

Organokatalitička stereoselektivna priprava derivata izoindolinona s triaril-supstituuiranim kvaternim stereogenim centrom

Beriša, Arben

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:084383>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-04**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Arben Beriša

**ORGANOKATALITIČKA STEREOSELEKTIVNA
PRIPRAVA DERIVATA IZOINDOLINONA S TRIARIL-
SUPSTITUIRANIM KVATERNIM STEREOGENIM
CENTROM**

DOKTORSKI RAD

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

Zagreb, 2022.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Arben Beriša

**ORGANOCATALYTIC STEREOSELECTIVE
SYNTHESIS OF ISOINDOLINONE DERIVATIVES
WITH TRIARYL-SUBSTITUTED QUATERNARY
STEREOGENIC CENTER**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor: Dr. Matija Gredičak, senior research associate

Zagreb, 2022

Ovaj doktorski rad izrađen je u Laboratoriju za biomimetičku kemiju, Zavodu za organsku kemiju i biokemiju na Institutu Ruđer Bošković pod mentorstvom dr. sc. Matije Gredičaka.

Doktorska disertacija izrađena 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).

Zahvaljujem se mentoru dr. sc. Matiji Gredičaku što mi je pružio mogućnost izrade doktorskog rada, te što mi je prenio svoja velika iskustva i znanja iz stereoselektivne katalize, ali i ostalih područja organske kemije. Uz to, pružao mi je veliku podršku koja mi je bila dostupna u svakom trenutku. U okviru brojnih rasprava i konstruktivnih kritika na pozitivan način utjecao na moj pristup znanstvenom istraživanju, što je na kraju rezultiralo izradom ove disertacije na koju sam jako ponosan. Također, zahvaljujem voditeljici Laboratorija za biomimetičku kemiju, dr. Ivanki Jerić što mi je omogućila da u ovih 4 godine budem dio Laboratorija.

Vrlo sam zahvalan dr. sc. Mateji Matišić s kojom sam dijelio digestor, na nevjerojatnoj količini moralne podrške, ali i vrlo opsežnim diskusijama koje su dovele do rješavanja izazova tijekom izrade eksperimentalnog dijela rada. Zahvaljujem se i dr. sc. Lidiji Brkljačić što me upoznala s tehnikama separacije kiralnih molekula koje su mi bile važne za razvoj metoda za određivanje potrebnih analitičkih parametara. Neopisivo sam zahvalan svim ostalim kolegama iz Laboratorija za biomimetičku kemiju na brojnim korisnim savjetima, te ugodnoj i opuštajućoj radnoj atmosferi čime su ostavili neizbrisiv trag u mom srcu.

Imam potrebu izraziti zahvalnost svim članovima Zavoda za organsku kemiju i biokemiju, a pogotovo dr. sc. Ireni Dokli i dr. sc. Nikoli Basariću na pomoći pri rješavanju pojedinih sintetskih poteškoća, ali i na donaciji prijeko potrebnih kemikalija. Kolegama sa Zavoda za fizičku kemiju, odnosno Laboratorija za kemijsku i biološku kristalografiju, dr. Zoranu Štefaniću i dr. sc. Aleksandru Višnjevcu sam zahvalan na određenim kristalnim strukturama koje su bile neophodne za asignaciju apsolutne konfiguracije na sintetiziranim spojevima.

Zahvalan sam članicama ispitnog povjerenstva, prof. dr. sc. Ines Primožič, prof. dr. sc. Ireni Škorić i dr. sc. Marini Šekutor, te kolegici dr. sc. Tani Tandarić koje su svojim vrijednim sugestijama pridonijeli kvaliteti ove disertacije.

Naposlijetku se posebno zahvaljujem svojim roditeljima, te svim članovima šire obitelji i prijateljima koji su mi velika životna podrška.

Sadržaj

SAŽETAK	XIV
ABSTRACT	XVI
§ 1. UVOD	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	4
2.1. Stereoselektivna sinteza i kataliza	4
2.2. Organokataliza	9
2.3. Kiralne fosforne kiseline.....	12
2.4. Organokatalitičke stereoselektivne transformacije derivata izoindolinona	18
2.5. Stereoselektivna ariliranja u organokatalitičkim uvjetima.....	21
2.6. Stereoselektivne funkcionalizacije veze C-H na pirolu.....	23
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	28
3.1. Opće napomene	28
3.2. Kiralne fosforne kiseline.....	30
3.2.1. Priprava (R)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena (B1).....	30
3.2.2. Priprava (R)-(2,2'-dimetoksi-(1,1'-binaftalen)-3,3'-diil)diboronske kiseline (B2).....	31
3.2.3. Priprava (R)-3,3'-di(antracen-9-il)-(1,1'-binaftalen)-2,2'-diola (B3).....	32
3.2.4. Priprava (R)-3,3'-bis(9-antraceni)-1,1'-binaftil-2,2'-diil-hidrogenfosfata (CPA 2).....	33
3.2.5. Priprava (R)-3,3'-dijod-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena (B5).....	34
3.2.6. Priprava (R)-3,3'-bis(2,4,6-trizopropilfenil)-(1,1'-binaftalen)-2,2'-diola (B6).....	35
3.2.7. Priprava (R)-3,3'-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil-hidrogenfosfata (CPA 3).....	36
3.4. Stereoselektivno ariliranje izoindolinona.....	37
3.4.1. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-fenilizoindolinona (1).....	37
3.4.2. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(p-tolil)izoindolinona (2)	38
3.4.3. Priprava (R)-3-(4-fluorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (3).....	39
3.4.4. Priprava(R)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (4)	40
3.4.5. Priprava (R)-3-(4-klorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (5)	41
3.4.6. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(4-metoksifenil)izoindolinona (6)	42
3.4.7. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(2-metoksifenil)izoindolinona (7)	43
3.4.8. Priprava (R)-3-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (8).....	44
3.4.9. Priprava (S)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (9).....	45
3.4.10. Priprava (S)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (10) .	46

3.4.11. Priprava (S)-3-(3,5-dimetoksifenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (11).....	47
3.4.12. Priprava (R)-5,6-diklor-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (12).....	48
3.4.13. Priprava (R)-5,6-diklor-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-fenilizoindolinona (13).....	49
3.4.14. Priprava (S)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(4-hidroksi-3,5-diizopropilfenil)izoindolinona (14).....	50
3.4.15. Priprava (S)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(3-(tert-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)izoindolinona (15).....	51
3.4.16. Priprava (S)-3-(3-alil-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)izoindolinona (16).....	52
3.4.17. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil-3-fenilizoindolinona (17).....	53
3.4.18. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenol)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (18) ...	54
3.4.19. Priprava (R)-3-(3-alil-4-hidroksi-5-metoksifenil)-3-fenilizoindolinona (19).....	55
3.4.20. Priprava (R)-3-(3-(tert-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-(4-fluorfenil)izoindolinona (20)	56
3.4.21. Priprava (R)-3-(3-(tert-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-fenilizoindolinona (21)	57
3.4.22. Priprava (R)-3-(3-(tert-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)-5,6-dikloro-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (22)	58
3.4.23. Priprava (S)-3-(3-(tert-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-(3,5-diklorfenil)izoindolinona (23) ...	59
3.4.24. Priprava (R)-3-(3-(tert-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (24).....	60
3.4.25. Priprava (R)-5,6-dikloro-3-(4-hidroksi-3,5-dizopropilfenil-3-fenilizoindolinona (25).....	61
3.4.26. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-3,5-diizopropilfenil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (26) ..	62
3.4.27. Priprava (R)-3-(4-fluorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-diizopropilfenil)izoindolinona (27)	63
3.4.28. Priprava (S)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-diizopropilfenil)izoindolinona (28)	64
3.4.29. Priprava (R)-3-(3-alil-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-fenilizoindolinona (29).....	65
3.4.30. Priprava (R)-3-(3-alil-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (30).....	66
3.4.31. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-3-fenilizoindolinona (31).....	67
3.4.32. Priprava (S)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)izoindolinona (32)	68
3.4.33. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-3-izopropilfenil)-3-fenilizoindolinona (33)	69
3.4.34. Priprava (S)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(4-hidroksi-3-izopropilfenil)izoindolinona (34) ..	70
3.4.35. Priprava (R)-3-(6-hidroksi-(1,1'-bifenil)-3-il)-3-fenilizoindolinona (35)	71
3.4.36. Priprava (S)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(6-hidroksi-(1,1'-bifenil)-3-il)izoindolinona (36).....	72
3.4.37. Priprava (R)-3-(3-alil-4-hidroksifenil)-3-fenilizoindolinona (37)	73
3.4.38. Priprava (S)-3-(3-alil-4-hidroksifenil)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)izoindolinona (38)	74
3.4.39. Priprava (R)-3-(3,4-dihidroksifenil)-3-fenilizoindolinona (39)	75
3.4.40. Priprava (R)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(3,4-dihidroksifenil)izoindolinona (40).....	76
3.4.41. Priprava (R)-tert-butil-(2-hidroksi-5-(3-okso-1-fenilizoindolin-1-il)fenil)karbamata (41)	77

3.4.42. Priprava (R)-tert-butil-(5-(1-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-oksoizoindolin-1-il)-2-hidroksifenil)karbamata (42).....	78
3.4.43. Priprava (R)-3-(3-fluor-4-hidroksifenil)-3-fenilizoindolinona (43).....	79
3.4.44. Priprava (R)-3-(3-klor-4-hidroksifenil)-3-fenilizoindolinona (44).....	80
3.4.45. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-3-jodfenil)-3-fenilizoindolinona (45).....	81
3.4.46. Priprava (R)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(4-hidroksi-3-jodfenil)izoindolinona (46).....	82
3.4.47. Priprava (R)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(3-brom-4-hidroksifenil)izoindolinona (47).....	83
3.4.48. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-5-izopropil-2-metilfenil)-3-fenilizoindolinona (48).....	84
3.4.49. Priprava (S)-3-(4-hidroksi-2-metoksi-6-metilfenil)-3-fenilizoindolinona (49).....	85
3.4.50. Priprava (R)-3-(4-hidroksifenil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (50).....	86
3.4.51. Priprava (S)-3-(2-hidroksifenil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (51).....	87
3.4.52. Priprava (S)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(4-metoksi-3-metil)izoindolinona (52).....	88
3.5. Stereoselektivna aza-Friedel Craftsova reakcija pirola s derivatima izoindolinona	89
3.5.1. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-fenilizoindolinona (53).....	89
3.5.2. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(4-fluorfenil)izoindolinona (54).....	90
3.5.3. Priprava (S)-3-(4-klorfenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (55).....	91
3.5.4. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(p-tolil)izoindolinona (56).....	92
3.5.5. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (57).....	93
3.5.6. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(4-metoksifenil)izoindolinona (58).....	94
3.5.7. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(m-tolil)izoindolinona (59).....	95
3.5.8. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(o-tolil)izoindolinona (60).....	96
3.5.9. Priprava (S)-3-(3,5-difluorfenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (61).....	97
3.5.10. Priprava (S)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (62).....	98
3.5.11. Priprava (S)-3-(3,5-dimetoksifenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (63).....	99
3.5.12. Priprava (S)-3-(3,5-dimetilifenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (64).....	100
3.5.13. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(naftalen-1-il)izoindolinona (65).....	101
3.5.14. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(naftalen-2-il)izoindolinona (66).....	102
3.5.15. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(tiofen-2-il)izoindolinona (67).....	103
3.5.16. Priprava (S)-3-(2,5-difenil-1H-pirol-3-il)-3-izoindolinona (68).....	104
3.5.17. Priprava (S)-3-(3,5-difluorfenil)-3-(2,5-difenil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (69).....	105
3.5.18. Priprava (S)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(2,5-difenil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (70).....	106
3.5.19. Priprava (S)-3-(2,5-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(4-metoksifenil)izoindolinona (71).....	107
3.5.20. Priprava (S)-3-(5-izopropil-2-fenil-1H-pirol-3-il)-3-(p-tolil)izoindolinona (72).....	108
3.5.21. Priprava (S)-3-(4-klorfenil)-3-(5-izopropil-2-fenil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (73).....	109
3.5.22. Priprava (S)-3-(5-izopropil-2-fenil-1H-pirol-3-il)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (74).....	110

3.5.23. Priprava (S)-3-(4-klorfenil)-3-(5-etil-1H-pirol-2-il)izoindolinona (75)	111
3.5.24. Priprava (S)-3-(5-etil-1H-pirol-2-il)-3-(p-tolil)izoindolinona (76)	112
3.5.25. Priprava (S)-3-(5-etil-1H-pirol-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (77).....	113
3.5.26. Priprava (S)-3-(3,5-difluorfenil)-3-(5-etil-1H-pirol-2-il)izoindolinona (78).....	114
3.5.27. Priprava (S)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(5-etil-1H-pirol-2-il)izoindolinona (79)	115
3.5.28. Priprava (S)-3-(4-metoksifenil)-3-(5-metill-1H-pirol-2-il)izoindolinona (80).....	116
3.5.29. Priprava (S)-3-(4-fluorfenil)-3-(5-metill-1H-pirol-2-il)izoindolinona (81).....	117
3.5.30. Priprava (S)-3-(4-klorfenil)-3-(5-metill-1H-pirol-2-il)izoindolinona (82)	118
3.5.31. Priprava (S)-3-(1H-pirol-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (83)	119
3.5.32. Priprava (S)-3-(3,5-difluorfenil)-3-(1H-pirol-2-il)izoindolinona (84).....	120
3.5.33. Priprava (S)-3-(3,5-dimetoksifenil)-3-(3,5-dimetil-1H-pirol-2-il)izoindolinona (85)	121
3.5.34. Priprava (S)-3-(3,5-dimetil-1H-pirol-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (86).....	122
3.5.35. Priprava (S)-tert-butil-3-(1-(3,5-dimetoksifenil)-3-oksoizoindolin-1-il)-2,5-dimetil-1H-pirol-1-karboksilata (87).....	123
3.5.36. Priprava spoja 63 na večoj skali	124
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	125
4.1. Uvod	125
4.2. Priprava kiralnih fosfornih kiselina	125
4.1. Stereoselektivno ariliranje derivata izoindolinona	127
4.2. Stereoselektivna aza-Friedel Craftsova reakcija pirola s derivatima izoindolinona	143
§ 5. ZAKLJUČAK	159
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA	160
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	163
§ 8. DODATAK.....	XVII
8.1. Pregled korištenih izoindolinonskih alkohola (A1 – A19).....	XVII
8.2. Pregled korištenih kiralnih fosfornih kiselina (CPA 1 – CPA 12)	XVIII
8.3. Pregled sintetiziranih spojeva (1 – 87).....	XIX
§ 9. ŽIVOTOPIS	XXIV



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

Organokatalitička stereoselektivna priprava derivata izoindolinona s triaril-supstituiranim kvaternim stereogenim centrom

Arben Beriša

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

U sklopu ove doktorske radnje razvijen je protokol koji opisuje sintezu derivata izoindolinona s triaril-supstituiranim kvaternim stereogenim centrom u organokatalitičkim uvjetima. Provedeno je stereoselektivno i regioselektivno ariliranje izoindolinona, te aza-Friedel Craftsova adicija pirola kroz položaj C3. Tako opisane transformacije katalizirane kiralnim fosfornim kiselinama uključuju širok raspon različitih nukleofila i izoindolinonskih alkohola za stvaranje kvaternog stereogenog centra s tri arilna supstituenta u odličnim prinosima i razinama enantioselektivnosti (do 98% prinosa, do 99,5:0,5 e.r.). Mehanizam stereokemijske indukcije predložen je na temelju rezultata dobivenih kvantno-mehaničkim računima i kontrolnim eksperimentima. Ispitana je primjenjivost opisanih metodologija provedbom reakcije na većoj skali i posttransformacijskom reakcijom bez gubitka optičke čistoće.

(195 stranica, 74 slika, 5 tablica, 127 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: adicija pirola / ariliranje / izoindolinoni / kvaterni stereogeni centar / organokataliza / regioselektivnost / stereoselektivna sinteza

Mentor: Dr. sc. Matija Gredičak, v. zn. sur., IRB, Zagreb

Rad prihvaćen: 7. prosinca 2022.

Ocjenitelji:

1. Prof. dr. sc. Ines Primožič, PMF, Zagreb
 2. Prof. dr. sc. Irena Škorić, FKIT, Zagreb
 3. Dr. sc. Marina Šekutor, v. zn. sur., IRB, Zagreb
- Zamjena: Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković, PMF, Zagreb



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

Organocatalytic Stereoselective Synthesis of Isoindolinone Derivatives with Triaryl-Substituted Quaternary Stereogenic Center

Arben Beriša

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

An organocatalytic asymmetric protocol for the synthesis of isoindolinone derivatives possessing triaryl-substituted quaternary stereogenic centers is developed. Stereoselective and regioselective arylation of isoindolinones with phenols and pyrroles at C3 position has been carried out. Described stereoselective transformations proceed smoothly with a broad range of arenes and isoindolinone alcohols in reactions mediated by chiral phosphoric acid catalyst to generate triaryl-substituted quaternary stereogenic centers in excellent yields and enantioselectivities (up to 98% yield, up to 99,5:0,5 e.r.). In the order to shed light on the mechanism of stereochemical induction, control experiments and density functional theory calculations have been performed. Applicability of such described methodologies has been investigated by conducting the postmodification and scale-up reaction without loss of optical purity in the products.

(195 pages, 74 figures, 5 tables, 127 references, original in croatian language)

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

Keywords: addition of pyrroles / arylation / isoindolinone / quaternary stereogenic center / organocatalysis / regioselectivity / stereoselective synthesis

Supervisor: Dr. Matija Gredičak, Senior Research Associate

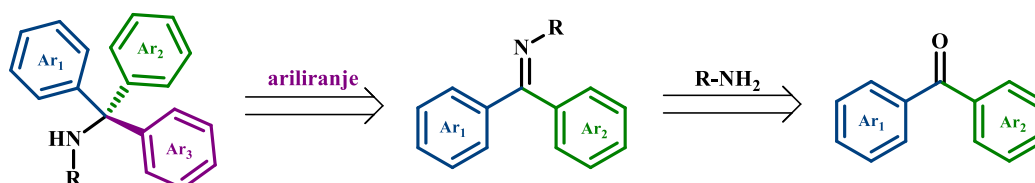
Thesis accepted: 7th December 2022.

Reviewers:

1. Dr. Ines Primožič, Professor
 2. Dr. Irena Škorić, Professor
 3. Dr. Marina Šekutor, Senior Research Associate
- Substitute: Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor

§ 1. UVOD

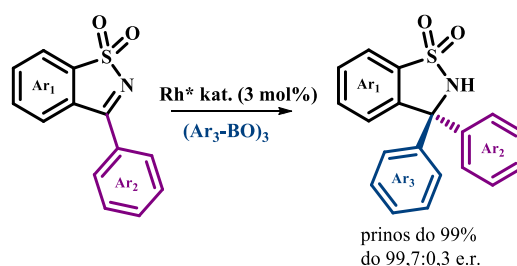
Stereoselektivna priprava spojeva koje sadrže kvaterni ugljikov atom s tri arilna supstituenta predstavlja velik izazov u modernoj sintetskoj organskoj kemiji zbog steričke ometanosti na tako definiranom centru kiralnosti. Retrosintetskim razmatranjem možemo uočiti da bi najjednostavniji način sinteze takvih spojeva bilo direktnim ariliranjem benzofenonskih derivata imina koji se može vrlo jednostavno pripremiti aminiranjem benzofenona (Slika 1.). Takav diaril-ketimin je izrazito stabilan, te je poželjno uvesti elektron odvlačeću skupinu na dušiku kako bi povećali reaktivnost ketimina. Međutim, planarna struktura ketimina otežava kiralnom katalizatoru da diferencira enantiotopne strane, a kao rezultat nedovoljne steričke razlike između dva aromatska prstena, ne dolazi do učinkovitog prijenosa kiralne informacije. Uvođenjem sterički zahtjevnih skupina (npr. *tert*-butilna skupina) na jednom od aromatskih prstenova, može se olakšati prepoznavanje enantiotopnih strana na ketiminu. No ovakvim pristupom bi narušili univerzalnost metodologije, odnosno ograničili bi je na supstituente točno određene veličine. Problem bi se mogao riješiti sustavima gdje je jedan aromatski prsten vezan na reaktivni dušik, te na taj način potaknuti željenu diskriminaciju enantiotopnih strana.



Slika 1. Retrosintetska analiza strukturne podjedinice s triaril-supstituiranim kvaternim stereogenim centrom.

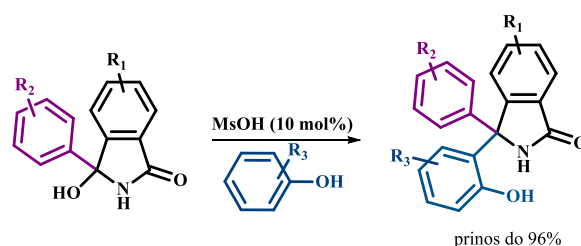
U svojem su radu Hayashi i Nishimura 2012. godine po prvi puta opisali postupak za stereoselektivnu sintezu triaril-supstituiranih kvaternih stereogenih centara, adicijom arilboroksina na saharin u prisutnosti kiralnog rodijeveg kompleksa (Slika 2.).¹ Učinkovito su uvedeni aromatski prstenovi s velikim brojem funkcijskih skupina s različitim steričkim i elektronskim karakteristikama. Autori su posttransformacijskom reakcijom reduktivnog cijepanja S-N veze proširili metodologiju na acikličke analoge, čime su dodatno doprinijeli povećanju strukturne raznolikosti. Ubrzo nakon toga je zabilježeno još nekoliko primjera arilacije *N*-sulfonil-ketimina reakcija katalizirane rodijem²⁻³ i paladijem.⁴⁻⁷

Navedene metodologije davale su odlične rezultate u pogledu visokih prinosa i enantiomerne čistoće u produktima. S druge strane, organokatalitički pristupi u literaturi uglavnom opisuju arilacije aldimina,⁸⁻¹¹ dok su protokoli koji uključuju ariliranja ketimina vrlo rijetki. Poznato je tek nekoliko primjera, koji se uglavnom oslanjaju na adiciju nukleofilnih derivata fenola na izatin, ali pretežito opisuju sintezu kvaternog stereogenog centra s dva supstituirana arilna prstena.¹²⁻¹³



Slika 2. Stereoselektivna adicija arilboroksina na *N*-sulfonil-ketimin.

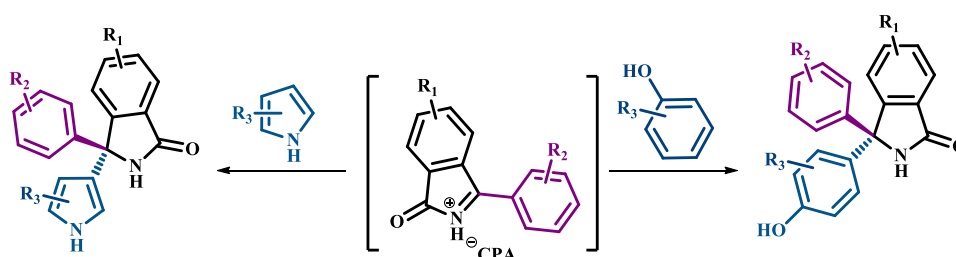
Stoga su istraživanja u okviru ove doktorske disertacije usmjerena na razvoju organokatalitičke metodologije za stereoselektivnu pripremu spojeva s triaril-supstituiranim kvaternim stereogenim centrom. Gredičak i sur. 2020. godine su publicirali rad koji opisuje ariliranje izoindolinona u racemičnim uvjetima primjenom metansulfonske kiseline (Slika 3.).¹⁴ Nastavno na tu metodologiju, u prvom dijelu istraživanja razvijeno je stereoselektivno ariliranje diaril-ketimina u kojoj dolazi do uvođenja trećeg arilnog supstituenta u C3 položaju izoindolinona. Drugi dio obuhvaća enantioselektivnu aza-Friedel Craftsovu reakciju kroz C3 položaj pirola (Slika 4.).



Slika 3. Ariliranje izoindolinona u racemičnim uvjetima.

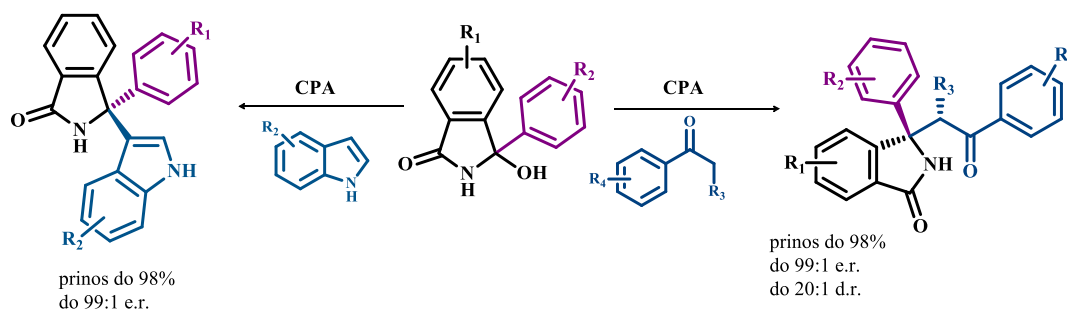
Pokretačka sila opisanih transformacija je nastajanje kationskog intermedijera, odnosno *N*-acil-ketimina iz 3-hidroksiizoindolinona primjenom kiralnih fosfornih kiselina (CPA). Acilna skupina na dušiku svojim elektron odvlačućim utjecajem povećava elektrofilnost ketimina omogućujući reakcije s odabranim nukleofilima. S druge strane, jedan od arilnih prstenova je

direktno kondenziran za izoindolinonsku podjedinicu čime se katalizatoru olakšava prepoznavanje enantiotopnih strana na ketiminu. Prijenos kiralne informacije odvija se na način da nastali kiralni fosfatni anion formira ionski par s ketiminom, koji zatim steričkim interakcijama usmjerava adiciju nukleofila pretežito preko jedne enantiotopne strane što rezultira sintezom produkata u visokim vrijednostima enantiomernih viškova. Polazni izoindolinonski alkoholi se mogu jednostavno prirediti adicijom organometalnih agensa na komercijalno dostupan ftalimid.¹⁵



Slika 4. Organokatalitičko stvaranje triaril-supstituiranog kvaternog stereogenog centra.

U međuvremenu su u sklopu istraživanja u Laboratoriju za biomimetičku kemiju uspješno razvijene metodologije pripreve različitih izoindolinonskih derivata korištenjem kiralnih fosfornih kiselina kao katalizatora na *in situ* generirane *N*-acil-ketimine (Slika 5.),¹⁶⁻¹⁷ stoga je hipoteza da će daljnja istraživanja usmjerena na reakcije ariliranja u prisutnosti istih katalizatora rezultirati sintezom optički čistih izoindolinonskih derivata s triaril-supstituiranim kvaternim stereogenim centrom. Kako postojeći organokatalitički protokoli ne opisuju pripravu ovih spojeva, cilj ovog istraživanja je razviti metodologiju koja će rezultirati sintezom derivata 3,3-disupstituiranih izoindolinona u jednom sintetskom koraku pri blagim reakcijskim uvjetima, u visokim prinosima i razinama enantioselektivnosti.

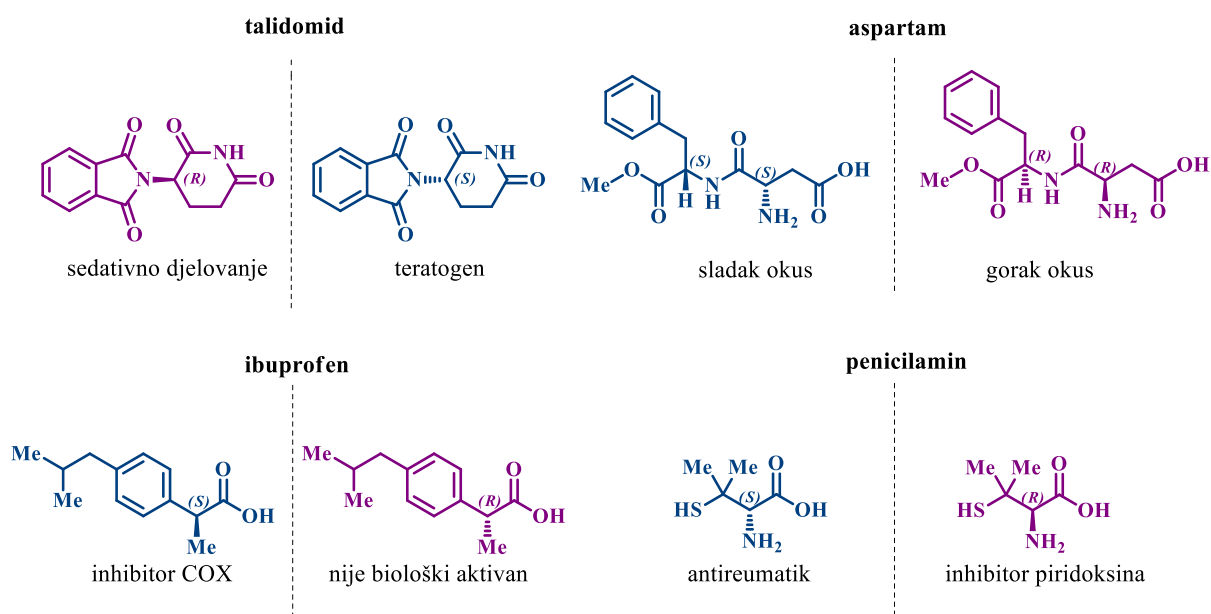


Slika 5. Primjeri uspješno provedenih stereoselektivnih transformacija na izoindolinone katalizirane kiralnim fosfornim kiselinama.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Stereoselektivna sinteza i kataliza

U posljednjih 60 godina javlja se velika potreba za razvojem metoda priprave enantiomerno obogaćenih spojeva. Od posebne je to važnosti u farmaceutskoj industriji budući da glavni aktivni sastojak otprilike više od polovice komercijalno dostupnih lijekova čine kiralni spojevi.¹⁸ Iako većina takvih spojeva posjeduju zadovoljavajuću biološku aktivnost u obliku racemata, poznat je velik broj primjera kada jedan od enantiomera posjeduje drugačije biološko djelovanje od drugog (Slika 6.). Vjerojatno je najpoznatiji slučaj primjena talidomida koji se pedesetih godina 20. stoljeća pripisivao trudnicama za ublažavanje jutarnjih mučnina. U početku se primijenjivao u obliku racemične smjese.



Slika 6. Enantiomerni parovi pojedinih biološki aktivnih spojeva.

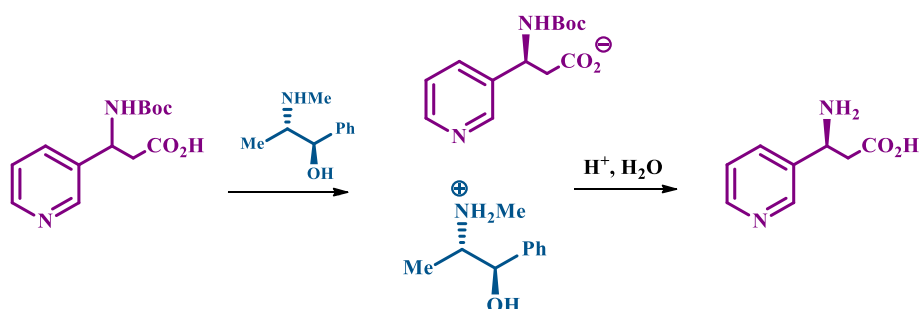
Nekoliko godina kasnije ustanovljeno da je (*S*)-enantiomer teratogen, dok sedativni učinak ostvaruje samo (*R*)-enantiomer.¹⁹ Nažalost, do tog otkrića je došlo prekasno jer su posljedice već bile vidljive kod velikog broja novorođenčadi. U najvećem broju slučajeva došlo je do pojave teških malformacija koje su često bile popraćene smrtnim ishodom. Nedugo nakon toga otkriveno je da enantiomerno čisti talidomid u fiziološkim uvjetima podliježe keto-enolnoj

tautomerizaciji, što dovodi do ponovne racemizacije talidomida unutar organizma nakon primjene, te se prestao primjenjivati u terapijske svrhe. Ovakav propust predstavlja jednu od najvećih tragedija u povijesti razvoja lijekova, ali je istovremeno dovelo do razvoja svijesti o važnosti enantiomerne čistoće biološki aktivnih spojeva za komercijalnu primjenu. Međutim, trideset godina kasnije ustanovljeno da pojedini derivati talidomida posjeduju potencijalno citotoksično djelovanje prema stanicama raka prostate i glioblastoma.²⁰

Drugi važan primjer je ibuprofen koji pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova, a uglavnom se koristi protiv bolova i vrućice. (*S*)-enantiomer pokazuje antagonističko djelovanje prema obje izoforme ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2), dok (*R*)-enantiomer nije farmakološki aktivan. Shodno tome za komercijalnu primjenu se koristi u obliku u kojem je udio (*S*)-enantiomera oko 75%, budući da bi dodatno enantiomerno obogaćivanje znatno poskupjelo proizvodnju, što bi posljedično utjecalo na prodajnu cijenu ovako pristupačnog analgetika.²¹ S druge strane, (*S*)-oblik penicilamina se uspješno koristi u terapiji reumatoidnog artritisa, dok je (*R*)-oblik poprilično toksičan jer uzrokuje inhibitorni učinak na piridoksin, odnosno vitamin B6. U prehrambenoj industriji važnost enantiomerne čistoće susrećemo kod aspartama gdje je (*R*)-enantiomerni oblik aspartama gorak, dok (*S*)-stereoizomer ima izrazito sladak okus.

Iako enantiomeri imaju ista fizikalna svojstva, u kiralnom okruženju mogu bitno drugačije stupati u interakcije s pojedinim receptorima. Iz tog razloga, stereoselektivna sinteza i kataliza postala jedan od temeljnih područja istraživanja u suvremenoj organskoj kemiji. Prvi pokušaji sinteze enantiomerno obogaćenih spojeva datiraju još iz 1847. kada je Pasteur ilustrirao spontano razdvajanje enantiomera prilikom kristalizacije natrijevog amonijevog tartarata.²² Postupci razdvajanja enantiomera iz racemične smjese poznati su pod pojmom rezolucija. Pasteur je primijetio da racemična smjesa vinske kiseline kristalizira u obliku konglomerata koji se sastoji samo od jedinične kristalne ćelije jednog enantiomera. Međutim, veliki nedostatak ovakvog postupka mehaničke rezolucije je taj što u obliku konglomerata kristalizira samo 5-10% racemata.²³ Danas se proces mehaničke rezolucije provodi na način da se u zasićenu otopinu racemata dodaje kristal jednog enantiomera. Taj enantiomer služi kao centar kristalizacije oko kojeg kristalizira željeni enantiomer, dok drugi zaostaje u otopini. Uz mehaničku rezoluciju postoje još kemijska i enzimaska rezolucija. Kemijska metoda rezolucije oslanja se na primjeni kiralnog derivatizirajućeg agensa pri čemu se enantiomeri prevode u odgovarajuće diastereomere koji se dalje lako mogu odvojiti klasičnim metodama čišćenja i izolacije s obzirom da imaju različita fizička i kemijska svojstva. Kao primjer možemo

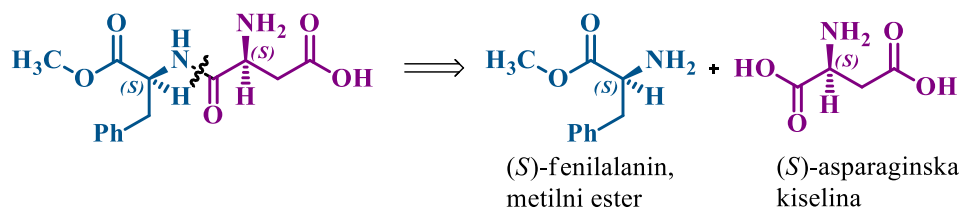
razmotriti primjer sinteze neprirodne piridinske aminokiseline. Naime, znanstvenici iz švicarske kompanije Cilag su primijetili da takva piridinska aminokiselina tvori diastereoizomernu sol s lako dostupnim (–)-efendrinom.²⁴ Filtriranjem se iz matičnice odvoji iskristalizirani enantiomer, potom zakiseljevanjem dolazi do skidanja Boc zaštitne skupine. Protoniranjem nastaje željeni enantiomer, dok drugi enantiomer zaostaje u otopini (Slika 7.).



Slika 7. Rezolucija primjenom kiralnog derivatizirajućeg agensa.

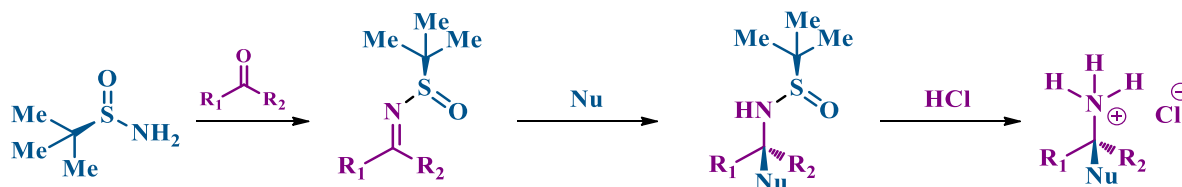
Enzimska rezolucija nema široku primjenu zato što su enzimi skupi, djeluju samo na ograničen broj spojeva, uglavnom u vodenoj otopini pri određenoj pH vrijednosti i temperaturi. Pored toga, može se izolirati samo onaj enantiomer na koji enzim ne djeluje ili djeluje sporije. Za razliku od rezolucijskih metoda gdje je uvijek prisutan drugi enantiomer, stereoselektivnom sintezom nastoji se potaknuti nastajanje jednog enantiomera u što većem mogućem prinosu. Ukoliko se kao konačni produkt dobije isključivo samo jedan enantiomer, onda govorimo o stereospecifičnoj sintezi.²⁵

Tako je jedan od alternativnih pristupa sinteze enantiomerno čistih spojeva sinteza iz kiralnog spremnika (eng. *chiral pool synthesis*). Pristup sinteze iz kiralnog spremnika oslanja se na primjeni lako dostupne prirodne kiralne molekule (npr. aminokiseline i ugljikohidrati) koja se u reakciji s akiralnim reagensima prevodi u željeni enantiomerno čist produkt (Slika 8.).²⁴ Međutim, u prirodi je ograničen broj lako dostupnih kiralnih molekula, većinom je dostupan samo jedan enantiomer, što često otežava potragu za odgovarajućim polaznim kiralnim supstratom. U tom kontekstu bi sinteza složenijih spojeva iz jednostavnijih kiralnih prekursora zahtijevala veliki broj sintetskih koraka što je ekonomski neisplativo zbog malog konačnog iskorištenja i dugotrajnosti same sinteze.



Slika 8. Sinteza aspartama iz lako dostupnih kiralnih molekula.

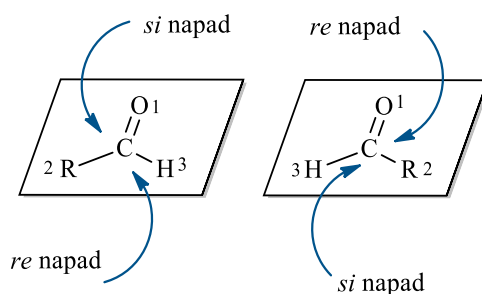
Kao još jedan način sinteze enantiomerno obogaćenih spojeva možemo spomenuti primjenu kiralnih pomoćnih sredstava (eng. *chiral auxiliary*). Podrazumijeva se primjena nekog optički aktivnog spoja koji kiralnu informaciju prenosi stvaranjem kemijske veze sa željenom akiralnom molekulom. Nakon provedenih sintetskih transformacija poželjno je da se kiralni pomoćnik može lako ukloniti bez utjecaja na novostvoreni centar kiralnosti. Tako se (*R*)-*tert*-butilsulfinamid koristi u pripremi enantiomerno čistih amina.²⁶ S aldehidima ili ketonima daje odgovarajući aldimin, odnosno ketimin koji dalje stupa u reakciji s nukleofilom (obično s organomagnezijevim ili organolitijevim agensom). Zakiseljavanjem klorovodičnom kiselinom, uklanja se kiralni pomoćnik i nastaje optički čisti primarni (iz aldimina) ili sekundarni amin (iz ketimina) u obliku hidrokloridne soli (Slika 9.).



Slika 9. (*R*)-*tert*-butansulfinamid kao kiralni pomoćnik u sintezi amina.

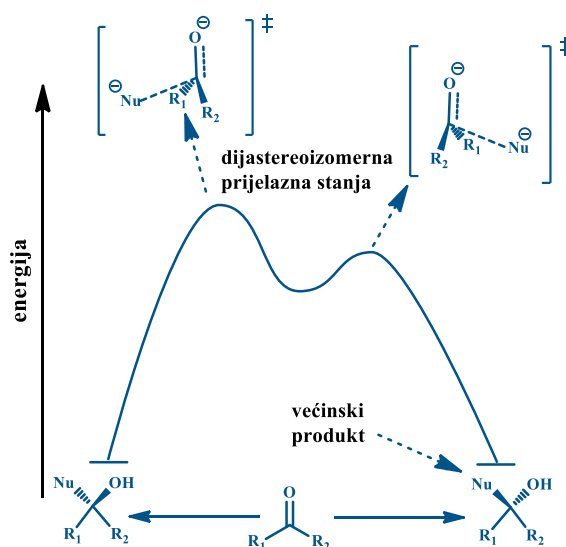
U suvremenoj sintetskoj organskoj kemiji se za sintezu enantiomerno obogaćenih spojeva uspješno koristi koncept stereoselektivne katalize. Metodologija stereoselektivne katalize uključuje upotrebu kiralnog katalizatora koji ostvaruje kontakt barem s jednim reakcijskim partnerom stvarajući dva diastereoizomerna prijelazna stanja. U takvom prijelaznom stanju nastoji se da nukleofilni napad ide preko jedne prokiralne strane (Slika 10.). Ako je prostorni raspored supstituenata prema rastućem prioritetu organiziran u smjeru kazaljke na satu, nukleofilan napad na trigonalni ugljikov atom odvijat će se *s re* prokiralne strane. U suprotnom se radi o napadu kroz *si* stranu. U stereoselektivnoj katalizi, katalizator mora napraviti dovoljno veliku razliku između dvije energije aktivacije kako bi se potaknulo nastajanje stabilnijeg enantiomera. Stanje niže energije aktivacije će biti favorizirano, što u konačnici dovodi do

nastajanja jednog enantiomera u većem prinosu od drugog (Slika 11).²⁶ Razlika između dva prijelazna stanja može se kontrolirati termodinamički ili kinetički (temperatura, koncentracija, vrsta otapala). Naravno da napad preko *si* enantiotopne strane ne znači nužno da će apsolutna konfiguracija nastalog produkta biti *S*, već to ovisi i o supstituentima na nukleofilu koji mogu imati veći prioritet. U slučajevima nepoznatog spoja apsolutna konfiguracija određuje se rendgenskom strukturnom analizom na monokristalu enantiomerno čistog spoja.



Slika 10. Enantiotopne strane na sp^2 hibridiziranom ugljikovom atomu.

