemu nastaje produkt regeneriranje katalizatora, koji ulazi u sljedeći katalitički

ciklus. Uzimajući to u obzir da se nukleofilni napad odvija sa *Si* strane, ostalim produktima apsolutne su konfiguracije dodijeljene analogno i prema CIP pravilima.

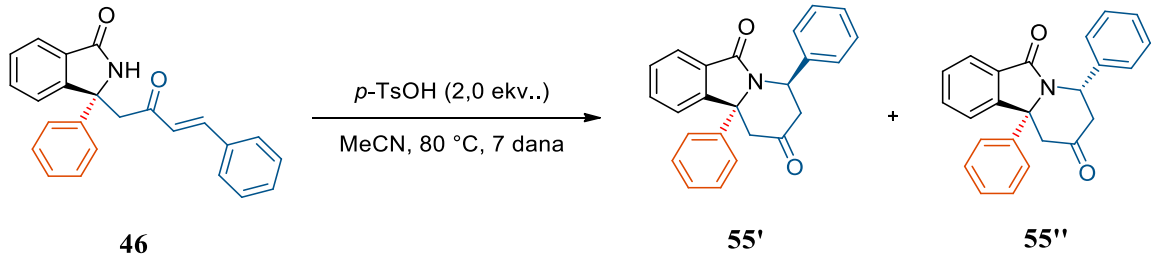


Slika 45. Shematski prikaz mehanizma reakcije priprave enenatiomerno obogaćenih izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona katalizirane s **BA5**

4.5.4. Priprava spojeva 55 – 57

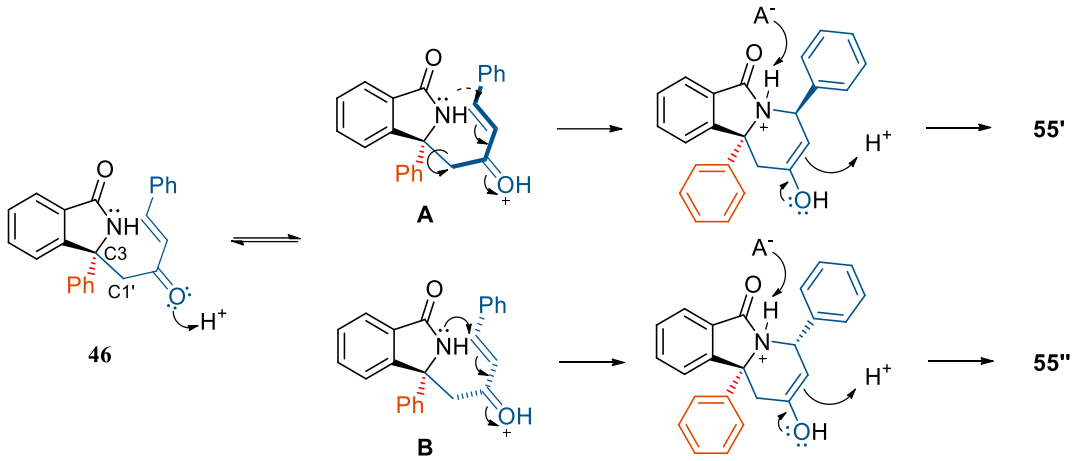
U posljednjoj fazi dobiveni su produkti podvrgnuti izabranim reakcijama kako bi se ispitala daljnja primjenjivost razvijene metodologije i dobivenih produkata.

Triciklički spojevi, benzoindolizindioni, ključni su strukturni motivi prisutni u nizu farmaceutika i prirodnih produkata, poput valmerina, nuevamina antagonistima urotenzin-II receptora.[109] Upravo je derivat ovakvih spojeva dobiven podvrgavanjem spoja **46** (e.r. = 96:4) 6-*endo-trig* ciklizaciji (intramolekularna Michaelova adicija) kataliziranoj *p*-toluensulfonskom kiselinom. Dobivena su dva dijastereoizomera **55'** (10 %, e.r. = 93:7) i **55''** (44 %, e.r. = 93:7) u visokom enantiomernom omjeru te ukupnom prinosu reakcije od 54 % nakon 7 dana (slika 46).



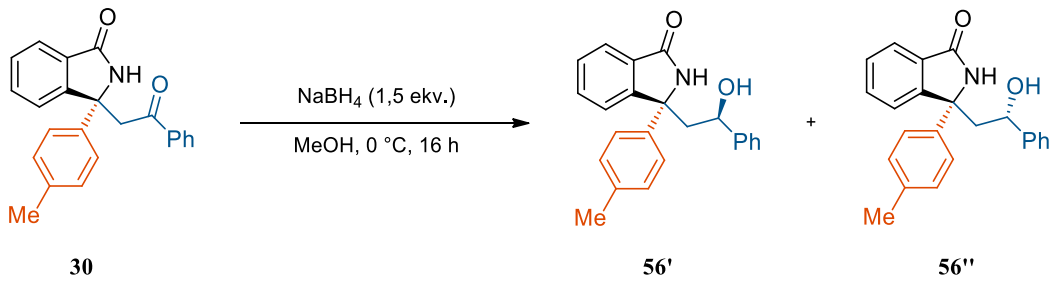
Slika 46. Shematski prikaz priprave spojeva **55'** i **55''** 6-*endo-trig* ciklizacijom kataliziranoj *p*-toluensulfonskom kiselinom

Reakcija započinje protoniranjem karbonilnog kisikovog atoma (Lewisove baze) pomoću kiseline. Budući da se rotacija oko C3–C1' veze odvija slobodno u otopini, elektrofilni ugljikovom dolazi u orijantacije (ispred ravnine (**A**) i iza ravnine (**B**)) u kojima dolazi povoljnog preklapanja popunjene *p*-orbitale dušikova atoma (HOMO) s π* orbitalom Michaelova akceptora (LUMO), pri čemu dolazi do adicije dušikova prstena na elektrofilni ugljikov atom s dvije moguće strane.[5] Tautomerizacijom enola dolazi do nastajanja konačnih produkata (slika 47).