U tom kontekstu razlikujemo katalizu prijelaznim metalima, organokatalizu i biokatalizu, od kojih je najzastupljenija kataliza prijelaznim metalima. Njihova katalitička aktivnost ostvarena je zbog elektronske konfiguracije koja uključuje elektrone u d-orbitalama što im omogućuje postojanje u više oksidacijskih stanja te samim time lakši prijelaz iz jednog oksidacijskog stanja u drugo. Tako molekulu supstrata mogu aktivirati koordiniranjem (obično na dvostruku ili trostruku vezu), izmjenom liganada, umetanjem ili eliminacijom pojedinih fragmenata u prijelaznom stanju vodeći do pucanja ili formiranja novih C-H ili C-C veza.²⁷

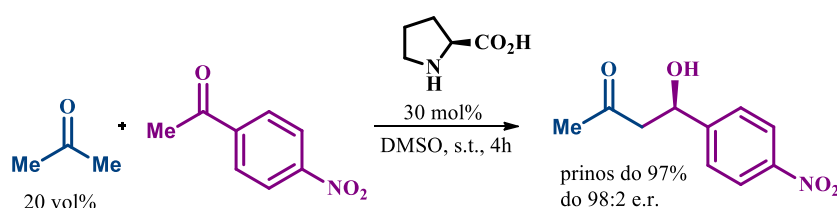


Slika 11. Nukleofilni napad na karbonilnu skupinu u kiralnom okruženju.

Upravo zbog izuzetne katalitičke aktivnosti potrebne su male količine katalizatora (često manje od 1 mol%). Biokataliza podrazumijeva upotrebu enzima u stereoselektivnim transformacijama, te su iz ekološkog aspekta najprihvatljiviji u odnosu na organokatalizatore i organometalne katalizatore jer omogućuju provođenje reakcija u vodenom mediju. Međutim, zbog točno definiranog aktivnog mjesta u enzimu djeluju samo na limitiran broj molekula.

2.2. Organokataliza

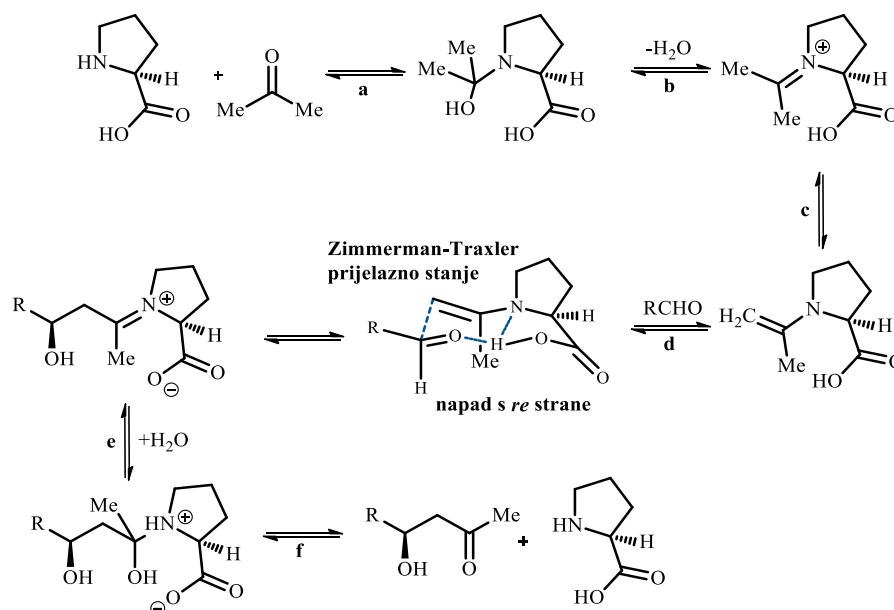
Primjena malih organskih molekula tzv. organokatalizatora u prijenosu kiralne informacije prepoznata je kao nezavisno sintetsko područje pored katalize kiralnim kompleksima prijelaznih metala i biokatalize. Brojne pogodnosti organokatalize doprinijele su ubrzanom razvoju i prihvaćanju organokatalize. Primjerice, mogu katalizirati velik broj različitih reakcija, otporni su na vlagu i oksidaciju u odnosu na većinu kiralnih organometalnih katalizatora, te samim time ne zahtijevaju provedbu reakcija u inertnim uvjetima. Osim toga, toleriraju prisutnost velik broj funkcionalnih skupina čime se izbjegava manipulacija zaštitnim skupinama što pojednostavljuje sintetski put do ciljane molekule bez bojazni na gubitak kemoselektivnosti. Između ostalog, primjena organokatalizatora naročito je primamljiva farmaceutskoj industriji, budući da se pojedini organometalni katalizatori teško uklanjaju iz reakcijske smjese, gdje i najmanji ostaci prijelaznih metala mogu nepovoljno utjecati na ispravnost lijeka za upotrebu u komercijalne svrhe.²⁸



Slika 12. Stereoselektivna aldolna kondenzacija katalizirana L-prolinom.

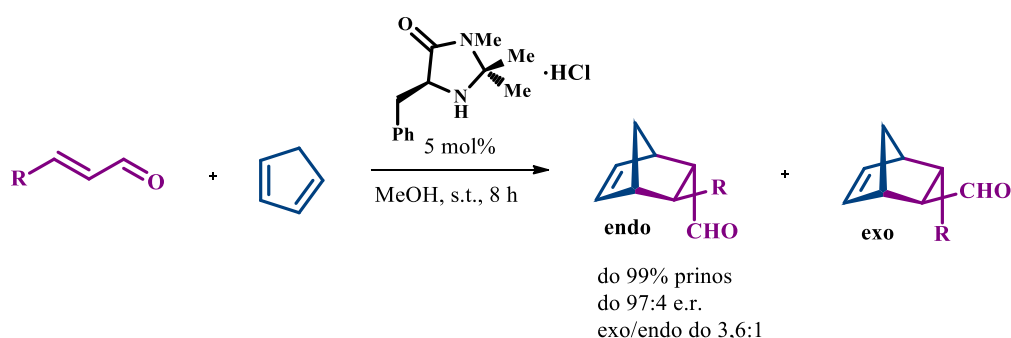
Međutim, obično su manje katalitičke aktivnosti u odnosu na organometalne katalizatore, zbog čega se količine organokatalizatora obično povećavaju na više od 1 mol%. Prvi pokušaji upotrebe organokatalizatora zabilježeni su još tijekom 20. stoljeća. Međutim, zbog nedostatnih mehanističkih interpretacija i slabih vrijednosti enantioselektivnosti,²⁹⁻³⁰ organokataliza se značajnije počela razvijati i primjenjivati tek početkom 21. stoljeća. Za razvoj stereoselektivne organokatalize 2021. godine su MacMillan i List dobili Nobelovu nagradu za kemiju.³¹

List i sur. 2000. godine predstavili su stereoselektivnu aldolnu kondenzaciju kataliziranu L-prolinom (Slika 12.).³² Produkti opisane transformacije reakcije dobiveni su u vrlo dobrom rasponu iskorištenja ukoliko uzmemo u obzir mogućnost odvijanja nekoliko pozadinskih reakcija: aceton i prolin mogu sudjelovati u kondenzacijskoj reakciji dajući oksazolidinon. Isto tako moguća je reakcija prolina i 4-nitrobenzaldehida što sugerira nastajanje azometin-ilida koji dalje može inicirati reakciju 1,3-dipolarne cikloadicije. Velika koncentracija acetona prisutna u reakcijskoj smjesi umanjuje utjecaj pozadinskih reakcija. U ovom slučaju nije u potpunosti razjašnjeno podrijetlo stereoselektivnosti, ali može se objasniti Zimmerman-Traxler teorijom prijelaznog stanja (Slika 13.).³³ Prema toj teoriji nastaje šesteročlano prijelazno stanje s konformacijom stolca, a preferira se napad s one prokiralne strane molekule u kojoj su 1,3-diaksijalne interakcije minimalne. U pravilu (*Z*)-enolati favoriziraju produkt *syn*-aldolne kondenzacije, dok *anti*-produkt nastaje iz (*E*)-enolata. Nedostatak ove metodologije je velika količina katalizatora (30 mol%) koja već lagano premašuje vrijednosti katalitičkih količina.



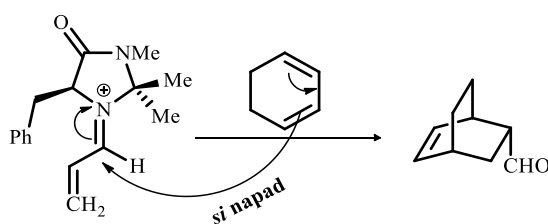
Slika 13. Mehanizam stereoselektivne aldolne kondenzacije katalizirane pirolinom. U prvom koraku (a) dolazi do nukleofilnog napada amino skupine, nakon čega slijedi dehidracija karbinolaminskog intermedijera (b). Sljedeći korak uključuje deprotoniranje iminium kationa (c), stvaranja nove C-C veze (d) te formiranje Zimmerman-Traxler prijelaznog stanja. Dolazi do napada s *re* prokiralne strane acetona što u konačnici sugerira nastajanje (*R*)-enantiomera. U završnim koracima (e,f) dolazi do hidrolize aldol-iminium intermedijera, regeneracije katalizatora i nastajanja željenog produkta.

Nedugo zatim MacMillan je publicirao rad o stereoselektivnoj Diels-Alderove cikloadiciji između cinamaldehida i ciklopentadiena kataliziranoj kiralnim imidazolidinonom.³⁴ Prvotno je provedena studija probira katalizatora s aminskim strukturnim motivom (Slika 14.). Ustanovljeno je da sterički zahtjevniji aminski katalizatori bolje induciraju enantioselektivnost, čak i u količini katalizatora od tek 5 mol% što je već signifikantno poboljšanje od gore opisane prolinske katalize. Reakcija je tolerantna s obzirom na velik broj alifatskih i aromatskih supstituenata na dienofilu. Također, metodologija je proširena i na ostale diene poput 1,3-difenilizobenzofuran i cikloheksadiena.



Slika 14. Organokatalitička stereoselektivna Diels-Alderova reakcija katalizirana imidazolinom.

Pokretačka sila ove reakcije je stvaranje imina reakcijom između α,β -nezasićenog aldehida i enantiomerno čistog imidazolina (Slika 15.). Nastaje (*E*)-stereoizomer koji je stabilniji jer ne dolazi do interakcija između geminalnih metila na katalizatoru i olefinskih supstituenata na dienofilu. Benzilna skupina na katalizatoru blokira prilaz nukleofila s *re* prokiralne strane, ostavljajući mogućnost cikloadicije pretežito preko *si* strane.



Slika 15. Organokatalitička stereoselektivna Diels-Alderova reakcija katalizirana imidazolinom.

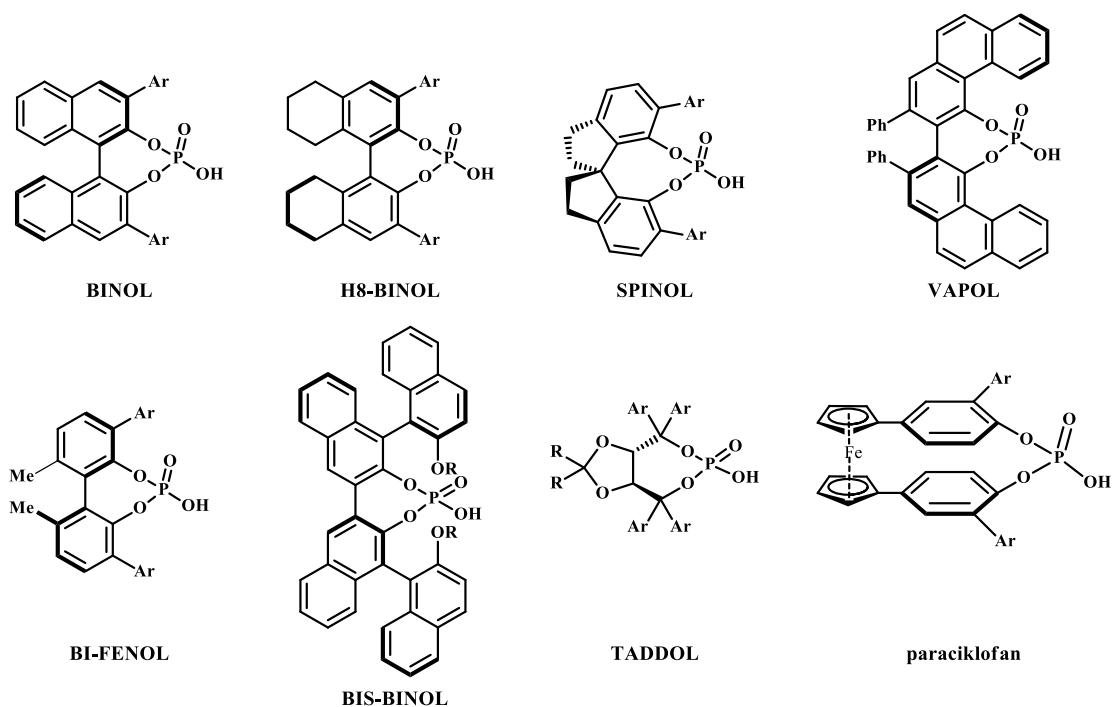
Opisani radovi potaknuli su razvoj organokatalize kao važnog područja istraživanja u organskoj kemiji za pripremu enantiomerno obogaćenih spojeva.

Mehanizam djelovanja organokatalizatora možemo kategorizirati na katalize posredovane Lewisovom bazom (elektron donori), Lewisovom kiselinom (elektron akceptori), Brønstedovom bazom (proton akceptori) i Brønstedovom kiselinom (proton donori).³⁵ U prijelaznom stanju organokatalizator aktivira molekulu supstrata putem kovalentnih ili nekovalentnih (elektrostatske i vodikove veze) interakcija. Kataliza prolinom je primjer kovalentne aktivacije supstrata. Naime, amino-skupina prolina djeluje kao Lewisova baza koja donira svoje elektrone za formiranje enaminskog intermedijera s aldehidom, dok karboksilna skupina djeluje kao Brønstedova kiselina koja protoniranjem aktivira molekulu elektrofila. Aktivacija nekovalentnim interakcijama je opisana kod velikog broja organokatalizatora s raznovrsnim kiralnim okosnicama. Tako valja spomenuti organokatalizatore koji posjeduju C2 simetriju (tzv. aksijalnu kiralnost) kao što je to slučaj s binaftilnom okosnicom (BINOL,³⁶⁻⁴⁰ BINAP,⁴¹⁻⁴² VAPOL⁴³⁻⁴⁴). U tom slučaju *ortho*-supstituenti moraju biti dovoljno veliki kako bi se onemogućila rotacija oko jednostruke veze, tako da ne može doći do interkonverzije jedne kiralne konformacije u drugu. Postoje i organokatalizatori koji sadrže središnju kiralnost, poput onih temeljeni na tiourej⁴⁵⁻⁴⁷ ili na spirobiindanskoj⁴⁸⁻⁵⁰ (SPINOL) i 1,3-dioksolanskoj okosnici (TADDOL).⁵¹⁻⁵²

2.3. Kiralne fosforne kiseline

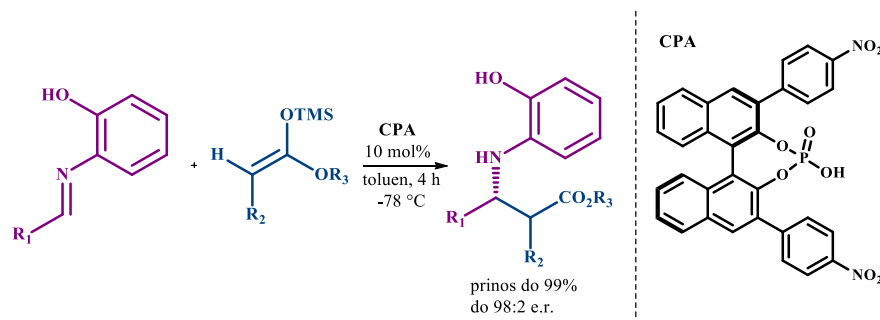
Kiralne fosforne kiseline prepoznatljive su kao jedne od najkorisnijih sintetskih alata u suvremenoj organskoj kemiji s primjenom u velikom broju organokatalitičkih transformacija za pripravu vrijednih gradivnih blokova (Slika 16.). U odnosu na katalizu prolinom, kiralne fosforne kiseline su nenukleofilne, te imaju sposobnost aktiviranja velikog broja supstrata, što je posljedica njihove strukturne raznolikosti u smislu varijabilnosti steričkih i elektronskih svojstava. Osim što sadrže aksijalnu kiralnost, zatvaraju sedmeročlani prsten s fosfatnom skupinom čime je dodatno otežana mogućnost racemizacije katalizatora. Mogu katalizirati svaku reakciju koja je inače katalizirana Brønstedovim kiselinama pri čemu adicija nukleofila na imine predstavlja glavni tip reakcija katalizirane kiralnim fosfornim kiselinama.⁵³ U literaturi je opisan velik broj nukleofila uključujući *N*-heterocikle,⁵⁴ enole,⁵⁵ enamide,⁵⁶ tiole⁵⁷, alkohole⁵⁸ i amine⁵⁹ koji se uspješno mogu adirati na odgovarajuće imine. Otkriće kiralnih fosfornih kiselina, te njihovu implementaciju u stereoselektivnoj katalizi možemo zahvaliti znanstvenim doprinosima Akiyama i Terade. Tako su 2004. godine Akiyama i sur. sintetizirali kiralne fosforne kiseline s binaftilnom okosnicom i opisali njihovu katalitičku aktivnost u

enantioselektivnoj Mannichovoj reakciji pripreme kiralnih β -aminoestera adicijom keten-silil-acetala na aldimin (Slika 17.).⁶⁰



Slika 16. Kiralne fosforne kiseline s različitim okosnicom.

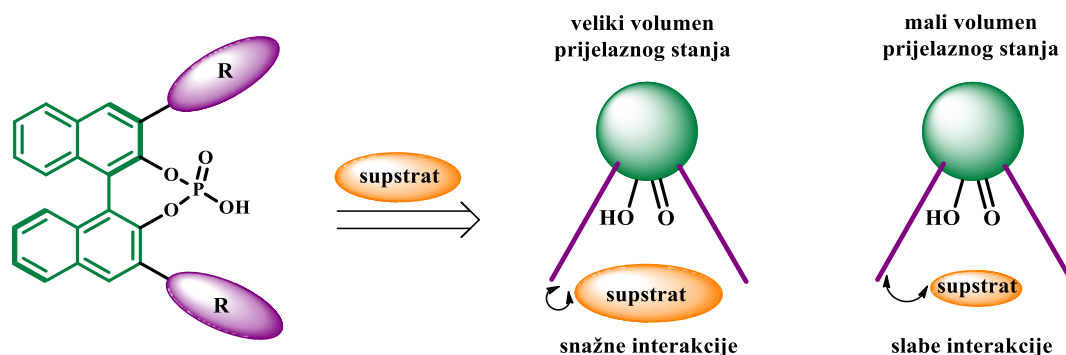
Nedugo nakon toga ustanovljeno je da stvarni katalizator u opisanoj reakciji nije fosforna kiselina, nego njegova kalcijeva sol koja je nastala tijekom pročišćavanja prethodno sintetizirane kiralne fosforne kiseline na silikagelu. Stoga se nakon pročišćavanja tekućinskom kromatografijom na stupcu obavezno provodi izmućkivanje s koncentriranom klorovodičnom kiselinom kako bi se nastala sol prevela u fosfornu kiselinu. U pojedinim slučajeva fosfatna sol djeluje kao neaktivna nečistoća, zahtijevajući veće količine katalizatora za provedbu željenih stereoselektivnih transformacija. Međutim, opisani su i primjeri gdje natrijevi i kalcijevi fosfati pokazuju katalitičko djelovanje, što je ponekad rezultiralo izolacijom suprotnog enantiomera u većem prinosu u odnosu na reakciju katalizirane kiselinom.⁶¹ Akiyama i sur. su ponovno proveli opisanu transformaciju upotrebom čistih kiralnih fosfornih kiselina i dobili iste rezultate.⁶²



Slika 17. Enantioselektivna Mannichova reakcija.

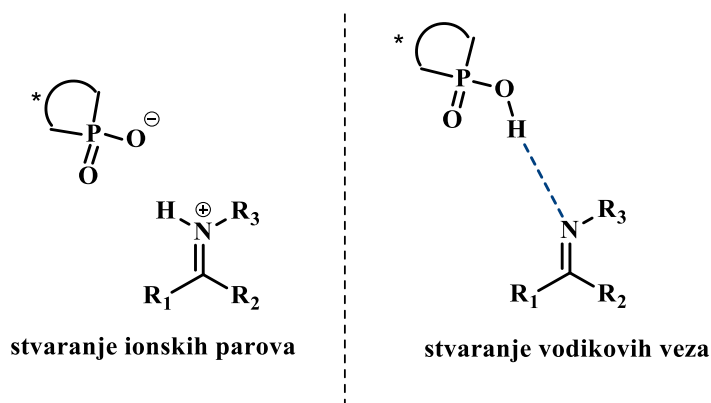
Reakcija je prvotno katalizirana (*R*)-BINOL-om pri čemu je dobiven produkt u obliku racemične smjese. Zatim su autori proveli sintezu derivata (*R*)-BINOL-a s različitim supstinentima u položajima 3,3'. Uvođenje fenilnog prstena u tim položajima dovelo je do blagog porasta enantioselektivnosti do vrijednosti 63,5:35,5 e.r. Na kraju je ustanovljeno da se najbolja stereokemijska indukcija dogodila primjenom katalizatorom s 4-nitrofenilnim supstinentima u položajima 3,3'. Dobivene su visoke vrijednosti enantiomernog omjera, 94,5:5,5, te je vrijeme reakcije skraćeno na 4 sata. Uvođenjem različitih funkcionalnih skupina na oba reakcijska partnera enantiomerni omjer je dostigao vrijednost od 98:2 e.r. Rezultati ovih istraživanja doveli su do zanimljivog zaključka. Naime, velike skupine u položajima 3,3' induciraju enantioselektivnost reakcije na način da steričkim interakcijama usmjeravaju adiciju nukleofila pretežito preko jedne enantiotopne strane na elektrofilu. Ukoliko je voluminoznost skupine prevelika može doći do blokiranja adicije nukleofila, a samim time katalizator postaje neučinkovit (Slika 18.). Tako na stereokemijsku indukciju utječe i priroda supstrata.

Goodman i sur. dokazali su da manji supstrati zahtjevaju sterički zahtjevnije supstituente na katalizatoru, dok kod većih supstrata moramo posebno voditi računa na steričke utjecaje jer premali supstituenti na katalizatoru ne bi inducirali enantioselektivnost, a preveliki bi uzrokovali sterička odbijanja što bi rezultiralo sintezom produkta manje optičke čistoće ili čak racemizacijom.⁵³



Slika 18. Mehanizam stereokemijske indukcije kiralnim fosforinim kiselinama.

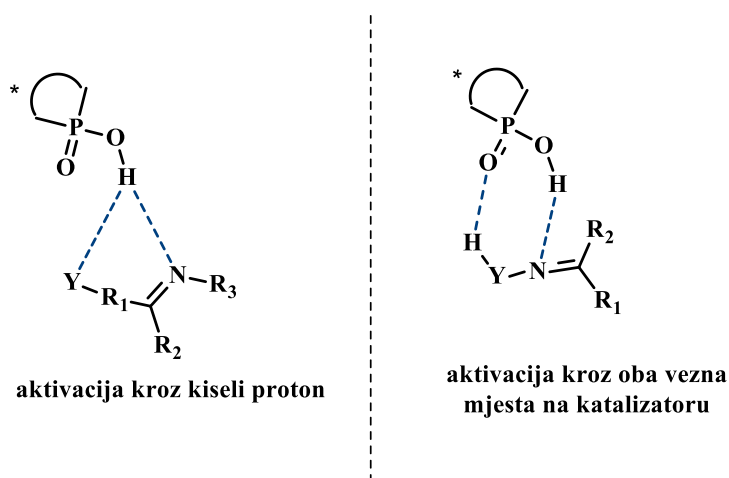
Određivanje točnog molekularnog mehanizma aktivacije u katalizi kiralnim fosforinim kiselinama nije jednostavan postupak zbog velikog broja mogućih interakcija koje bi se mogle dogoditi između katalizatora i različitih supstrata. Prvi radovi u ovom području sugerirali su da u prijelaznom stanju dolazi do formiranja ionskih parova između supstrata i organokatalizatora. Međutim, mehanističke studije Ruepinga i Gschwinda pokazuju da u pojedinim slučajevima može doći i do stvaranja vodikovih veza sa supstratom (Slika 19.).⁶³ Ovakav model aktivacije poznat je pod pojmom monoaktivacija jer katalizator ostvaruje kontakt sa supstratom preko jednog veznog mjesta.⁶⁴⁻⁶⁷



Slika 19. Model monoaktivacije.

Utvrđeno je da priroda supstituenata (R_1 i R_2) ima velik utjecaj na način aktivacije putem nekovalentnih interakcija. U pravilu elektronima obogaćeni imini teže prema stvaranju ionskih parova s katalizatorom, dok oni s elektron odvlačećim skupinama su skloni stvaranju vodikovih veza.⁶³ Međutim, tijekom reakcije mogu se javljati obje vrste interakcija. Ostali faktori kao što je kiselost katalizatora i vrsta otapala također su od iznimne važnosti u uspostavi interakcija u prijelaznom stanju. U modelu dualne aktivacije supstrat ostvaruje dva kontakta s katalizatorom.

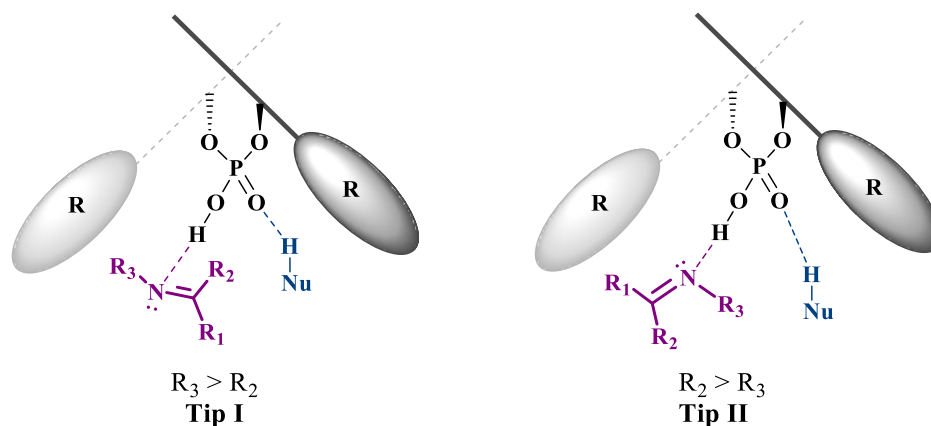
Dva su načina kako dolazi do uspostavljanja kontakta: dualnom aktivacijom kroz kiseli proton katalizatora ili aktivacijom elektrofila kroz oba vezna mjesta na katalizatoru (Slika 20.).



Slika 20. Dualna aktivacija.

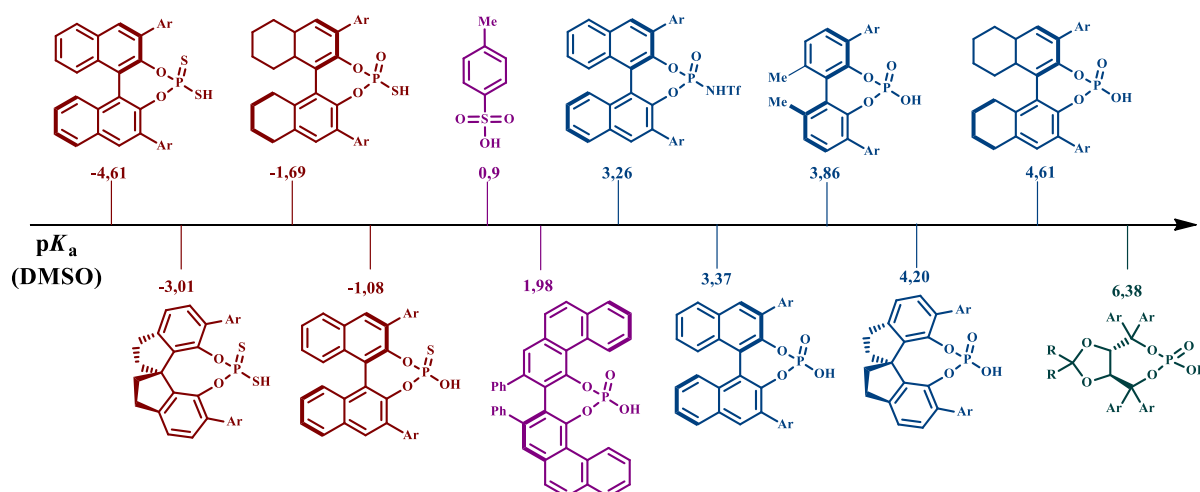
Do aktivacije kroz kiseli proton dolazi kada se unutar supstrata u neposrednoj blizini skupine koja se aktivira i podliježe reakciji nalazi elektron donirajuća skupina, odnosno skupina koja se ponaša kao Lewisova baza. S druge strane, aktivacija kroz oba vezna mjesta na katalizatoru najčešće se događa kada supstrat sadrži kiseli proton u blizini reakcijskog središta. Ujedno dualni oblik aktivacije opisuje tek nekoliko primjera aktivacije kiralnim fosfornim kiselinama, te je samim time najmanje zastupljen.⁶⁸⁻⁷⁰

Treći oblik aktivacije tzv. bifunkcionalni model aktivacije uključuje stvaranje interakcija oba reakcijska partnera s kiralnom fosfornom kiselinom u prijelaznom stanju. U tom slučaju se nukleofil aktivira tvoreći vodikovu vezu s fosforilnim kisikom, dok se elektrofil može aktivirati vodikovim vezama preko kiselog protona na katalizatoru ili stvarajući ionski par s kiralnim fosfatnim anionom. Moguća je rotacija oko veze kojom se stabilizira elektrofil, stoga je na temelju kvantno-mehaničkih proračuna Goodman predložio dva modela bifunkcionalne aktivacije: model tipa 1 i model tipa 2 (Slika 21.).⁵³ Ilustrirani modeli uključuju usporedbu steričkih utjecaja R_2 i R_3 supstituenata. U model tipa I sterički zahtjevniji supstituent na dušiku usmjeren je prema praznom prostoru, dok su manji supstituenti usmjereni prema katalizatoru kako bi sterička odbijanja svela na najmanju moguću mjeru. U suprotnom scenariju aktivacija će se odvijati prema modelu tipa II. Bifunkcionalan način aktivacije opisuje izvor stereokemijske indukcije u velikom broju reakcija katalizirane kiralnim fosfornim kiselinama, pa je shodno tomu i najčešći oblik aktivacije.⁷¹⁻⁷⁴



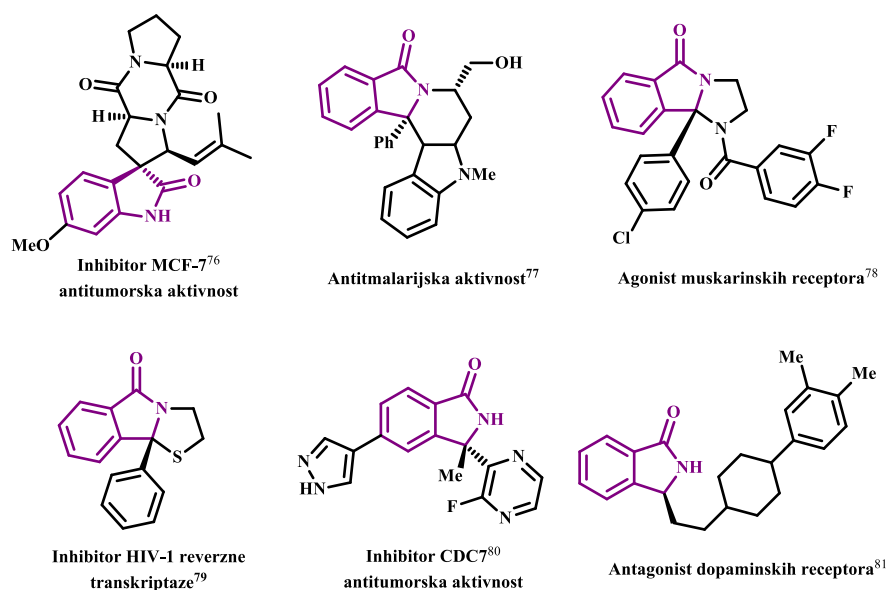
Slika 21. Bifunkcionalni način aktivacije.

Pojedini elektrofilni za aktivaciju zahtijevaju primjenu jačih kiselina, stoga se na katalitička aktivnost katalizatora može direktno utjecati s obzirom na njihovu pK_a vrijednost.⁷⁵ U pravilu supstituenti na katalizatoru ne utječu znatno na kiselost katalizatora. Međutim, modifikacijama na fosfatnoj skupini dolazi do povećanja kiselosti što se najbolje odražava na primjeru ditiofosforne kiseline čije pK_a vrijednosti iznose oko -4,21, što je za sedam do osam redova veličine kiselije od klasičnih binaftilnih ($pK_a \sim 3,37$) i spirobiindanskih ($pK_a \sim 4,20$) kiralnih fosforne kiseline (Slika 22.). Jače su i od *para*-toluensulfonske kiseline ($pK_a = 0,9$), što znači da se ponašaju kao vrlo jake Brønstedove kiseline. S druge strane TADDOL fosforne kiseline je najslabija, te više djeluje kao donor vodikovih veza nego kao uobičajena Brønstedova kiselina. Navedene pK_a vrijednosti izmjerene su u DMSO.

Slika 22. Kiselost nekih kiralnih fosforne kiseline i *para*-toluensulfonske kiseline u DMSO.

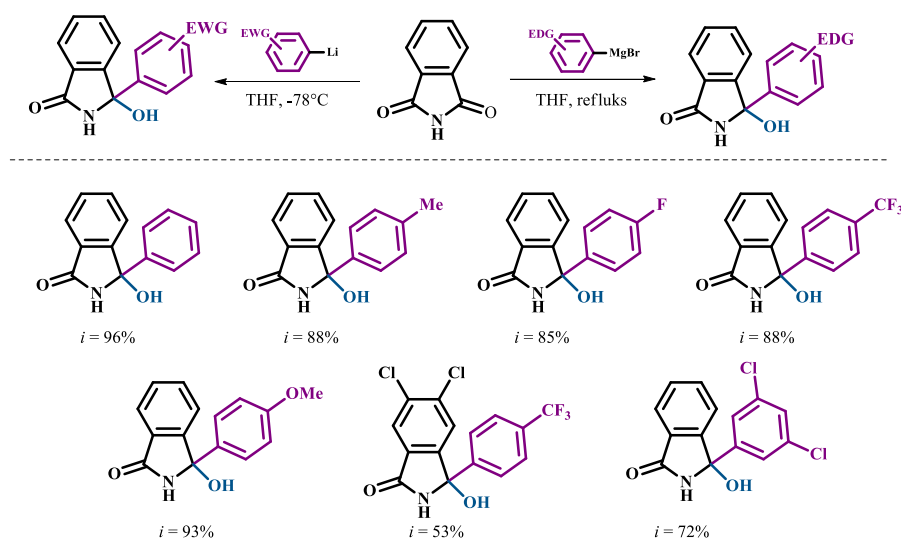
2.4. Organokatalitičke stereoselektivne transformacije derivata izoindolinona

U posljednjih 10 godina optički aktivni 3,3-disupstituirani izoindolinonski analozi privukli su veliku pozornost u sintetskoj organskoj kemiji, budući da su sastavni dijelovi velikog broja prirodnih spojeva i biološki aktivnih molekula (Slika 23.).⁷⁶⁻⁸¹ U tu svrhu 3-hidroksiizoindolinoni prepoznati su kao potencijalni prekursori za generiranje diaril-ketimina koji dalje može poslužiti za stereoselektivna ariliranja i aza-Friedel Craftsove reakcije s pirolima što je zapravo tema ove doktorske disertacije. Tako je 2017. godine sustavno pristupljeno metodologiji za sintezu izoindolinonskih alkohola iz komercijalno dostupnog ftalimida.¹⁵ Eksperimentalno je ustanovljeno da se bolji prinosi postižu s Grignardovom reakcijom ukoliko se želi uvesti elektron donirajuća skupina (EDG) na izoindolinonskom alkoholu, dok oni s elektron odvlačećim efektom (EWG) reakcijom litij-halogen izmjene.



Slika 23. Biološki aktivni spojevi s izoindolinonskim strukturnim motivom.

Važno je napomenuti da je prethodno ustanovljeno da su (trifluorometil)fenilni Grignardovi reagensi visoko reaktivni i eksplozivni,⁸² stoga se uvođenje trifluorometilne skupine provodi isključivo reakcijom litiranja (Slika 24.).

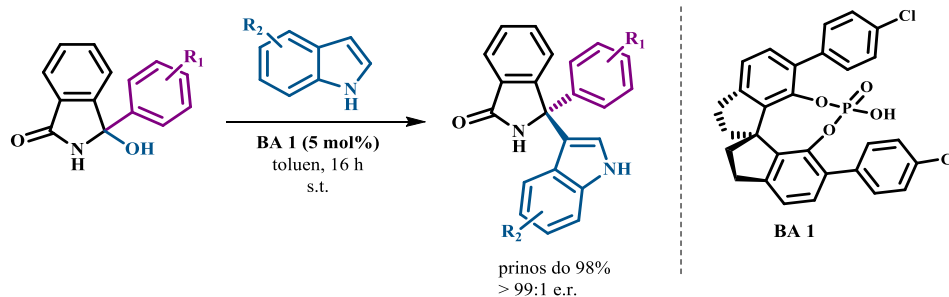


Slika 24. Sinteza 3-hidroksiizoindolinona adicijom organometalnih agensa na ftalimid.

Razvijene su i druge metode koje omogućuju pristup različitim derivatima izoindolinona a uključuju Diels-Alderovu⁸³ i Wittigovu reakciju,⁸⁴ elektrofilne⁸⁵ i radikalske ciklizacije⁸⁶, primjenu prijelaznih metala⁸⁷⁻⁸⁸ i tandemsku aldol(Henry)-heterociklizacijsku reakciju s 2-formilbenzonitrilima na termički⁸⁹ ili fotokemijski način⁹⁰.

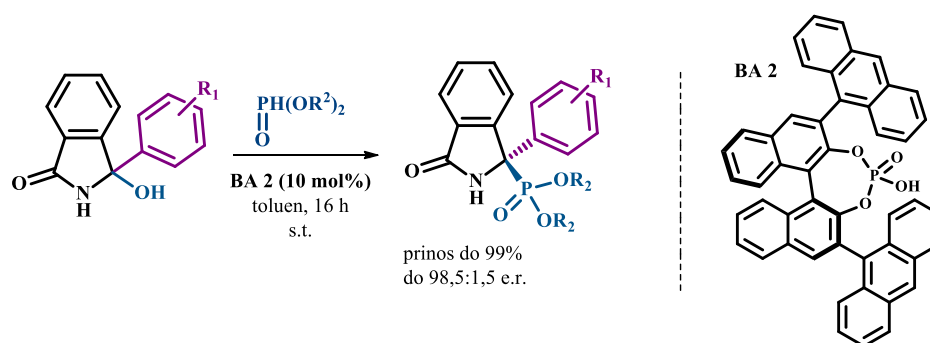
Najjednostavniji način stereoselektivne funkcionalizacije 3-hidroksiizoindolinona uključuje aktivaciju hidroksilne skupine Lewisovom ili Brønstedovom kiselinom pri čemu dolazi do eliminacije jedne molekule vode koja je potpomognuta delokalizacijom slobodnog elektronskog para na dušikovom atomu amidne skupine. Nastaje reaktivan *N*-acil-ketiminski intermedijer koji podliježe reakcijama s različitim nukleofilima.

Tako su primjerice u literaturi opisani organokatalitički protokoli koji uključuju stereoselektivne adicije: heteroarila,^{16,91} heteroatoma,⁹²⁻⁹⁵ te nearomatskih ugljikovih nukleofila na *in situ* generiran *N*-acil-ketimin.^{17,96-98} 2017. godine su Gredičak i sur.¹⁶ objavili rad u kojem opisuju enantioselektivnu adiciju indola što je rezultiralo sintezom α -tetrasupstituiranim (3-indolil)(diaril)metanamina u visokim vrijednostima enantioselektivnosti (> 99:1 e.r.). Reakcija je prvotno testirana na seriji različitih BINOL fosfornih kiselina, no kasnije je ustanovljeno da se visoke vrijednosti enantioselektivnosti postižu primjenom katalizatora sa SPINOL-nom strukturnom okosnicom. Reakcija je tolerantna na širok raspon funkcijskih skupina kako na indolu, tako i na izoindolinonskom alkoholu (Slika 25.).



Slika 25. Enantioselektivna adicija indola na *N*-acil-ketimin.

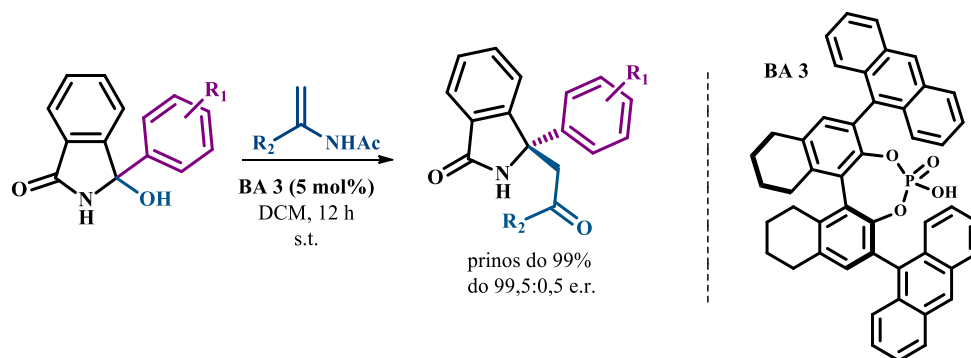
Kvantno-mehaničkim računima ustanovljeno je da je slobodna Gibbsova energija prijelaznog stanja koja vodi do produkta (*R*) apsolutne konfiguracije za 2 kcal/mol viša u odnosu prijelazno stanje (*S*) konfiguracije ukazuje na to da je kinetički produkt onaj s (*S*)-apsolutnom konfiguracijom. Rezultati kvantno-mehaničkih izračuna su u skladu s eksperimentalnim podacima dobivenim rendgenskom analizom kristalne strukture iz čega možemo zaključiti da nukleofilni napad indola ide preko *si* prokiralne strane. Dobiveni podaci ukazuju da se mehanizam aktivacije odvija putem bifunkcionalnog modela. Kao primjer adicije heteroatoma možemo razmotriti reakciju hidrofosfonilacije katalizirane BINOL fosfornom kiselinom. Tako su Singh i sur. 2017. godine uspješno proveli sintezu α -amino-fosfonatnog analoga izoindolinona na stereoselektivnan način koristeći disupstituirane fosfite kao nukleofile (Slika 26.).⁹⁴ Bolje vrijednosti enantioselektivnosti su dobivene koristeći dialkil-fosfite u odnosu na difenil-fosfite, ali u nešto slabijim prinosima.



Slika 26. Enantioselektivna hidrofosfonilacija derivata izoindolinona.

2019. godine Li i sur. opisali su enantioselektivnu reakciju enamida s cikličkim ketiminom generiran *in situ* iz derivata 3-hidroksiizodolinona.⁹⁸ Reakcija je katalizirana djelomično reduciranom BINOL fosfornom kiselinom tzv. H8 BINOL koja se dobiva katalitičkim hidrogeniranjem klasičnog BINOL-a. Optimizacija reakcijskih uvjeta započeta je reakcijom

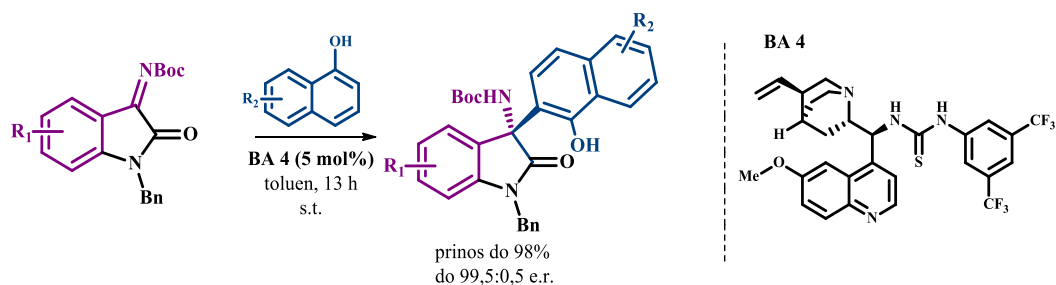
između 3-fenil-3-hidroksiizindolinona i *N*-(1-fenilvinil)acetamida, a kasnije je proširena na velik broj ketimina i enamidnih nukleofila (Slika 27.). Osim što je tako razvijena metodologija rezultirala visokim vrijednostima enantiomernih omjera, kao i visokim prinosima, proveden je niz posttransformacijskih reakcija poput oksidacije u odgovarajuće estere primjenom *meta*-klorperoksibenzojeve kiseline i redukcije s natrijevim borhidridom u sekundarne alkohole bez utjecaja na optičku čistoću produkta.



Slika 27. Enantioselektivna adicija enamida na diaril-ketimin.

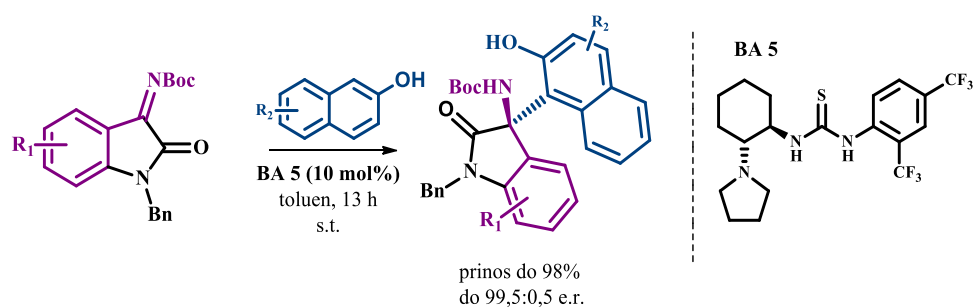
2.5. Stereoselektivna ariliranja u organokatalitičkim uvjetima

Slabo su zastupljene metodologije koje opisuju stereoselektivna ariliranja za pripravu strukturnih motiva s kvaternim triaril-susptituiranim stereogenim centrom, te se pretežito oslanjaju na primjeni kiralnih kompleksa prijelaznih metala.¹⁻⁷ Tako još uvijek nije razvijen protokol koji bi omogućio enantioselektivno uvođenje trećeg arilnog supstituenta na C3 položaj izoindolinona u organokatalitičkim uvjetima, što je i jedan od glavnih ciljeva ove disertacije. Osim toga, do sad je u literaturi poznato tek nekoliko organokatalitičkih metodologija koje ilustriraju pripravu diaril-supstituiranih kvaternih stereogenih centara primjenom različitih kiralnih Brønstedovih kiselina. 2015. godine Pedro i sur. su opisali organokatalitičko generiranje tetrasupstituiranog stereogenog centra Friedel Craftsovom adicijom α -naftola na derivate izatina (Slika 28.).¹²



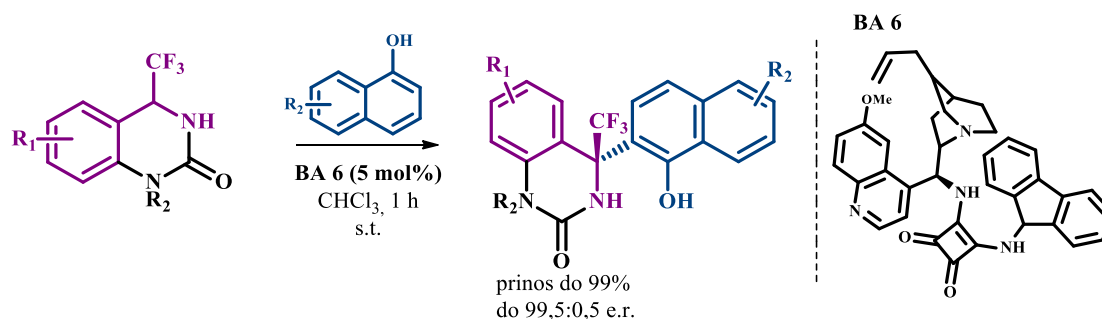
Slika 28. Stereoselektivna adicija α -naftola na derivate izatina.

Prvotno je reakcija katalizirana kininom, međutim produkt je izoliran u obliku racemične smjese. Daljnjom optimizacijom ustanovljeno je da se najbolja enantioselektivnost postiže primjenom kinin-tiourejskog katalizatora. Šest godina kasnije su Jin i sur. proširili metodologiju na β -naftole primjenom modificiranog Takemoto katalizatora (Slika 29).⁹⁹



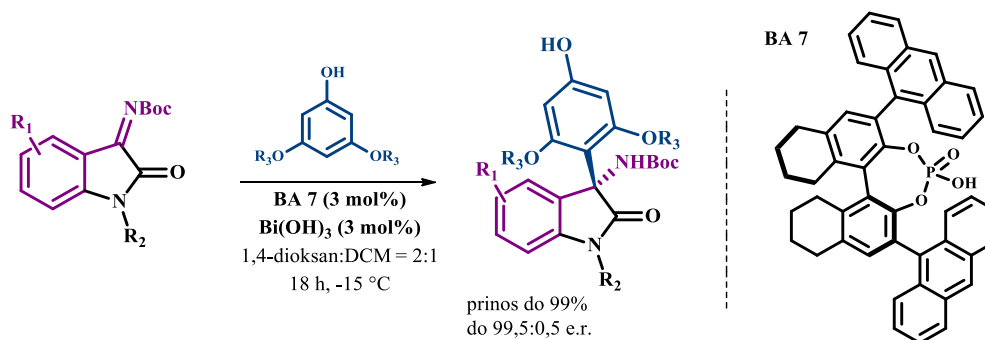
Slika 28. Stereoselektivna adicija β -naftola na derivate izatina.

Wang i Xie (2016.) su primijenili α -naftol za adiciju na cikličke trifluormetil-ketimine katalizirane kinin-skvaramidom (Slika 30.). Enantioselektivnost reakcije uvjetovana je prisutnošću fluorenilne skupine na skvaramidoj okosnici koja steričkim interakcijama usmjerava adiciju nukleofila pretežito preko *re* prokiralne strane ketimina.¹⁰⁰



Slika 30. Stereoselektivna adicija naftola na cikličke trifluormetil-ketimine.

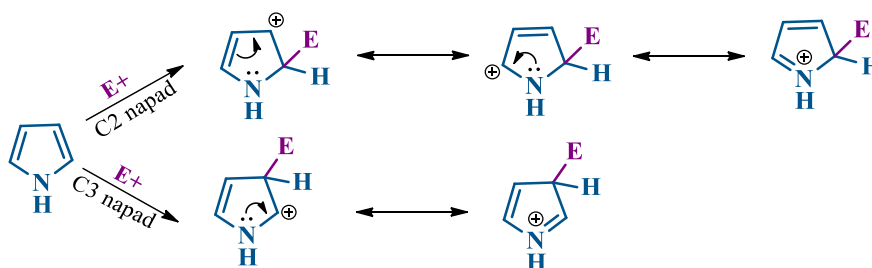
Li i sur. (2020.) su opisali regioselektivnu i enantioselektivnu adiciju elektron obogaćenih fenola na izatinski ketimin (Slika 31.).¹³ U ovom radu autori su se poslužili konceptom katalize Brønstedovom kiselinom potpomognute Lewisovom kiselinom. Premda nije objašnjena uloga bizmutovog (III) hidroksida kao kokatalizatora u provedbi opisane transformacije, pretpostavlja se da doprinosi regioselektivnosti reakcije, odnosno usmjerava adiciju fenola preko položaja C4, dok je BINOL fosforna kiselina odgovorna za prijenos kiralne informacije.



Slika 31. Stereoselektivna adicija fenola na izatinski ketimin.

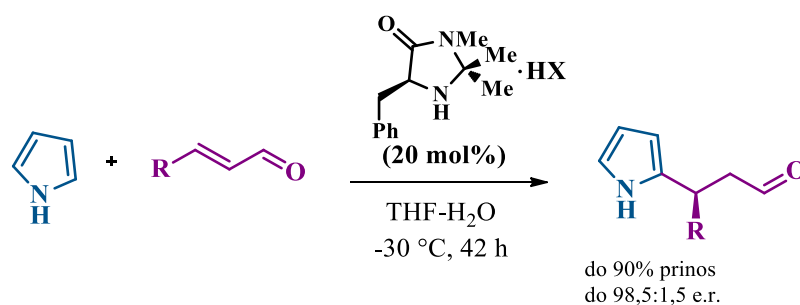
2.6. Stereoselektivne funkcionalizacije veze C-H na pirolu

Izravna stereoselektivna C–H funkcionalizacija pirola predstavlja se kao najjednostavniji pristup za sintezu enantiomerno obogaćenih derivata pirola. Međutim, u usporedbi s indolima, funkcionalizacija pirola puno je zahtjevnija. Zbog njihove inherentne male molekularne veličine, koordinacija pirola s kiralnim katalizatorima rezultira slabim prostornim interakcijama, što dovodi do poteškoća u kontroli enantioselektivnosti. Reakcije na pirolima pretežno se odvijaju na njegovom nukleofilnijem α -(C2)-položaju zbog stabilizacije pozitivnog naboja kroz tri rezonantne strukture, u odnosu na moguće dvije u slučaju napada kroz poziciju β -(C3) (Slika 32.).¹⁰¹



Slika 32. Elektrofилна supstitucija kroz C2 i C3 položaj pirola.

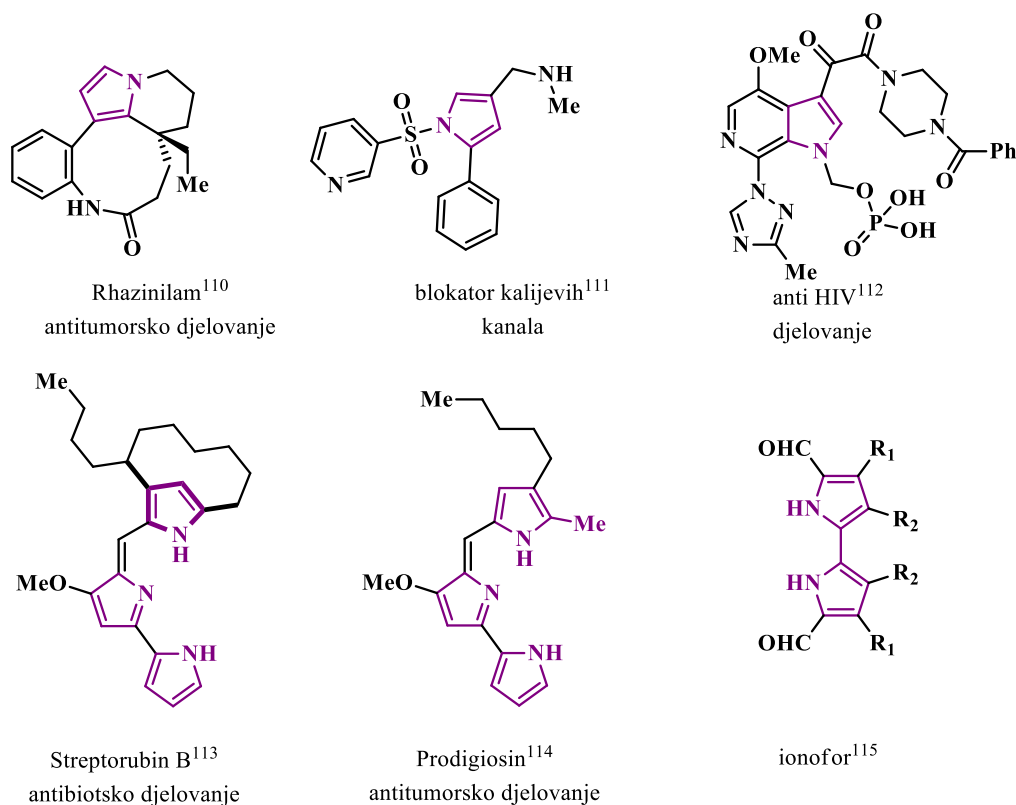
Prvu enantioselektivnu Friedel-Craftsovu reakciju pirola s α,β -nezasićenim aldehydima objavio je 2001. MacMillan.¹⁰² Reakcija je katalizirana kiralnim imidazolinskim solima (Slika 33.). Nakon ovog rada, brojne stereoselektivne transformacije pirola na α -(C2)-položaju s različitim elektrofilnim partnerima katalizirane kiralnim kompleksima prijelaznih metala ili malim organskim molekulama počeli su se učestalo pojavljivati u literaturi.¹⁰³⁻¹⁰⁹



Slika 33. Prva enantioselektivna reakcija pirola s α,β -nezasićenim aldehydima.

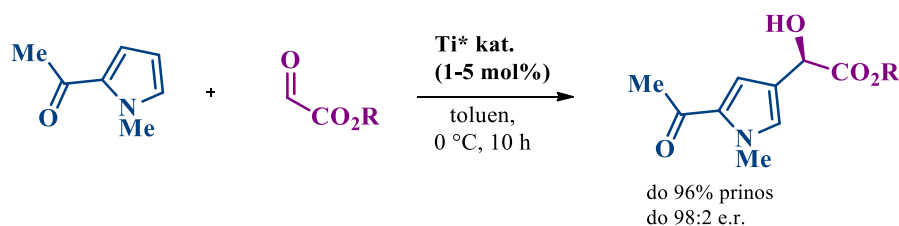
S druge strane, stereoselektivna funkcionalizacija β -(C3)-položaja pirola teško je ostvariva. β -funkcionalizirani pirola služe kao prekursori za sintezu drugih biološki aktivnih spojeva i funkcionalnih materijala (Slika 34.).¹¹⁰⁻¹¹⁵ Objavljeno je tek nekoliko radova koji opisuju stereoselektivne funkcionalizacije na β -poziciji pirola, a temelje se na katalizi prijelaznim metalima.¹¹⁶⁻¹²¹

Opisano je tek nekoliko primjera koji opisuju stvaranje kvaternog stereogenog centra na poziciji β -(C3)-pirola, a postojeće metodologije oslanjaju se na primjeni organometalnih kompleksa bakra¹²² i iridija¹²³ dok su organokatalitički protokoli iznimno rijetki. Stoga je cilj drugog djela ove doktorskog disertacije razviti organokatalitički pristup za C-H funkcionalizaciju β -(C3)-položaj pirola na stereoselektivan način, uz nastajanje kvaternog stereogenog centra na tom položaju.



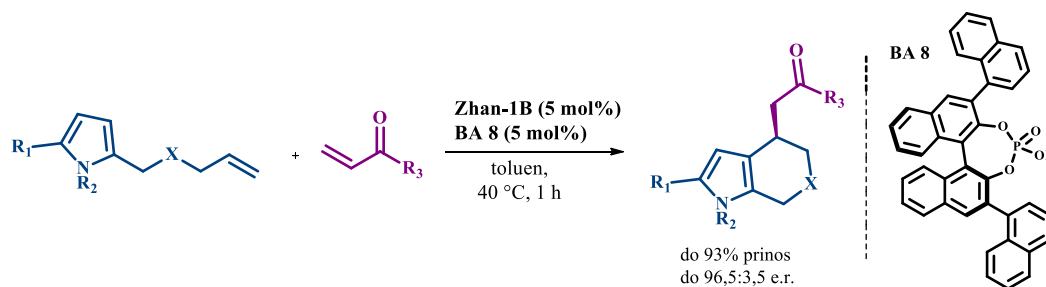
Slika 34. β -funkcionalizirani piroli.

Jurczak i sur. (2011.) opisali su enantioselektivnu β -(C3)-selektivnu reakciju između pirola i gliksilata katalizirane kiralnim Ti(IV) kompleksom (Slika 35).¹¹⁶ Autori su primijetili da upotreba više aktiviranih pirola (bez elektron odvlačećih skupina) dovodi do racemizacije.



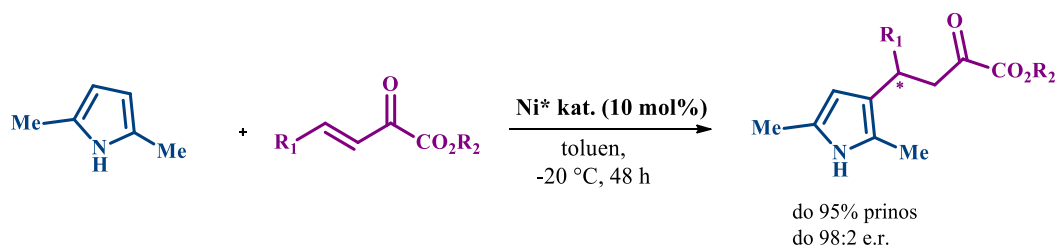
Slika 35. Stereoselektivna reakcija pirola i gliksilata katalizirana kiralnim Ti kompleksom.

You i sur. (2015.) uspješno su proveli Friedel-Craftsovo intramolekulsko alkiliranje pirola primjenom kiralnih fosfornih kiselina (**BA 8**) i Zhan-1B katalizatora koji potiče reakciju metateze (Slika 36.). Dobiveni su produkti s tetrahidroindolnom strukturnom okosnicom u visokim prinosima i enantiomernim viškovima.¹¹⁹



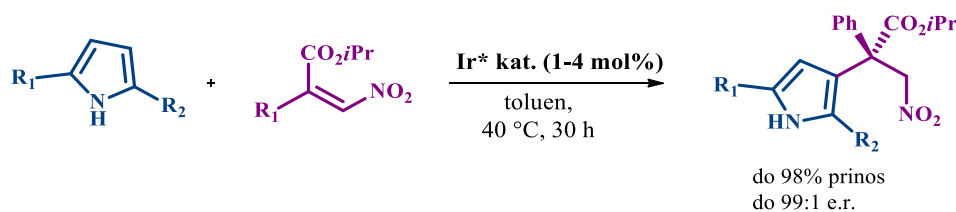
Slika 36. Stereoselektivna intramolekulska Friedel Craftsova alkilacija pirola.

Upotrebom kiralnog niklovog katalizatora, Feng i sur. (2015.) izveli su enantioselektivnu β -supstituciju ketoestera kroz C3 položaj pirola. Reakcije katalizire Ni(OTf)₂ kompleksiran *N,N'*-dioksidom izvedenog iz 2,6-disupstituiranog anilina dovele su do enantiomernog obogaćivanja suprotnog enantiomera u odnosu na reakcije s 3,4-disupstituiranim anilinima na katalizatoru. Ustanovljeno je da se u oba slučaja stereoselektivnost povećava uvođenjem sterički zahtjevnijih skupina na anilinu (Slika 37.).¹²⁰



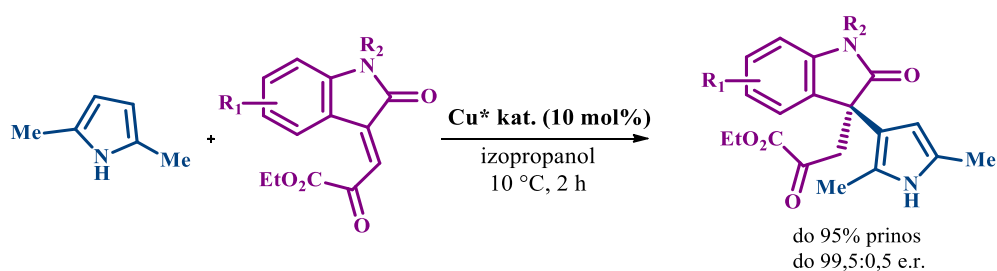
Slika 37. Stereoselektivna priprava β,γ -nezasićenih α -ketoestera.

Meggers i sur. (2016.) su prvi uspješno generirali kvaterni stereogeni centar na položaju β -(C3)-pirola. Autori su priredili novu klasu iridijevih oktaedarskih kompleksa i primijenili ih u provedbi Friedel-Craftsove β -alkilacije pirola s α -supstituiranim- β -nitroakrilatom.¹²² Optimizacijom reakcijskih uvjeta ustanovljeno je da se zadovoljavajuće vrijednosti enantioselektivnosti mogu postići i s 1 mol% katalizatora bez znatnog utjecaja na vrijeme reakcije (Slika 38.).



Slika 38. Stvaranje kvaternog stereogenog centra na položaju C3-pirola.

Ukoliko se na pirolu nalaze sterički zahtjevni fenilni supstituenti s elektron-donirajućim efektom dolazi do značajnog usporavanja reakcije, ali u tom slučaju se dobri prinosi mogu dobiti ukoliko se poveća količina katalizatora na 4 mol%. Korištenjem nesimetrično supstituiranih pirola došlo je do gubitka regioselektivnosti, te su izolirani regiomeri u različitim omjerima. Također reakcija je tolerantna na alifatske i aromatske nitroakrilate. Najnovija istraživanja upućuju na rad Wanga i sur. (2022.) koji su izvijestili o bakrom kataliziranoj adiciji pirola na β,γ -nezasićene α -ketoestere izvedenih iz izatina (Slika 39.). Iako su dobivene visoke vrijednosti enantioselektivnosti i prinosa, reakcija je limitirana na 2,5-dimetilpirole.¹²³



Slika 39. Stereoselektivna adicija pirola na β,γ -nezasićene α -ketoestere izvedenih iz izatina.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Sva otapala korištena u ovoj doktorskoj disertaciji su sušena i pročišćivana prema literaturno preporučenim postupcima čišćenja agensima ili destilacijom,¹²⁴ a ostali reagensi i kemikalije (analitičke ili HPLC čistoće) korišteni su bez prethodnog čišćenja. Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu (Kieselgel 60 F₂₅₄ 0,040-0,063 mm, Merck) uz odgovarajući eluens. Korišteni petroleter za čišćenje produkata tekućinskom kromatografijom uključuje frakcije destilirane pri temperaturama od 40–60 °C. Za tankoslojnu kromatografiju (TLC) korištene su aluminijske pločice 60 F₂₅₄ prevučene slojem silikagela Merck, a za detekciju izoliranih produkata korištena je UV svjetlost valne duljine 254 nm, te otopinama cerijevog amonijevog molibdata i *para*-anisaldehida uz zagrijavanje. Otopina cerijevog amonijevog molibdata pripravljena je otapanjem amonijevog molibdata (5 g) i cerijevog(IV) sulfata (200 mg) u 5%-tnoj sumpornoj kiselini (100 mL). Otopina *para*-anisaldehida pripravljena je dodatkom koncentrirane sumporne kiseline (5 mL), ledene octene kiseline (1,5 mL) i *para*-anisaldehida (3,7 mL) u bezvodnom etanolu (135 mL).

NMR Spektri snimljeni su na Bruker 600 spektrometru, uz korištenje frekvencija 600,13 Hz (¹H) i 300,13 MHz (¹³C) te na Bruker 300 spektrometru pri frekvencijama 150,92 (¹H) i 75,47 (¹³C). Spektri su snimljeni u DMSO-d₆, (CD₃)₂CO ili CDCl₃ pri sobnoj temperaturi. Uz jednodimenzionalne metode NMR, za asignaciju signala korištene su i dvodimenzionalne tehnike: COSY (¹H-¹H) i HMBC (¹H-¹³C). Kemijski pomaci (δ) izraženi su u ppm vrijednostima u relativnom odnosu prema tetrametilsilanu (TMS) kao unutarnjem standardu. ¹H spektri prikazani su kako slijedi: ¹H NMR (frekvencija spektrometra, otapalo): δ kemijski pomak (multiplicitet, konstante sprege, broj protona). ¹³C spektri prikazani su kako slijedi: ¹³C 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), *q* (kvartet) i *m* (multiplet). Konstante sprege (*J*) izražene su u Hz. Snimljeni spektri obrađeni su u programu MestReNova (verzija 6,0,2-5475, Mestrelab Research S,L; 2009.).

IR spektri snimljeni su na PerkinElmer Frontier FT-IR spektrometru opremljenom s univerzalnim ATR refleksijskim dodatkom (U-DATR; materijal dijamant/ZnSe). Apsorpcijski maksimumi (ν_{\max}) izraženi su u valnim brojevima (cm^{-1}). Spektri masa visoke rezolucije (HRMS) snimljeni su korištenjem instrumenata 4800 Plus Applied Biosystems MALDI TOF/TOF Analyzer i Agilent 6520 Accurate-Mass QTOF LC/MS System uz ionizaciju elektroraspršenjem (ESI). Temperature taljenja određene su pomoću Electrothermal 9100 instrumenta i nisu korigirane.

Određivanje enantiomernog omjera u produktima provedeno je na instrumentu Varian Pro Star 230 i Shimadzu LC-40 HPLC system s PDA detektorom. Korištene su kolone s različitim kiralnim selektorima uz izokratno eluiranje odgovarajućim sustavom otapala heksan/izopropanol protokom od 1,0 mL/min. UV detekcija provedena je pri 220, 230 nm i 254 nm.

Optičko skretanje enantiomerno obogaćenih produkata mjereno je na instrumentu Autopol IV (Rudolf Research Analytical, Flanders, USA). Apsolutne konfiguracije optički čistih spojeva određene su rendgenskom strukturnom analizom na instrumentu XtaLAB Synergy-S s visoko osjetljivim i brzim detektorom rendgenskih zraka HyPix-6000HE.

Racemični standardi priređeni su korištenjem *para*-toluensulfonske ili fenilfosfinske kiseline umjesto kiralnog katalizatora. Kiralne fosforne kiseline **CPA 2**¹²⁵ i **CPA 3**¹²⁶ sintetizirani su u laboratoriju koristeći publicirane postupke njihove pripreme te su dobiveni katalizatori čiji su podaci u skladu s literaturnim vrijednostima. Ostali korišteni katalizatori (**CPA 1**, **CPA 4** – **CPA 12**) su prethodno sintetizirani u Laboratoriju te njihova priprema nije dio ove doktorske radnje. Strukturne formule primijenjenih katalizatora priložene su u poglavlju “Dodatak”.

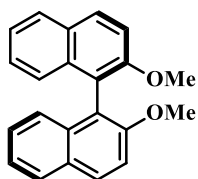
Izoindolinonski alkoholi (**A1** – **A19**) su prethodno priređeni adicijom organometalnih agenasa na ftalimid prema publiciranim postupcima.¹⁴ Navedeni derivati 3-aril-3-hidroksiizoindolinona su prethodno sintetizirani u Laboratoriju, te njihova sinteza nije dio ovog rada. Strukturne formule korištenih alkohola prikazane su u poglavlju “Dodatak”.

DFT studije provedene su primjenom računalog paketa Gaussian09 korištenjem B3LYP funkcionala uz dodatak Grimmeove D3 disperzijske korekcije.

Nazivi sintetiziranih spojeva izvedeni su pomoću programa Chem Draw 12.0 i ne slijede nužno IUPAC-ova pravila.

3.2. Kiralne fosforne kiseline

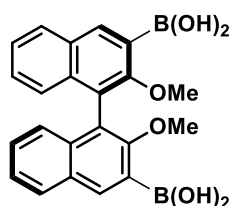
3.2.1. Priprava (*R*)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena (**B1**)



(*R*)-BINOL (5,10 g, 17,8 mmol) je otopljen u acetonu (50 mL). Nakon toga dodani su kalijev karbonat (8,30 g, 60,0 mmol) i jodmetan (4,35 ml, 70,0 mmol) te je dobivena smjesa miješana 24 sata na temperaturi refluksa. Smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i ukoncentrirana pod sniženim tlakom na volumen od 10 mL. Dodana je voda (100 mL) te je reakcijska smjesa miješana još 8 h. Nastala suspenzija je odfiltrirana, te je dobiven talog ispiran s vodom. Izoliran je spoj **B1** (5,77 g, 96%), u obliku bijelog praha.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) (δ/ppm): 8,07 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H).

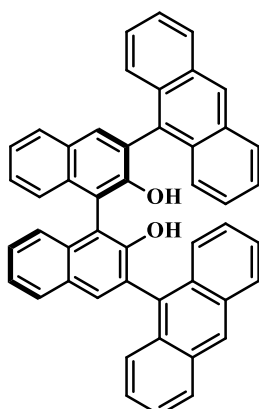
3.2.2. Priprava (*R*)-(2,2'-dimetoksi-(1,1'-binaftalen)-3,3'-diil)diboronske kiseline (**B2**)



U evakuiranu tikvicu dodani su bezvodni dietil-eter (45 mL), TMEDA (1,45 mL, 9,5 mmol) i *n*-butil-litij (2,5 mol dm⁻³ otopina u heksanu, 3,80 mL, 9,5 mmol) i reakcijska smjesa je miješana 30 minuta pri sobnoj temperaturi u atmosferi argona. Dodan je spoj **B1** (1,0 g, 3,2 mmol) i reakcijska smjesa je dodatno miješana još 3 sata. Nastala smeđa suspenzija je ohlađena na -78 °C te je kroz 10 minuta lagano dokapavan trietil-borat (3,80 mL, 22,3 mmol) te je reakcija miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je ohlađena na 0 °C, te je pažljivo dodana vodena otopina klorovodične kiseline (1 mol dm⁻³, 25 mL). Nakon 2 sata sadržaj u tikvici je razrijeđen s vodom i dietil-eterom. Organski sloj odvojen je i ispran s vodenom otopinom klorovodične kiseline (1 mol dm⁻³) i zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata te odfiltriran. Filtrat je uparen pri sniženom tlaku, a nastali produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens diklormetan-metanol 50:1. Izoliran je spoj **B2** (717 mg, 56%) u obliku narančastog pahuljastog taloga.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (δ/ppm): 8,20 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H).

3.2.3. Priprava (*R*)-3,3'-di(antracen-9-il)-(1,1'-binaftalen)-2,2'-diola (**B3**)

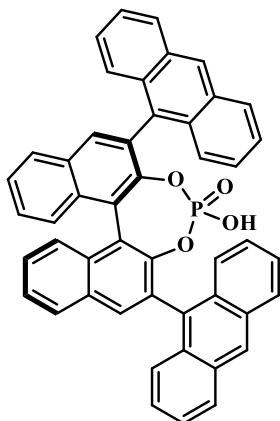


U evakuiranu tikvicu otopljeni su **B2** (500 mg, 1,2 mmol), 9-bromantracen (957 mg, 3,7 mmol) i kalijev karbonat (429 mg, 3,1 mmol) u sustavu dioksan/voda 6:1 (18 mL). Reakcijska smjesa je miješana 15 minuta u atmosferi argona, nakon čega je dodan tetrakis(trifenilfosfin)-paladij (0) (72 mg, 0,12 mmol). Sve zajedno je ostavljeno da se miješa preko noći na temperaturi refluksa. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i razrijeđena s diklormetanom. Organski sloj je odvojen i ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata te odfiltriran. Filtrat je uparen pri sniženom tlaku. Nastali uljasti produkt je otopljen u bezvodnom diklormetanu (40 mL), te ohlađen na 0 °C. Zatim je u otopini lagano dodan borov tribromid (1 mol dm⁻³ otopina u diklormetanu, 4 mL) i ostavljeno miješati preko noći na sobnoj temperaturi u atmosferi argona. Nakon toga je pažljivo dodana voda (20 mL). Organski sloj je odvojen, osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata i uparen, a nastali produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens petroleter-toluen-EtOAc 25:25:1. Izoliran je spoj **B3** (381 mg, 48%) u obliku žutog praha.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 8,72 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 4H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 2,83 (s, 3H).

3.2.4. Priprava (*R*)-3,3'-bis(9-antraceni)-1,1'-binaftil-2,2'-diil-hidrogenfosfata

(CPA 2)



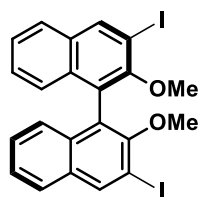
Spoj **B3** (381 mg, 0,59 mmol) je otopljen u bezvodnom piridinu (6 mL). Zatim je otopini dodan fosforil-klorid (220 μ L, 1,4 mmol) te je reakcijska smjesa miješana preko noći na temperaturi refluksa. U ohlađenu reakcijsku smjesu lagano je dodana voda (5 mL), te ostavljeno miješati još 3 sata na temperaturi povratnog hlađenja. Reakcijska smjesa je ponovno ohlađena na sobnu temperaturu, te razrijeđena s diklormetanom. Organski sloj je odvojen i ispran s vodenom otopinom klorovodične kiseline (6 mol dm⁻³), osušen iznad

bezvodnog natrijevog sulfata te odfiltriran. Filtrat je uparen pri sniženom tlaku. Izoliran je spoj **CPA 2** (372 mg, 89%) u obliku žutog praha.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (δ /ppm): 8,09 (s, 2H), 7,96 (t, J = 3,4 Hz, 4H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 4H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 6,99 – 6,93 (m, 2H), 6,90 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,90 (s, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) (δ /ppm): 147,2, 139,6, 133,7, 132,9, 132,1, 132,0, 131,8, 131,3, 131,2, 131,1, 130,8, 130,3, 128,5, 128,4, 128,3, 127,9, 127,6, 127,4, 127,1, 126,7, 126,5, 125,8, 125,8, 124,9, 124,9, 122,7.

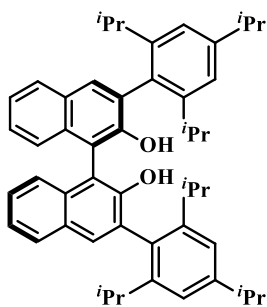
3.2.5. Priprava (*R*)-3,3'-dijod-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena (B5)



U evakuiranu tikvicu dodani su bezvodni dietil-eter (70 mL), TMEDA (1,60 mL, 10,5 mmol) i *n*-butil-litij (2,5 mol dm⁻³ otopina u heksanu, 5,80 mL, 14,3 mmol) i miješano 15 minuta pri sobnoj temperaturi u atmosferi argona. U jednoj porciji dodan je spoj **B1** (1,50 g, 4,8 mmol) i reakcijska smjesa miješana još 3 sata. Nastala smeđa suspenzija je ohlađena na -78 °C, dodan je jod (3,63 g, 14,3 mmol) i ostavljeno miješati preko noći na sobnoj temperaturi. Pažljivo je dodana zasićena vodena otopina natrijevog sulfita (70 mL). Nakon 2 sata sadržaj u tikvici je razrijeđen s vodom i dietil-eterom. Organski sloj je odvojen i ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata te odfiltriran. Filtrat je uparen pri sniženom tlaku, a nastali produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens petroleter-toluen 1:1. Izoliran je spoj **B5** (1,92 g, 71%) u obliku smeđeg taloga.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (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).

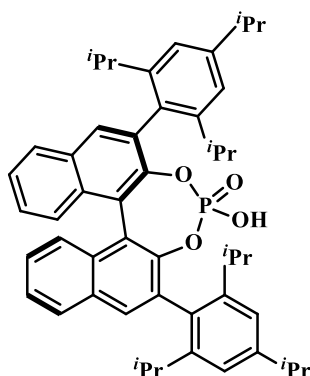
3.2.6. Priprava (*R*)-3,3'-bis(2,4,6-trizopropilfenil)-(1,1'-binaftalen)-2,2'-diola (**B6**)



U evakuiranu tikvicu stavljene su magnezijeve strugotine (386 mg, 15,6 mmol) u atmosferi argona. Dodan je bezvodni dietil-eter da prekrije sloj magnezija, te uz miješanje istovremeno dokapavan 1,2-dibrometan (93 μ L, 1,1 mmol) i 1-brom-2,4,6-trizopropilbenzen (2,25 mL, 5,3 mmol). Nakon toga je u reakciju dodano još bezvodnog dietil-etera (11 mL) i ostavljeno miješati preko noći na temperaturi refluksa. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu, te je sav sadržaj u tikvici prenesen u suspenziju spoja **B5** (500 mg, 0,88 mmol) i bis(trifenilfosfin)niklovog(II) diklorida (57,8 mg, 0,088 mmol) u bezvodnom dietil-eteru (11 mL) u inertnoj atmosferi argona. Nastala smjesa miješana je preko noći na temperaturi povratnog hlađenja. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i dodana je zasićena vodena otopina amonijevog klorida (20 mL). Organski sloj je odvojen i ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata te odfiltriran. Filtrat je uparen pri sniženom tlaku. Nastali uljasti produkt je otopljen u bezvodnom diklormetanu (40 mL), te ohlađen na 0 °C. Dokapan je borov tribromid (1 mol dm⁻³ otopina u diklormetanu, 6,20 mL) i ostavljeno miješati preko noći na sobnoj temperaturi u atmosferi argona. Nakon toga je pažljivo dodana voda (20 mL). Organski sloj je odvojen, osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata i uparen, a nastali produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens petroleter-diklormetan 4:1. Izoliran je spoj **B6** (274 mg, 45%) u obliku bijelog pahuljastog taloga.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (δ /ppm): 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).

3.2.7. Priprava (R)-3,3'-bis(2,4,6-triizopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil-hidrogenfosfata (CPA 3)



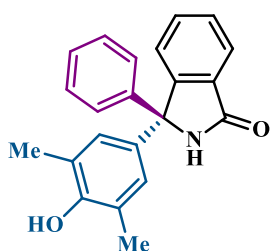
Spoj **B6** (274 mg, 0,40 mmol) je otopljen u bezvodnom piridinu (5 mL). Zatim je otopini dodan fosforil-klorid (100 μ L, 1,20 mmol) i miješano preko noći na temperaturi refluksa. U ohlađenu reakcijsku smjesu lagano je dodana voda (4 mL), te ostavljeno miješati 3 sata na temperaturi povratnog hlađenja. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu, te razrijeđena s diklormetanom. Organski sloj je odvojen i ispran s vodenom otopinom klorovodične kiseline (6 mol dm^{-3}), osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata te odfiltriran. Filtrat je uparen pri sniženom tlaku. Izoliran je spoj **CPA 3** (283 mg, 94%) u obliku bijelog praha.

^1H 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.

3.4. Stereoselektivno ariliranje izoindolinona

3.4.1. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-fenilizoindolinona (1)



3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (67 mg, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 48 sati pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 35 mg (96 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **96:4 e.r.** $t_{R1} = 8,1$ min (većinski), $t_{R2} = 9,2$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 7,54 – 7,43 (m, 1H), 7,36 – 7,14 (m, 5H), 6,76 (s, 2H), 2,06 (s, 6H)

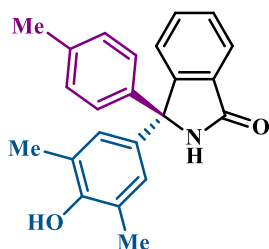
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 153,0, 150,8, 144,2, 133,9, 132,3, 131,5, 128,7, 127,8, 127,3, 127,2, 125,3, 124,3, 123,6, 70,2, 17,3.

t.t. 238,2–239,4 °C

$[\alpha]_D$ = +17 ° (c 0,5, THF) za 96.5:4.5 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3178, 3051, 1672, 1488, 1200, 1143, 713, 642.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 330,1508 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ izračunato: 330,1494.

3.4.2. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(*p*-tolil)izoindolinona (2)

3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-on (**A5**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,4 mg, 0,010 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (64 mg, 0,50 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 48 sati pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 35 mg (96 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **92:8 e.r.** t_{R1} = 8,2 min (većinski), t_{R2} = 10,5 min (manjinski).

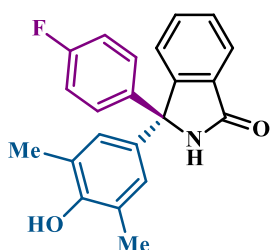
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,12 (s, 3H), 6,78 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 153,0, 150,9, 141,3, 136,9, 134,0, 132,2, 131,53, 129,2, 128,6, 127,3, 125,3, 124,3, 123,6, 70,0, 21,0, 17,3.

t.t. 262,4–263,1 °C

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3201, 3069, 1677, 1488, 1181, 1135, 763, 704.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 344,1650 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ izračunato: 344,1651.

3.4.3. Priprava (*R*)-3-(4-fluorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (3)

3-(4-fluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A2**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,4 mg, 0,010 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (64 mg, 0,50 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 48 sati pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 32 mg (88 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **96:4 e.r.** t_{R1} = 11,3 min (manjinski), t_{R2} = 22,9 min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,35 – 7,21 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 2H), 2,09 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 161,8 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 244,6 Hz), 153,1, 150,70, 140,5, 140,4, 133,7, 132,4, 131,5, 129,5, 129,4, 128,8, 127,2, 125,2, 124,4, 123,7, 115,5, 115,4, 69,7, 17,3.

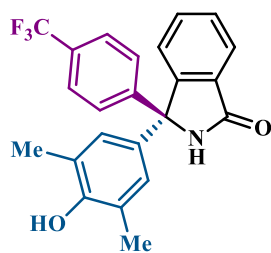
t.t. 264,7–266,2 °C

$[\alpha]_{\text{D}}$ = +16 ° (c 0,5, THF) za 96:4 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3187, 3067, 1677, 1484, 1356, 1180, 1139, 762, 731.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 348.1413 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FNO}_2$ izračunato: 344.1400.

3.4.4. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (4)



3-hidroksi-3-(4-trifluorometilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (52 mg, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (88 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **97,5:2,5 e.r.** $t_{R1} = 6,5$ min (većinski), $t_{R2} = 9,6$ min (manjinski).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,70 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,80 (s, 2H), 2,09 (s, 6H).

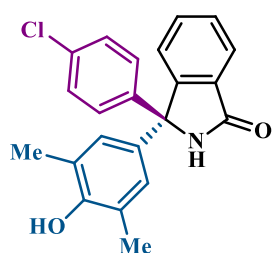
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 153,3, 150,0, 149,0, 133,1, 132,6, 131,5, 129,0, 128,5, 128,3, 128,1, 127,3, 125,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 125,5, 125,2, 124,6, 123,8, 123,7, 70,0, 17,3.

t.t. 238,9–240,6 °C

$[\alpha]_D$ = +120 ° (c 1,4, THF) za 97,5:2,5 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3169, 3050, 1677, 1488, 1323, 1112, 1161, 749, 695.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 398,1366 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$ izračunato 398,1368.

3.4.5. Priprava (*R*)-3-(4-klorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoinolinona (5)

3-hidroksi-3-(4-klorfenil)izoinolin-1-on (**A3**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,4 mg, 0,010 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (64 mg, 0,50 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 13 mg (35 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **92:8 e.r.** t_{R1} = 6,9 min (većinski), t_{R2} = 8,6 min (manjinski).

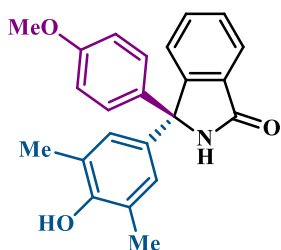
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,58 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,78 (s, 2H), 2,08 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 153,1, 150,4, 143,3, 133,4, 132,5, 132,5, 131,4, 129,3, 128,9, 128,7, 127,2, 125,2, 124,5, 123,7, 69,8, 17,3.

t.t. 222,2–223,6 °C

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3164, 3036, 1668, 1488, 1186, 1135, 749, 694.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 364,1094 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2$ izračunato 364,1104.

3.4.6. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(4-metoksifenil)izoindolinona (6)

3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-on (**A6**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,4 mg, 0,010 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (64 mg, 0,50 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 33 mg (96 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **84:16 e.r.** t_{R1} = 12,8 min (većinski), t_{R2} = 14,9 min (manjinski).