Slika 47. Shematski prikaz mehanizma priprave spojeva **55** i **55'** 6-*endo-trig* ciklizacijom kataliziranoj *p*-toluensulfonskom kiselinom

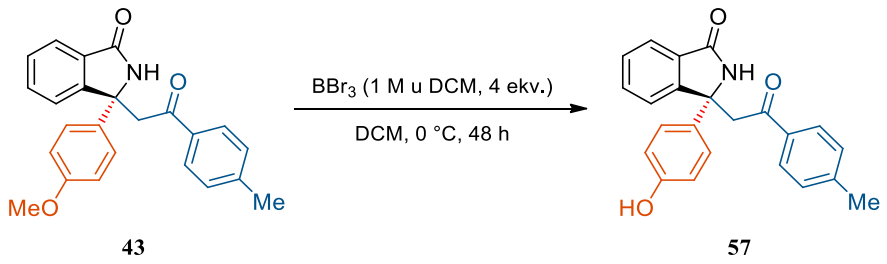
Karbonilna skupina u Mannichovim aduktima može se jednostavno reducirati u hidroksilnu skupinu čime se na jednostavan način omogućuje pristup kiralnim *β,β*-diarilnim derivatima *β*-aminoalkohola.[41] Redukcija karbonilne skupine spoja **30** (e.r. = 93:7) uspješno provedena s 1,5 ekv. natrijeva borohidrida u metanolu, dajući nakon 16 h dva dijastereomera spoja **56** s visokim ukupnim prinosom i bez gubitka optičke čistoće (**56'**: 52 %, e.r. = 95:5; **56''**: 41 %, e.r. = 95:5) (slika 48).



Slika 48. Shematski prikaz redukcije spoja **30** s $NaBH_4$

Fenoli predstavljaju važnu skupinu organskih spojeva zahvaljujući njihovoj primjeni kao prekursora u brojnim sintetskim putevima te u medicinskoj kemiji. Kiralni fenoli s benzilnim stereogenim centrom su također strukturne podjedinice brojnih prirodnih produkata i aktivnih farmaceutskih sastojaka poput alkaloida kerilina (*eng.* Cherylin) izoliranog iz biljke *Crinum powellii*, mimozifoliola izoliranog iz *Aeschynomene mimosifolia*, lazofoksifena, selektivnog

modulatora receptora estrogena te lijeka (*R*)-tolteridona.[57] Budući da značajan broj primjera posjeduje metoksi skupinu, cijepanjem eterske veze omogućio bi se pristup odgovarajućim derivatima fenola. Stoga, spoj **43** (e.r. = 92:8) podvrgnut je reakciji s 4 ekv. borova tribromida u diklormetanu pri čemu je dobiven spoj **57** (e.r. = 90:10) u prinosu od 97 % (slika 49).



Slika 49. Shematski prikaz priprave spoja **57**

§ 5. ZAKLJUČAK

U okviru doktorske disertacije, sukladno iznesenim ciljevima, razvijena je metodologija priprave izoindolinonskih derivata *β,β*-diaril-ketona s *β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrom, koja je uspješno proširena na pripravu spojeva s vicinalnim *α,β*-stereogenim centrima.

Fosforna kiselina s aksijalno kiralnom BINOL-nom strukturnom okosnicom **BA5** pripravljena je u 5 koraka iz optički čistog i komercijalno dostupnog (*R*)-BINOL-a slijedeći postupke opisane u literaturi. U prvom koraku uvedena je zaštitna metilna skupina na hidroksine skupine BINOL-a pomoću metil-jodida te je pripravljen spoj **BA–1** u prinosu od 99 %. Uslijedilo je jodiranje BINOL-a na položaju 3,3' u prisutnosti baze *n*-BuLi i TMEDA-e te je pripravljen spoj **BA–2** u prinosu od 59 %. Kumadinom reakcijom unakrsnog povezivanja s neposredno pripravljenim Grignarovim reagensom iz 2-brom-1,3,5-triizopropilbenzena uveden je sterički zahtjevan izopropilni supstituenti na navedene položaje te je dobiven spoj **BA–3** u prinosu od 73 %. Uklanjanjem zaštitnih metilnih skupina pomoću BBr_3 spoj **BA–4** izoliran je u 96 %-tnom iskorištenju. Dobiveni 3,3'-disupstiruirani BINOL podvrgnut je reakciji s fosforil-kloridom u piridinu, nakon čega je uslijedila hidroliza klorida fosforne kiseline i ekstrakcija sa vodenom otopinom HCl (c = 6 mol dm^{-3}) pri čemu je dobivena čista kiselina (**BA5**) koja je dobivena u prinosu od 94 %.