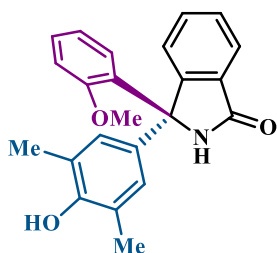
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,79 (s, 2H), 3,69 (d, J = 19,7 Hz, 3H), 2,08 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 158,8, 152,9, 151,2, 136,1, 134,1, 132,2, 131,49, 128,6, 127,2, 125,1, 124,2, 123,5, 114,0, 69,8, 55,5, 17,3.

t.t. 229,9–230,9 °C

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3169, 3040, 1668, 1488, 1245, 1171, 754, 726.

HRMS (ESI): m/z izmjereno 360,1586 [M+H] $^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ izračunato 360,1600.

3.4.7. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(2-metoksifenil)izoindolinona (7)

3-hidroksi-3-(2-metoksifenil)izoindolin-1-on (**A9**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,4 mg, 0,010 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (64 mg, 0,50 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 8 mg (23 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **66:34 e.r.** t_{R1} = 11,9 min (većinski), t_{R2} = 14,5 min (manjinski).

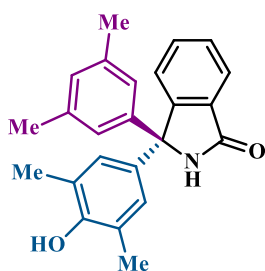
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 8,94 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,55 – 7,42 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 1H), 7,18 (dd, J_1 = 7,7 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,06 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 157,9, 152,4, 150,7, 134,4, 132,0, 131,4, 130,7, 129,9, 128,5, 127,7, 125,9, 125,2, 124,2, 123,6, 120,3, 113,1, 69,0, 56,0, 17,3.

t.t. 235,5–237,4 °C

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3247, 3049, 1677, 1479, 1186, 1139, 749, 694.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 360,1596 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ izračunato 360,1600.

3.4.8. Priprava (*R*)-3-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (8)

3-(3,5-dimetilifenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A14**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,4 mg, 0,010 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (64 mg, 0,50 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 34 mg (94 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **89:11 e.r.** $t_{R1} = 7,0$ min (većinski), $t_{R2} = 8,2$ min (manjinski).

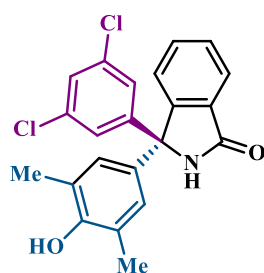
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,77 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,08 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168.7, 152.9, 150.7, 144.2, 137.6, 134.1, 132.2, 131.5, 129.2, 128.6, 127.3, 125.3, 125.0, 124.3, 123.6, 70.2, 21.5, 17.3.

t.t. 285,4–286,3 °C

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1} = 3178, 3040, 1668, 1493, 1195, 1135, 722, 607 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (ESI): izmjereno: 358,1802 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ izračunato 358,1807.

3.4.9. Priprava (S)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (9)

3-(3,5-diklorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A12**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (52 mg, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 5 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 28 mg (84 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **97:3 e.r.** $t_{R1} = 7,3$ min (manjinski), $t_{R2} = 10,5$ min (većinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 6,79 (s, 2H), 2,10 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,6, 153,4, 149,3, 148,5, 134,5, 132,8, 132,6, 131,4, 129,3, 127,8, 127,1, 126,1, 125,3, 124,7, 123,9, 69,6, 17,3.

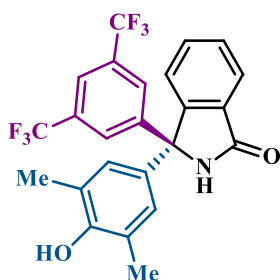
t.t. 312,6–313,2 °C

$[\alpha]_D$ = +24 ° (c 0,5, THF) za 96:4 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3178, 3082, 1668, 1488, 1195, 1016, 791, 704.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 398,0720 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ izračunato: 398,0715.

3.4.10. Priprava (*S*)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (10)



3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (43 mg, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 24 mg (75 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **98:2 e.r.** $t_{R1} = 5,7$ min (manjinski), $t_{R2} = 8,4$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,76 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,82 – 7,63 (m, 3H), 7,56 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 2,10 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,6, 153,5, 149,2, 147,5, 133,0, 132,5, 131,3, 131,0, 130,6, 129,4, 127,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 127,1, 125,4, 125,1, 124,9, 124,0, 121,8, 69,7, 17,2.

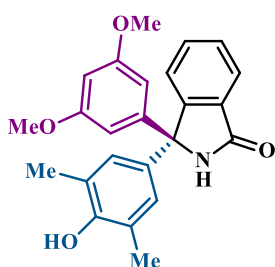
t.t. 279,3–280,4 °C

$[\alpha]_D$ = +51 ° (c 1,1, THF) za 98:2 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3187, 3049, 1681, 1484, 1369, 1278, 1171, 1121, 1016, 704, 676.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno 466,1244 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{NO}_2$ izračunato 466,1242.

3.4.11. Priprava (*S*)-3-(3,5-dimetoksifenil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)izoindolinona (11)



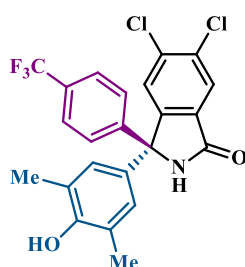
3-(3,5-dimetoksifenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A13**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (52 mg, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 3 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 32 mg (90 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **89:11 e.r.** $t_{R1} = 11,7$ min (većinski), $t_{R2} = 13,6$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,55 – 7,44 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,44 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,67 (s, 6H), 2,09 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 160,6, 153,0, 150,4, 146,4, 133,7, 132,2, 131,5, 128,7, 128,6, 127,1, 125,3, 124,3, 123,6, 106,2, 98,8, 70,2, 55,6, 17,3.

3.4.12. Priprava (*R*)-5,6-diklor-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (**12**)



3-hidroksi-3-(4-trifluormetilfenil)-5,6-diklorizoindolin-1-on (**A16**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (43 mg, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 5 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 31 mg (94 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack OD-H (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **92:8 e.r.** t_{R1} = 6,6 min (većinski), t_{R2} = 12,2 min (manjinski).

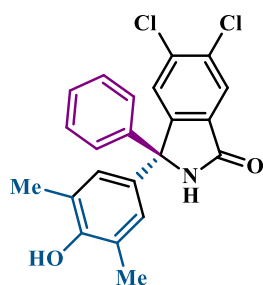
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,91 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,82 (s, 2H), 2,11 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 166,4, 153,5, 150,0, 147,8, 135,6, 132,6, 132,1, 132,0, 128,9, 128,5, 128,4, 127,4, 127,3, 125,9 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,8 Hz), 125,7, 124,7, 69,9, 17,2.

t.t. 287,0–287,7 °C

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3205, 3004, 1681, 1484, 1319, 1278, 1126, 1076, 851, 704.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 466,0568 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2$ izračunato: 466,0588.

3.4.13. Priprava (*R*)-5,6-diklor-3-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-3-fenizoindolinona (13)

3-fenil-3-hidroksi-5,6-diklorizoindolin-1-on (**A15**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetilfenol (52 mg, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 3 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 25 mg (73 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 25% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **95:5 e.r.** t_{R1} = 6,7 min (manjinski), t_{R2} = 11,5 min (većinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,81 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 5H), 6,79 (s, 2H), 2,09 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 166,5, 153,3, 150,8, 143,1, 135,4, 132,8, 132,3, 132,1, 128,9, 128,1, 127,4, 127,3, 125,5, 124,5, 70,1, 17,2.

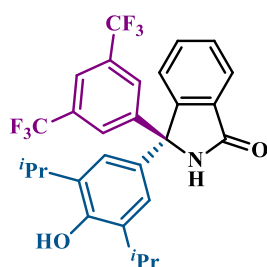
m.p. 264,6–266,1 °C

$[\alpha]_D$ = +23 ° (c 1,1, THF) za 95:5 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3182, 3059, 1673, 1484, 1190, 1153, 607.

HRMS (ESI): izmjereno: 398,0724 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ izračunato: 398,0715.

3.4.14. Priprava (*S*)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(4-hidroksi-3,5-diizopropilfenil)izoindolinona (**14**)



3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-diizopropilfenol (63 μ L, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (81 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 5% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **99,5:0,5 e.r.** $t_{R1} = 5,6$ min (manjinski), $t_{R2} = 11,2$ min (većinski).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 7,67 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,31 – 3,17 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 151,0, 149,6, 147,7, 135,7, 133,0, 132,6, 131,3, 130,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ Hz), 129,5, 127,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 126,3, 125,0, 124,5, 124,1, 122,7, 122,5, 122,2, 70,0, 23,2, 23,1.

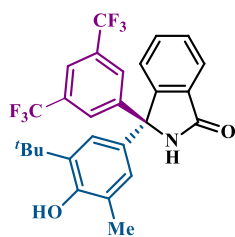
t.t. 217,2–218,3 °C

$[\alpha]_D$ = +43 ° (c 1,4, THF) za 99,5:0,5 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3205, 2967, 1668, 1466, 1365, 1273, 1181, 1131, 901, 713, 676.$

HRMS (ESI): izmjereno: 522,1855 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{NO}_2$ izračunato: 522,1868.

3.4.15. Priprava (*S*)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(3-(*tert*-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)izoindolinona (15)

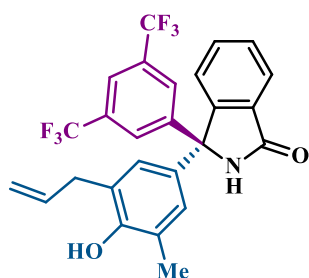


3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-(*tert*-butil)-6-metilfenol (57 mg, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 18 mg (51 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 5% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **99:1 e.r.** $t_{R1} = 7,3$ min (manjinski), $t_{R2} = 12,8$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,79 – 7,63 (m, 3H), 7,56 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 153,9, 149,4, 147,6, 136,9, 133,0, 132,2, 131,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz), 130,5, 129,5, 127,9, 127,4, 125,7, 125,4, 125,1, 124,1, 123,7, 121,8, 69,9, 34,9, 29,9, 17,6.

3.4.16. Priprava (S)-3-(3-alil-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)izoindolinona (16)

3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-alil-6-metilfenol (50 μ L, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 29 mg (85 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 5% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 220 nm. **98:2 e.r.** $t_{R1} = 8,1$ min (manjinski), $t_{R2} = 13,2$ min (većinski).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,76 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,79 – 7,64 (m, 3H), 7,56 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,81 (s, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,78 (s, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,05 – 5,68 (m, 1H), 5,04 – 4,78 (m, 2H), 3,28 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H).

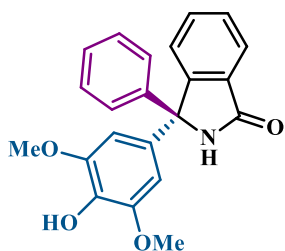
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,6, 153,0, 149,3, 147,5, 137,3, 133,0, 132,6, 131,3, 130,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ Hz), 129,5, 127,9 (q, $^3J_{\text{C-CF}_3} = 3,8$ Hz), 127,5, 127,1, 126,7, 125,2, 125,1, 124,5, 124,1, 122,7, 122,3, 115,7, 69,7, 34,5, 17,3.

t.t. 249,6–250,3 °C

$[\alpha]_D$ = +36 ° (c 1,3, THF) za 98:2 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3233, 3054, 1677, 1475, 1365, 1278, 1176, 1121, 892, 699, 630.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 492,1401 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_2$ izračunato: 492,1398.

3.4.17. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil-3-fenilizoindolinona (17)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetoksifenol (85 mg, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 5 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 23 mg (58 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 40% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **89:11 e.r.** $t_{R1} = 18,1$ (većinski), $t_{R2} = 36,5$ min (manjinski).

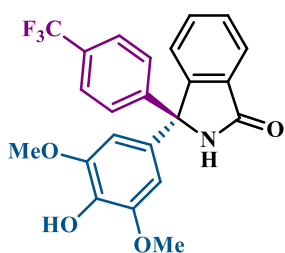
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,75 (dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 2H), 7,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,58 (s, 2H), 3,69 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,9, 150,3, 148,0, 144,2, 135,7, 133,2, 132,3, 131,50, 128,9, 128,8, 127,9, 127,2, 125,3, 123,8, 105,7, 70,6, 56,5.

t.t. 265,3–266,9 °C

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1} = 3067, 2962, 1691, 1461, 1103, 1021, 800, 731.$

HRMS (ESI): izmjereno: 362,1382 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ izračunato: 362,1392.

3.4.18. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (18)

3-hidroksi-3-(4-trifluorometilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-dimetoksifenol (70 mg, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 15 mg (48 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 40% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **94:6 e.r.** $t_{R1} = 9,6$ (većinski), $t_{R2} = 28,2$ min (manjinski).

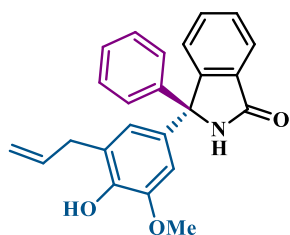
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) (δ/ppm): 9,74 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 – 7,26 (m, 8H), 6,52 (s, 2H), 3,63 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) (δ/ppm): 168,8, 149,6, 149,0, 148,2, 135,9, 132,6, 132,3, 131,5, 129,2, 128,0, 125,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 125,3, 123,9, 105,7, 70,3, 56,6.

t.t. 210,7–211,6 °C

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3182, 2953, 1681, 1461, 1319, 1108, 1066, 740, 726.$

HRMS (ESI): izmjereno: 430,1266 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4$ izračunato: 430,1266.

3.4.19. Priprava (*R*)-3-(3-alil-4-hidroksi-5-metoksifenil)-3-fenilizoindolinona (19)

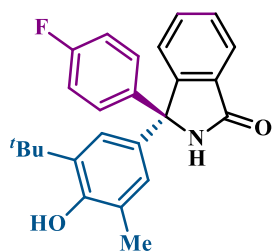
3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-alil-6-metoksifenol (90 μ L, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 15 mg (37 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **83:17 e.r.** t_{R1} = 14,6 (većinski), t_{R2} = 16,4 min (manjinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,60 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,68 (dd, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 6,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,90 – 5,77 (m, 1H), 4,97 – 4,88 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,21 (d, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 150,5, 147,5, 144,3, 143,8, 137,2, 133,5, 132,3, 131,5, 128,8, 127,8, 127,2, 126,1, 125,2, 123,7, 120,7, 115,8, 109,7, 70,5, 56,3, 34,3.

3.4.20. Priprava (*R*)-3-(3-(*tert*-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-(4-fluorfenil)izoindolinona (**20**)



3-(4-fluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A2**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,4 mg, 0,010 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-(*tert*-butil)-6-metilfenol (64 mg, 0,50 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 34 mg (83 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **97:3 e.r.** $t_{R1} = 7,1$ min (manjinski), $t_{R2} = 9,7$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,52 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

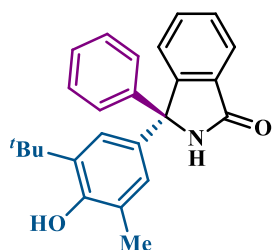
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 161,8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 243,1$ Hz), 153,4, 150,8, 140,5, 136,5, 133,4, 132,4, 131,5, 129,4, 129,4, 128,8, 127,6, 125,3, 125,1, 123,7, 123,5, 115,5, 115,3, 70,0, 35,0, 30,0, 17,7.

t.t. 208,2–208,7 °C

$[\alpha]_D$ = +65 ° (c 1,6, THF) za 97:3 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3192, 2939, 1677, 1475, 1365, 1158, 1139, 804, 749.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 390,1853 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FNO}_2$ izračunato: 390,1869.

3.4.21. Priprava (*R*)-3-(3-(*tert*-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-fenilizoindolinona (21)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-(*tert*-butil)-6-metilfenol (90 mg, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 6 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 38 mg (92 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **95:5 e.r.** $t_{R1} = 9,7$ (manjinski), $t_{R2} = 16,9$ min (većinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,59 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

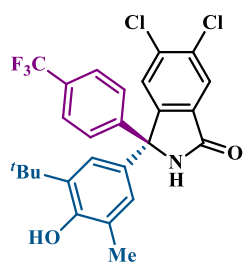
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 153,4, 150,9, 144,3, 136,5, 133,6, 132,3, 131,6, 128,7, 127,7, 127,6, 127,3, 125,2, 125,2, 123,6, 123,6, 70,5, 35,0, 30,0, 17,7.

t.t. 276,1–277,8 °C

$[\alpha]_D$ = +77 ° (c 1,8, THF) za 95:5 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3201, 2953, 1673, 1470, 1158, 1135, 740, 694.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 371,1950 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ izračunato: 371,1964.

3.4.22. Priprava (*R*)-3-(3-(*tert*-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)-5,6-dikloro-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (22)

3-hidroksi-3-(4-trifluormetilfenil)-5,6-diklorizoindolin-1-on (**A16**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-(*tert*-butil)-6-metilfenol (58 mg, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 19 mg (54 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack OD-H (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **96,5:3,5 e.r.** $t_{R1} = 5,1$ min (većinski), $t_{R2} = 9,3$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,98 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

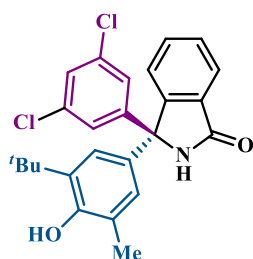
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 166,5, 153,9, 150,0, 147,9, 136,7, 135,6, 132,6, 132,1, 131,8, 128,3, 127,8, 127,3, 125,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 125,7, 123,3, 70,1, 35,0, 29,9, 17,6.

t.t. 276,3–277,1 °C

$[\alpha]_D$ = +41 ° (c 0,9, THF) za 96,5:3,5 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3329, 2953, 1663, 1479, 1319, 1176, 1112, 1061, 846, 699.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 508,1066 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2$ izračunato: 508,1058.

3.4.23. Priprava (*S*)-3-(3-(*tert*-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-(3,5-diklorfenil)izoindolinona (23)

3-(3,5-diklorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A12**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-(*tert*-butil)-6-metilfenol (52 mg, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 26 mg (71 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack OD-H (4,6 mm x 250 mm), 8% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 220 nm. **98,5:1,5 e.r.** $t_{R1} = 8,1$ min (većinski), $t_{R2} = 10,2$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,67 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 3H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,27 (s, 9H).

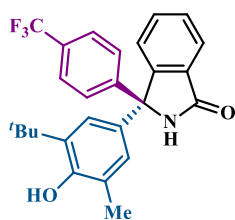
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,6, 153,8, 149,4, 148,6, 136,8, 134,5, 132,7, 132,3, 131,4, 129,3, 127,7, 127,6, 126,1, 125,6, 125,2, 123,9, 123,4, 69,9, 35,0, 29,9, 17,7.

t.t. 237,7–238,5 °C

$[\alpha]_D$ = +83 ° (c 1,2, THF) za 98,5:1,5 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3197, 2949, 1677, 1470, 1195, 1163, 791, 717.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 440,1200 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ izračunato: 440,1184.

3.4.24. Priprava (*R*)-3-(3-(*tert*-butil)-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (24)

3-hidroksi-3-(4-trifluormetilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-(*tert*-butil)-6-metilfenol (70 mg, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C.

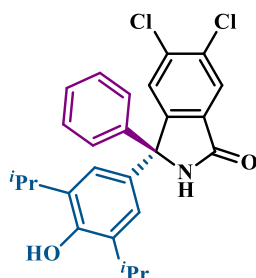
Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 22 mg (69 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **97:3 e.r.** t_{R1} = 18,0 (manjinski), t_{R2} = 21,9 min (većinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,71 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,27 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 153,6, 136,7, 132,9, 132,6, 131,5, 129,0, 128,1, 127,7, 125,8 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,8 Hz), 125,4, 125,2, 123,8, 123,5, 70,3, 35,0, 29,9, 17,7.

3.4.25. Priprava (*R*)-5,6-dikloro-3-(4-hidroksi-3,5-dizopropilfenil-3-fenilizoindolinona (25)



3-fenil-3-hidroksi-5,6-diklorizoindolin-1-on (**A15**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-diizopropilfenol (76 μ L, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 18 mg (47 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **98:2 e.r.** $t_{R1} = 5,3$ min (manjinski), $t_{R2} = 7,5$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,98 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,50 – 7,24 (m, 5H), 6,91 (s, 2H), 3,36 – 3,20 (m, 2H), 1,11 (d, $J = 4,7$ Hz, 12H).

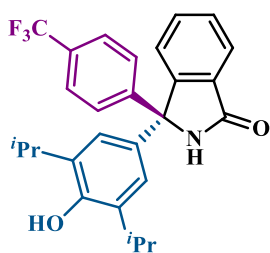
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 166,5, 150,8, 143,2, 135,4, 135,2, 133,1, 132,2, 128,8, 127,3, 125,6, 122,5, 70,5, 26,8, 23,3, 23,2.

t.t. 202,8–203,5 °C

$[\alpha]_D$ = +13 ° (c 0,8, THF) za 98:22 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3178, 2953, 1677, 1461, 1204, 1149, 699.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 454,1339 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ izračunato: 454,1341.

3.4.26. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3,5-diizopropilfenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (26)

3-hidroksi-3-(4-trifluorometilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-diizopropilfenol (76 mg, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 31 mg (95 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 220 nm. **96,5:3,5 e.r.** $t_{R1} = 5,9$ (manjinski), $t_{R2} = 11,7$ min (većinski).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,77 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (t, $J = 8,3$ Hz, 3H), 7,66 – 7,48 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 12H).

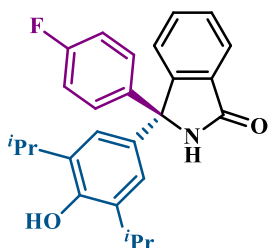
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 169,3, 168,8, 150,7, 146,2, 138,0, 135,4, 133,5, 131,8, 130,6, 130,5, 128,5, 128,0, 127,1, 126,9, 125,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 125,7, 125,6, 125,1, 123,9, 123,6, 123,2, 122,5, 70,6, 50,4, 26,7, 23,3, 21,1

t.t. 208,5–210,3 °C

$[\alpha]_D$ = +75 ° (c 1,5, THF) za 96,5:2,5 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3178, 2957, 1677, 1466, 1323, 1112, 1066, 741, 708.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 454,1976 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_2$ izračunato: 454,1994.

3.4.27. Priprava (*R*)-3-(4-fluorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-diizopropilfenil)izoindolinona (27)

3-(4-fluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A2**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,4 mg, 0,010 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-diizopropilfenol (94 μ L, 0,50 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 36 mg (85 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **97:3 e.r.** $t_{R1} = 6,3$ min (manjinski), $t_{R2} = 13,0$ min (većinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 8,8$, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 6,87 (s, 2H), 3,29 – 3,18 (m, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 12H).

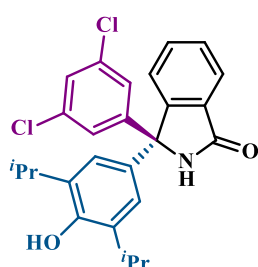
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 161,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 243,1$ Hz), 150,8, 150,6, 140,6, 135,3, 134,0, 132,3, 131,5, 129,4, 129,3, 128,8, 125,1, 123,7, 122,4, 115,5, 115,3, 70,1, 26,7, 23,3, 23,3.

t.t. 211,9–212,4 °C

$[\alpha]_{\text{D}}$ = +67 ° (c 1,7, THF) za 97:3 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3178, 2957, 1673, 1466, 1341, 1204, 1153, 731, 704.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 404,2014 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FNO}_2$ izračunato: 404,2026.

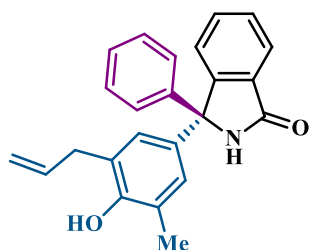
3.4.28. Priprava (S)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(4-hidroksi-3,5-diizopropilfenil)izoindolinona (28)

3-(3,5-diklorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A12**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2,6-diizopropilfenol (76 μ L, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 19 mg (50 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **97:3 e.r.** t_{R1} = 9,8 min (manjinski), t_{R2} = 13,8 min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,70 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79 – 7,62 (m, 3H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,20 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,85 (s, 2H), 3,31 – 3,16 (m, 2H), 1,05 (m, J = 6,8 Hz, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 150,9, 148,7, 135,5, 134,5, 132,8, 131,4, 129,3, 127,7, 126,1, 125,2, 123,9, 122,5, 70,0, 26,7, 23,3, 23,2.

3.4.29. Priprava (*R*)-3-(3-alil-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-fenilizoindolinona (29)

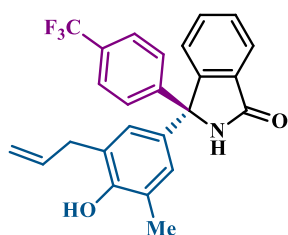
3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-alil-6-metilfenol (80 μ L, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 5 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 37 mg (93 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **93:7 e.r.** $t_{R1} = 17,1$ (većinski), $t_{R2} = 20,2$ min (manjinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,89 – 5,79 (m, 1H), 4,96 – 4,89 (m, 2H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 152,5, 150,8, 144,2, 137,4, 134,1, 132,3, 131,5, 128,7, 127,8, 127,3, 126,6, 126,5, 125,2, 124,7, 123,6, 115,8, 70,3, 34,7, 17,4.

3.4.30. Priprava (*R*)-3-(3-alil-4-hidroksi-5-metilfenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (30)

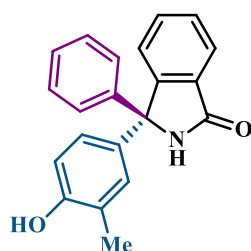


3-hidroksi-3-(4-trifluorometilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-alil-6-metilfenol (60 μ L, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 10 mg (37 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **98:2 e.r.** $t_{R1} = 7,7$ (manjinski), $t_{R2} = 12,6$ min (većinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,71 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,53 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,90 – 5,83 (m, 1H), 5,00 – 4,91 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 152,8, 150,0, 137,3, 133,3, 131,5, 129,1, 128,2, 127,8, 126,8, 126,5, 125,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 125,2, 124,9, 115,9, 70,0, 34,6, 17,4.

3.4.31. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-3-fenilizoindolinona (31)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-metilfenol (55 mg, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 2 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 34 mg (98 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **88:12 e.r.** $t_{R1} = 7,7$ (većinski), $t_{R2} = 11,8$ min (manjinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,56 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,32 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 3H), 6,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,04 (s, 3H).

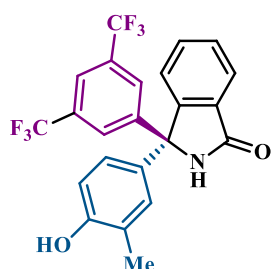
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 155,2, 150,8, 144,2, 133,6, 132,3, 131,5, 129,7, 128,7, 128,7, 127,8, 127,3, 125,9, 125,2, 124,1, 123,6, 114,4, 70,2, 16,6.

t.t. 240,3–240,9 °C

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1} = 3174, 3040, 1663, 1488, 1273, 1112, 754, 694.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 316,1342 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ izračunato: 316,1338.

3.4.32. Priprava (S)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)izoindolinona (32)



3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-metilfenol (36 mg, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 24 sata pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 28 mg (87 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **99:1 e.r.** $t_{R1} = 5,3$ min (manjinski), $t_{R2} = 9,8$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,79 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,06 (s, 3H).

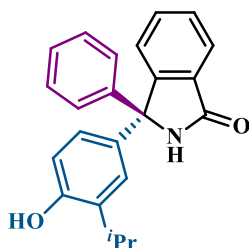
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,6, 155,7, 149,2, 147,5, 133,0, 132,3, 131,4, 131,0, 130,6, 129,4, 127,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz), 126,0, 125,1, 124,6, 124,1, 115,0, 69,7, 16,5.

t.t. 221,6–222,1 °C

$[\alpha]_D$ = +66 ° (c 1,25, THF) za 99:1 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3182, 3045, 1668, 1461, 1365, 1282, 1176, 1116, 906, 699, 671.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 452,1093 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{NO}_2$ izračunato: 42,1085.

3.4.33. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3-izopropilfenil)-3-fenilizoindolinona (33)

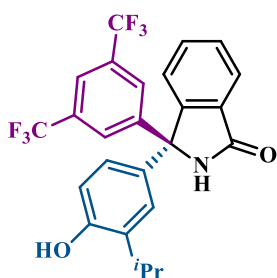
3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-izopropilfenol (75 μ L, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 2 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 31 mg (82 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **75:25 e.r.** $t_{R1} = 5,7$ (većinski), $t_{R2} = 8,1$ min (manjinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,60 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,83 – 6,77 (m, 1H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,14 – 3,07 (m, 1H), 1,04 (d, $J = \text{Hz}$, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 154,2, 150,9, 144,3, 134,3, 133,6, 132,3, 131,6, 128,7, 127,8, 127,3, 125,6, 125,4, 125,2, 123,6, 114,9, 70,4, 27,1, 22,8.

3.4.34. Priprava (*S*)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(4-hidroksi-3-izopropilfenil)izoindolinona (34)



3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-izopropilfenol (48 μ L, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 3 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga.

Iskorištenje: 30 mg (90 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack OD-H (4,6 mm x 250 mm), 8% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 220 nm. **98,5:1,5 e.r.** $t_{R1} = 6,3$ min (manjinski), $t_{R2} = 9,9$ min (većinski).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,80 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,81 – 7,64 (m, 3H), 7,62 – 7,51 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,83 – 6,77 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,24 – 3,07 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

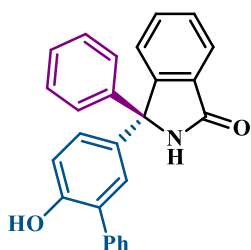
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,7, 154,7, 149,4, 147,7, 134,9, 133,0, 132,2, 131,4, 130,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ Hz), 129,5, 127,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz), 125,5, 125,1, 124,5, 124,1, 122,7, 122,2, 115,3, 69,9, 26,9, 22,7.

t.t. 233,9–235,0 °C

$[\alpha]_{\text{D}}$ = +72 ° (c 1,5, THF) za 98,5:1,5 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3237, 3047, 1673, 1466, 1365, 1282, 1167, 1126, 901, 704, 681.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 480,1404 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_2$ izračunato: 480,1398.

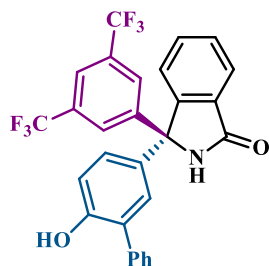
3.4.35. Priprava (*R*)-3-(6-hidroksi-(1,1'-bifenil)-3-il)-3-fenilizoindolinona (35)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-fenilfenol (94 mg, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 25 mg (60 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **76:24 e.r.** $t_{R1} = 9,5$ (većinski), $t_{R2} = 16,7$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,70 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,75 – 7,58 (m, $J = 22,8$, 7,5 Hz, 3H), 7,56 – 7,43 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 3,8$ Hz, 4H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 154,2, 150,6, 144,1, 138,8, 134,4, 132,4, 131,6, 129,7, 129,5, 128,8, 128,4, 127,9, 127,8, 127,6, 127,3, 127,1, 125,3, 123,7, 116,2, 70,3.

3.4.36. Priprava (S)-3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-(6-hidroksi-(1,1'-bifenil)-3-il)izoindolinona (36)

3-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-fenilfenol (60 mg, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 21 mg (58 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack OD-H (4,6 mm x 250 mm), 7% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 220 nm. **94:6 e.r.** t_{R1} = 12,9 min (manjinski), t_{R2} = 17,5 min (većinski).

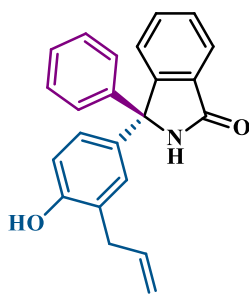
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,85 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, J_1 = 8,5, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 154,6, 149,1, 147,5, 138,5, 133,0, 133,0, 131,4, 130,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,2 Hz), 129,6, 129,4, 128,5, 128,2, 127,8 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,2 Hz), 127,7, 127,3, 125,2, 124,5, 124,1, 122,7, 116,7, 69,7.

t.t. 296,8–297,7 °C

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3169, 3054, 1673, 1466, 1365, 1278, 1176, 1116, 892, 749, 694.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 514,1229 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{NO}_2$ izračunato: 514,1242.

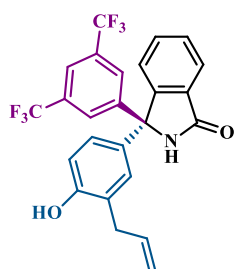
3.4.37. Priprava (*R*)-3-(3-alil-4-hidroksifenil)-3-fenilizoindolinona (37)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-alilfenol (75 μ L, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 2 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 28 mg (73 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **80:20 e.r.** $t_{R1} = 6,6$ (većinski), $t_{R2} = 10,2$ min (manjinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,58 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 3H), 6,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,89 – 5,80 (m, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 2H), 3,24 – 3,15 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 154,8, 150,8, 144,2, 137,3, 133,8, 132,3, 131,5, 128,9, 128,7, 127,8, 127,3, 126,4, 126,1, 125,2, 123,7, 115,8, 115,0, 70,3, 34,3.

3.4.38. Priprava (S)-3-(3-alil-4-hidroksifenil)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)izoindolinona (38)

3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-alilfenol (50 μ L, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 29 mg (84 %).

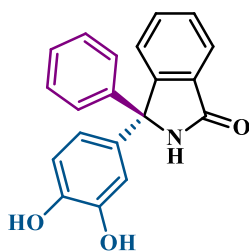
Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 5% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 220 nm. **95:5 e.r.** t_{R1} = 8,1 min (manjinski), t_{R2} = 13,2 min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,76 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,79 – 7,64 (m, 3H), 7,56 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,81 (s, J = 2,1 Hz, 1H), 6,78 (s, J = 2,3 Hz, 1H), 6,05 – 5,68 (m, 1H), 5,04 – 4,78 (m, 2H), 3,28 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 153,1, 149,3, 147,5, 137,3, 133,0, 132,7, 131,3, 130,9, 130,7, 129,5, 127,9 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,2 Hz), 127,5, 127,1, 126,7, 125,2, 125,1, 124,5, 124,1, 122,7, 122,3, 115,7, 69,7, 34,4, 17,3.

t.t. 249,4–250,9 °C

$[\alpha]_D$ = +36 ° (c 1,3, THF) za 95:5 e.r.

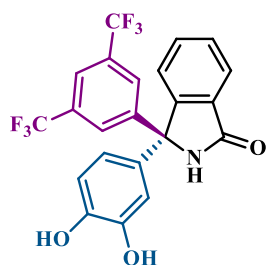
3.4.39. Priprava (*R*)-3-(3,4-dihidroksifenil)-3-fenilizoindolinona (39)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-hidroksifenol (61 mg, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 24 sata pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 32 mg (89 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 40% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **55:45 e.r.** $t_{R1} = 6,7$ (većinski), $t_{R2} = 11,7$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,57 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,69 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,65 – 7,45 (m, 3H), 7,38 – 7,22 (m, 5H), 6,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 150,8, 145,3, 145,19, 144,0, 134,5, 132,3, 131,6, 128,7, 127,8, 127,4, 125,2, 123,6, 118,5, 115,6, 115,3, 70,3.

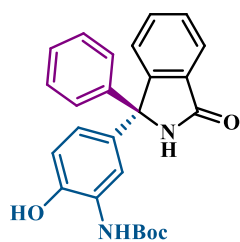
3.4.40. Priprava (*R*)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(3,4-dihidroksifenil)izoindolinona (40)

3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-hidroksifenol (39 mg, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 24 sata pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 23 mg (72 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **86:14 e.r.** $t_{R1} = 5,2$ min (većinski), $t_{R2} = 8,1$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,79 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 23,9$ Hz, 2H), 7,80 – 7,63 (m, 3H), 7,63 – 7,50 (m, 1H), 6,81 – 6,63 (m, 2H), 6,66 – 6,51 (m, 2H), 6,40 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,6, 149,2, 147,4, 145,7, 145,7, 145,7, 133,2, 133,0, 131,4, 130,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ Hz), 129,4, 127,8, 125,1, 124,5, 124,1, 122,7, 122,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz), 119,7, 118,5, 116,13, 116,04, 114,87, 69,77.

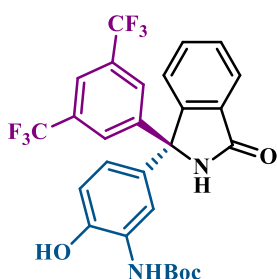
3.4.41. Priprava (*R*)-*tert*-butil-(2-hidroksi-5-(3-okso-1-fenilizoindolin-1-il)fenil)karbamata (41)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je *tert*-butyl (2-hidroksifenil)karbamat (115 mg, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 24 sata pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku narančastog taloga. Iskorištenje: 29 mg (62 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 40% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **64:36 e.r.** t_{R1} = 12,1 (većinski), t_{R2} = 16,6 min (manjinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,82 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 153,2, 150,7, 147,1, 144,0, 134,3, 132,3, 131,6, 128,7, 127,9, 127,4, 126,4, 125,1, 123,7, 123,0, 115,3, 79,8, 70,4, 28.5.

3.4.42. Priprava (R)-tert-butil-(5-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-oksoizindolin-1-il)-2-hidroksifenil)karbamata (42)

3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroksiizindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je *tert*-butyl (2-hidroksifenil)karbamata (73 mg, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 14 mg (38 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 6% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 220 nm. **90:10 e.r.** $t_{R1} = 7,4$ min (većinski), $t_{R2} = 11,8$ min (manjinski).

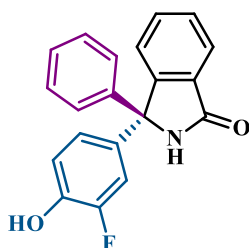
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,00 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 7,64 – 7,51 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 1,37 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,6, 153,2, 149,2, 147,5, 147,2, 133,0, 132,8, 131,4, 130,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ Hz), 130,5, 129,5, 127,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz), 126,8, 126,3, 125,0, 124,5, 124,3, 122,9, 122,7, 122,3, 115,6, 79,9, 69,8, 28,4.

t.t. 216,6–217,9 °C

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3242, 3114, 2980, 1723, 1681, 1438, 1374, 1273, 1181, 1131, 892, 740, 704.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 575,1380 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ izračunato: 575,1381.

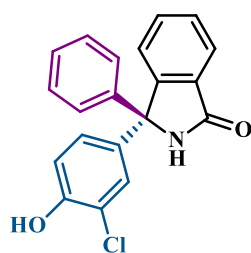
3.4.43. Priprava (*R*)-3-(3-fluor-4-hidroksifenil)-3-fenilizoindolinona (43)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-fluorfenol (50 μ L, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku narančastog taloga. Iskorištenje: 10 mg (29 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **64:36 e.r.** $t_{R1} = 10,1$ (većinski), $t_{R2} = 18,9$ min (manjinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,95 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 3H), 6,96 – 6,83 (m, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 151,7, 150,2, 150,1, 144,8, 144,7, 143,6, 134,9, 134,8, 132,5, 131,5, 128,9, 128,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 246,1$ Hz), 128,0, 125,2, 123,8, 123,7, 123,6, 117,9, 117,9, 115,5, 115,4, 69,9.

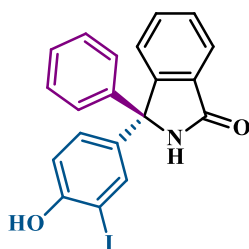
3.4.44. Priprava (*R*)-3-(3-klor-4-hidroksifenil)-3-fenilizoindolinona (44)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-klorfenol (56 μ L, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku narančastog taloga. Iskorištenje: 9 mg (24 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **51:49 e.r.** $t_{R1} = 8,2$ (većinski), $t_{R2} = 12,5$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 10,24 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 7,64 – 7,52 (m, 2H), 7,43 – 7,29 (m, 6H), 7,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,09 – 6,94 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,7, 153,0, 150,2, 143,5, 135,3, 132,6, 131,5, 129,0, 128,9, 128,7, 128,1, 127,3, 127,3, 125,2, 123,8, 119,8, 116,9, 69,8.

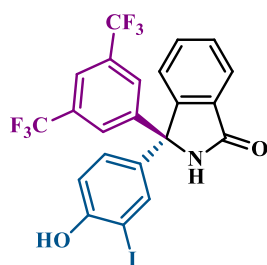
3.4.45. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksi-3-jodfenil)-3-fenilizoindolinona (45)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-jodfenol (121 mg, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku narančastog taloga. Iskorištenje: 28 mg (61 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **64:36 e.r.** $t_{R1} = 7,9$ (većinski), $t_{R2} = 11,5$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,44 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,38 – 7,4 (m, 5H), 7,06 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 156,6, 150,3, 143,6, 137,4, 136,1, 132,6, 131,5, 129,0, 128,9, 128,0, 127,3, 125,2, 123,8, 115,1, 84,9, 69,6.

3.4.46. Priprava (*R*)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(4-hidroksi-3-jodfenil)izoindolinona (46)

3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-jodfenol (77 mg, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 11 mg (27 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 220 nm. **91:9 e.r.** $t_{R1} = 6,2$ (većinski), $t_{R2} = 11,1$ min (manjinski).

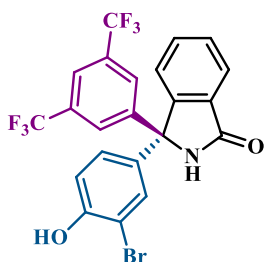
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,58 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,83 – 7,66 (m, 3H), 7,58 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,6, 157,1, 148,8, 146,9, 137,1, 134,7, 133,2, 131,2, 131,0, 130,8, 129,7, 129,1, 127,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz), 125,1, 124,4, 124,2, 122,6, 122,5, 115,4, 85,2, 69,1.

t.t. 251,8–252,5 °C

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3247, 3054, 1668, 1493, 1374, 1273, 1176, 1116, 892, 749, 689.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 563,9913 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{INO}_2$ izračunato: 563,9895.

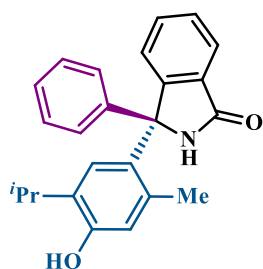
3.4.47. Priprava (*R*)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(3-brom-4-hidroksifenil)izoindolinona (47)

3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A11**) (25 mg, 0,07 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (5 mg, 0,007 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-bromfenol (41 μ L, 0,35 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 8 mg (22 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 220 nm. **84:16 e.r.** $t_{R1} = 5,6$ (većinski), $t_{R2} = 10,3$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,54 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,84 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 2H), 7,60 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,6, 154,5, 148,7, 146,8, 134,4, 133,2, 131,4, 131,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ Hz), 129,8, 128,6, 128,2, 127,8, 125,1, 124,4, 124,2, 122,6, 116,9, 115,9, 109,8, 69,2.

3.4.48. Priprava (R)-3-(4-hidroksi-5-izopropil-2-metilfenil)-3-fenilizoindolinona (48)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 2-izopropil-5-metilfenol (83 mg, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 4 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku narančastog taloga. Iskorištenje: 35 mg (89 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **52:48 e.r.** $t_{R1} = 7,7$ (većinski), $t_{R2} = 9,7$ min (manjinski).