N-supstituirani ftalimidi (**1** – **3**) (*n*-butilni, benzilni, izopropilni) pripravljeni su iz komercijalno dostupnog ftalimida u prinosima od 60 %, 89 %, 84 %. Ovi spojevi korišteni su u Grignardovoj reakciji, kojom su dobiveni spojevi **4**-**6** u prinosima od 80 %, 80 % i 84 %.

Nadalje, 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-oni (**4** – **13**) također su Grignardovom reakcijom pripravljeni iz komercijalno dostupnih ftalimida u iskorištenjima 80 – 96 %. 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-oni **14** i **15** pripravljeni su reakcijom ftalimida s organolitijevim spojevima u prinosima od 88 % i 87 %.

U uvjetima u kojima su se ostvarili najbolji prinosi i enantiomerni omjeri na modelnim supstratima, koji uključuju 1 ekv. 3-aril-3-hidroksiizoindolin-1-ona, 5 ekv. ketona i 10 mol% katalizatora **BA5** u acetonitrilu na 80 °C u atmosferi argona, pripravljene su ciljne molekule, *β,β*-diaril-ketona s *β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrom **16** – **37** u prinosima 35 – 98 % te enantiomernim omjerima u rasponu od 86:14 – 96,5:4,5. Metodologija je uspješno proširena na pripravu *β,β*-diaril-ketona s *α,β*-tetrasupstituiranim stereogenim centrima. Spojevi **38**, **39** i

40 izolirani su u obliku dva dijastereoizomera u dijastereomernim omjerima 2,5:1, 1,5:1 te 4,5:1 (prema masi izoliranih produkata), i nižim enantiomernim omjerima. Spojevi **41** – **51** izolirani su u obliku jednog dijastereomera u prinosima u rasponu 18 – 92 % te enantiomernim omjerima 60:40 – >99:1. Metodologija se pokazala uspješnom u generiranju željenih spojeva tolerirajući širok raspon funkcijskih skupina, omogućuući pristup spojevima s vicinalnim stereogenim centrima, ali uz ograničenja u reakcijama s α-alkilsupstituiranim ketonima u smislu dijastereo- te enantioselektivnosti.

Usporedbom kromatograma spoja **16** dobivenog kiralnim HPLC-om s kromatogramom poznatog spoja, spoju **16** dodijeljena je (*R*) apsolutna konfiguracija, dok je analizom kristalne strukture optički čistog spoja **42** produktu dodijeljena apsolutna konfiguracija (2*S*,3*R*). Na temelju dodijeljene konfiguracije predložili smo stereokemijski model kiralne indukcije. Uzimajući to u obzir da se nukleofilni napad odvija sa *Si* strane, ostalim produktima apsolutne su konfiguracije dodijeljene analogno i prema CIP pravilima.

Produkti **21**, **34** i **37** podvrgnuti su izabranim reakcijama pri čemu su uspješno pripravljeni spojevi **55**, **56** i **57** u visokim prinosima i bez gubitka u optičkoj čistoći.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

°C	Celzijev stupanj
aceton-d_6	deuterirani aceton
Ar	argon
ATR	prigušena totalna refleksija (engl. *Attenuated total reflectance*)
BA	Brønstedova kiselina
C	katalizator
c	množinska koncentracija
$CDCl_3$	deuterirani kloroform
cm	centimetar
COSY	engl. *Correlation Spectroscopy*
d.r.	dijastereomerni omjer
DCM	diklormetan
DMSO-d_6	deuterirani dimetil-sulfoksid
e.e.	enantiomerni višak
e.r.	enantiomerni omjer
ekv.	ekvivalent
ESI	elektrosprej ionizacija
Et_2O	dietil-eter
EtOAc	etil-acetat
g	gram
G	Gibbsova slobodna energija
h	sat
HMQC	engl. *Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation*
HPLC	tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (engl. *high performance liquid chromatography*)
HR-MS	masena spektrometrijavisoke rezolucije (engl. *high resolution mass spectrometry*)
Hz	herc
IR	infracrvena spektroskopija
J	konstanta sprege
K	Kelvinov stupanj
K	Kelvinov stupanj

L	ligand
LC	tekućinska kromatografija (engl. *liquid chromatography*)
m	meta
Me-	metilna skupina
MeCN	acetonitril
MeO-	metoksi skupina
MeOH	metanol
mg	miligram
MHz	mega herc
min	minuta
mL	mililitar
mmol	milimol
MS	spektrometrija masa (engl. *mass spectrometry*)
n-BuLi	*n*-butillitij
nm	nanometar
NMR	nuklearna magnetska rezonancija (engl. *nuclear magnetic resonance*)
NOESY	engl. *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*
Nu	nukleofil
o	*orto*
p	*para*
PG	zaštitna skupina (engl. *protective group*)
Ph	fenil
p*K*a	logaritamska vrijednost konstante disocijacije kiseline
ppm	milijunti dio (engl. *parts per million*)
Q-TOF	engl. *quadrupole time-of-flight*
rac	racemično
rt	sobna temperatura
t	vrijeme
t.t.	temperatura taljenja
TADDOL	α,α,α',α'-tetraaril-2,2-disupstituirani 1,3-dioksolan-4,5-dimetanol
THF	tetrahidrofuran
TLC	tankoslojna kromatografija (engl. *thin layer chromatography*)
TMEDA	tetrametiletilendiamin