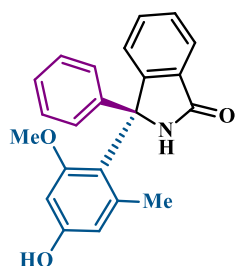
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,35 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 4,3$ Hz, 4H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,11 – 2,92 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 0,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 169,6, 154,3, 151,4, 145,1, 135,5, 132,1, 131,2, 131,0, 130,8, 129,0, 128,6, 127,5, 126,5, 125,8, 125,7, 123,7, 119,5, 71,1, 26,7, 22,8, 22,7, 21,3.

t.t. 287,6–288,5 °C

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1} = 3054, 2967, 1677, 1415, 1273, 1039, 754, 694.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 358,1808 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ izračunato: 358,1807.

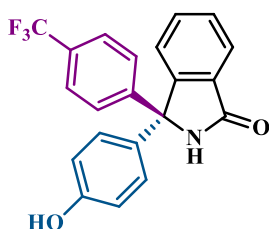
3.4.49. Priprava (S)-3-(4-hidroksi-2-metoksi-6-metilfenil)-3-fenilizoindolinona (49)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (25 mg, 0,11 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (7,7 mg, 0,011 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je 3-metoksi-5-metilfenol (76 mg, 0,55 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 4 dana pri 40 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku narančastog taloga. Iskorištenje: 37 mg (97 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **52:48 e.r.** $t_{R1} = 5,9$ (većinski), $t_{R2} = 7,0$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,38 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,26 (d, $J = 10,4$ Hz, 3H), 2,17 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 169,4, 158,8, 156,6, 152,7, 147,4, 139,0, 130,4, 130,2, 128,4, 127,8, 127,3, 126,4, 124,2, 122,3, 113,6, 110,6, 105,2, 68,1, 55,7, 21,5.

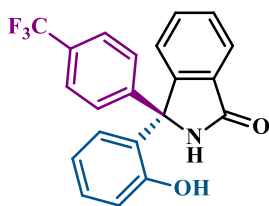
3.4.50. Priprava (*R*)-3-(4-hidroksifenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (50)

3-hidroksi-3-(4-trifluorometilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je fenol (40 mg, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 14 mg (44 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **83:17 e.r.** $t_{R1} = 8,1$ (manjinski), $t_{R2} = 17,8$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,72 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,82 – 7,65 (m, 3H), 7,63 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 7,60 – 7,42 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,7, 157,4, 150,0, 148,9, 133,1, 132,6, 131,5, 129,1, 128,7, 128,6, 128,4, 128,2, 125,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 125,5, 125,2, 123,8, 123,7, 115,6, 70,0.

3.4.51. Priprava (S)-3-(2-hidroksifenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (51)

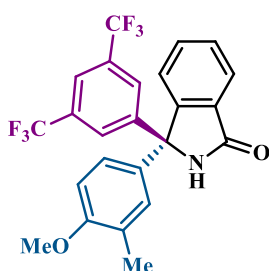
3-hidroksi-3-(4-trifluorometilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (25 mg, 0,09 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 2** (6 mg, 0,009 mmol) su suspendirani u toluenu (500 μ L). Dodan je fenol (40 mg, 0,45 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 50 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 9 mg (29 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **60:40 e.r.** $t_{R1} = 4,9$ (manjinski), $t_{R2} = 5,7$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,84 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 3H), 7,54 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,89 – 6,73 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 168,8, 155,6, 149,4, 132,5, 131,5, 130,1, 129,2, 1278,0, 127,4, 126,4, 125,9, 125,7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 123,9, 119,0, 116,9, 69,2.

3.4.52. Priprava (S)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(4-metoksi-3-metil)izindolinona (52)



Spoj **32** (20 mg, 0,04 mmol) je otopljen u acetonu (2 mL), te su dodani kalijev karbonat (28 mg, 0,2 mmol) i jodmetan (1,6 μ L, 0,05 mmol). Reakcijska smjesa je miješana preko noći na temperaturi refluksa. Otapalo je upareno, te dobiven produkt pročišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens diklormetan-aceton 5:1. Izoliran je spoj **52** u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 10 mg (63 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack AD-H (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 254 nm. **98:2 e.r.** $t_{R1} = 4,0$ min (manjinski), $t_{R2} = 7,0$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 8,76 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 7,82 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,79 – 7,66 (m, 2H), 7,60 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J_1 = 8,2$, $J_2 = 1,5$ Hz, 2H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 168,3, 157,7, 149,1, 147,6, 133,6, 132,4, 131,6, 131,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$ Hz), 131,3, 129,2, 129,0, 127,6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz), 127,6, 126,7, 126,1, 125,8, 124,7, 124,3, 123,9, 122,5, 109,9, 69,7, 54,9, 15,5.

t.t. 201,0–201,4 $^\circ\text{C}$

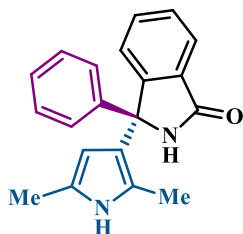
$[\alpha]_D$ = +16 $^\circ$ (c 0,4 THF) za 98:2 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 2921, 1695, 1466, 1365, 1273, 1167, 1131, 892, 731, 676.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 466,1226 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{NO}_2$ izračunato: 466,1242.

3.5. Stereoselektivna aza-Friedel Craftsova reakcija pirola s derivatima izoindolinona

3.5.1. Priprava (*S*)-3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilizoindolinona (**53**)



3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (23 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 29 mg (96 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **92:8 e.r.** $t_{R1} = 9,1$ min (većinski), $t_{R2} = 14,3$ min (manjinski).

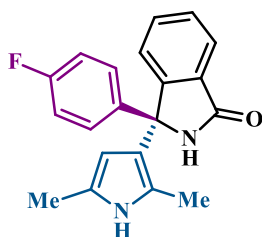
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,31 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 3H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 5,20 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 152,4, 144,7, 132,0, 131,3, 128,5, 128,3, 128,2, 127,4, 126,9, 126,7, 126,3, 124,8, 123,3, 123,3, 123,2, 119,8, 106,7, 66,9, 12,9, 12,6.

t.t. 270,1–271,3 °C

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3249, 3182, 3041, 1662, 719.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 303,2093 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 303,1492.

3.5.2. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(4-fluorfenil)izoindolinona (54)

3-(4-fluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A2**) (24 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,6-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (95 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **92:8 e.r.** $t_{R1} = 7,8$ min (većinski), $t_{R2} = 11,5$ min (manjinski).

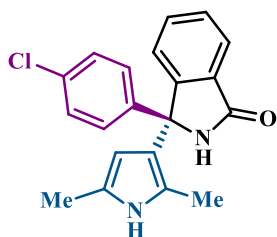
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,29 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 4H), 7,13 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,3, 161,1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 242,2$ Hz), 159,5, 151,8, 140,4, 131,7, 130,7, 128,3, 128,2, 127,8, 124,2, 122,9, 122,8, 122,7, 119,2, 114,9, 114,6, 106,2, 66,0, 12,4, 12,1.

t.t. 205,3–206,0 °C

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3355, 3174, 3047, 1681, 1218, 735.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 321,2022 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}$ izračunato: 321,1398.

3.5.3. Priprava (S)-3-(4-klorfenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (55)

3-hidroksi-3-(4-klorfenil)izoindolin-1-on (**A3**) (26 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens

EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 31 mg (91 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **91:9 e.r.** $t_{R1} = 7,6$ min (većinski), $t_{R2} = 12,0$ min (manjinski).

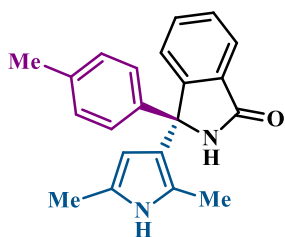
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,31 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 4H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,4, 151,5, 143,4, 131,7, 131,6, 130,7, 128,1, 128,0, 127,9, 124,2, 123,1, 122,9, 122,8, 118,9, 106,1, 66,1, 12,4, 12,2.

t.t. 230,9–231,7 °C

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1} = 3340, 3179, 3037, 1667, 754.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 337,1747 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}$ izračunato: 337,1102.

3.5.4. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(p-tolil)izoindolinona (56)

3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-on (**A5**) (24 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens

EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (95 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **93:7 e.r.** $t_{R1} = 9,3$ min (većinski), $t_{R2} = 15,0$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,25 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).

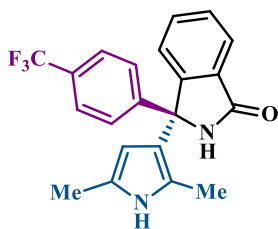
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,4, 152,1, 141,2, 135,9, 131,4, 130,8, 128,6, 127,6, 126,1, 124,2, 122,8, 122,6, 119,3, 106,3, 66,3, 20,5, 12,5, 12,2.

t.t. 241,6–242,3 °C

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1} = 3245, 3179, 3048, 1667, 739.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 317,2273 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 317,1648.

3.5.5. Priprava (*S*)-3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (57)



3-hidroksi-3-(4-trifluorometilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (29 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 10 sati pri 80 °C. Produkt

je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 32 mg (86 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **94:6 e.r.** $t_{R1} = 7,0$ min (većinski), $t_{R2} = 12,8$ min (manjinski).

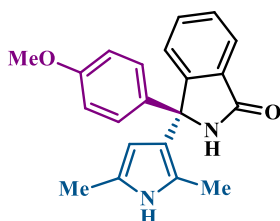
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,35 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 5H), 7,62 – 7,42 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,4, 151,1, 149,1, 131,8, 130,8, 128,1, 126,9, 125,1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 124,2, 123,2, 123,0, 122,9, 118,6, 106,1, 66,3, 12,4, 12,1.

t.t. 230,4–230,8 °C

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3355, 3169, 3053, 1677, 1328, 1118, 739.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 371,2760 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 371,1366.

3.5.6. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(4-metoksifenil)izoindolinona (58)

3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-on (**A6**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens

EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (91 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **88:12 e.r.** $t_{R1} = 14,2$ min (većinski), $t_{R2} = 21,1$ min (manjinski).

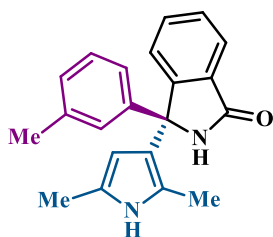
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,29 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 12,9$ Hz, $J_2 = 6,9$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,3, 158,1, 152,3, 136,1, 131,5, 130,8, 127,5, 127,37, 124,1, 122,8, 122,6, 119,5, 113,3, 106,3, 66,1, 54,9, 12,5, 12,2.

t.t. 228,5–229,5 °C

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1} = 3255, 3178, 3032, 1661, 1249, 755.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 333,2241 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ izračunato: 333,1598.

3.5.7. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(*m*-tolil)izoindolinona (59)

3-hidroksi-3-(3-metilfenil)izoindolin-1-on (**A7**) (24 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens

EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (95 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **67:33 e.r.** $t_{R1} = 9,2$ min (većinski), $t_{R2} = 14,7$ min (manjinski).

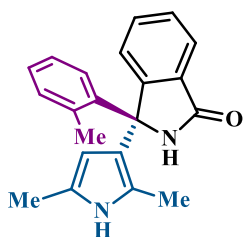
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,30 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 14,2$, $J_2 = 7,1$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,9, 152,6, 141,8, 136,4, 131,9, 131,3, 129,1, 128,1, 126,6, 124,7, 123,3, 123,3, 123,1, 119,8, 106,8, 80,7, 66,8, 20,9, 12,9, 12,7.

t.t. 247,7–248,9 °C

FT-IR: ν_{max} / $\text{cm}^{-1} = 3255, 3178, 3037, 1667, 749$.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 317,2275 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 317,1648.

3.5.8. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(*o*-tolil)izoindolinona (60)

3-hidroksi-3-(2-metilfenil)izoindolin-1-on (**A8**) (24 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 27 mg (80 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **57:43 e.r.** $t_{R1} = 8,8$ min (većinski), $t_{R2} = 10,2$ min (manjinski).

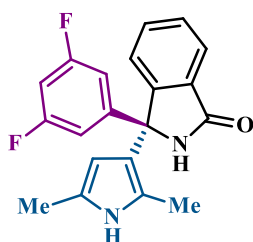
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,23 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24 – 7,07 (m, 4H), 5,31 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 169,2, 152,4, 141,2, 137,6, 132,9, 132,0, 131,4, 128,1, 127,9, 127,4, 125,9, 125,2, 124,1, 123,2, 121,7, 120,4, 105,3, 67,8, 21,5, 13,0, 12,7.

t.t. 207,7–208,7 °C

FT-IR: ν_{max} / $\text{cm}^{-1} = 3275, 2916, 2856, 1687, 704$ cm.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 317,2274 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 317,1648.

3.5.9. Priprava (S)-3-(3,5-difluorfenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (61)

-(3,5-difluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A10**) (26 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 1 sat pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 27 mg (80 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **98,5:1,5 e.r.** $t_{R1} = 5,6$ min (većinski), $t_{R2} = 6,5$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,36 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,77 – 7,39 (m, 4H), 7,23 – 6,97 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

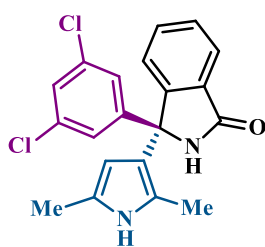
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,3, 162,1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247,6$ Hz), 162,1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246,1$ Hz), 150,6, 149,2, 131,9, 130,7, 128,2, 124,3, 123,3, 123,0, 122,9, 118,3, 109,6, 109,4, 106,0, 102,6, 66,1, 12,4, 12,0.

t.t. 243,7–244,4 °C

$[\alpha]_D$ = +104 ° (c 0,87, EtOAc) za 98,5:1,5 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3320, 3174, 3017, 1661, 1117, 755.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 339,1959 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 339,1303.

3.5.10. Priprava (S)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (62)

3-(3,5-diklorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A12**) (29 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 1 sat pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 35 mg (94 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **98:2 e.r.** $t_{R1} = 6,8$ min (većinski), $t_{R2} = 8,5$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,39 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,73 – 7,44 (m, 5H), 7,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,64 (s, 3H).

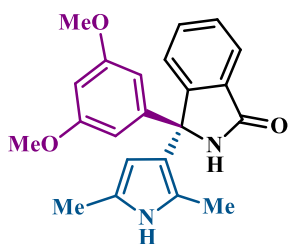
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,3, 150,4, 148,7, 133,9, 132,1, 130,6, 128,3, 126,8, 125,0, 124,3, 123,4, 122,9, 118,1, 106,0, 65,9, 12,4, 12,1.

t.t. 248,8–249,5 °C

$[\alpha]_D$ = +90 ° (c 0,73, EtOAc) za 98:2 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3345, 3174, 3047, 1672, 709.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 371,1401 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 371,0712.

3.5.11. Priprava (S)-3-(3,5-dimetoksifenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (63)

3-(3,5-dimetoksifenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A13**) (28 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 1 sat pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 2:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (83 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 30% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **96:4 e.r.** $t_{R1} = 7,8$ min (većinski), $t_{R2} = 9,6$ min (manjinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,30 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,45 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,19 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 3,73 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,70 (s, 3H).

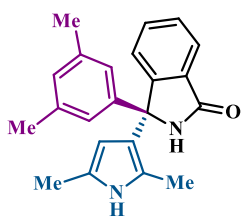
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,4, 160,1, 151,6, 146,6, 131,5, 130,8, 127,7, 124,3, 122,9, 122,8, 122,7, 118,9, 106,2, 104,9, 98,1, 66,5, 55,1, 12,5, 12,1.

t.t. 249,9–250,5 °C

$[\alpha]_D$ = +90 ° (c 0,73, EtOAc) za 96:4 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3345, 3174, 3047, 1672, 709.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 363,2390 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ izračunato: 363,1703.

3.5.12. Priprava (S)-3-(3,5-dimetilifenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (64)

3-(3,5-dimetilifenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A14**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 45 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 32 mg (96 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **95:5 e.r.** $t_{R1} = 7,8$ min (većinski), $t_{R2} = 11,0$ min (manjinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,28 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,17 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

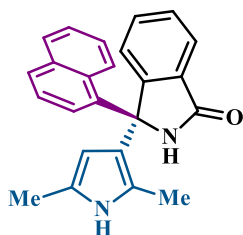
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,4, 152,0, 144,1, 136,9, 131,4, 130,8, 128,3, 127,6, 124,3, 123,9, 122,9, 122,7, 122,6, 119,3, 106,2, 66,4, 21,1, 12,5, 12,2.

t.t. 238,1–238,7 °C

$[\alpha]_D$ = +115 ° (c 0,67, EtOAc) za 95:5 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3285, 3189, 2927, 1667, 704.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 331,2450 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 331,1805.

3.5.13. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(naftalen-1-il)izoindolinona (65)

3-hidroksi-3-(naft-1-il)izoindolin-1-on (**A17**) (28 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 34 mg (96 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **88:12 e.r.** t_{R1} = 10,8 min (većinski), t_{R2} = 17,2 min (manjinski).

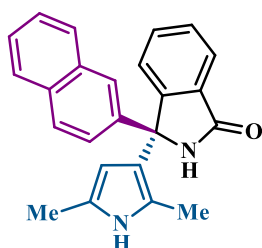
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,15 (s, 1H), 9,33 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,5, 134,4, 131,5, 131,1, 130,7, 128,7, 128,5, 127,9, 126,8, 125,3, 125,1, 124,8, 124,6, 123,7, 123,1, 104,6, 67,1, 12,6, 11,8.

t.t. 246,6–247,7 °C

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3279, 2927, 1692, 755.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 353,2319 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 353,1648.

3.5.14. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(naftalen-2-il)izoindolinona (66)

3-hidroksi-3-(naft-2-ili)zoindolin-1-on (**A18**) (28 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 34 mg (96 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **84:16 e.r.** $t_{R1} = 10,8$ min (većinski), $t_{R2} = 17,3$ min (manjinski).

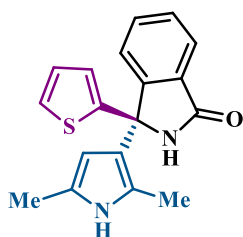
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,20 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,56 – 7,45 (m, 3H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,5, 134,4, 131,5, 131,1, 130,7, 128,7, 128,5, 127,9, 126,8, 125,3, 125,1, 124,8, 124,6, 123,7, 123,1, 104,6, 67,1, 12,6, 11,8.

t.t. 253,8–254,9 °C

FT-IR: ν_{max} / $\text{cm}^{-1} = 3199, 3058, 1702, 785$.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 353,2320 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 353,1648.

3.5.15. Priprava (S)-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-3-il)-3-(tiofen-2-il)izoidolinona (67)

3-hidroksi-3-tienilizoindolin-1-on (**A19**) (23 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 25 mg (82 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **90:10 e.r.** $t_{R1} = 9,7$ min (većinski), $t_{R2} = 14,1$ min (manjinski).

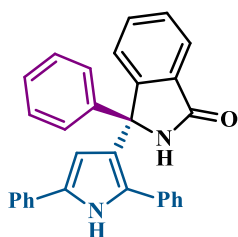
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,36 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,03 – 6,96 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,1, 151,9, 149,2, 131,7, 130,4, 128,0, 126,8, 124,8, 123,9, 123,2, 122,9, 122,7, 118,8, 105,9, 64,1, 12,4, 12,1.

t.t. 257,0–257,5 °C

FT-IR: $\nu_{max}/\text{cm}^{-1} = 3255, 3174, 3037, 1657, 704$.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 309,1669 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$ izračunato: 309,1056.

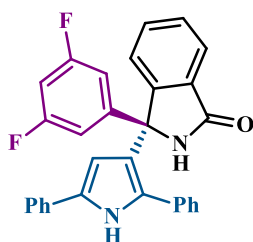
3.5.16. Priprava (S)-3-(2,5-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-izoindolinona (68)

3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A1**) (23 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-difenilpirol (24 mg, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 17 sati pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 1:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 39 mg (92 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 25% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **55:45 e.r.** $t_{R1} = 8,2$ (većinski), $t_{R2} = \text{min}$ (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 11,39 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,62 (t, $J = 8,3$ Hz, 3H), 7,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,43 – 7,30 (m, 5H), 7,31 – 7,16 (m, 4H), 7,16 – 7,06 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,13 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,9, 151,9, 144,6, 133,6, 132,6, 131,9, 131,7, 131,4, 130,4, 129,9, 129,1, 128,4, 128,2, 127,6, 127,4, 127,0, 126,8, 126,2, 124,9, 124,1, 123,4, 123,1, 108,4, 66,9.

3.5.17. Priprava (S)-3-(3,5-difluorfenil)-3-(2,5-difenil-1H-pirol-3-il)izoinolinona (69)

3-(3,5-difluorfenil)-3-hidroksiizoinolin-1-on (**A10**) (26 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-difenilpirol (24 mg, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 8 sati pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 1:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 34 mg (73 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 25% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **71:29 e.r.** $t_{R1} = 5,1$ min (većinski), $t_{R2} = 9,7$ min (manjinski).

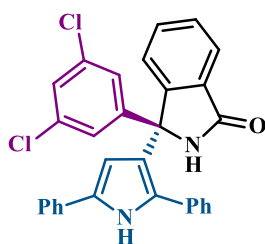
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 11,40 (s, 3H), 9,47 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 9H), 7,51 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 7,46 – 7,37 (m, 6H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 6H), 7,16 – 7,04 (m, 24H), 6,98 – 6,89 (m, 3H), 6,00 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 169,0, 162,4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246,1$ Hz), 162,3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247,6$ Hz), 151,2, 148,7, 134,8, 133,3, 132,5, 132,2, 131,1, 130,1, 129,9, 129,1, 128,8, 127,6, 127,2, 126,4, 124,9, 124,2, 123,4, 123,3, 122,3, 110,4, 110,2, 107,8, 102,8, 66,5.

t.t. 185,7–186,8 °C

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3174, 3058, 3022, 1682, 1298, 740.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 463,2433 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 463,1616.

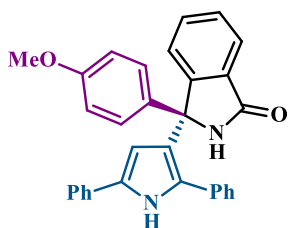
3.5.18. Priprava (S)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(2,5-difenil-1*H*-pirol-3-il)izoinolinona (70)

3-(3,5-diklorfenil)-3-hidroksiizoinolin-1-on (**A12**) (29 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-difenilpirol (24 mg, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 8 sati pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 1:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 39 mg (80 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **65:35 e.r.** $t_{R1} = 5,7$ min (većinski), $t_{R2} = 12,3$ min (manjinski).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 11,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 3H), 7,23 – 7,12 (m, 6H), 6,04 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 167,9, 150,1, 146,9, 132,9, 132,2, 131,6, 131,3, 131,2, 130,0, 129,8, 128,9, 128,0, 127,8, 126,5, 126,2, 125,9, 125,3, 124,6, 123,7, 123,1, 122,3, 121,1, 106,5, 65,3.

3.5.19. Priprava (S)-3-(2,5-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(4-metoksifenil)izoindolinona (71)

3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-on (**A6**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,5-difenilpirol (24 mg, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 2 dana pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 40 mg (88 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 35% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **54:46 e.r.** $t_{R1} = 7,6$ min (većinski), $t_{R2} = 16,3$ min (manjinski).

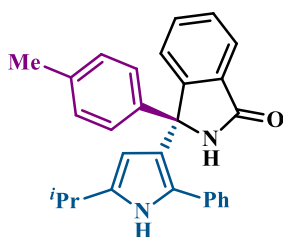
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 11,31 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,67 – 7,46 (m, 3H), 7,39 – 7,20 (m, 7H), 7,19 – 7,00 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,67 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,8, 158,6, 152,3, 136,6, 133,6, 132,7, 131,1, 131,6, 131,4, 130,3, 129,9, 129,1, 128,0, 128,0, 127,6, 127,0, 126,2, 124,8, 124,1, 123,6, 123,1, 113,7, 108,4, 66,5, 55,5.

t.t. 265,1–265,5 °C

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1} = 3300, 3204, 3048, 1667, 1249, 755.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 457,2734 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 457,1911.

3.5.20. Priprava (S)-3-(5-izopropil-2-fenil-1H-pirol-3-il)-3-(p-tolil)izoindolinona (72)

3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-on (**A5**) (24 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-izopropil-5-fenilpirol (21 mg, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 4 sata pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 1:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 39 mg (95 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **55:45 e.r.** $t_{R1} = 5,9$ min (manjinski), $t_{R2} = 8,3$ min (većinski).

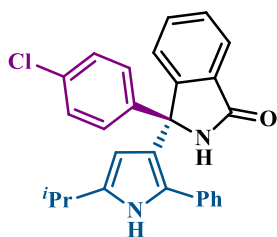
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,69 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,32 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 5H), 6,93 – 6,92 (m, 1H), 6,92 – 6,90 (m, 1H), 5,43 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,20 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,4, 152,1, 141,6, 137,3, 135,8, 133,9, 131,3, 130,9, 128,9, 128,3, 127,9, 127,5, 127,1, 126,2, 125,9, 124,4, 122,5, 120,3, 105,1, 66,5, 26,5, 22,7, 20,5.

t.t. 225,6-226,4 °C

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1} = 3279, 2957, 2921, 1692, 1318, 759.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 407,2873 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 407,2118.

3.5.21. Priprava (S)-3-(4-klorfenil)-3-(5-izopropil-2-fenil-1H-pirol-3-il)izoindolinona (73)

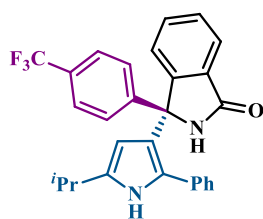
3-hidroksi-3-(4-klorfenil)izoindolin-1-on (**A3**) (26 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-izopropil-5-fenilpirol (21 mg, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 4 sata pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 1:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 40 mg (94 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **51:49 e.r.** $t_{R1} = 6,1$ min (većinski), $t_{R2} = 10,2$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,75 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 5H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 6,97 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 5,35 (s, 1H), 2,96 – 2,75 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,9, 152,2, 143,7, 138,1, 134,1, 132,0, 131,8, 131,2, 129,5, 128,8, 128,6, 128,2, 128,1, 127,5, 126,4, 124,7, 123,1, 120,2, 105,1, 66,7, 26,9, 23,1, 23,0.

3.5.22. Priprava (*S*)-3-(5-izopropil-2-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolinona (74)



3-hidroksi-3-(4-trifluormetilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (29 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-izopropil-5-fenilpirol (21 mg, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 12 sati pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 1:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 44 mg (95 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **51:49 e.r.** $t_{R1} = 5,8$ min (manjinski), $t_{R2} = 10,4$ min (većinski).

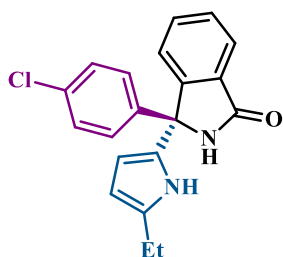
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,79 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 3H), 7,54 – 7,33 (m, 5H), 7,10 – 6,93 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 2,97 – 2,75 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 169,0, 151,9, 148,9, 138,2, 133,9, 132,2, 131,2, 129,6, 129,0, 128,4, 127,5, 127,0, 126,4, 125,0 ($^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 124,8, 123,2, 120,0, 104,9, 67,0, 26,9, 23,1, 22,9.

t.t. 181,9–182,6 °C

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3385, 3285, 3058, 1672, 1324, 1117, 749.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 461,2263 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 461,1835.

3.5.23. Priprava (S)-3-(4-klorfenil)-3-(5-etil-1H-pirol-2-il)izoindolinona (75)

3-hidroksi-3-(4-klorfenil)izoindolin-1-on (**A3**) (26 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-etilpirol (11 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 2 sata pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 31 mg (92 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 5% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **96:4 e.r.** $t_{R1} = 5,7$ min (manjinski), $t_{R2} = 6,9$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 9,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 4H), 5,66 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 2,41 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

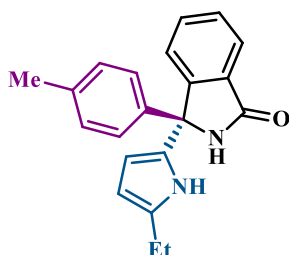
^{13}C NMR (151 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 168,6, 150,1, 142,0, 135,7, 133,1, 132,0, 131,0, 129,9, 128,5, 128,5, 128,3, 124,2, 123,4, 107,9, 103,5, 66,1, 20,5, 13,3.

t.t. 228,1–228,9 °C

$[\alpha]_D$ = -90 ° (c 0,67, EtOAc) za 96:4 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3275, 3164, 2967, 2931, 1651, 744.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 337,1754 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}$ izračunato: 337,1102.

3.5.24. Priprava (S)-3-(5-etil-1H-pirol-2-il)-3-(p-tolil)izoindolinona (76)

3-hidroksi-3-(4-metilfenil)izoindolin-1-on (**A5**) (24 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-etilpirol (11 μ L), 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 2 sata pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 29 mg (93 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 5% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **95,5:4,5 e.r.** $t_{R1} = 8,4$ min (manjinski), $t_{R2} = 9,1$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 9,47 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 2,41 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

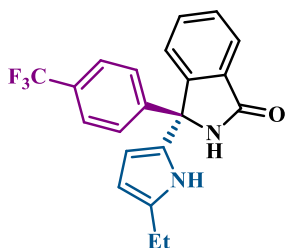
^{13}C NMR (151 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 168,5, 150,6, 140,0, 137,2, 135,3, 131,7, 131,1, 130,5, 128,8, 128,1, 126,6, 124,2, 123,2, 107,7, 103,3, 66,3, 20,5, 20,0, 13,3.

t.t. 223,6–224,9 °C

$[\alpha]_D$ = -82 ° (c 0,76, EtOAc) za 95.5:4.5 e.r.

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1}$ = 3386, 3174, 3053, 2972, 1672, 759.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 317,2278 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 317,1648.

3.5.25. Priprava (S)-3-(5-etil-1*H*-pirol-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (77)

3-hidroksi-3-(4-trifluorometilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (29 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-etilpirol (11 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 10 sati pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 19 mg (51 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 5% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **96:4 e.r.** $t_{R1} = 7,1$ min (manjinski), $t_{R2} = 10,5$ min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 9,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,65 – 7,45 (m, 7H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 2,41 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

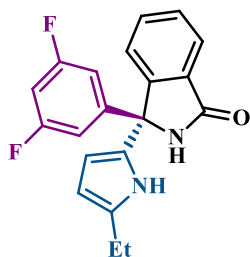
^{13}C NMR (151 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 168,6, 149,7, 147,7, 135,8, 132,1, 131,3, 129,6, 128,6, 127,5, 125,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,1$ Hz), 124,2, 123,5, 108,2, 103,6, 66,3, 20,5, 13,3.

t.t. 197,4–198,2 °C

$[\alpha]_D$ = -18 ° (c 0,86, EtOAc) za 96:4 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ = 3290, 3164, 2962, 2917, 1646, 1102, 744.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 371,2067 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 371,1366.

3.5.26. Priprava (S)-3-(3,5-difluorfenil)-3-(5-etil-1H-pirol-2-il)izoindolinona (78)

3-(3,5-difluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A10**) (26 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-etilpirol (11 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 18 mg (53 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **53:47 e.r.** $t_{R1} = 4,4$ min (manjinski), $t_{R2} = 4,8$ min (većinski).

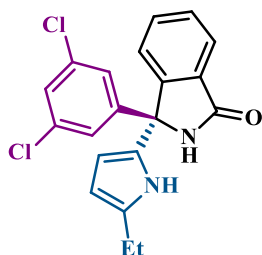
^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 9,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,46 – 7,36 (m, 1H), 6,97 – 6,75 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 2,41 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 169,3, 163,8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247,6$ Hz), 163,7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247,6$ Hz), 150,2, 148,8, 136,8, 135,1, 133,1, 131,8, 130,0, 129,7, 125,1, 124,4, 123,8, 110,9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,1$ Hz), 110,8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,1$ Hz), 109,1, 104,5, 103,8, 66,9, 21,4, 14,2.

t.t. 244,2–245,7 °C

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3310, 3249, 3168, 2916, 1651, 1122, 744$ cm.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 339,1965 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 339,1303.

3.5.27. Priprava (S)-3-(3,5-diklorfenil)-3-(5-etil-1H-pirol-2-il)izoindolinona (79)

3-(3,5-diklorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A12**) (29 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-etilpirol (11 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 1:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 39 mg (80 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 20% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **60:40 e.r.** $t_{R1} = 4,0$ min (većinski), $t_{R2} = 4,7$ min (manjinski).

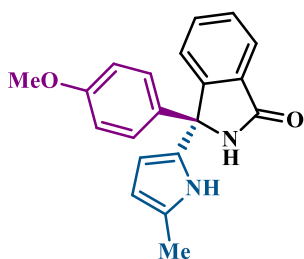
^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 9,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 5,68 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,42 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) (δ/ppm): 167,8, 148,6, 146,9, 135,6, 134,1, 131,8, 130,5, 128,5, 128,3, 127,1, 125,0, 123,7, 123,1, 122,4, 121,8, 107,8, 103,2, 65,3, 19,9, 12,8.

t.t. 299,0–300,0 °C

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3345, 3234, 2962, 2921, 1687, 724.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 371,1419 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 371,1072.

3.5.28. Priprava (S)-3-(4-metoksifenil)-3-(5-metil-1H-pirol-2-il)izoindolinona (80)

3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)izoindolin-1-on (**A6**) (25 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-metilpirol (10 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 1 sat pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz

eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (95 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 10% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **93:7 e.r.** t_{R1} = 9,2 min (manjinski), t_{R2} = 10,0 min (većinski).

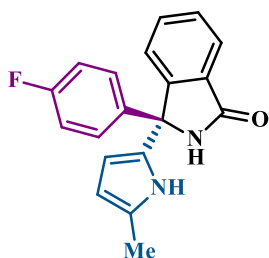
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,29 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 159,1, 150,8, 135,1, 132,3, 131,3, 130,7, 128,7, 128,6, 128,3, 124,6, 123,5, 114,0, 107,6, 105,0, 66,2, 55,6, 13,3.

t.t. 214,9–215,5 °C

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3300, 3239, 2921, 1642, 1238, 744.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 319,2072 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ izračunato: 319,1441.

3.5.29. Priprava (S)-3-(4-fluorfenil)-3-(5-metil-1H-pirol-2-il)izoindolinona (81)

3-(4-fluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A2**) (24 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-metilpirol (10 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (96 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 5% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **95:5 e.r.** t_{R1} = 10,8 min (manjinski), t_{R2} = 11,5 min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,34 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 7,16 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 2,10 (d, J = 9,4 Hz, 3H).

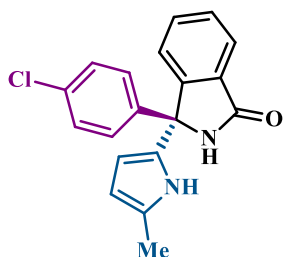
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 161,9 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 244,6 Hz), 150,4, 139,3, 132,5, 131,3, 130,3, 129,2, 129,1, 128,9, 128,8, 124,6, 123,6, 115,5, 115,4, 107,8, 105,1, 66,1, 13,2.

t.t. 263,4–265,2 °C

$[\alpha]_D$ = -72 ° (c 0,73, EtOAc) za 95:5 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3320, 3245, 2922, 1642, 1213, 744.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 307,1853 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}$ izračunato: 307,1241.

3.5.30. Priprava (S)-3-(4-klorfenil)-3-(5-metil-1H-pirol-2-il)izoindolinona (82)

3-hidroksi-3-(4-klorfenil)izoindolin-1-on (**A3**) (26 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2-metilpirol (10 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 1 sat pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 31 mg (96 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 5% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **97:3 e.r.** t_{R1} = 10,9 min (manjinski), t_{R2} = 12,6 min (većinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,34 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 2,12 (s, 3H).

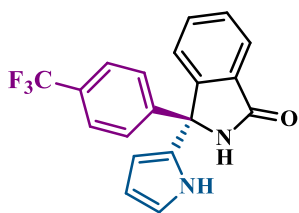
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 150,1, 142,2, 132,8, 132,5, 131,3, 130,1, 129,1, 129,0, 128,9, 128,7, 124,5, 123,7, 107,8, 105,2, 66,2, 13,3.

t.t. 272,2–272,8 °C

$[\alpha]_D$ = -104 ° (c 0,80, EtOAc) za 97:3 e.r.

FT-IR: ν_{max} / cm^{-1} = 3315, 3264, 3159, 1652, 749.

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 323,1580 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}$ izračunato: 323,0946.

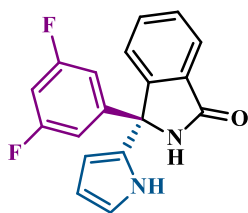
3.5.31. Priprava (S)-3-(1H-pirol-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (83)

3-hidroksi-3-(4-trifluorometilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (29 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je pirol (8 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 1 sat pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (88 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **85:15 e.r.** $t_{R1} = 7,6$ min (većinski), $t_{R2} = 13,3$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,67 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,80 – 7,59 (m, 5H), 7,54 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,89 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,3, 149,3, 147,3, 132,3, 130,9, 130,8, 128,7, 128,4, 128,2, 127,4, 125,4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,1$ Hz), 125,1, 124,1, 123,3, 123,3, 119,4, 107,4, 106,8, 65,8.

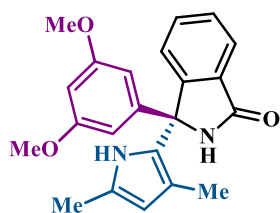
3.5.32. Priprava (S)-3-(3,5-difluorfenil)-3-(1H-pirol-2-il)izoindolinona (84)

3-(3,5-difluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A10**) (26 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je pirol (8 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 22 mg (70 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IB-N3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **85:15 e.r.** $t_{R1} = 6,0$ min (većinski), $t_{R2} = 6,8$ min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,68 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,73 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,87 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,2, 162,2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247,6$ Hz), 162,1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247,6$ Hz), 148,7, 147,2, 14,2, 147,1, 134,3, 132,6, 132,3, 130,7, 130,6, 128,9, 124,2, 123,4, 122,9, 119,5, 110,0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,1$ Hz), 109,9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,1$ Hz), 107,5, 106,9, 103,5, 103,4, 103,2, 65,5.

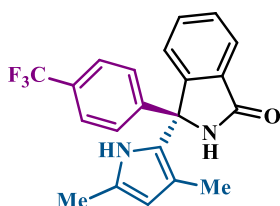
3.5.33. Priprava (S)-3-(3,5-dimetoksifenil)-3-(3,5-dimetil-1H-piroll-2-il)izoindolinona (85)

3-(3,5-diklorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A12**) (28 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,4-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 30 mg (83 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 30% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **51:49 e.r.** t_{R1} = 6,8 min (većinski), t_{R2} = 9,4 min (manjinski).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,67 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, J = 7,5 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,2, 160,3, 149,9, 145,0, 131,9, 131,1, 128,2, 125,5, 124,4, 124,0, 123,0, 115,2, 109,4, 105,3, 98,7, 66,7, 55,2, 12,6, 12,3.

3.5.34. Priprava (S)-3-(3,5-dimetil-1H-pirol-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)izoindolinona (86)

3-hidroksi-3-(4-trifluorometilfenil)izoindolin-1-on (**A4**) (29 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je 2,4-dimetilpirol (12 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 10 sati pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 3:2 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 26 mg (70 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 15% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **95:5 e.r.** $t_{R1} = 5,8$ min (manjinski), $t_{R2} = 7,2$ min (većinski).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,82 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 7,70 – 7,53 (m, 5H), 5,55 (s, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

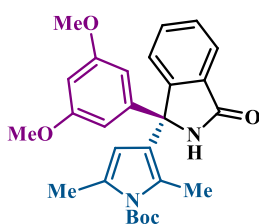
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 168,7, 149,9, 148,1, 132,8, 131,5, 129,0, 128,7, 128,5, 128,3, 127,9, 127,4, 126,4, 125,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,1$ Hz), 125,6, 124,8, 124,1, 123,8, 123,6, 115,9, 109,9, 66,9, 13,0, 12,9.

t.t. 178,6–179,7 °C

$[\alpha]_D$ = -36 ° (c 0,53, EtOAc) za 95:5 e.r.

FT-IR: $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1} = 3280, 3184, 2927, 1672, 1314, 1057, 739.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 371,2069 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ izračunato: 371,1371

3.5.35. Priprava (*S*)-*tert*-butil-3-(1-(3,5-dimetoksifenil)-3-oksoizindolin-1-il)-2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-karboksilata (87**)**

3-(3,5-dimetoksifenil)-3-hidroksiizindolin-1-on (**A13**) (28 mg, 0,10 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (3,8 mg, 0,005 mmol) su suspendirani u toluenu (2 mL). Dodan je *N*-Boc-2,5-dimetilpirol (23 μ L, 0,11 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 7 dana pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz eluens EtOAc-petroleter 2:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 8 mg (16 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotovitosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 30% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **77:23 e.r.** $t_{R1} = 9,1$ min (većinski), $t_{R2} = 11,2$ min (manjinski).

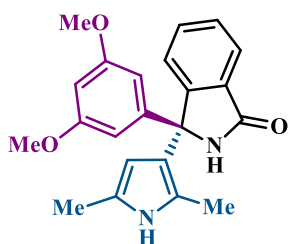
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,41 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,69 – 7,50 (m, 3H), 6,54 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 169,0, 160,9, 151,1, 150,1, 146,4, 132,4, 131,1, 128,8, 128,6, 128,0, 124,8, 123,9, 123,5, 111,5, 104,9, 98,8, 84,3, 66,4, 55,6, 27,9, 16,1, 14,7.

t.t. 198,1–199,3 °C

FT-IR: $\nu_{max} / \text{cm}^{-1} = 3184, 2927, 1697, 1314, 1127, 728.$

HRMS (ESI): m/z izmjereno: 463.3055 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ izračunato: 463,2227.

3.5.36. Priprava spoja 63 na većoj skali

3-(3,5-dimetoksifenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (**A13**) (570 mg, 2 mmol) i kiralna fosforna kiselina **CPA 3** (30,4 mg, 0,004 mmol) su suspendirani u toluenu (40 mL). Dodan je 2,5-dimetilpirol (228 μ L, 2,2 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 2 sata pri 80 °C. Produkt je očišćen brzom kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz

eluens EtOAc-petroleter 2:1 i izoliran u obliku bijelog taloga. Iskorištenje: 507 mg (70 %).

Enantiomerni višak određen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti s kiralnom nepokretnom fazom: Daicel Chiralpack IC-3 (4,6 mm x 250 mm), 30% izopropanola u heksanu, 1,0 mL/min, 230 nm. **98:2 e.r.** $t_{R1} = 7,8$ min (većinski), $t_{R2} = 9,6$ min (manjinski).

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

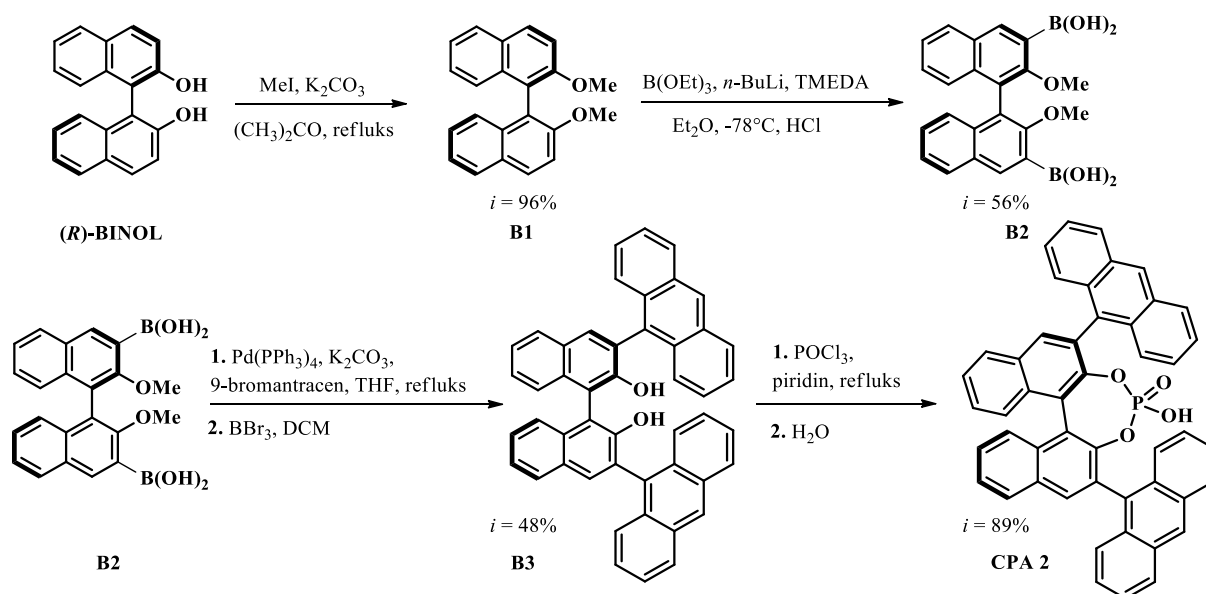
4.1. Uvod

U sklopu ove disertacije razvijen je organokatalitički protokol pripreme derivata izoindolinona s triaril-supstituiranim kvaternim stereogenim centrom. Rezultati istraživanja prezentirani su kroz dvije zasebne cjeline. U prvom dijelu opisano je stereoselektivno ariliranje u kojem dolazi do uvođenja trećeg arilnog supstituenta u C3 položaju izoindolinona. Vrlo su rijetki primjeri stereoselektivnih transformacija ariliranjem koje definiraju sintezu tako sterički zahtjevnih strukturnih motiva. Rezultati prvog djela istraživanja su doveli do razvoja organokatalitičke strategije za pripravu kvaternog stereogenog centra okruženog s tri arilna supstituenta. Drugi dio obuhvaća enantioselektivnu aza-Friedel Craftsovu reakciju kroz C3 položaj pirola. Ovako usvojena metodologija omogućuje pristup optički aktivnim funkcionaliziranim pirolima s kvaternim centrom na β -(C3)-položaju.

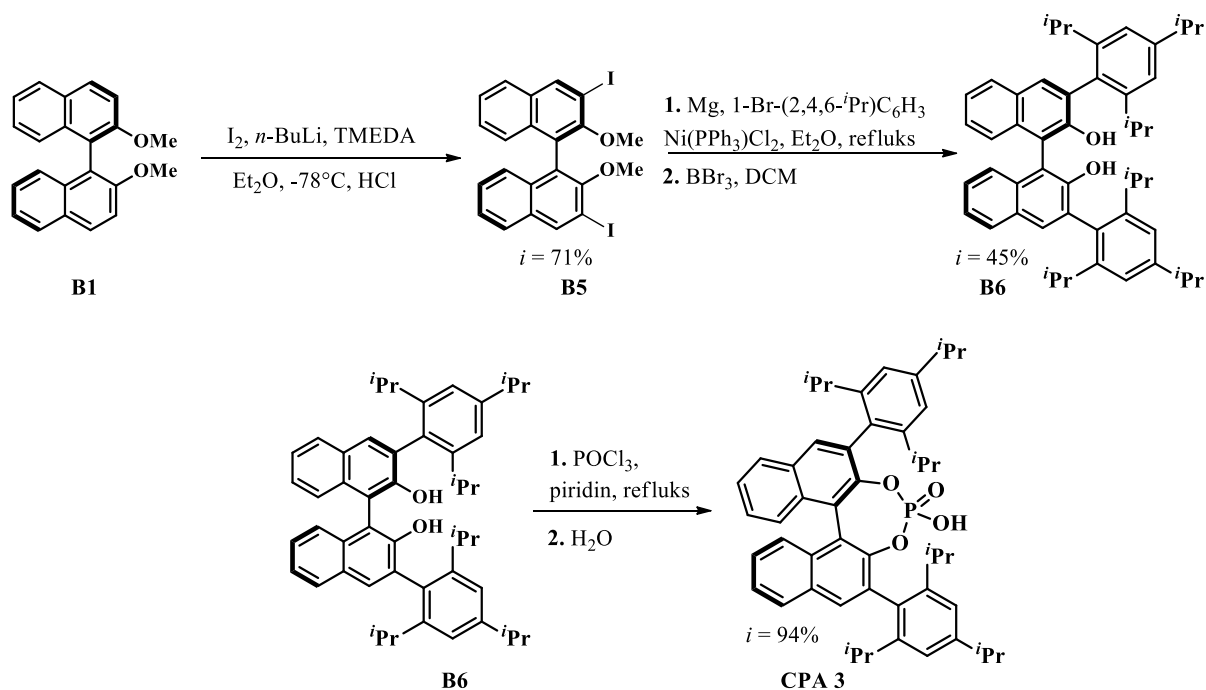
4.2. Priprava kiralnih fosfornih kiselina

Kiralne fosforne kiseline pripremaju se iz enantiomerno čistog BINOL-a u pet sintetskih koraka (Slika 40).¹²⁵ Sinteza započinje uvođenjem metilne zaštite na hidroksilne skupine binaftola (**B1**). Metoksi skupina je *ortho*-usmjeravajuća skupina koja u reakciji litiranja usmjerava adiciju bornog estera u 3,3'-položaj. Zakiseljavanjem reakcijske smjese dolazi do nastajanja binaftolnog derivata boronske kiseline (**B2**). Tako pripremljena boronska kiselina dalje podliježe Suzukijevoj reakciji unakrsnog povezivanja s 9-bromantracenom što rezultira uvođenjem 9-antracenilnog supstituenta u položaju 3,3'. Slijedi skidanje metilne zaštitne skupine upotrebom borovog tribromida (**B3**) i sinteza gotovog katalizatora **CPA 2** fosforilacijom hidroksilnih skupina. Sinteza kiralnih fosfornih kiselina sa sterički zahtjevnijim supstituentima u položajima 3,3' kao što je slučaj s katalizatorom **CPA 3** provodi se Kumadinom reakcijom unakrsnog povezivanja (Slika 41).¹²⁶ Iz spoja **B1** priredi se jodirani derivat **B5** reakcijom litij-halogen izmjene. Slijedi priprema Grignardovog reagensa iz triizopropilfenil-bromida koji dalje podliježe reakciji povezivanja sa spojem **B5** katalizirane bis(trifenilfosfin)niklovim(II) dikloridom. Deprotekcijom metilne zaštite primjenom jake Lewisove kiseline nastaje željeni diol **B6** s triizopropilnim supstituentima u položajima 3,3'.

Daljnja transformacija u željenu fosfornu kiselinu postiže se obradom s fosforil-kloridom u piridinu i hidrolizom nastalog klorida.



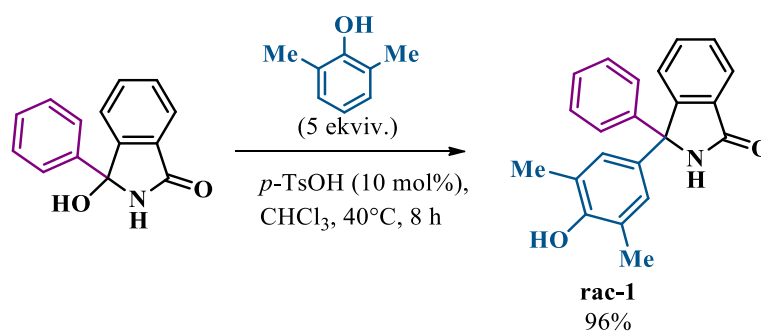
Slika 40. Priprava kiralne fosforne kiseline CPA 2.



Slika 41. Priprava kiralne fosforne kiseline CPA 3.

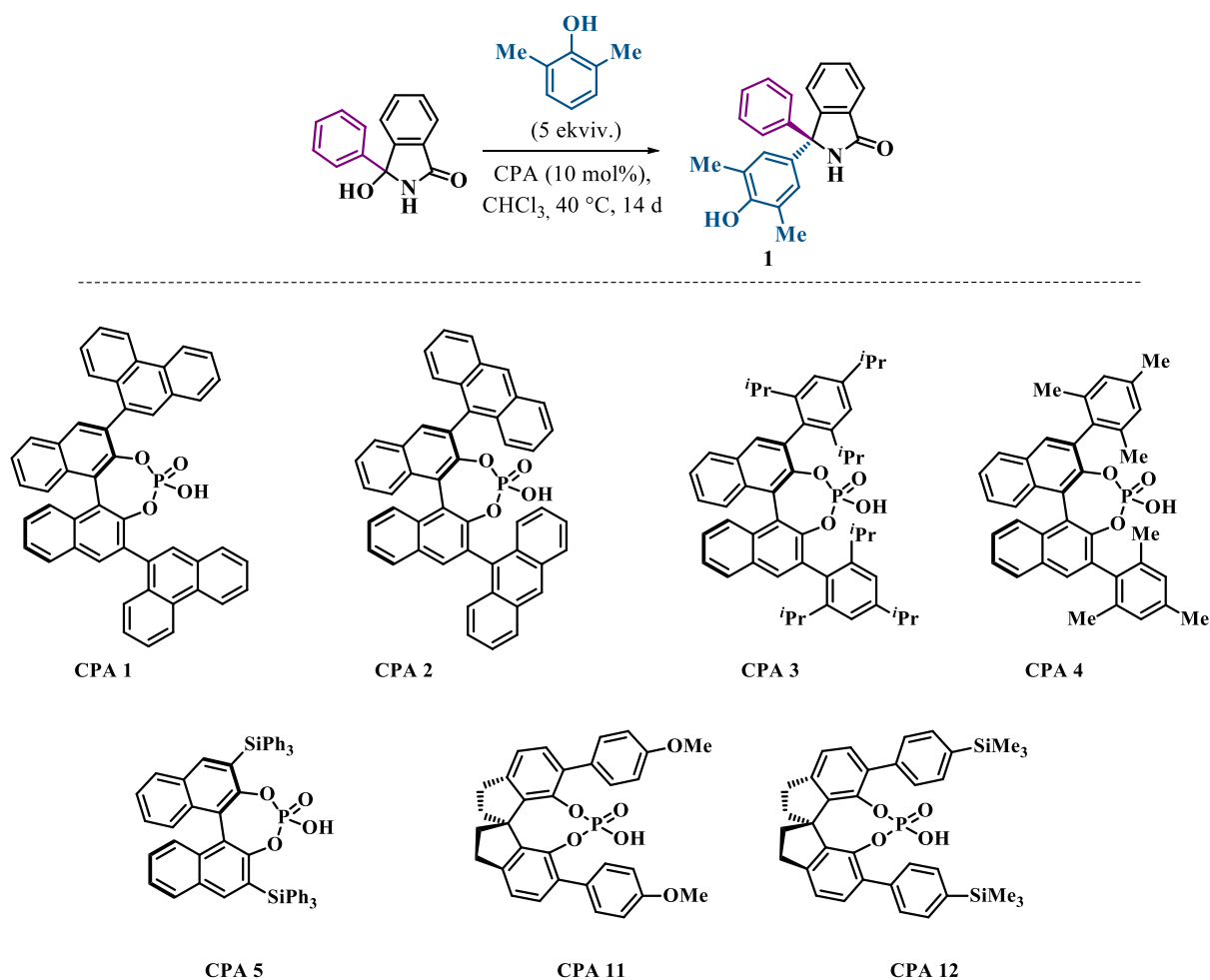
4.1. Stereoselektivno ariliranje derivata izoindolinona

Razvoj metodologije za stereoselektivnu pripremu derivata izoindolinona započeto je provedbom reakcije u racemičnim uvjetima. Praćena je reakcija između 3-fenil-3-hidroksiizoindolinona (**A1**) i 2,6-dimetilfenola (5 ekviv.) primjenom *para*-toluensulfonske kiseline (10 mol%) u kloroformu. Budući da se reakcija na sobnoj temperaturi odvijala sporo, temperatura je povećana na 40 °C nakon čega je reakcija završena unutar 8 sati (Slika 42.). Dobiven je produkt u kvantitativnom prinosu. Nakon uspješne racemične verzije uslijedila je optimizacija reakcijskih parametara za stereoselektivnu sintezu. U tu svrhu korištene su kiralne fosforne kiseline umjesto *para*-toluensulfonske kiseline (Tablica 1.). Cilj je bio pronaći uvjete koji će rezultirati sintezom produkta **1** visoke optičke čistoće uz visok prinos i što kraće vrijeme reakcije. Optimizacija reakcijskih uvjeta provedena je na skali od 0,04 mmol u 1 mL otapala.



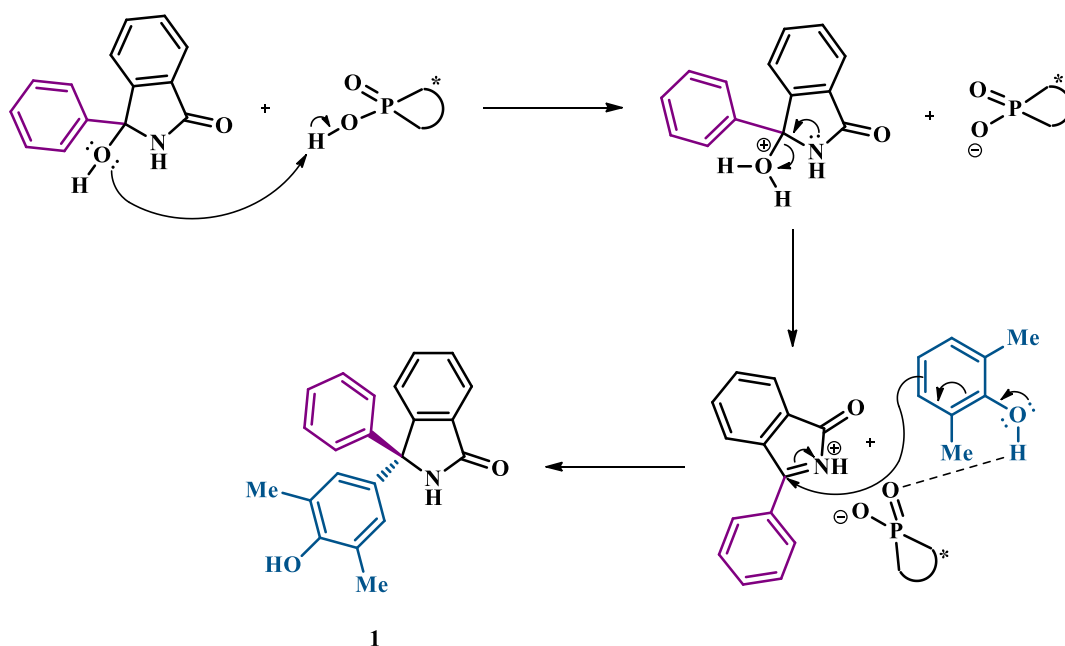
Slika 42. Ispitivanje adicije fenola u racemičnim uvjetima.

Probir katalizatora započeo je upotrebom kiralne fosforne kiseline s 9-fenantrenskim supstituentima u položajima 3,3' (**CPA 1**). Produkt je izoliran u kvantitativnom prinosu uz relativno visok enantiomerni omjer 85:15. Kad je primijenjen katalizator s 9-antracenskim supstituentima (**CPA 2**) došlo je do povećanja enantiomernog omjera (e.r.) na 90:10. Kod katalizatora sa sterički zahtjevnijim skupinama koji na poziciji 2,4,6-fenilnog prstena posjeduju izopropilne (**CPA 3**) i metilne skupine (**CPA 4**) uočen je osjetni pad u enantiomernom omjeru. Najdrastičniji pad u enantioselektivnosti zapažen je primjenom katalizatora **CPA 5** s trifenilsililnim supstituentima u položaju 3,3' kiralne fosforne kiseline. Produkt je izoliran u obliku racemične smjese, uz vrlo slab prinos od svega 29 %.

Tablica 1. Utjecaj vrste katalizatora na stereoselektivno ariliranje izoindolinona.

Unos	Katalizator	Prinos / %	e.r.
1	CPA 1	98	85:15
2	CPA 2	96	90:10
3	CPA 3	96	72:28
4	CPA 4	96	73:27
5	CPA 5	29	55:45
6	CPA 11	48	54:46
7	CPA 12	71	57:43

Pretpostavka je da nije došlo do željene stereokemijske indukcije zbog prevelike voluminoznosti trifenilsililnih skupina koje otežavaju prilaz nukleofila aktivnom mjestu katalizatora, a samim time i reakciju s elektrofilom što ukazuje na niski prinos same reakcije. Ispitana je i efikasnost kiralnih fosfornih kiselina sa spirobiindanskim strukturnim motivom za provedbu opisane transformacije. Uvođenjem *para*-metoksifenilnih (CPA 11) i trimetilsililnih (CPA 12) skupina na kiralnoj spirobiindanskoj okosnici rezultiralo je sintezom spoja **1** u umjerenim prinosima u obliku racemata, stoga se nisu pokazale izrazito učinkovite u stereoselektivnoj arilaciji izoindolinona.



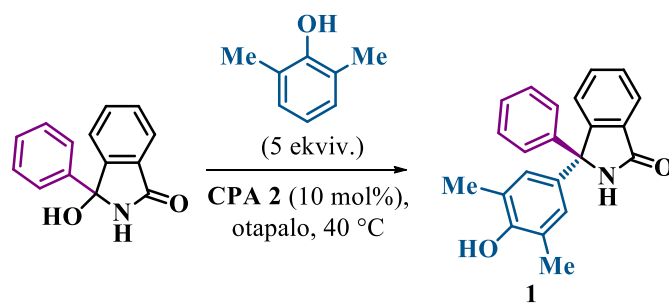
Slika 43. Predloženi mehanizam stereoselektivnog ariliranja derivata izoindolinona.

Reakcije su dugotrajne (14 dana) u odnosu na racemične uvjete (8 sati). Naime, *para*-toluensulfonska kiselina je jača kiselina ($pK_a = 0,9$ u DMSO)¹²⁷ od kiralnih fosfornih kiselina s binaftolnom okosnicom ($pK_a \sim 3,4$ u DMSO)⁷⁵ što sugerira na brže i učinkovitije formiranje kationskog intermedijara, odnosno *N*-acil-ketimina. Postoji i mogućnost reacidije vode što bi pomaknulo ravnotežu kemijske reakcije u smjeru reaktanata, te samim time dovelo do kompeticije nukleofilnog napada vode i fenola u prisustvu kiralnog katalizatora sa sterički zahtjevnim skupinama, što dodatno usporava vrijeme reakcije u kiralnom okruženju. Između ostalog u katalizi kiralnim fosfornim kiselinama, nastali kiralni fosfatni anion tvori ionski par s nastalim ketiminom, a sterički zahtjevne skupine na položajima 3,3' usmjeravaju prilaz nukleofila na jednu enantiotopnu stranu diaril-ketimina (Slika 43.).

Studija probira katalizatora pokazala je da se najbolje vrijednosti enantioselektivnosti i reakcijskog prinosa ostvaruje s **CPA 2**, te je sukladno tome izabran kao optimalan katalizator i korišten dalje u optimizaciji ostalih reakcijskih parametara.

Slijedeći korak bilo je ispitivanje utjecaja otapala na stereoselektivnost (Tablica 2). Kako je reakcija prvotno provedena u kloroformu, testirane su reakcije u ostalim kloriranim otapalima (unos 2 i 3) poput diklormetana i klorbenzena. Vrijeme reakcije skratilo se s početnih 14 na 10 dana, no došlo je i do smanjenja enantiomernog omjera s 90:10 e.r. na 76:24 e.r. U nekloriranim benzenskim otapalima (unos 4–9) reakcije su i dalje bile gotove unutar 10 dana uz očuvanu enantioselektivnost, premda je reakcija u *para*-ksilenu pokazala blagi porast enantiomernog omjera (92:8 e.r.).

Reakcije u malo polarnijim otapalima (unos 10 i 11) odvijale su se vrlo sporo, te su prekinute nakon 18 dana. Uz to dobiveni su lošiji prinosi i vrijednosti enantioselektivnosti. Naime, nepolarnija otapala slabije solvatiraju kiralnu fosfornu kiselinu čime katalizator učinkovitije uspostavlja interakcije s oba reakcijska partnera što u pravilu dovodi do učinkovitijeg prijenosa kiralne informacije. Iako je reakcijom u *para*-ksilenu postignut najbolji enantiomerni omjer, toluen je odabran kao optimalno otapalo. Mala razlika u enantioselektivnosti (unos 5 i 6) na razini statističke pogreške opravdava korištenje toluena koji je komercijalno dostupniji od *para*-ksilena. S druge strane benzen je izrazito toksičan, te se njegova šira upotreba u suvremenoj organskoj sintezi nastoji izbjeći u najvećoj mogućoj mjeri.

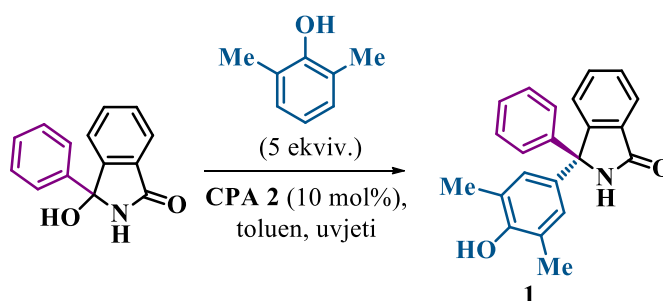
Tablica 2. Utjecaj vrste otapala na stereoselektivno ariliranje izoindolinona.

Unos	Otapalo	Vrijeme / d	Prinos / %	e.r.
1	kloroform	14	96	90:10
2	diklormetan	10	96	76:24
3	klorbenzen	10	96	77:23
4	benzen	10	96	90:10
5	toluen	10	96	90:10
6	<i>p</i> -ksilen	10	96	92:8
7	<i>m</i> -ksilen	10	96	91:9
8	<i>o</i> -ksilen	10	96	86:4
9	<i>p</i> -bromtoluen	10	85	85:15
10	anisol	18	41	79:21
11	nitrobenzen	18	39	69:31

Nakon što je pronađeno optimalno otapalo za provedbu stereoselektivne arilacije derivata izoindolinona, ispitan je utjecaj ostalih reakcijskih parametara, poput temperature, sredstava za sušenje, inertnih uvjeta te koncentracije na ishod reakcije (Tablica 3.). Povišenjem temperature na 50 °C vrijeme reakcije se skratilo na 1 dan, ali isto tako dobiven je manje optički čist produkt (unos 2). Sličan ishod nastaje primjenom molekulskih sita (unos 3). Molekulska sita adsorbiraju vodu koja nastaje tijekom reakcije, čime pomiču ravnotežu u smjeru nastajanja produkta što znatno skraćuje vrijeme reakcije. Snižanjem temperature (unos 4) također nije došlo do povećanja enantioselektivnosti, a vrijeme reakcije se prolongiralo na 4 dana. Možemo pretpostaviti da molekula vode koja se oslobađa nakon reakcije dalje protonira kiralni fosfatni anion vraćajući ga na početak katalitičkog ciklusa, te njezinim uklanjanjem dolazi do otežane regeneracije katalizatora što se odražava i padom enantioselektivnosti.

Osim toga molekulska sita su blago kisela što također doprinosi povećanju brzine reakcije. Provođenje reakcije u inertnim uvjetima (unos 5) nije dovelo do vidljivih promjena u pogledu iskorištenja i stereoselektivnosti. Vrijeme reakcije je također ostalo nepromijenjeno u odnosu na prethodne uvjete (unos 1). Istraživanje je nastavljeno ispitivanjem utjecaja koncentracije na ishod reakcije. Ustanovljeno je da povećanjem koncentracije supstrata na $0,2 \text{ mol dm}^{-3}$ dolazi do sinteze produkta visoke optičke čistoće, odnosno dobiven je enantiomerni omjer 96:4, a vrijeme reakcije skratilo se s početnih 10 (unos 1) na 2 dana (unos 6).

Tablica T3. Utjecaj preostalih parametara na stereoselektivno ariliranje izodinolinona: temperatura, inertni uvjeti, molekulska sita i koncentracija.



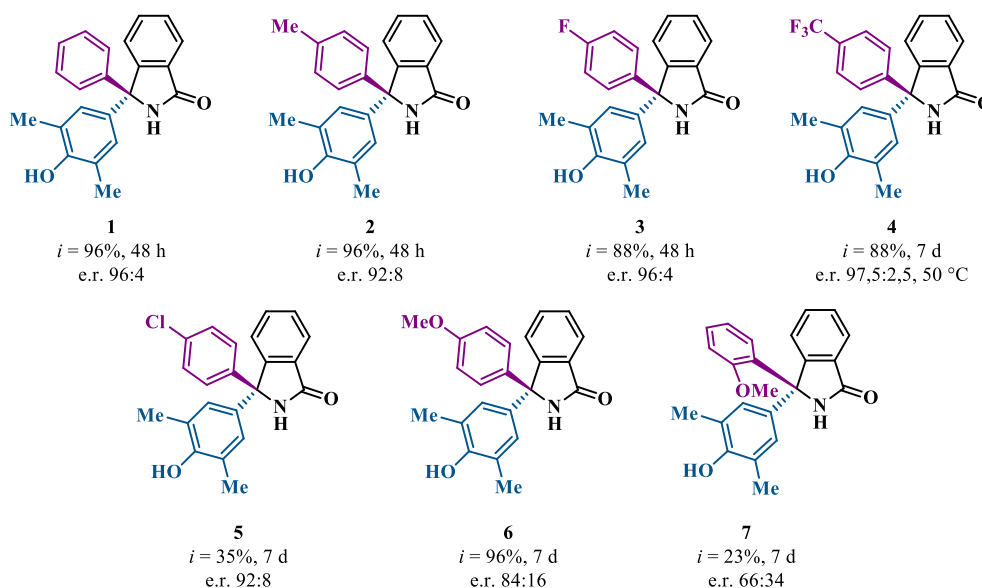
Unos	Temp./ °C	Vrijeme / d	Prinos / %	e.r.
1	40	10	96	90:10
2	50	1	83	86:14
3	40	0,25	96	79:21 ^a
4	s.t.	4	96	78:22 ^b
5	40	10	96	90:10 ^c
6	40	2	96	96:4^d
7	s.t.	12	91	96:4 ^d
8	40	5	96	88:12 ^{d,e}

^a 3 Å molekulska sita (1 g/mmol), ^b 3 Å molekulska sita (1 g/mmol),

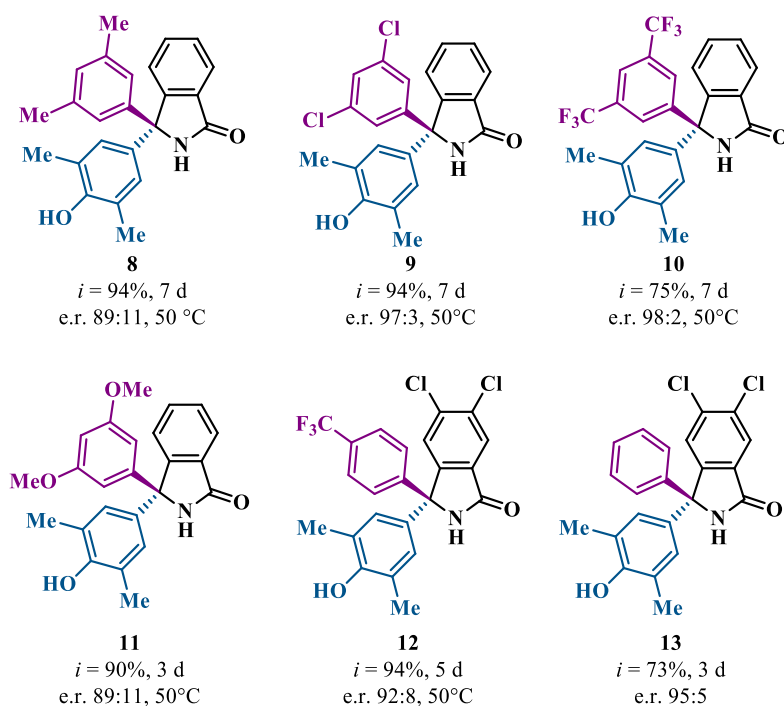
^c u atmosferi argona, ^d $c = 0,2 \text{ mol dm}^{-3}$, ^e 3 ekvivalenta 2,6-dimetilfenola.

Međutim, kad se ponove isti uvjeti na sobnoj temperaturi (unos 7) reakcija traje 12 dana bez poboljšanja u enantioselektivnosti. Za kraj isprobana je reakcija s 3 ekvivalenta (unos 8) 2,6-dimetilfenola umjesto 5 ekvivalenta (unos 6). Nastaje manje enantiomerno obogaćeni produkt **1** uz produljeno vrijeme reakcije. Reakcije u još većim koncentracijama nije bilo moguće provoditi zbog nedovoljne topljivosti spojeva u toluenu.

Optimizacijom reakcijskih parametara ustanovljeno je da se najbolje vrijednosti u smislu iskorištenja i enantioselektivnosti ostvaruju u sljedećim uvjetima: izoindolinonski alkohol (1 ekvivalent), fenol (5 ekvivalenata) i katalizator **CPA 2** (10 mol%) u toluenu ($c = 0,2 \text{ mol dm}^{-3}$) pri $40 \text{ }^\circ\text{C}$ kroz 48 sati. Daljnje istraživanje bilo je usmjereno na probir supstrata sa svrhom ispitivanja općenitosti reakcije, ali i njenih mogućih ograničenja. Probir supstrata proveden je na skali od 25 mg izoindolinonskog alkohola, te je započet reakcijom 2,6-dimetilfenola i različito supstituiranih derivata izoindolinona. Ukoliko reakcije nisu ranije završene, prekinute su nakon tjedan dana neovisno o konverziji. Kod *para*-fenil-supstituiranih izoindolinonskih alkohola (Slika 44.) uspješno je provedena željena transformacija u visokim prinosima i enantioselektivnostima. Uvođenjem trifluormetilne skupine u *para*-položaju dolazi do porasta enantiomernog omjera na 97,5:2,5. Međutim, kod sterički zahtjevnijih supstrata kako je primjerice kod spoja **4**, reakcija se odvijala vrlo sporo pri $40 \text{ }^\circ\text{C}$. Povećanje temperature na $50 \text{ }^\circ\text{C}$ nije rezultiralo padom enantioselektivnosti, te su produkti izolirani u većim prinosima. Spoj s *para*-supstituiranim atomom klora (**5**) izoliran je u lošijem iskorištenju, ali uz sačuvanu enantioselektivnost. Spoj s elektron-donirajućom metoksi-skupinom (**6**) uzrokuje signifikantan pad enantioselektivnosti, a vrijeme reakcije je dalje znatno duže u odnosu na spojeve **1** – **3**. U slučaju kad se metoksi skupina smjesti u *ortho*-položaj (**7**) uočava se još izraženiji pad enantiomernog omjera, a posljedično je produkt izoliran u prinosu od 23 %. To bi se moglo objasniti povećanjem steričkih smetnji oko stereogenog centra koje nadjačava sterički utjecaj kiralne fosforne kiseline čime se smanjuje mogućnost prijenosa kiralne informacije.

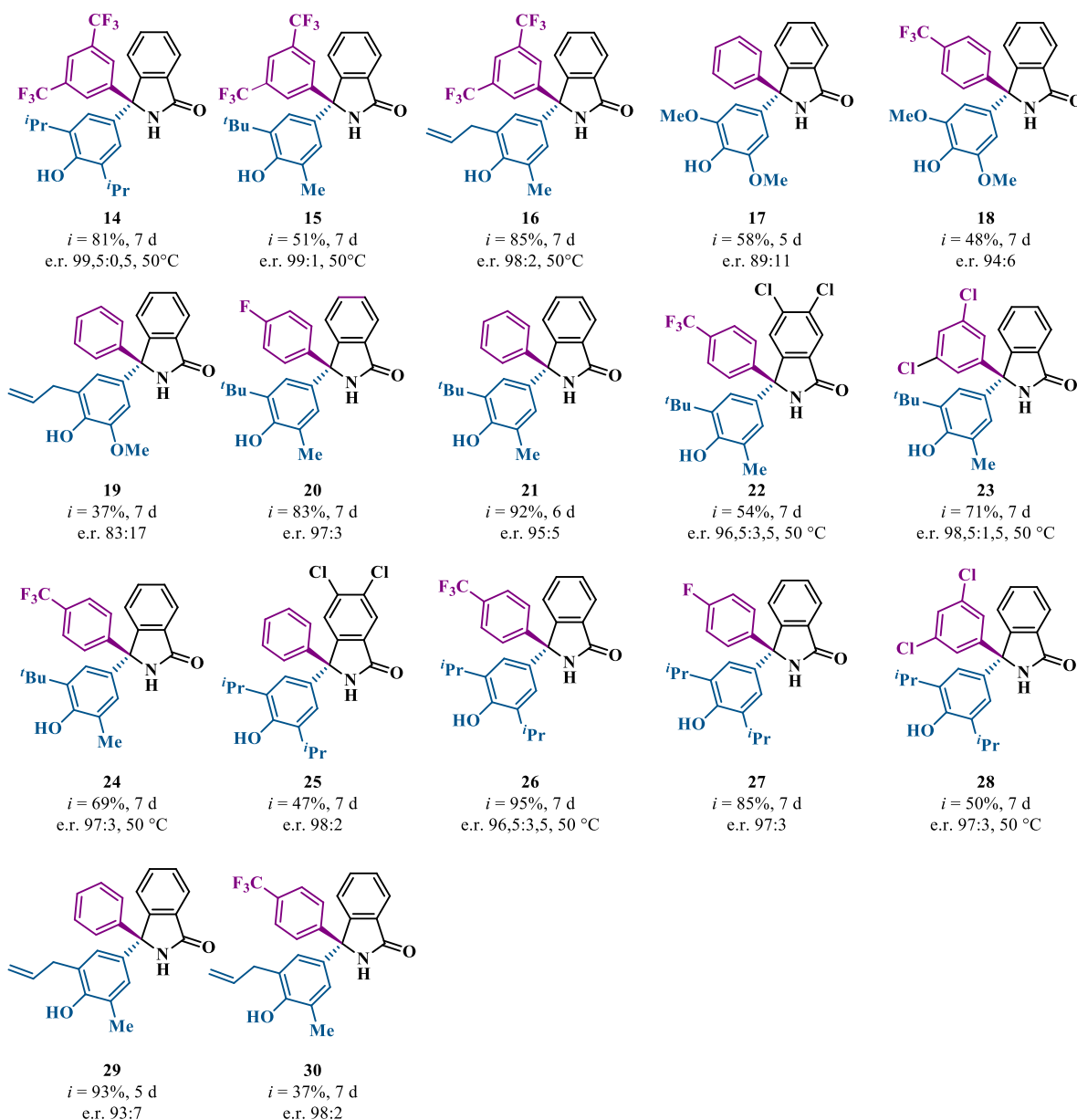


Slika 44. Reakcije 2,6-dimetilfenola s *para*- i *ortho*-supstituiranim supstratima.



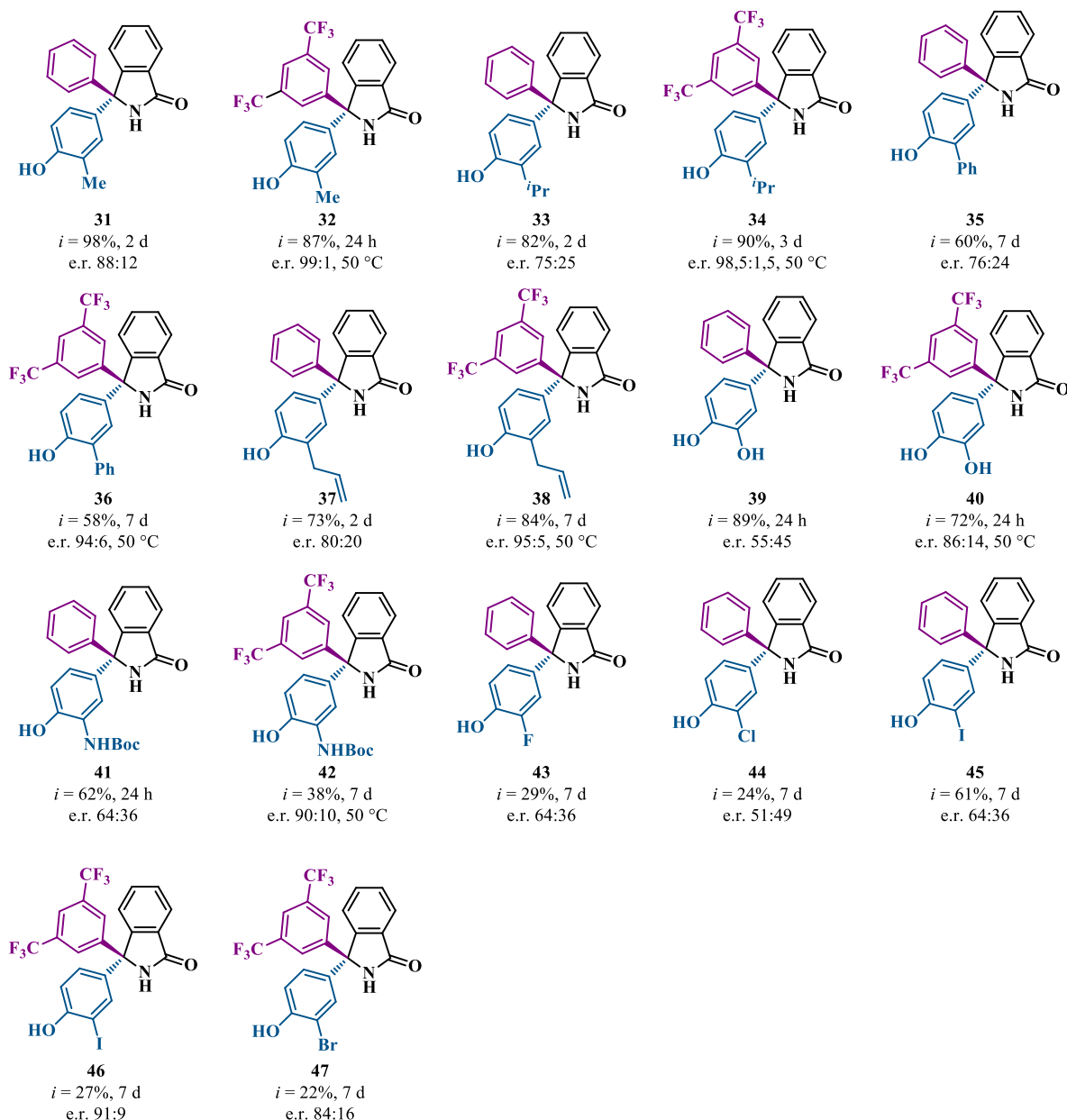
Slika 45. Reakcije 2,6-dimetilfenola s različitim supstytutentima prisutni u izoindolinonskom alkoholu.

Pozicioniranje metilne skupine u oba *meta*-položaja (**8**) izoindolinonskog alkohola rezultira blagim padom optičke čistoće (Slika 45.). U slučaju klorovih i trifluormetilnih skupina u istim položajima dolazi do porasta enantioselektivnosti u vrijednosti 97:3 e.r. (**9**), odnosno 98:2 e.r. (**10**). Također, reakcija je tolerantna i na supstituirane klorove atome prisutne na izoindolinonskoj okosnici (**12** – **13**). Iz priloženog vidimo da je najbolja enantioselektivnost postignuta iz izoindolinonskog alkohola **A11**, stoga je korišten za daljni razvoj metodologije s različito simetrično, odnosno nesimetrično disupstituiranim 2,6-fenolima (Slika 46.). Nastavlja se pozitivan trend povećanja enantioselektivnosti, a posebice kod spoja **14** koji je dobiven u vrijednostima enantiomernog omjera od 99,5:0,5 e.r. Uz nešto umjereniji prinos, ali i dalje očuvan visok iznos enantioselektivnosti izoliran je spoj **15**. Prisutnost dviju metoksi skupina oko hidroksilne skupine na fenolu nije utjecao na regioselektivnost reakcije, te je izoliran spoj **17** s nižom vrijednosti enantioselektivnosti, 89:11 e.r.



Slika 46. Stereoselektivna ariliranja s različito 2,6-disupstituiranim fenolima.

Međutim, uvođenjem trifluormetilne skupine u *para*-poziciji izoindolinonskog alkohola (**18**) dolazi do značajnog povećanja enantiomernog omjera do 94:6 e.r. u odnosu na spoj **17**. Isto tako sintetizirani su i ostali enantiomerno obogaćeni spojevi (**20** – **30**) kombinacijom različitih izoindolinonskih alkohola i 2,6-disupstituiranih fenola. Nadalje, provedeno je ispitivanje utjecaja monosupstituiranih fenola na kemo-, regio- i stereoselektivnost reakcije (Slika 47.). Metodologija je proširena na velik broj *ortho*-supstituiranih fenola sa širokom paletom različitih funkcijskih skupina.

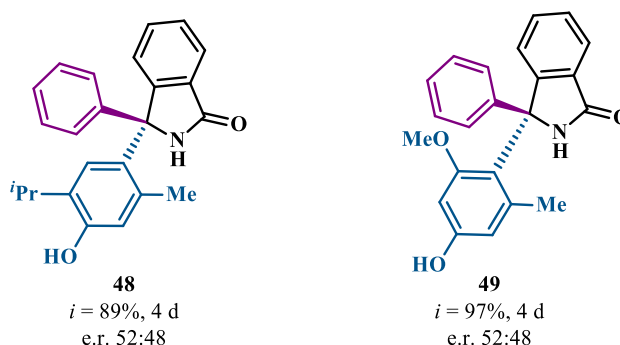


Slika 47. Stereoselektivna ariliranja s monosupstituiranim fenolima.

Za razliku od 2,6-disupstituiranih fenola gdje su obje *ortho* pozicije s obzirom na OH skupinu već blokirane prisutnošću različitih supstituenata, kod monosupstituiranih fenola postoji mogućnost adicije kroz *ortho* položaj (u odnosu na hidroksilnu skupinu). Ustanovljeno je da dolazi isključivo do nukleofilnog napada kroz *para* položaj. Općenito su se fenoli s alifatskim supstituentima (31 – 34, 37 – 38) pokazali najbolji u smislu stereoselektivnosti. Spoj 35 je izoliran u jednakom prinosu neovisno o vrsti primijenjenog izoindolinonskog alkohola.

Pad u enantioselektivnost uočava se kod spojeva s polarnijim funkcijskim skupinama na fenolu (**39** – **42**), uz zadržane visoke prinose. U slučaju primjene katehola (**39** – **40**) reakcije su bile gotove unutar 24 sata, za razliku od većine provedenih reakcija koje su trajale tjedan dana u različitim prinosima. S druge strane halogenirani derivati fenola (**43** – **47**) su izolirani u lošim prinosima, a negativan trend je nastavljen i padom enantioselektivnosti. Nešto bolje vrijednosti su dobivene primjenom bromfenola i jodfenola. Međutim, trifluormetilne skupine u oba *meta* položaja su kod spojeva **46** i **47** nastavile smanjivati reakcijski prinos, no s druge strane dobiveni su produkti relativno visoke optičke čistoće.