TsOH	toluensulfonska kiselina
UV	ultraljubičasto (engl. *ultravisible*)
W	vat
XRD	rendgenska strukturna analiza (engl. *X-ray Diffraction*)
δ	kemijski pomak
θ	temperatura
μL	mikrolitar
$\tilde{\nu}$	valni broj

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. E. Brenna, C. Fuganti, S. Serra, *Tetrahedron: Asymmetry* **14**(1) (2003) 1–42.
2. D. Ameen, T. J. Snape, *MedChemComm* **4** (2013) 893–907.
3. S. Mondal, D. Roy, G. Panda, *ChemCatChem* **10** (2018) 1941–1967.
4. N. Vargesson, *Birth Defects Res., Part C* **105** (2015) 140–156.
5. S. W. J. Clayden, N. Greeves, *Organic Chemistry*, 1. izdanje, Oxford University Press, New York, 2001.
6. H. Mujagiae, B. A. Chabner, Z. Mujagiae, *Croat. Med. J.* **43** (2002) 274-28.
7. V. Andrushko, N. Andrushko, *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, 1. izdanje, John Wiley & Sons, Inc., 2013.
8. https://www.nobelprize.org/ (datum pristupa 23. travnja 2022.)
9. K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 5. izdanje., Springer, 2004.
10. I. R. Shaikh, *J. Catal.* **2014** (2014) 1–35.
11. S. Lin, E. N. Jacobsen, *Nat. Chem.* **4** (2012) 817–824.
12. A. Barker, J. G. Kettle, T. Nowak, J. E. Pease, *Drug Discovery Today* **18** (2013) 298–304.
13. M. Dow, M. Fisher, T. James, F. Marchetti, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.* **10** (2012) 17–28.
14. K. M. Gligorich, R. M. Vaden, D. N. Shelton, G. Wang, C. B. Matsen, R. E. Looper, M. S. Sigman, B. E. Welm, *Breast Cancer Res.* **15** (2013) R58.
15. J. R. Huh, E. E. Englund, H. Wang, R. Huang, P. Huang, F. Rastinejad, J. Inglese, C. P. Austin, R. L. Johnson, W. Huang, D. R. Littman, *ACS Med. Chem. Lett.* **4** (2013) 79–84.
16. F. Song, S. Lu, J. Gunnet, J. Z. Xu, P. Wines, J. Proost, Y. Liang, C. Baumann, J. Lenhard, W. V. Murray, K. T. Demarest, G. H. Kuo, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 2807–2817.
17. F. Fullas, L. J. Kornberg, M. C. Wani, M. E. Wall, N. R. Farnsworth, T. E. Chagwedera, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **59** (1996) 190–192.
18. G. Chen, N. Tokunaga, T. Hayashi, *Org. Lett.* **7** (2005) 2285–2288.
19. M. Takahashi, N. Suzuki, T. Ishikawa, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 3250–3261.
20. Y. Han, L. Zhang, S. Luo, *Org. Lett.* **24** (2022) 1752–1756.
21. N. Topolovčan, M. Gredičak, *Org. Biomol. Chem.* **19** (2021) 4637–4651.

22. M. Kurva, M. Dolé Kerim, R. Gàmez-Montaño, L. el Kaim, *Org. Biomol. Chem.* **17** (2019) 9655–9659.
23. Q. Yu, N. Zhang, J. Huang, S. Lu, Y. Zhu, X. Yu, K. Zhao, *Chem. - Eur. J.* **19** (2013) 11184–11188.
24. L. Yang, L. Han, B. Xu, L. Zhao, J. Zhou, H. Zhang, *Asian J. Org. Chem.* **5** (2016) 62–65.
25. V. Kavala, C. Y. Wang, C. C. Wang, P. B. Patil, C. C. Fang, C. W. Kuo, C. F. Yao, *Org. Biomol. Chem.* **18** (2020) 988–998.
26. J. Shen, Q. You, Q. Fu, C. Kuai, H. Huang, L. Zhao, Z. Zhuang, *Org. Lett.* **19** (2017) 5170–5173.
27. D. Glavač, M. Gredičak, *Synlett* **28**(08) (2017) 889–897.
28. D. Glavač, I. Dokli, M. Gredičak, *Curr. Org. Chem.* **21** (2017) 1335–1340.
29. D. Glavač, C. Zheng, I. Dokli, S. L. You, M. Gredičak, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 8752–8760.
30. X. Yu, Y. Wang, G. Wu, H. Song, Z. Zhou, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011** (2011) 3060–3066.
31. D. Glavač, N. Topolovčan, M. Gredičak, *J. Org. Chem.* **85** (2020) 14253–14261.
32. A. Beriša, D. Glavač, C. Zheng, S.-L. You, M. Gredičak, *Org. Chem. Front.* **9** (2022) 428–435.
33. T. Nishimura, A. Noishiki, Y. Ebe, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **125** (2013) 1821–1824.
34. J. Suć, I. Dokli, M. Gredičak, *Chem. Commun.* **52** (2016) 2071–2074.
35. R. A. Unhale, N. Molleti, N. K. Rana, S. Dhanasekaran, S. Bhandary, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **58** (2017) 145–151.
36. A. Suneja, R. A. Unhale, V. K. Singh, *Org. Lett.* **19** (2017) 476–479.
37. L. Zhang, B. Wu, Z. Chen, J. Hu, X. Zeng, G. Zhong, *Chem. Commun.* **54** (2018) 9230–9233.
38. K. N. Reddy, M. V. K. Rao, B. Sridhar, B. V. S. Reddy, *Chem. - Asian J.* **14** (2019) 2958–2965.
39. F. F. Feng, J. S. Li, S. Li, J. A. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **361** (2019) 4222–4226.
40. R. A. Unhale, M. M. Sadhu, S. K. Ray, R. G. Biswas, V. K. Singh, *Chem. Commun.* **54** (2018) 3516–3519.
41. F. G. Zhang, J. A. Ma, M. Y. Rong, J. S. Li, Y. Zhou, *Org. Lett.* **22** (2020) 9010–9015.

42. L. Wang, J. Zhong, X. Lin, *Synlett* **32** (2021) 417–422.
43. N. Topolovčan, M. Degač, A. Čikoš, M. Gredičak *J. Org. Chem.* **87** (2022) 3712–3717.
44. Z. Kang, D. Zhang, J. Shou, W. Hu, *Org. Lett.* **20** (2018) 983–986.
45. S. H. Pine, J. B. Hendrickson, D. J. Cram, G. S. Hammond, *Organska kemija*, 2. izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 1984.
46. P. Wu, T. E. Nielsen, *Chem. Rev.* **117** (2017) 7811–7856.
47. J. P. Niu, J. Nie, S. Li, J. A. Ma, *Chem. Commun.* **56** (2020) 8687–8690.
48. T. Jia, P. Cao, J. Liao, *Chem. Sci.* **9** (2018) 546–559.
49. G. Chen, J. Xing, P. Cao, J. Liao, *Tetrahedron* **68** (2012) 5908–5911.
50. K. Kobayashi, T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **81** (2008) 1019–1025.
51. T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **34** (2005) 720–721.
52. T. Nishikata, Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. Miyaura, *Organometallics* **24** (2005) 5025–5032.
53. T. Itoh, T. Mase, T. Nishikata, T. Iyama, H. Tachikawa, Y. Kobayashi, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Tetrahedron* **62** (2006) 9610–9621.
54. T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Adv. Synth. Catal.* **349** (2007) 759–1764.
55. G. Z. Zhao, D. Foster, G. Sipos, P. Gao, B. W. Skelton, A. N. Sobolev, R. Dorta, *J. Org. Chem.* **83** (2018) 9741–9755.
56. Y. X. Liao, C. H. Xing, M. Israel, Q. S. Hu, *Org. Lett.* **13** (2011) 2058–2061.
57. J. Yao, N. Liu, L. Yin, J. Xing, T. Lu, X. Dou, *Green Chem.* **21** (2019) 4946–4950.
58. J. Wong, K. Gan, H. J. Chen, S. A. Pullarkat, *Adv. Synth. Catal.* **356** (2014) 3391–3400.
59. A. A. Kadam, A. Ellern, L. M. Stanley, *Org. Lett.* **19** (2017) 4062–4065.
60. J. A. Dabrowski, M. T. Villaume, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **125** (2013) 8156–8159.
61. J. Ming, T. Hayashi, *Org. Lett.* **18** (2016) 6452–6455.
62. G. Casotti, V. Rositano, A. Iuliano, *Adv. Synth. Catal.* **363** (2021) 1126–1131.
63. C. Wu, G. Yue, C. D. T. Nielsen, K. Xu, H. Hirao, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **138** (2016) 742–745.
64. H. M. Turner, J. Patel, N. Niljianskul, J. M. Chong, *Org. Lett.* **13** (2011) 5796–5799.
65. L. Qiao, Z. W. Duan, X. N. Wu, D. H. Li, Q. Q. Gu, Y. K. Liu, *Org. Lett.* **20** (2018) 1630–1633.