U slučaju kad je u metodologiju uključen 2,5-disupstituirani (**48**), odnosno 3,5-disupstituirani fenol (**49**), izolirani produkti su dobiveni u visokim prinosima, ali u obliku racemične smjese (Slika 48.). Najvjerojatnije objašnjenje za ovakav rezultat je da povećanje steričkih smetnji oko reakcijskog centra nadjačava sterički utjecaj 9-antraceničnih skupina prisutnih u kiralnom katalizatoru fosforne kiseline, pri čemu ne dolazi do stereokemijske indukcije. Sličan scenarij uočen je i kod prethodno opisanog spoja **7**.

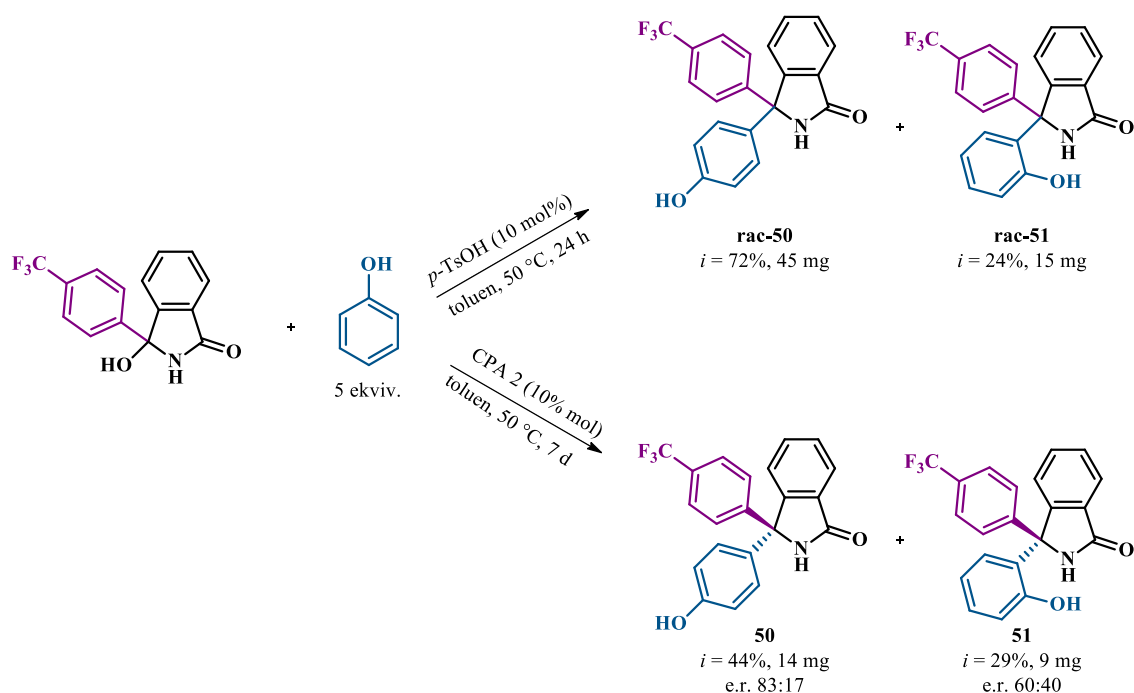


Slika 48. Stereoselektivna ariliranja s 2,5- i 3,5-disupstituirani fenolom.

Zatim je ispitana regioselektivnost reakcije s nesupstituiranim fenolom. Zanimljivo je primijetiti da regioselektivnost reakcije ovisi o primijenjenoj kiselini (Slika 49.). Naime, u racemičnim uvjetima kada je upotrijebljena *para*-toluensulfonska kiselina izolirana je tri puta veća količina produkta *para* adicije (**50**) u odnosu na *ortho* (**51**) regioizomer. S druge strane u reakciji katalizirane kiralnom fosfornom kiselinom (**CPA 2**) dobiven je omjer 3:2.

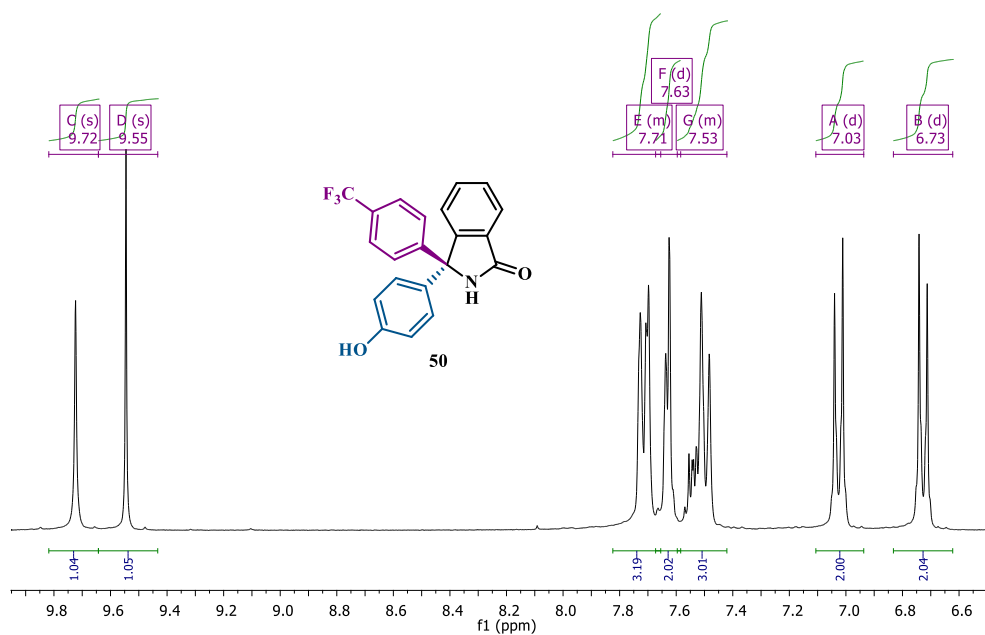
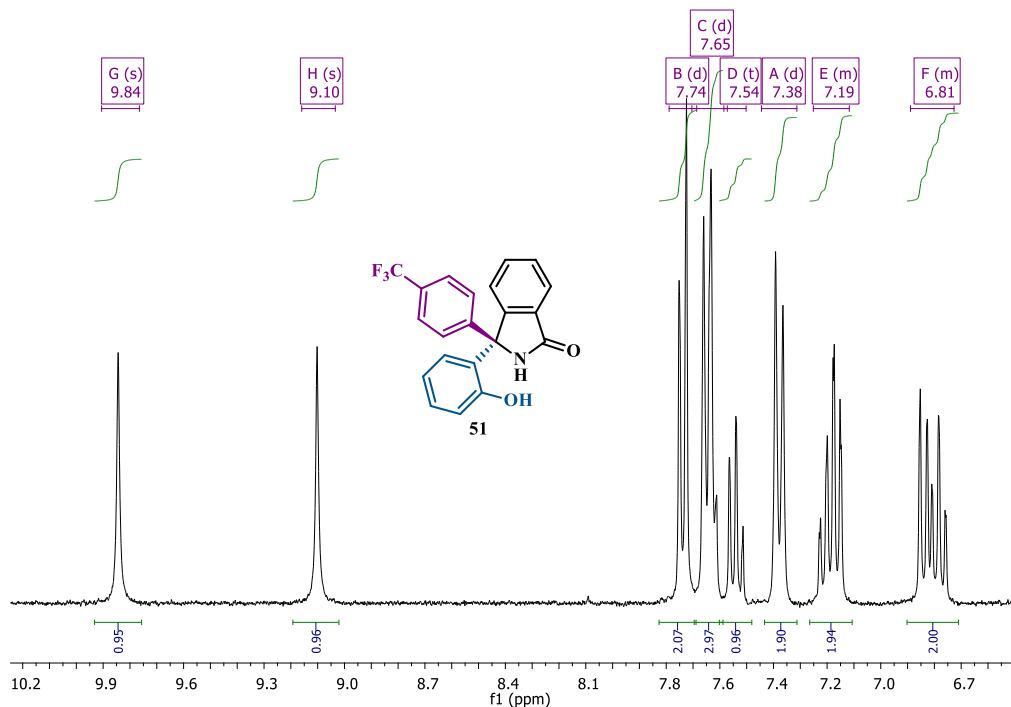
Logično je za pretpostaviti da u oba slučaja preferirano nastajanje *para* regioizomera zbog manje sterički ometanosti na reakcijskom centru što ukazuje na sintezu produkta **50** u većim vrijednostima iskorištenja i enantiomernog omjera.

U kiralnoj reakciji nastajanje produkta *ortho* adicije u većem udjelu može se protumačiti olakšanom stvaranju nekovalentnih interakcija s katalizatorom. Naime, prilikom prijenosa kiralne informacije katalizator putem nekovalentnih interakcija ostvaruje kontakt s nukleofilom i elektrofilom preko slobodne hidroksilne skupine na fenolu i amidnog dušika na izoindolinonskom alkoholu. Takvu interakciju katalizatoru je lakše postići ukoliko se hidroksilna skupina smjesti u *ortho* položaj. Između ostalog reakcije s kiralnom fosfornom kiselinom su puno sporije što osigurava dovoljno vremena da dođe do formiranja *ortho* regioizomera, no zbog steričkih utjecaja ipak prevladava produkt *para* adicije.

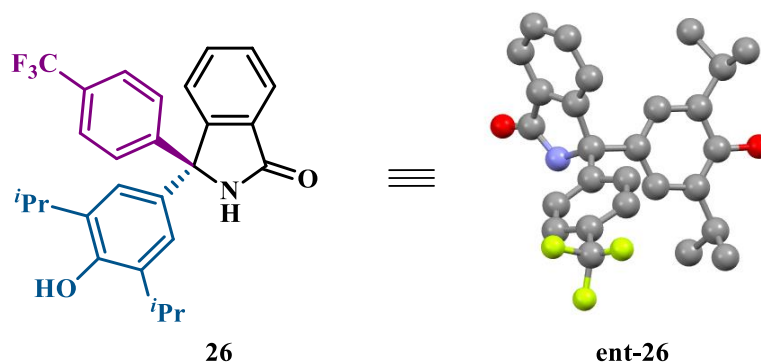


Slika 49. Stereoselektivna ariliranja s nesupstituiranim fenolom. Reakcija u racemičnim uvjetima je provedena na skali od 50 mg, odnosno 25 mg u stereoselektivnoj verziji.

Dobiveni regioizomeri su uspješno razdvojeni tekućinskom kromatografijom na stupcu i okarakterizirani spektroskopijom nuklearne magnetske rezonancije. Primjenom ^1H NMR spektroskopije je bilo jednostavno razaznati strukture pojedinih regioizomera. Kod spoja **50** jasno vidimo dva simetrična dubleta na pomacima 7,03 i 6,73 ppm koji odgovaraju signalima protona prisutnih u benzenskoj jezgri fenola što svakako dokazuje da je došlo do adicije kroz *para* položaj (Slika 50.). S druge strane produkt *ortho* adicije (**51**) u istom tom području pokazuje multiplet (Slika 51.). Signali koji se nalaze u najnižim poljima odgovaraju kiselim protonima (OH, NH), dok preostali predstavljaju aromatske protone izoindolinonskog alkohola.

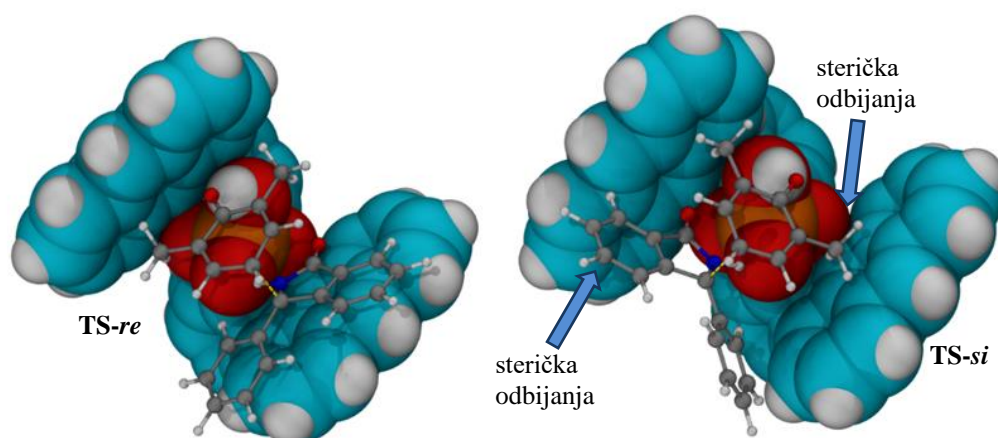
Slika 50. ^1H NMR spektar spoja **50** snimljen u DMSO- d_6 .Slika 51. ^1H NMR spektar spoja **51** snimljen u DMSO- d_6 .

Analizom kristalne strukture enantiomerno čistog spoja **26**, produktu je određena apsolutna konfiguracija (*R*). Iz toga proizlazi da se nukleofilni napad fenola odvija preko *re* prokiralne strane ketimina. Apsolutne konfiguracije preostalih produkata asignirane su prema analogiji smjera nukleofilnog napada fenola (Slika 52.).



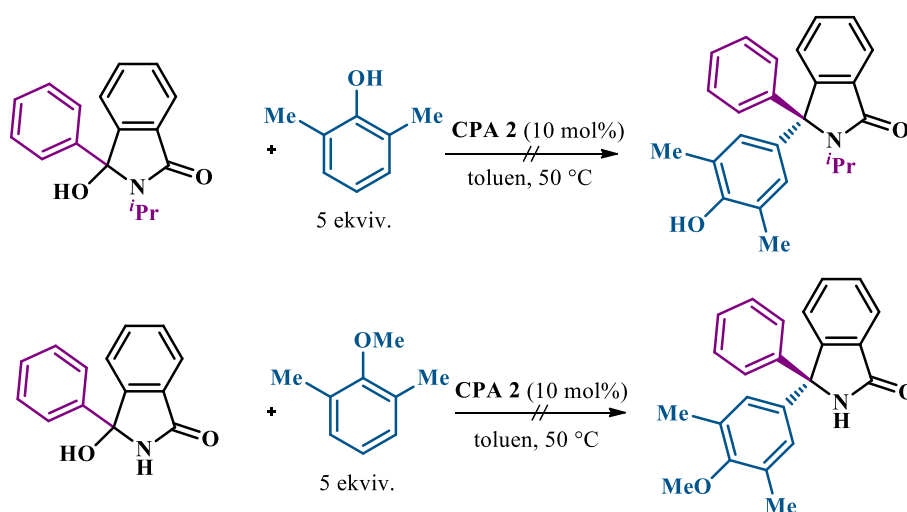
Slika 52. Kristalna struktura enantiomerno čistog spoja **26**.

Mehanizam stereokemijske indukcije je dodatno izučavan primjenom proračuna teorije funkcionala gustoće (DFT). Mehanistički eksperimenti provedeni su na modelnom sustavu koji uključuje sintezu spoja **1** i katalizator **CPA 2**. B3LYP funkcional korišten u ovom radu pokazao se kao pouzdana metoda za opisivanje sličnih organskih sustava.¹⁶ Primjenjen je bazni skup s polarizacijskim i difuzim funkcijama kako bi se opisale nekovalentne interakcije. Struktura katalizatora predočena je kalotnim modelom, dok su fenol i ketimin predstavljeni modelom kuglica i štapića. Žute crtice ilustriraju formiranje nove C-C veze. Locirana su dva prijelazna stanja (TS-*re* i TS-*si*) koja dovode do produkta u (*R*) i (*S*) apsolutnim konfiguracijama (Slika 53.).



Slika 53. Optimizirane strukture dva ključna prijelazna stanja.

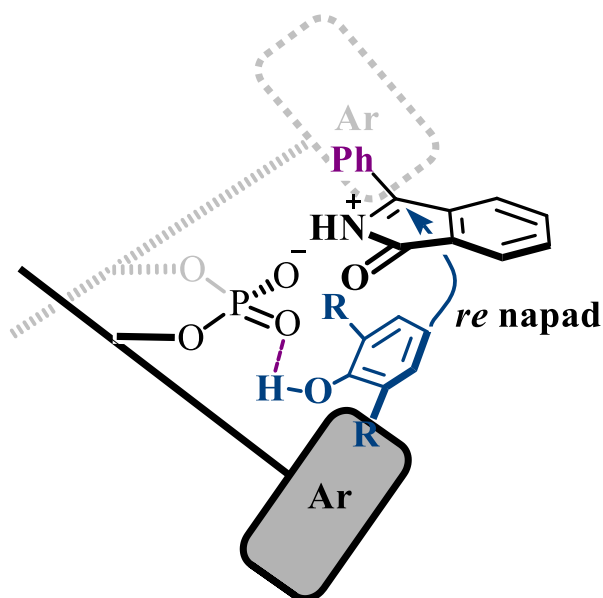
Prijelazno stanje u kojem je *si* strana ketimina (TS-*si*) podložna nukleofilnom napadu 2,6-dimetilfenola je energetski nepovoljno zbog steričkih odbijanja fenilne skupine izoindolinona i metilne skupine 2,6-dimetil fenola s antraceniilnim skupinama na katalizatoru. Izračunata Gibbsova energija TS-*si* je za 2,4 kcal/mol viša od TS-*re*, dokazuje da se ariliranje izoindolinona pretežito odvija preko *re* lica što je u skladu s rezultatima dobivenim rendgenskom strukturnom analizom. Kako bi se bolje razjasnile interakcije u prijelaznom stanju provedeni su pokusi s *N*-zaštićenim izoindolinonskim alkoholom i *O*-zaštićenim fenolom (Slika 54.).



Slika 54. Provedba kontrolnih eksperimenata za reakciju stereoselektivnog ariliranja.

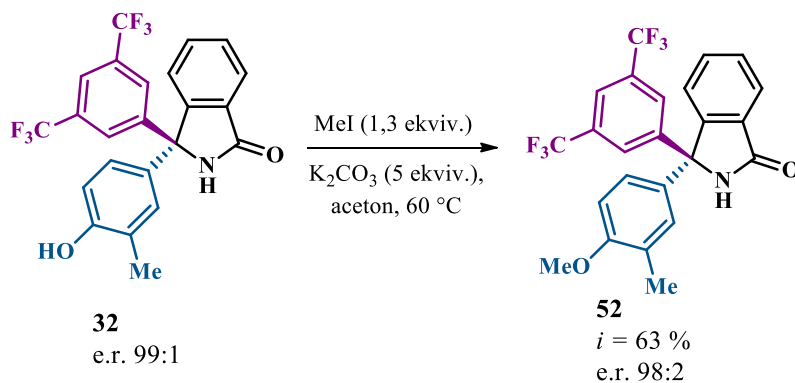
Reakcija između *N*-izopropil-3-fenil-3-hidroksiizoindolinona i 2,6-dimetilfenola katalizirane **CPA 2** u danim uvjetima nije rezultirala sintezom željenog spoja. Povišenje temperature također nije utjecalo na ishod reakcije. S druge strane, u racemičnim uvjetima dobiven je produkt u kvantitativnom prinosu, ali se reakcija odvijala vrlo sporo, te je završena tek nakon 7 dana. Ovaj podatak ukazuje da kiselost katalizatora utječe na aktivaciju *N*-zaštićenih derivata izoindolinona. Proveden je i kontrolni eksperiment s OMe-zaštićenim fenolom. Nakon tjedan dana iz reakcijske smjese izolirani su jedino polazni spojevi. Povišenje temperature, ali i korištenje jače kiseline nije iniciralo adiciju anisola na izoindolinon. Navedeno ukazuje da je prisutnost slobodne OH skupina od ključnog značaja u nukleofilnosti fenola. Na temelju svih dobivenih rezultata moguće je predložiti mehanizam reakcije. Kiralni katalizator stupa u interakciju s oba reakcijska partnera putem slobodnih NH i OH skupina, što je u skladu s modelom bifunkcionalnog načina aktivacije.

Tako definirano prijelazno stanje uključuje formiranje ionskog para *N*-acil-ketiminom s kiralnim fosfatnim anionom, dok fenol vodikovim vezama ostvaruje kontakt s katalizatorom preko fosforilnog kisika. Antracenične skupine na katalizatoru steričkim interakcijama usmjeravaju ariliranje preko *re* prokiralne strane elektrofila (Slika 55.).



Slika 55. Predloženi mehanizam stereoselektivnog ariliranja derivata izoindolinona.

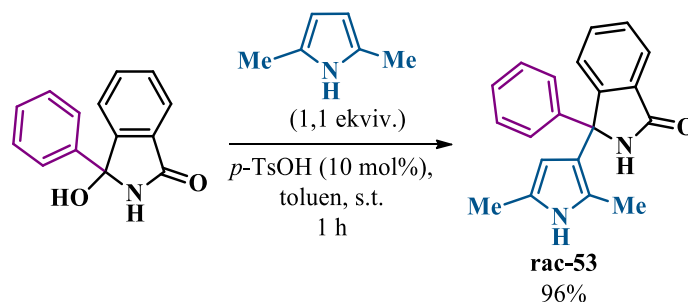
Kako reakcijom adicije OMe-zaštićenog fenola nismo uspjeli u metodologiju uključiti anisodne nukleofile, u završnoj fazi istraživanja ispitana je primijenjivost razvijenog organokatalitičkog protokola na povećanje kemijskog prostora anisolnim analogima. S tim ciljem provedena je reakcija *O*-alkiliranja. Reakcija uključuje metiliranje slobodne hidroksilne skupine spoja **32** uz jodmetan i kalijeva karbonata kao baze. Izoliran je spoj **52** u umjereno visokom prinosu uz gotovo zadržanu razinu enantioselektivnosti (Slika 56.).



Slika 56. Priprava anisolnog derivata **52**.

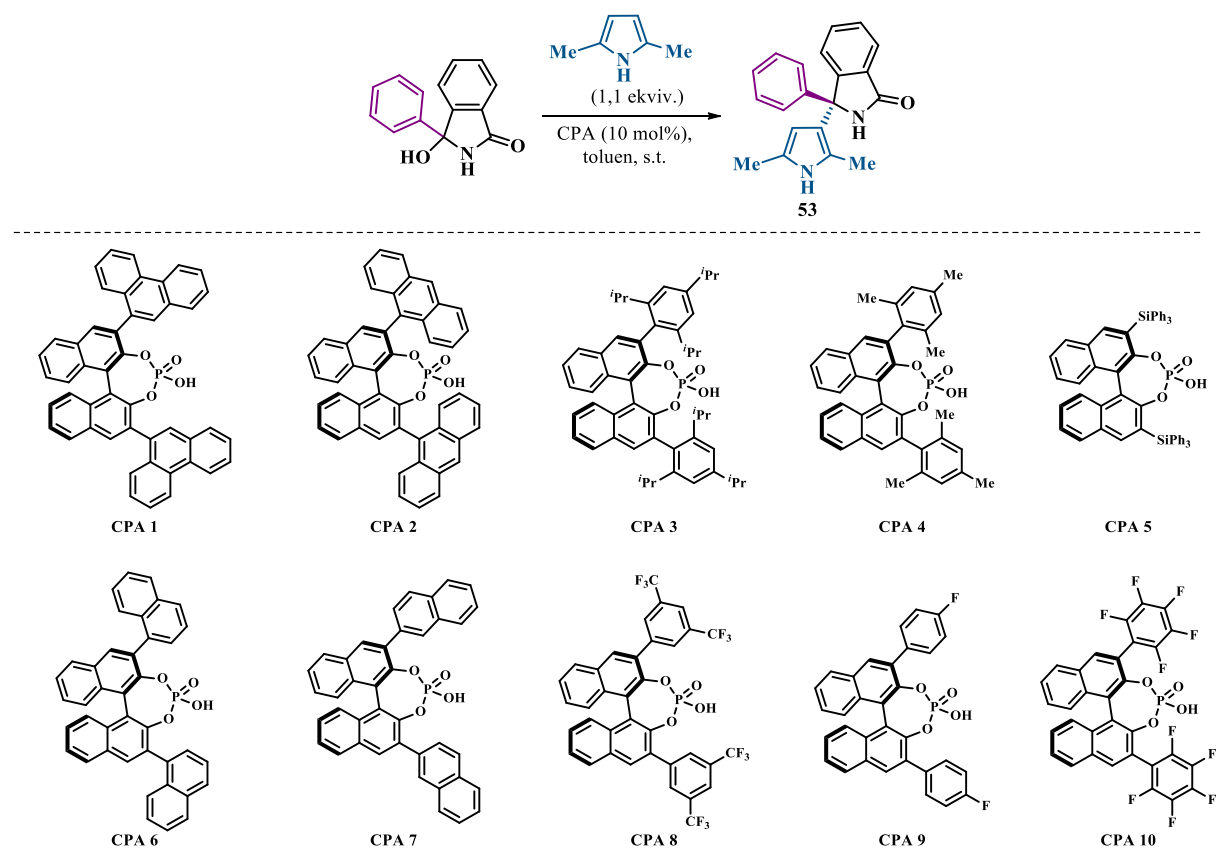
4.2. Stereoselektivna aza-Friedel Craftsova reakcija pirola s derivatima izoindolina

Nastavno na prethodnu metodologiju, razvijena je stereoselektivna aza-Friedel Craftsova reakcija s pirolima. U prvom koraku provedena je reakcija u racemičnim uvjetima. Praćena je reakcija između 3-fenil-3-hidroksiizoindolina (**A1**) i 2,5-dimetilpirola (1,1 ekviv.) primjenom *para*-toluensulfonske kiseline (10 mol%) u toluenu (Slika 57.).



Slika 57. Ispitivanje adicije pirola u racemičnim uvjetima.

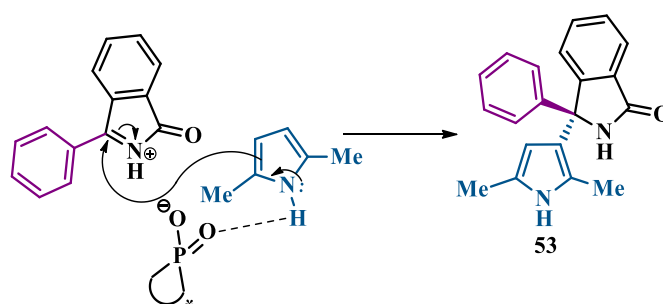
Dobiven je produkt u prinosu od 96% unutar 1 sat. Već i na sobnoj temperaturi reakcija adicije pirola puno je brža u odnosu na racemičnu reakciju s fenolima koja je trajala 8 sati pri temperaturi od 40 °C. Pirol kao peteročlani heterociklički spoj je nukleofilniji od fenola jer se slobodan elektronski par na dušiku nalazi unutar aromatskog sustava čime povećava elektronsku gustoću unutar samog prstena, te samim time pogodniji za reakciju s elektrofilom. S druge strane fenol je veći od pirola, kisik je elektronegativniji od dušika, te tako slabije donira slobodne elektronske parove koji se uz to nalaze izvan aromatskog sustava. Pozitivan ishod racemične reakcije potaknuo je razvoj metodologije u stereoselektivnim uvjetima. I dalje su korištene fosforne kiseline s kiralnom binaftolnom okosnicom (Tablica 4.). Optimizacija reakcijskih uvjeta provedena je na skali 0,04 mmol u 1 mL otapala, na modelnom sustavu koji uključuje sintezu spoja **53** s ciljem pronalaska uvjeta koji će rezultirati pripravom enantiomerno obogaćenih spojeva u visokim prinosima. I u ovom slučaju pokretačka sila reakcije je stvaranje reaktivnog *N*-acil-ketimina koji tvori ionski par s kiralnim fosfatnim anionom, te dalje podliježe reakciji s 2,5-dimetilpirolom. Kako su već oba najreaktivnija mjesta na pirolu zauzeta metilnim skupinama, nukleofilni napad odvijat će se preko pozicije β -C3 (Slika 58.).

Tablica 4. Utjecaja vrste katalizatora na stereoselektivnu adiciju pirola kroz položaj β -(C3).

Unos	Katalizator	Vrijeme / h	Prinos / %	e.r.
1	CPA 1	8	96	68:32
2	CPA 2	24	96	82:18
3	CPA 3	8	96	90:10
4	CPA 4	8	96	85:15
5	CPA 5	24	96	85:15
6	CPA 6	1	96	77:23
7	CPA 7	3	96	57:43
8	CPA 8	3	96	78:22
9	CPA 9	2	96	69:31
10	CPA 10	1	96	52:48

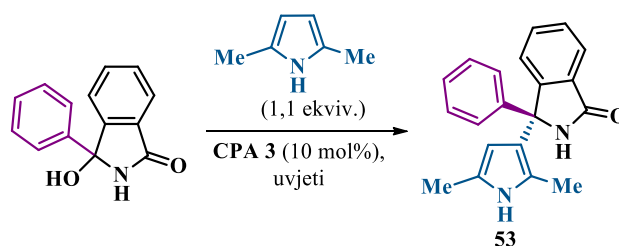
Uglavnom su stereoselektivne reakcije nešto sporije u odnosu na racemične, ali ne toliko drastično u odnosu na stereoselektivne arilacije gdje su reakcije trajale nekoliko dana na povišenim temperaturama. U ovom slučaju studija probira katalizatora je pokazala da su najbolje enantioselektivnosti dobivene sa sterički zahtjevnijim katalizatorima poput **CPA 3** – **CPA 5** što je u suprotnosti s rezultatima dobiveni optimizacijom stereoselektivnim ariliranjem s fenolima. Ovo bi se moglo objasniti veličinom nukleofila. Naime, pirol kao peteročlani heterociklički spoj je manji od fenola stoga će bolje prianjati za aktivno mjesto na sterički zahtjevnijim katalizatorima, te će time doći do učinkovitije stereokemijske indukcije.

Vrijeme reakcije se smanjuje uvođenjem manje sterički zahtjevnijih supstituenata (**CPA 6** – **CPA 10**) na katalizatoru, ali ne dolazi do učinkovitog prijenosa kiralne informacije. Zanimljivo je primijetiti da je u slučaju katalizatora **CPA 7** koji sadrži 2-naftilni supstituent, izoliran spoj **53** praktički kao racemična mjesa, dok je u slučaju 1-naftilnog katalizatora (**CPA 6**) dobiven produkt u umjerenim vrijednostima enantiomernog omjera, 77:23 e.r. Kako je katalizator **CPA 3** dao najbolje vrijednosti u pogledu enantioselektivnosti, dalje je korišten u ispitivanju utjecaja ostalih reakcijskih parametara na ishod reakcije.



Slika 58. Predloženi mehanizam stereoselektivne adicije pirola kroz položaj β -(C3).

Povećanje koncentracije na 0,2 M (Tablica 5.) nije utjecalo na brzinu reakcije, ali dobivene su nešto niže vrijednosti enantiomernog viška (unos 2), 84:16 e.r. Razrjeđenjem na koncentraciju 0,02 M (unos 3) vrijeme reakcije se prolongiralo na 12 sati, ali enantioselektivnost je ostala nepromijenjena. Ukoliko umjesto 1,1 ekvivalenta u reakciji sudjeluju 3 ekvivalenta pirola (unos 4) ne dolazi do nikakvih promjena u odnosu na početne uvjete (unos 1). Isti trend se nastavlja i primjenom molekulskih sita te magnezijevog sulfata (unos 5 – 7) kao sredstva za sušenje. Kako je reakcija adicije pirola poprilično brza već i na sobnoj temperaturi, sljedeći stadij istraživanja uključuje provođenje opisane transformacije na nižim temperaturama s ciljem dodatnog poboljšanja vrijednosti enantiomernog omjera.

Tablica 5. Optimizacija reakcijskih parametara za stereoselektivne adicije pirola: vrsta otapala, molekulskih sita, promjena temperature i koncentracija, te količina katalizatora.

Unos	Otapalo	Temp. / °C	Vrijeme / h	Prinos / %	e.r.
1	toluen	s.t.	8	96	90:10
2	toluen	s.t.	8	96	84:16 ^a
3	toluen	s.t.	12	96	89:11 ^b
4	toluen	s.t.	8	96	89:11 ^c
5	toluen	s.t.	8	96	90:10 ^d
6	toluen	s.t.	8	96	90:10 ^e
7	toluen	s.t.	8	96	89:11 ^f
8	toluen	0	48	91	70:30
9	toluen	-10	72	89	68:32
10	toluen	-20	216	29	68:32
11	toluen	40	1	96	90:10
12	cikloheksan	40	24	70	89:11
13	diklormetan	40	1	96	89:11
14	kloroform	40	1	96	90:10
15	acetonitril	40	1	96	87:13
16	nitrometan	40	6	96	88:12
17	<i>p</i> -ksilen	40	3	96	90:10
18	toluen	60	0,5	96	92:8
19	toluen	80	0,1	96	92:8
20	toluen	100	0,1	96	88:12
21	toluen	80	0,25	96	92:8^g
22	toluen	80	48	tragovi	- ^h

^a $c = 0,2 \text{ mol dm}^{-3}$, ^b $c = 0,02 \text{ mol dm}^{-3}$, ^c 3 ekvivalenta pirola, ^d 3 Å molekulska sita (1 g/mmol),

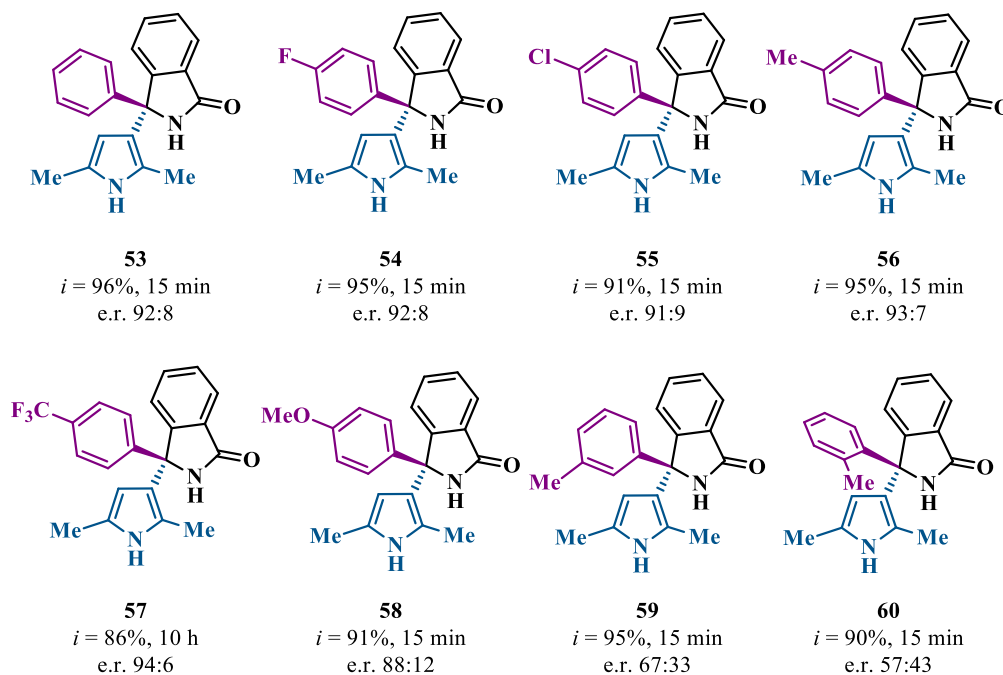
^e 4 Å molekulska sita (1 g/mmol), ^f MgSO₄ (1 g/mmol), ^g 5 mol% CPA, ^h 1 mol% CPA.

Općenito, sniženje temperature pozitivno utječe na razinu enantioselektivnosti u produktima, ali posljedično dolazi do usporavanja brzine reakcije. Međutim, osim što reakcije na nižim temperaturama nisu rezultirale kvantitativnim prinosima, negativan trend se odrazio i na enantioselektivnost koja je narušena s 90:10 e.r. na 68:32 (unos 8 – 10). S druge strane, kad je temperatura povišena na 40 °C (unos 11) nije došlo do narušavanja enantioselektivnosti, te je došlo do značajnog ubrzanja reakcije koja je bila završena unutar 1 sat.

Promjenom otapala ne uočava se bitna promjena u enantioselektivnosti, osim u slučaju primjene polarnijih otapala poput acetonitrila (unos 15) i nitrometana (16) gdje dolazi do blagog pada enantiomernog omjera. S druge strane, reakcija u cikloheksanu (unos 12) je popraćena nešto slabijim prinosima i traje duže u odnosu na ostala primijenjena otapala. Razlog tomu je što polazni spojevi gotovo uopće nisu topljivi u cikloheksanu što otežava kontakt nukleofila i elektrofila. Kao optimalno otapalo izabran je toluen. Nastavno su provedene reakcije na temperaturama od 60, 80 i 100 °C. Povišenjem temperature (unos 18 – 20) došlo je do dodatnog skraćivanja vremena reakcije s 1 sat (unos 11) na unutar 5 minuta (unos 18 i 19) i blagim porastom optičke čistoće, 92:8 e.r. Na 100 °C se ukazao trend smanjenja enantioselektivnosti koja je pala na 88:12 e.r. Ukoliko se pri 80 °C provodi reakcija s 5 mol% katalizatora (unos 21), nema utjecaja na prinos i stereoselektivnost, ali reakcija traje neznatno duže. Međutim, uz 1 mol% katalizatora (unos 22) reakcija je vrlo spora, te je tankoslojnom kromatografijom uočeno nastajanje produkta u tragovima. Nakon svih provedenih mjerenja zaključujemo da su optimizacijom reakcijskih parametara najbolje vrijednosti enantioselektivnosti postignute u sljedećim uvjetima: izoindolinonski alkohol (1 ekvivalent), pirol (1,1 ekvivalenata) i katalizator **CPA 3** (5 mol%) u toluenu ($c = 0,04 \text{ mol/dm}^3$) pri 80 °C. Daljnje istraživanje je usmjereno na uvođenje različito supstituiranih izoindolinonskih alkohola i pirola s ciljem proširivanja kemijskog prostora takvom vrstom molekula. Ispitana je i mogućnost primjene i ograničenja metodologije. Sve reakcije opisane u nastavku su provedene s 0,1 mmol izoindolinonskog alkohola.

Prvo je ispitana stereoselektivna aza-Friedel Craftsova reakcija pirola s monosupstituiranim fenilnim skupinama na izoindolinonskom alkoholu (Slika 59.). Vrijeme reakcije i stereoselektivnost se nisu značajnije promijenili uvođenjem atoma fluora (**54**) i klora (**55**) u *para* položaj fenilnog supstituenta izoindolinonske podjedinice.

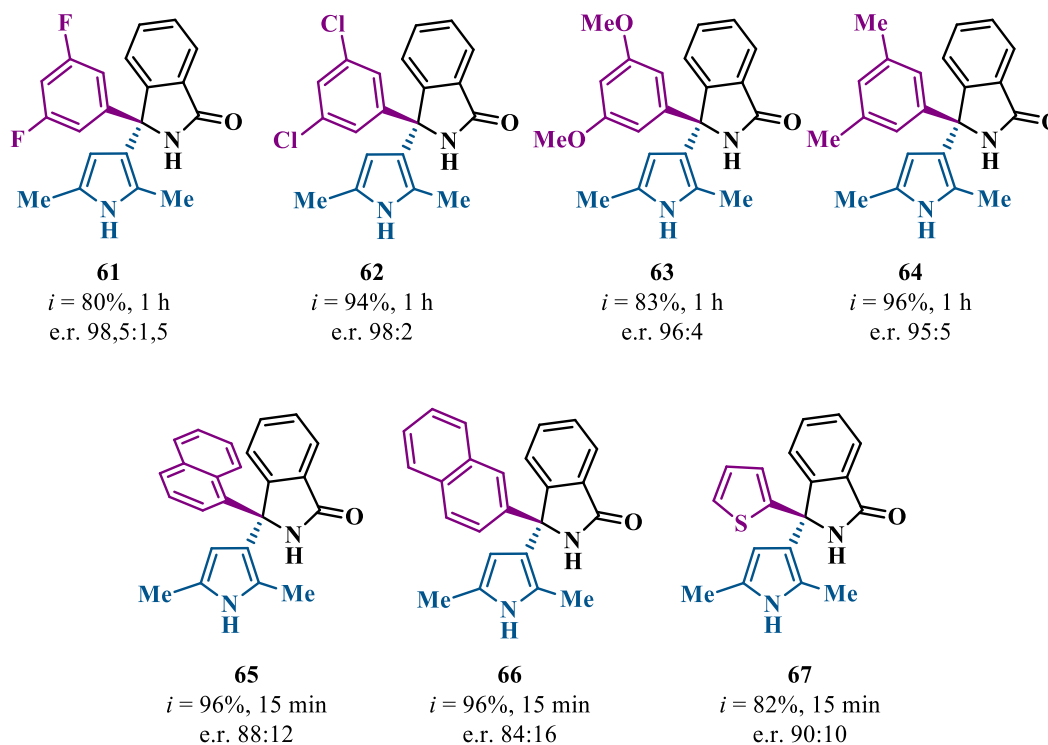
Nešto veća stereoselektivnost je postignuta s *para*-metilnom skupinom (**56**), dok je produkt s *para*-trifluormetilnom skupinom (**57**) dao osjetno povećanje stereoselektivnosti na vrijednost 94:6 e.r., no tu je primjećeno značajnije usporavanje vrijeme reakcije s 15 minuta na 10 sati. Isti scenarij je uočen i kod stereoselektivnog ariliranja izoindolinona gdje su alkoholi s trifluormetilnim skupinama davali visoke enantioselektivnosti, ali su reakcije bile sporije i često nisu bile popraćene kvantitativnim prinosima.



Slika 59. Reakcije 2,5-dimetilpirola s monosupstituiranim izoindolinonima.

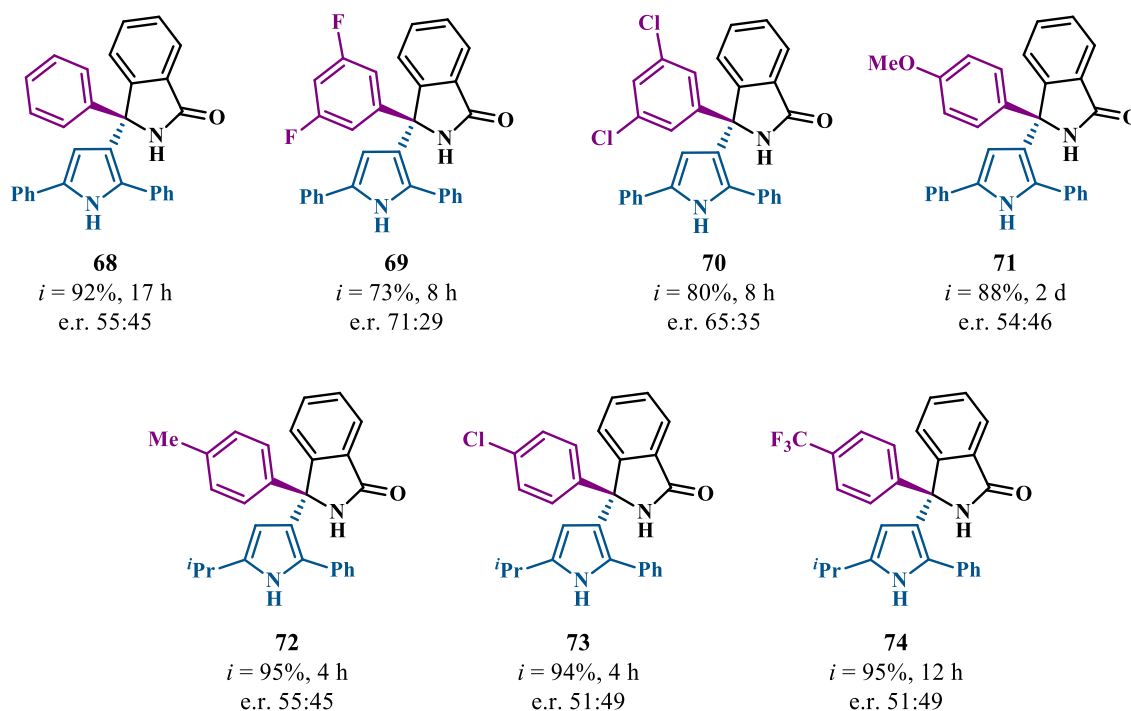
Prisutnost elektron donirajuće metoksi skupine (**58**) nije utjecalo na vrijeme reakcije, ali je došlo do pada u enantioselektivnosti. I u ovom kontekstu se nastavlja trend koji je uočen u već prethodno opisanim stereoselektivnim ariliranjem izoindolinona. Štoviše, zamjećen je pad u enantioselektivnosti kada su supstituenti bliže stereogenom centru (**59** – **60**), ali bez posljedica na brzinu reakcije i prinos. Ponovno dolazimo do zaključka da supstituenti u blizini stereogenog centra inhibiraju sterički utjecaj kiralnog katalizatora, a samim time uzrokuju otežan prijenos kiralne informacije. Kod izoindolinonskih alkohola sa supstinentima u oba *meta* položaja (**61** – **64**) došlo je do sinteze spojeva vrlo visoke optičke čistoće do vrijednosti 98,5:1,5 (**61**). Kako je produkt s *para*-metoksi skupinom (**58**) dao slabije vrijednosti enantioselektivnosti u odnosu na modelni sustav (**53**), moglo bi se očekivati da će se uvođenjem dviju metoksi skupina u *meta* položajima dobiti produkt s umjerenim vrijednostima enantiomernog omjera (Slika 60.). Međutim, izoliran produkt **63** je dobiven u visokom enantiomernom omjeru.