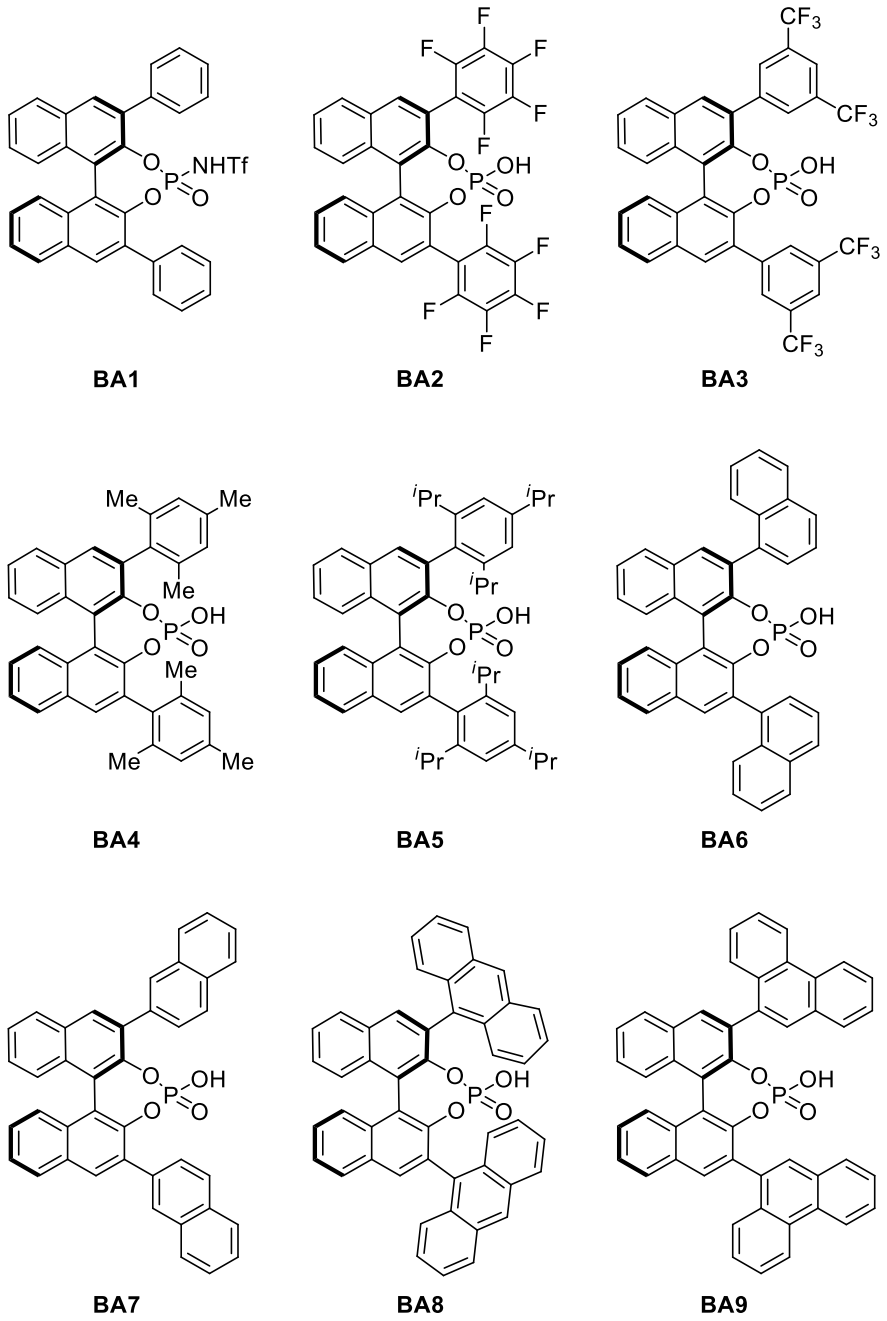
66. S. Li, Y. Liu, B. Huang, T. Zhou, H. Tao, Y. Xiao, L. Liu, J. Zhang, *ACS Catal.* **7**(4) (2017*) 2805–2809.*
67. H. Wang, K. Wang, Y. Man, X. Gao, L. Yang, Y. Ren, N. Li, B. Tang, G. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **359** (2017) 3934–3939.
68. Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* (1998) 5579–5580.
69. J. McMurry, *Organic Chemistry*, 6. izdanje, Brooks/Cole, 2008.
70. G. Diaz-Muñoz, I. L. Miranda, S. K. Sartori, D. C. de Rezende, M. Alves Nogueira Diaz, *Chirality* **31** (2019) 776–812.
71. D. Evans, G. Helmchen, M. Ruping, *Asymmetric Synthesis - The Essentials*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
72. B. List, *Chem. Rev.* **107** (2007) 5413–5415.
73. D. F. Chen, Z. Y. Han, X. le Zhou, L. Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **47** (2014) 2365–2377.
74. W. Cao, X. Feng, X. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **17** (2019) 6538–6550.
75. S. J. Connon, *Chem. – Eur. J.* **12** (2006) 5418–5427.
76. K. Drauz, H. Gro, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 3. izdanje, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2012.
77. P. Vogel, Y. H. Lam, A. Simon, K. N. Houk, *Catalysts* **6** (2016).
78. M. C. Holland, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **54** (2015) 3862–3871.
79. A. Berkessel, H. Greger, D. MacMillan, *Asymmetric Organocatalysis- From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, 1. izdanje, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005.
80. R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107** (2010) 20678–20685.
81. S. Malakar, S. V. S. Sowndarya, R. B. Sunoj, *Org. Biomol. Chem.* **16** (2018) 5643–5652.
82. D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **114** (2014) 9047–9153.
83. R. B. Sunoj, *Acc. Chem. Res.* **49** (2016) 1019–1028.
84. S. J. Connon, *Synlett* (2009) 354–376.
85. G. Jakab, P. R. Schreiner, u P. I. Dalko, *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2013, str. 315-341. *Brønsted Acids: Chiral (Thio)urea Derivatives*, u *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions,*

and Applications, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2013, pp. 315–341.

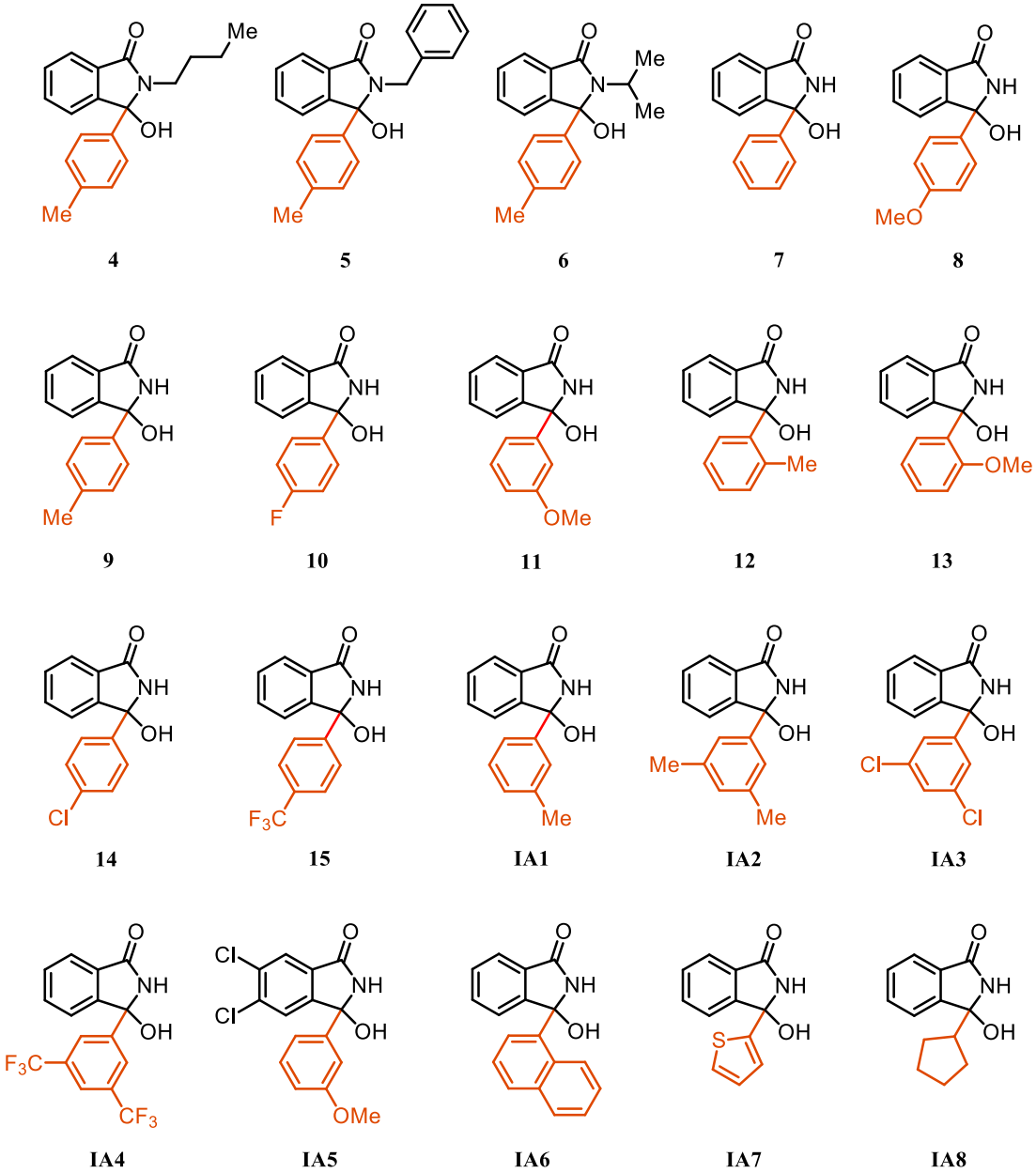
86. T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 119–125.
87. N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 1080–1081.
88. C. Min, D. Seidel, *Chem. Soc. Rev.* **46** (2017) 5889–5902.
89. I. Karame, H. Srour, *Recent Advances in Organocatalysis*, ExLi4EvA, 2016.
90. K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem.* **52** (2013) 11569–11572.
91. A. Kütt, S. Tshepelevitsh, J. Saame, M. Lõkov, I. Kaljurand, S. Selberg, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2021** (2021) 1407–1419.
92. P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J. M. Neudörfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, *Chem. – Eur. J.* **17** (2011) 8524–8528.
93. M. Žabka, R. Šebesta, *Molecules* **20** (2015) 15500–15524.
94. A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **8** (2010) 5262–5276.
95. K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, M. F. C. G. da Silva, A. J. L. Pombeiro, *Noncovalent Interactions in Catalysis*, The Royal Society of Chemistry, London. 2019.
96. D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **114** (2014) 9047–9153.
97. L. Simón, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 1775–1788.
98. I. Vogel, A. R. Tatchell, B. S. Furnis, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, *Vogel's Textbook of practical Organic Chemistry*, Longman, London 1989.
99. P. Wang, S. Cen, J. Gao, A. Shen, Z. Zhang, *Org. Lett.* **24**(12) (2022) 2321–2326.
100. S. Wang, O. Zhelavskyi, J. Lee, A. J. Argüelles, Y. Ya Khomutnyk, E. Mensah, H. Guo, R. Hourani, P. M. Zimmerman, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **143**(44) (2021) 18592–18604.
101. J. Tiago Menezes Correia, *Synlett* **26** (2015) 416–417.
102. N. Kise, Y. Kawano, T. Sakurai, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 12453–12459.
103. https://en.chem-station.com/reactions-2/2014/05/kumada-tamao-corriu-cross-coupling.html (datum pristupa 26. travnja 2022.)
104. N. M. Jamel, K. A. Al-hammed, B. Ahmed, *J. Pharm. Sci. & Res.* Vol. **11**(9) (2019) 3348–3354.

105. J. L. Leazer, R. Cvetovich, F. R. Tsay, U. Dolling, T. Vickery, D. Bachert, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 3695–3698.
106. M. W. Chen, Q. A. Chen, Y. Duan, Z. S. Ye, Y. G. Zhou, *Chem. Commun.* **48** (2012) 1698–1700.
107. J. N. Spencer, E. S. Holmboe, M. R. Kirshenbaum, D. W. Firth, P. B. Pinto, *Can. J. Chem.* **60** (1982) 1178–1182.
108. N. Topolovčan, F. Duplić, M. Gredičak, *Eur. J. Org. Chem.* **2021** (2021) 3920–3924.
109. A. Yada, S. Okajima, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 8708–8711.

§ 8. DODATAK



Slika D1. Pregled korištenih kiralnih katalizatora s binaftilnom strukturnom okosnicom (**BA1** – **BA9**)



Slika D2. Pregled korištenih N-supstituiranih 3-aril-3-hidroksiizoindolinona (**4** – **6**) te 3-aril-3-hidroksiizoindolinona (**7** – **15**, **IA1** – **IA8**)

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Mateja Matišić

Datum rođenja: 31. svibnja 1992.

Mjesto rođenja: Virovitica

e-mail: matejamatisic.m@gmail.com

Obrazovanje

2007. – 2011.	Osnovna škola Josipa Kozarca, Slatina
2011. – 2015.	Srednja škola Marka Marulića, opća gimnazija, Slatina
2015. – 2018.	Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2018. – danas	Poslijediplomski sveučilišni studij Kemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno –matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Radna mjesta

2017.–2018.	Studentski posao, PLIVA Hrvatska d.o.o., MS&T, Savski Marof, Hrvatska
2018.	Suradnica konzervatora kemičara, Prirodoslovni laboratorij Hrvatskog restauratorskog zavoda, Zagreb, Hrvatska
2018.–danas	Suradničko radno mjesto 1. vrste asistent, Laboratorij za biomimetičku kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska

Znanstveno usavršavanje

11.2019. –12.2019. Institut de Chimie des Substances Naturelles, Université Paris-Saclay, ICSN-CNRS UPR, Gif sur Yvette, Francuska; voditeljica laboratorija Dr Géraldine Masson;

10.2021.–11.2021. Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju, Beograd, Srbija, voditelj laboratorija Dr Bojan Bondžič

Nagrade i priznanja

2019. Stipendija Instituta Ruđer Bošković (Kratkoročan studijski posjet Republici Francuskoj)

2021. . Stipendija Instituta Ruđer Bošković (Kratkoročan studijski posjet Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju, Beograd, Srbija)

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2017. Volonterski rad na BASF projektu u sklopu "Znanstvenih čarolija" u organizaciji Studentske sekcije Hrvatskog kemijskog društva

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. M. Matišić, M. Gredičak, *Chiral Brønsted acid-catalyzed synthesis of isoindolinonederivatives containing 3-alkyl tetrasubstituted stereogenic center*, **usmeno priopćenje**, XLVI "A. Corbella" – International Summer School on Organic Synthesis, Gargnano, Italija, 12.–16.6.2022., Zbornik radova str. 86.
2. M. Matišić, M. Gredičak, *Stereoselective synthesis of β,β-diaryl ketones with β-tetrasubstituted stereogenic center*, **usmeno priopćenje**, ACS Fall 2021 - National Meeting & Exposition, sudjelovanje virtualno, 22.–26.8.2021.
3. M. Matišić, M. Gredičak, O*rganocatalytic stereoselective synthesis of β,β-diaryl ketones with β-tetrasubstituted stereogenic center*, **postersko priopćenje**, European Symposium

on Organic Chemistry 2021 - Virtual Mini Symposium, sudjelovanje virtualno, 5.–6.7.2021.

4. M. Matišić, M. Grečičak, *Stereoselektivna priprava β,β-diaril-ketona s β- kvaternim stereogenim centrum*, **usmeno priopćenje**, 5. simpozij studenata doktorskih studija Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Zagreb, 24.–25.4.2021., Knjiga sažetaka str. 107–108.
5. M. Matišić, M. Grečičak, *Stereoselektivna priprava β-aminokarbonilnih spojeva s β-kvaternim stereogenim centrom katalizirana kiralnim Brønstedovim kiselinama*, **postersko priopćenje**, 4. simpozij studenata doktorskih studija Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Zagreb, 28.2.2020., Knjiga sažetaka str. 128.
6. M. Matišić, Ž. Car, V. Petrović Peroković, *Priprava novih meta supstituiranih N-aril-3-hidroksipiridin-4-onskih α-D-manozida – potencijalnih FimH antagonista*, **postersko priopćenje**, 4. Simpozij studenata kemičara, Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Zagreb, 2017., Knjiga sažetaka str. 38.

Publikacije

1. M. Matišić, M. Grečičak, *Chem. Commun*. **57** (2021) 13546–13549.
2. T. Varlet, Thomas, M. Matišić, E. Van Elslande, L. Neuville, V. Gandon, G. Masson, *J. Am. Chem. Soc.* **143**(30) 11611−11619.

Ostalo

svibanj 2017.	Stručna praksa u HEP proizvodnji d.o.o., Pogon TE-TO Zagreb, Služba za prizvodnju, Odjel za kemijsku tehnologiju
2020.	Neposredna voditeljica prilikom izrade diplomskog rada (Marina Degač, PMF)