Vrijeme reakcije je prolongirano na 1 sat. Kad su primijenjeni naftalenski supstituenti (**65** – **66**) vrijeme reakcije se ponovno skratilo na 15 minuta, ali je došlo i do pada u enantioselektivnosti, a posebno kod spoja **66** s 2-naftilnim supstituentom. Reakcija je tolerantna i na prisutnost heterocikličkog prstena, odnosno tiofena (**67**).



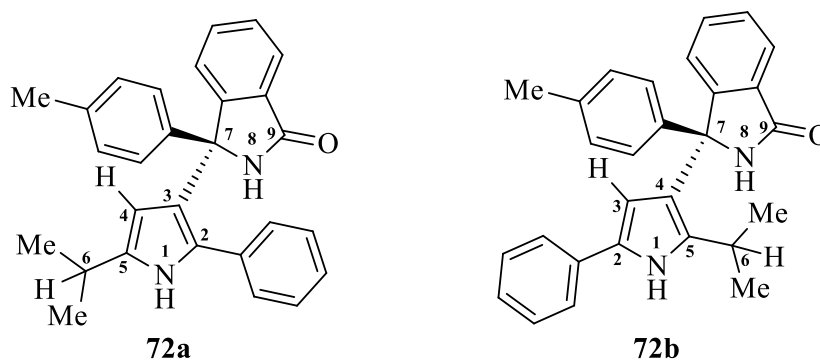
Slika 60. Reakcije 2,5-dimetilpirola s različito supstituiranim izoindolinonima.

Usljedilo je provođenje reakcije sa simetrično i nesimetrično 2,5-disupstituiranim pirolima (Slika 61.). Korištenje 2,5-difenilpirola kao nukleofila u provedbi (**68** – **71**) opisane transformacije rezultiralo je osjetnim usporavanjem reakcije do 2 dana (**71**). Spoj s dva fluorova atoma (**69**) je izoliran u umjerenim vrijednostima enantioselektivnosti. Zamjenom fluorovih atoma s atomima klora (**70**) dolazi do pada u enantioselektivnosti. Primjena nesupstituiranog (**68**) i alkohola s *para*-metoksifenil-supstituentom dovela je do vrlo slabe stereokemijske indukcije što se očitava vrijednostima enantiomernih omjera koji praktički odgovaraju racemičnoj smjesi. U slučaju nesimetrično 2,5-disupstituiranog pirola (**72** – **74**), dobiveni su racemati neovisno o prisutnim funkcijskim skupinama na izoindolinonu.

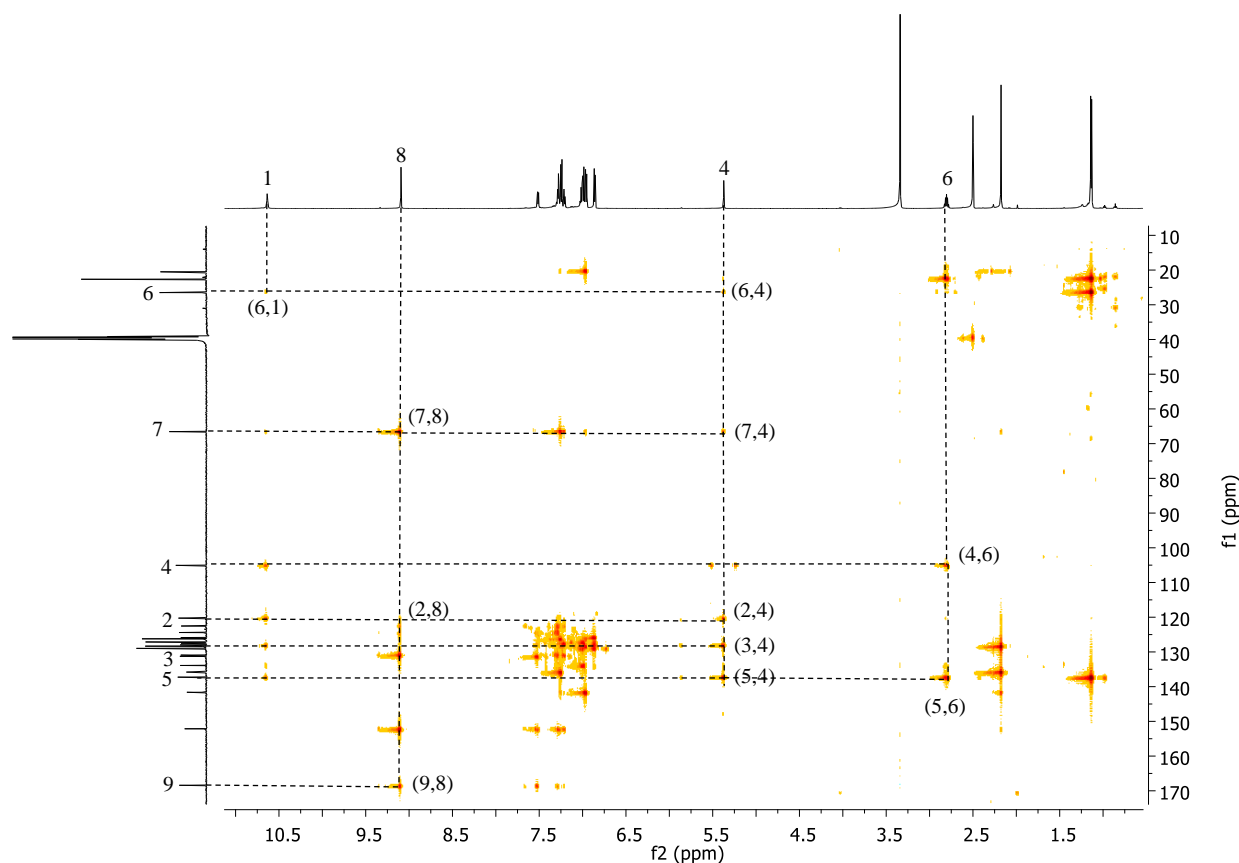


Slika 61. Korištenje nesimetrično i simetrično supstituiranih 2,5-pirola za adiciju na derivate izoindolinona.

Isto tako očuvana je regioselektivnost u slučaju kad je kao nukleofil korišten 2-izopropil-5-fenilpirol. Za potvrdu strukture nastalog regioizomera korištena je kombinacija HSQC i HMBC spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije. Snimljen je spektar spoja **72** i asigniran prema slici 62. Iz HSQC spektra je pronađen pirolni proton H4 i njemu pripadajući ugljik C4. Nakon toga su HMBC spektroskopijom praćene interakcije kroz 2, odnosno 3 veze unutar molekule. Od većeg značaja su interakcije unutar pirolne jezgre koji daju najviše informacija o regiokemiji (Slika 63.).



Slika 62. Asignacija regioizomera spoja **72**.

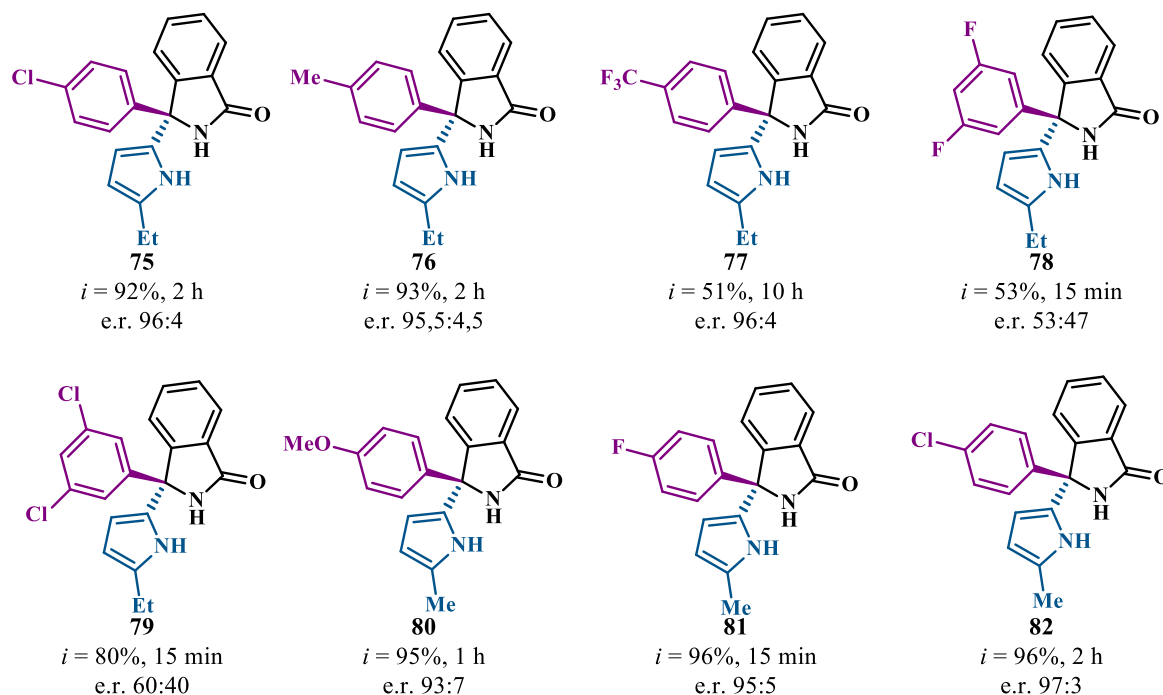


Slika 63. HMBC spektar spoja **72**.

Dva su dokaza koja potvrđuju nastajanje regioizomera **72a**. Može se uočiti snažna interakcija pirolnog C4 s metinskim protonom izopropilne skupine H6. To je ujedno i najčvršći dokaz nastajanja regioizomera **72a**. Prisutna je i nešto slabija interakcija amidnog protona H8 i kvaternog pirolnog ugljika C2 koju također ne bi mogli detektirati kod regioizomera **72b** jer bi se u tom slučaju radilo o interakcijama kroz 5 veza. Kada malo bolje razmotrimo strukture prikazanih regioizomera, zapravo je jasno da zbog manje sterički ometanosti oko amidnog dušika nastaje regioizomer **72a**. Stoga nukleofilni napad takvog nesimetričnog pirola ide preko manje sterički zahtjevne strane, te samim time amidni dušik lakše uspostavlja nekovalentne interakcije s katalizatorom.

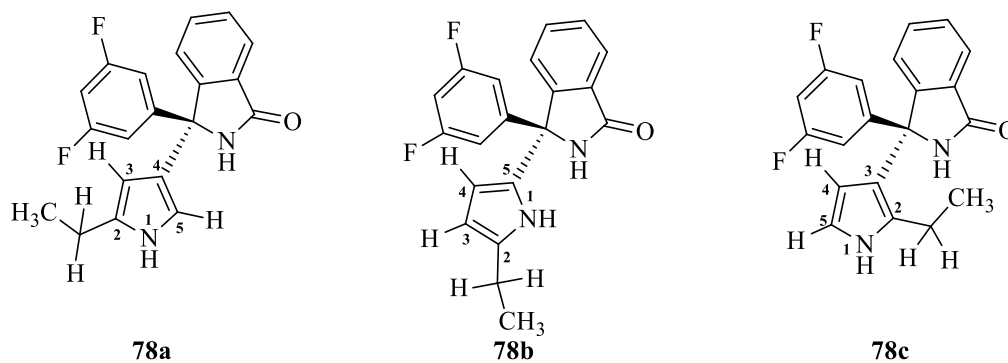
Metodologija je proširena na 2-supstituirane pirole, te su reakcije rezultirale nastankom samo jednog regioizomera (Slika 64.). U reakciji s 2-etilpirolom (**75** – **79**) i *para*-supstituiranih izoindolinonskih alkohola dobivene su visoke vrijednosti enantiomernih omjera (**75** – **77**) osim spoja **77** koji je dobiven u obliku racemične smjese uz nešto sporije vrijeme reakcije.

Uvođenje dvaju atoma fluora (**78**) i klora (**79**) u *meta* položaje na izoindolinonskoj podjedinici rezultiralo je drastičnom padu enantioselektivnosti u okvirima racemične smjese. To je neočekivani obrat budući da je u reakcijama s 2,5-dimetilpirolom uvođenjem halogenih atoma u *meta* pozicije izoindolinona došlo do dodatnog povećanja enantioselektivnosti. Shodno tomu, sljedeće reakcije s 2-metilpirolom (**80-82**) su provedene isključivo s *para*-supstituiranim ketiminima, te je enantioselektivnost ponovno poprimila visoke vrijednosti.

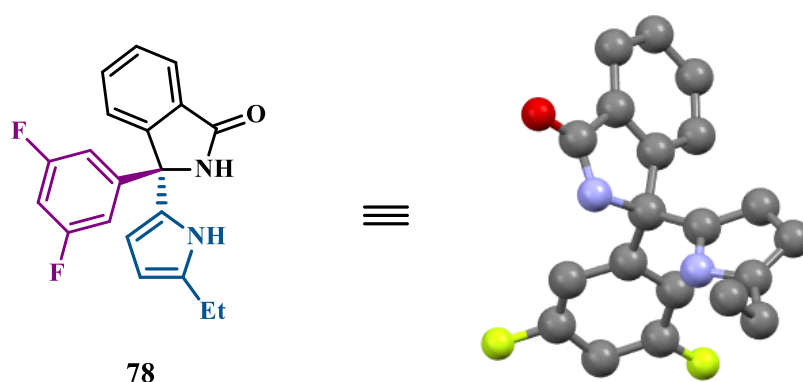


Slika 64. Stereoselektivna adicija 2-supstituiranih pirola na izoindolinone.

Što se tiče regioselektivnosti moguće je nastajanje triju regioizomera kako je prikazano na slici 65. COSY spektar spoja **78** pokazuje zanemarivo slabu interakciju pirolnih protona H3 i H5 koja bi u pravilu trebala biti vrlo snažna u slučaju regioizomera **78b** i **78c**. S druge strane uočana je interakcija protona pirolnog dušika H1 s protonima H3 i H4 jednako snažnog intenziteta što bi sugeriralo da možda ipak nastaje regioizomer **78b**. Kako bismo s potpunom sigurnošću potvrdili strukturu nastalog regioizomera, provedena je rendgenska strukturalna analiza. Na temelju dobivene kristalne strukture, nedvosmisleno je ustanovljeno da nastaje regioizomer **78b** (Slika 66.). Naime, etilna skupina doprinosi povećanju elektronske gustoće na položaju C3, te samim time ugljikov atom u položaju C4 postaje elektrofilan. Međutim, zbog steričkog utjecaja etilne skupine, adicija diaril-ketimina neće se odvijati kroz poziciju C3, nego preko sljedećeg nukleofilnog mjesta na pirolu, odnosno preko položaja C5.

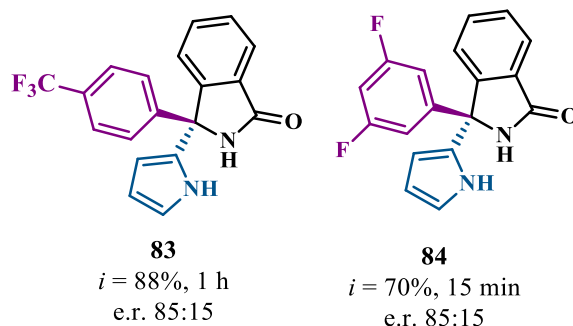


Slika 65. Asignacija regioizomera spoja 78.



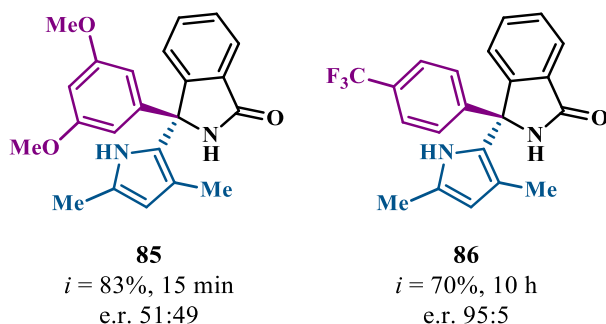
Slika 66. Kristalna struktura spoja 78.

Reakcijom s nesupstituiranim pirolima ispitali smo regioselektivnost reakcije (Slika 67.). Dobiveni produkti dobiveni su u umjereno visokim vrijednostima enantiomernog omjera koji je ostao nepromijenjen neovisno o vrsti primijenjenog izoindolinonskog alkohola, ali uz nastajanje samo jednog regioizomera. Dobiven je produkt adicije kroz C2 položaj pirola što je i očekivano zbog stabilizacije pozitivnog naboja kroz tri rezonantne strukture, u odnosu na moguće dvije u slučaju napada kroz poziciju C3.



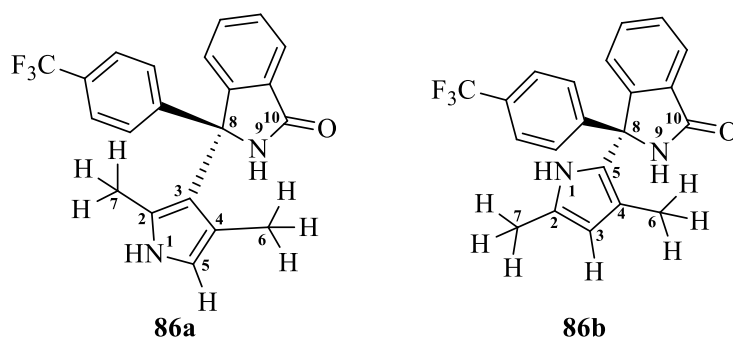
Slika 67. Provedba reakcije s nesupstituiranim pirolom.

Na kraju je u metodologiju uvršten i 2,4-dimetilpirol što je dodatno doprinijelo povećanju strukturne raznolikosti (Slika 68.). U ovom slučaju vidimo da funkcionalne skupine na izoindolinonu jako utječu na optičku čistoću produkta. U slučaju prisutnosti metoksi skupina u oba *meta* položaju izoindolinona dobiven je spoj **85** u obliku racemične smjese. Zamjenom tih skupina s *para*-trifluormetilnom skupinom dobiven je enantiomerno obogaćeni produkt **86** u vrijednostima enantiomernog omjera, 95:5 e.r.

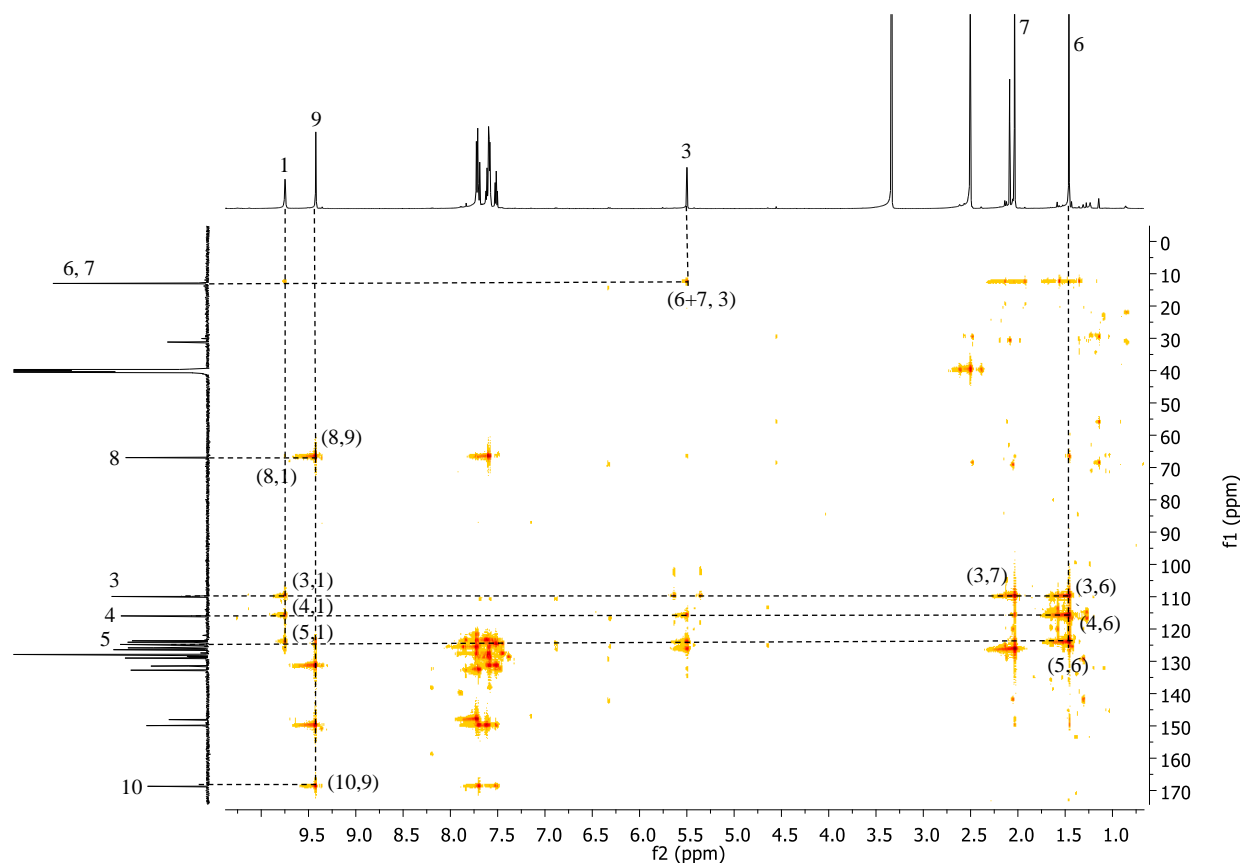


Slika 68. Reakcije 2,4-dimetilpirola s različito supstituiranim izoindolinonima.

Kako su sada metilni supstituenti različito udaljeni od nukleofilnog dušika, postoji mogućnost nastajanja smjese regioizomera. Međutim, zamjećeno je nastajanje samo jednog regioizomera. Moguće je nastajanje jednog od regioizomera kako je prikazano na slici 69. Pretpostavka je da će nastati regioizomer **86b** budući da 2,4-dimetilpirol ima slobodno mjesto u poziciji 5 koje je nukleofilnije od C3, a između ostalog manje je vjerojatno da će se tako poprilično velik elektrofil uspjeti smjestiti između dviju metilnih skupina na pirolu. Iz HMBC spektra jasno se vide sprezanja protona H3 s metilnim ugljicima C6 i C7 u jednakim intenzitetima što ide u prilogu regioizomeru **86b** (Slika 70.). U slučaju strukture **86a** proton H3 (odnosno H5) ne bi imao interakciju s C7 jer je udaljen za više od 3 veze. Uočena slaba interakcija kvaternog ugljika C8 i protona H1 dodatno potvrđuje nastajanje regioizomera **86b**.



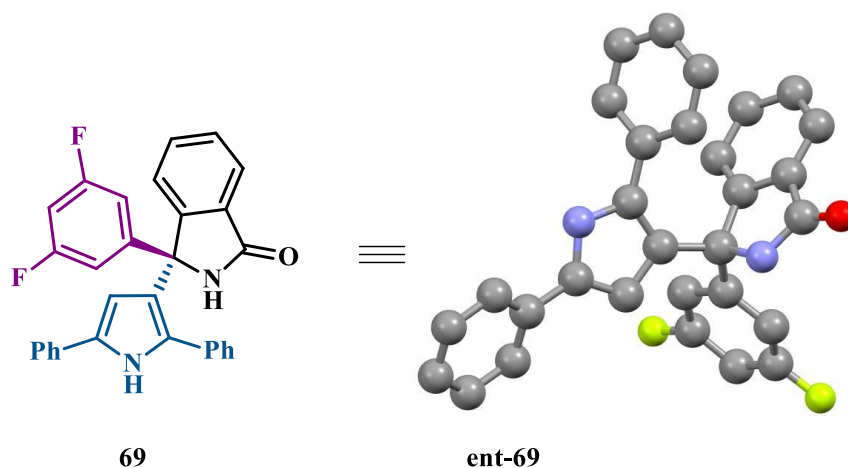
Slika 69. Asignacija regioizomera spoja **86**.



Slika 70. HMBC spektar spoja **86**.

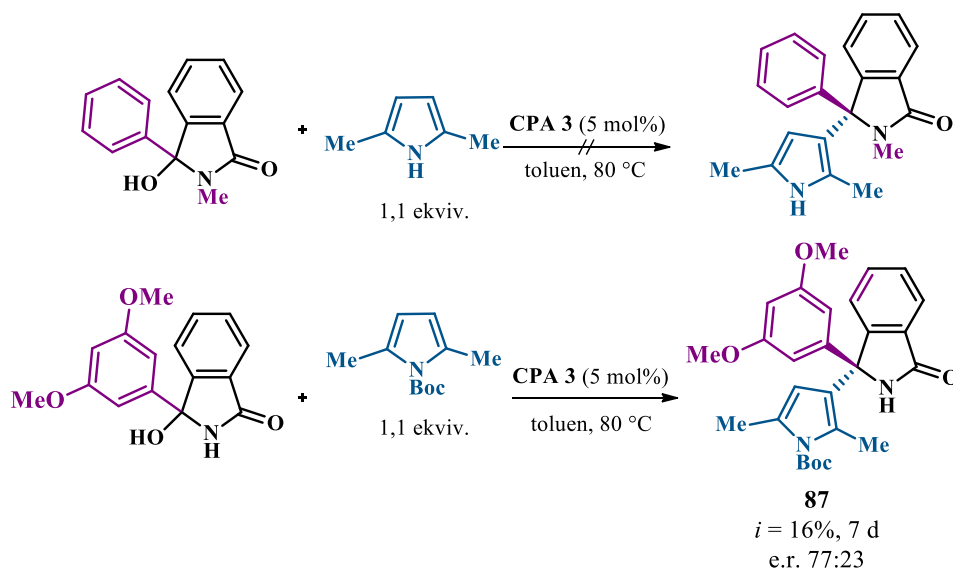
Na temelju svih dobivenih rezultata zaključujemo da na enantioselektivnost jednako utječe vrsta primijenjenog ketimina i pirola. Ukoliko dobivene podatke usporedimo s rezultatima dobivenih iz stereoselektivnih ariliranja vidimo da su tamo najčešće dobivene visoke vrijednosti enantioselektivnosti neovisno o nukleofilu, odnosno da su prisutni supstituenti na ketiminu imali veću ulogu u stereoselektivnosti reakcije. U suštini kombinacija elektronskih i steričkih efekata na oba reakcijska partnera su od presudne važnosti za kontrolu stereoselektivnosti.

Rendgenskom strukturnom analizom na monokristalu enantiomerno čistog spoja **69**, produktu je dodijeljena apsolutna konfiguracija (*S*). Iz toga proizlazi da se napad pirola odvija preko *re* prokiralne strane ketimina. Apsolutne konfiguracije preostalih produkata asignirane su prema analogiji smjera nukleofilnog napada pirola (Slika 71.).



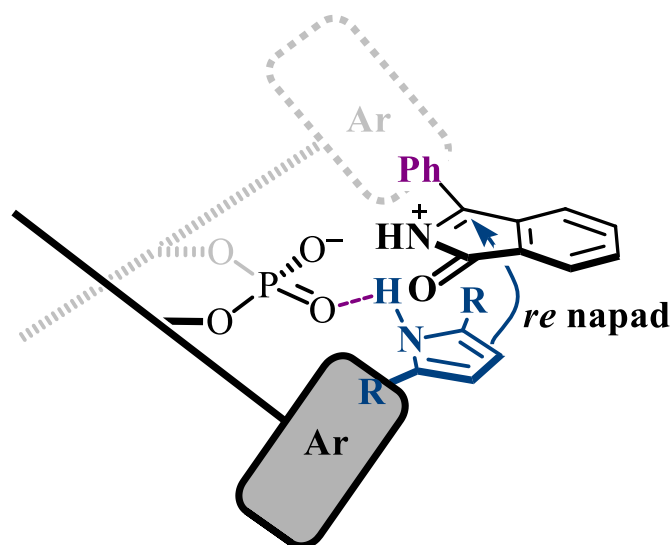
Slika 71. Kristalna struktura enantiomerno čistog spoja **69**.

Kako bismo razjasnili interakcije u prijelaznom stanju, provedeni su eksperimenti s *N*-zaštićenim izoindolinonskim alkoholom i *N*-zaštićenim pirolom (Slika 72.). Reakcija između *N*-metil-3-fenil-hidroksiizoindolinona i 2,5-dimetilpirola katalizirane **CPA 3** pod optimalnim reakcijskim uvjetima nije rezultirala sintezom željenog spoja. U racemičnim je uvjetima produkt dobiven u kvantitativnom prinosu, te je reakcija bila završena za samo 2 sata. Ovaj nam podatak ukazuje da kiselost katalizatora utječe na aktivaciju *N*-zaštićenih derivata izoindolinona, ali i da značajnu ulogu ima nukleofilnost reaktanta budući da je reakcija adicije fenola na *N*-zaštićeni alkohol u racemičnim uvjetima trajala puno duže, odnosno 7 dana.



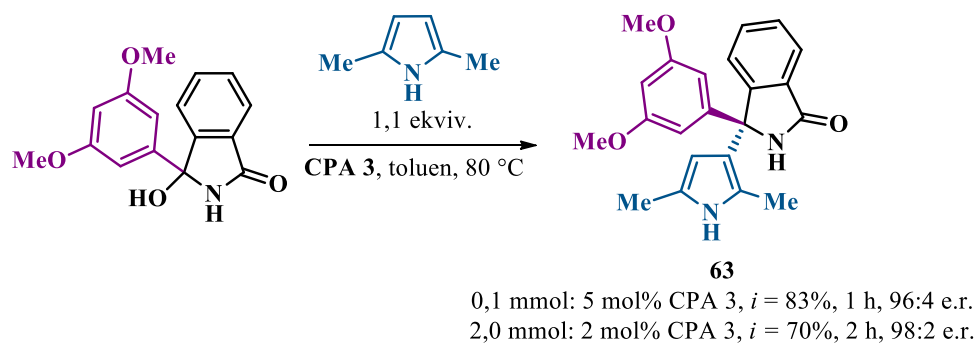
Slika 72. Provedba kontrolnih eksperimenata za reakciju stereoselektivne adicije pirola kroz položaj β -(C3).

Proveden je i kontrolni eksperiment s *N*-Boc zaštićenim pirolom. Nakon tjedan dana iz reakcijske smjese izolirano je tek 16% spoja **87** u umjerenoj vrijednosti enantiomernog omjera, 77:23 e.r. Budući da korištenjem *para*-toluensulfonske kiseline dolazi do skidanja Boc zaštitne skupine, racemična verzija reakcija je provedena primjenom fenilfosfinske kiseline. Iako je fenilfosfinska kiselina jača od **CPA 3**, nije došlo ubrzanja kemijske reakcije. Međutim, izoliran je produkt u nešto većem prinosu od 34%. Ovakav prinos reakcije pokazuje da je prisutnost slobodne NH skupine na pirolu vrlo važna za nukleofilnost pirola. Ovi eksperimenti ukazuju da katalizator veže nukleofil i elektrofil u prijelaznom stanju preko njihovih odgovarajućih kiselih protona što je u skladu s modelom bifunkcionalnog načina aktivacije. Tako definirano prijelazno stanje uključuje formiranje ionskog para *N*-acil-ketimina s kiralnim fosfatnim anionom, dok pirol vodikovim vezama ostvaruje kontakt s katalizatorom preko fosforilnog kisika. Veća fenilna skupina izoindolinona usmjerena je u prazan prostor, dok je manja, karbonilna skupina usredotočena prema supstituentima na katalizatoru. Na ovako opisan način sterička odbijanja između sudionika reakcije su svedene na najmanju moguću mjeru. (Slika 73.).



Slika 73. Predloženi mehanizam aza-Friedel Craftsove reakcije s pirolima.

Također ispitali smo mogućnost primjenjivosti metodologije na većoj skali (Slika 74.). U tu svrhu ponovno je postavljena sinteza spoja **63** na skali od 2 mmol (570 mg) prema razvijenom protokolu, ali uz 2 mol% katalizatora. Ustanovljeno je da je moguća sinteza na većoj skali uz više od dvostruko smanjenu količinu katalizatora, no posljedično je reakcija prolongirana na 2 sata u nešto manjem iskorištenju. Međutim, dobiven je spoj **63** približno jednake optičke čistoće s obzirom na reakciju provedene na manjoj skali.



Slika 74. Sinteza spoja **63** na većoj skali.

§ 5. ZAKLJUČAK

U sklopu ove disertacije uspješno je razvijen organokatalitički protokol koji opisuje stvaranje triaril-supstituiranog kvaternog centra reakcijama stereoselektivnog ariliranja diarilketimina i aza-Friedel Craftsove reakcije s pirolima katalizirane kiralnim fosforinim kiselinama.

Stereoselektivnim ariliranjem sintetizirano je ukupno 52 spojeva (**1-52**) u visokim vrijednostima enantioselektivnosti ($> 90:10$ e.r. kod 31 spoja) i prinosima ($> 75\%$ kod 27 spojeva). Najbolja enantioselektivnost postignuta je kod spoja **14** (e.r. 99,5:0,5). Na kontrolu selektivnosti veći utjecaj je imala priroda elektrofila što se najbolje odrazilo uvođenjem trifluormetilne skupine na ketiminu čime je došlo do velikog porasta u enantioselektivnosti kod svih primijenjenih fenola. Reakcija je tolerantna na velik broj funkcijskih skupina kako na izoindolinonskom alkoholu, tako i na fenolu. Primjenjivost reakcije je ispitana posttransformacijskom reakcijom *O*-alkiliranja fenolne podjedinice čime je omogućeno proširivanje metodologije na anisolne analoge bez gubitka optičke čistoće. Najveći nedostaci metodologije su dugotrajnost sinteze (7 dana kod većine spojeva), te korištenje katalizatora u relativno velikim količinama (10 mol%).

Stereoselektivnom aza-Friedel Craftsovom reakcijom s pirolima ukupno je sintetizirano 35 spojeva (**53-87**) u različitim vrijednostima enantioselektivnosti ($> 90:10$ e.r. kod 17 spojeva) i visokim prinosima ($> 75\%$ kod 29 spojeva). Najbolja enantioselektivnost postignuta je kod spoja **61** (98,5:1,5, e.r.). U ovom slučaju kombinacija elektronskih i steričkih efekata na oba reakcijska partnera je imala podjednak doprinos na kontrolu stereoselektivnosti. Većina provedenih reakcija je završena u vremenskom intervalu od 15 do 60 minuta. Sintezom spoja **63** na skali od 2 mmol, ustanovljeno je da je moguća sinteza na većoj skali uz svega 2 mol% katalizatora bez negativnog utjecaja na enantioselektivnost. Nedostatak ove metodologije očituje malim brojem nukleofila koji je ograničen na alifatske i aromatske supstituirane pirole. Sterički zahtjevniji pirolu su dali slabu enantioselektivnost ili su doveli do potpune racemizacije.

Ukupno je dobiveno 87 derivata izoindolinona s triaril-supstituiranim kvaternim stereogenim centrom na organokatalitički način čime je ostvaren pristupim novim derivatima izoindolinona. Daljnim razvijanjem opisane metodologije otvara se prostor za organokatalitički pristup pripravi još složenijih strukturnih motiva.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

°C	Celzijev stupanj
ATR	prigušena totalna refleksija (eng. <i>attenuated total reflectance</i>)
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Boc	<i>tert</i> -butiloksikarbonila skupina
(CD ₃) ₂ CO	deuterirani aceton
CDCl ₃	deuterirani kloroform
COSY	dvodimenzijska homonuklearna korelacijska NMR spektroskopija (engl. <i>correlation spectroscopy</i>)
CPA	kiralna fosforna kiselina (eng. <i>chiral phosphoric acid</i>)
d	dan
d.r.	dijastereoizomerni omjer (eng. <i>diastereomeric ratio</i>)
DCM	diklormetan
DFT	teorije funkcionala gustoće (eng. <i>density functional theory</i>)
DMSO	dimetil-sulfoksid
DMSO-d ₆	deuterirani dimetil-sulfoksid
ekviv.	ekvivalent
EDG	elektron donirajuća skupina (eng. <i>electron donating group</i>)
EWG	elektron odvlačeća skupina (eng. <i>electron withdrawing group</i>)
e.r.	enantiomerni omjer (eng. <i>enantiomeric ratio</i>)
Et	etilna skupina
EtOAc	etil-acetat
FT-IR	infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (eng. <i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>)
g	gram
h	sat
HPLC	tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (eng. <i>high performance liquid chromatography</i>)

HMBC	dvodimenzijaska heteronuklearna korelacijska NMR spektroskopija dugog dosega (eng. <i>heteronuclear multiple bond correlation</i>)
HSQC	dvodimenzijaska heteronuklearna korelacijska NMR spektroskopija kroz jednu kemijsku vezu (eng. <i>heteronuclear single quantum coherence</i>)
HRMS	spektrometrija masa visoke razlučivosti (eng. <i>high resolution mass spectrometry</i>)
Hz	herc
i	prinos
iPr	izopropilna skupina
<i>J</i>	konstantna sprege
kat.	katalizator
kcal	kilokalorije
M	mol dm ⁻³
MALDI	matricom potpomognuta ionizacija uz desorpciju laserskim zračenjem (eng. <i>matrix assisted laser desorption/ionization</i>)
Me	metilna skupina
MeOH	metanol
mg	miligram
MHz	megaherc
min	minuta
mL	mililitar
mmol	milimol
mol%	molni udio
MsOH	metansulfonska kiselina
NMR	nuklearna magnetska rezonancija (eng. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -toluensulfonska kiselina
PDA	detektor s nizom fotodioda (eng. <i>photo diode array</i>)
Ph	fenilna skupina
<i>pK</i> _a	logaritamska vrijednost konstante disocijacije kiseline
ppm	milijunti dio (eng. <i>parts per million</i>)
Q-TOF	kvadripolni analizator vremena leta (engl. <i>quadrupole time-of-flight</i>)
rac	racemično

s.t.	sobna temperatura
SPINOL	1,1'-spirnobiiindan-7,7'-diol
sur.	suradnici
t.t.	temperatura taljenja
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-2,2-disupstituirani 1,3-dioksolan-4,5-dimetanol
THF	tetrahidrofuran
Tf	trifluormetansulfonska skupina
TLC	tankoslojna kromatografija (eng. <i>thin layer chromatography</i>)
TMEDA	tetrametiletilendiamin
TMS	tetrametilsilan
TS	prijelazno stanje (eng. <i>transition state</i>)
tzv.	takozvani
UV	ultraljubičasto (eng. <i>ultraviolet</i>)
VAPOL	2,2'-difetil(3,3'-bifenantren)-4,4'-diol
α_D	kut zakretanja ravnine polarizirane svjetlosti
δ	kemijski pomak
μL	mikrolitar
ν_{max}	valni broj

§ 7. LITERATURNI IZVORI

- [1] T. Nishimura, A. Noishiki, G. Chit Tsui, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012), 5056.
- [2] T. Nishimura, A. Noishiki, Y. Ebe and T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013), 1777.
- [3] H. Wang, T. Jiang, M. H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013), 971.
- [4] G. Yang, W. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **52** (2013) 7540.
- [5] Y. Álvarez-Casao, D. Monge, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Org. Lett.* **17** (2015) 5104.
- [6] T. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.* **359** (2017), 1969–1975.
- [7] M. F. Li, A. Q. Miao, H. Y. Zhu, R. Wang, W. J. Hao, S. J. Tu, B. Jiang, *J. Org. Chem.* **85** (2020), 13602.
- [8] G. Liu, S. Zhang, H. Li, T. Zhang, W. Wang, *Org. Lett.* **13** (2011), 828.
- [9] G. X. Li, J. Qu, *Chem. Commun.* **48** (2012), 5518.
- [10] Y. Wang, L. Jiang, L. Li, J. Dai, D. Xiong, Z. Shao, *Angew. Chem., Int. Ed.* **55** (2016), 15142.
- [11] I. N. Egorov, S. Santra, D. S. Kopchuk, I. S. Kovalev, G. V. Zyryanov, A. Majee, B. C. Ranu, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, *Adv. Synth. Catal.* **362** (2020), 4293.
- [12] M. Montesinos-Magraner, C. Vila, R. Cantón, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *Angew. Chem., Int. Ed.* **54** (2015), 6320.
- [13] L. Cai, X. Liu, J. Wang, L. Chen, X. Li, J. P. Cheng, *Chem. Commun.* **56** (2020), 10361.
- [14] D. Glavač, N. Topolovčan, M. Gredičak, *J. Org. Chem.* **85**(21) (2020), 14253.
- [15] D. Glavač, I. Dokli, M. Gredičak, *Curr. Org. Chem.* **21** (2017), 1335.
- [16] D. Glavač, C. Zheng, I. Dokli, S.-L. You, M. Gredičak, *J. Org. Chem.* **82** (2017), 8752.
- [17] M. Matišić, M. Gredičak, *Chem. Commun.* **57** (2021), 13546.
- [18] L. A. Nguyen, H. Hue, C. P. Huy, *Int J Biomed Sci.* **2**(2) (2006), 85.
- [19] T. Eriksson, S. Bjorkman, P. Hoglund, *Eur J Clin Pharmacol.* **57** (2001), 365.
- [20] S. Zhou, F. Wang, T. C. Hsieh, J. M. Wu, E. Wu, *Curr Med Chem.* **20**(33) (2013), 4102.
- [21] A. M. Evans, *Clin Rheumatol.* **1** (2001), 9.
- [22] K. Molčanov, B. Kojić-Prodić. *Kem. Ind.* **56** (2007), 275.
- [23] E. L. Eliel, *Croat. Chem. Acta*, **69** (1996), 519.

- [24] J. Clayden, N. Greevs, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, 2nd ed (2012), Oxford University Press, 1219
- [25] D. D. Dawson, V. F. Oswald, A. S. Borovik, E. R. Jarvo, *Chem. Eur. J.* **26** (2020), 3044.
- [26] G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **119**(41), 9913.
- [27] Q. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015), 2.
- [28] E. M. Lopez, R. P. Herrera, M. Christmann, *Nat. Prod. Rep.* **27** (2010), 1138.
- [29] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **46** (1912), 7.
- [30] V. Prelog, M. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta.* **37** (1954), 1634.
- [31] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/popular-information/> (datum pristupa: 18.08.2022.)
- [32] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (2000), 2395.
- [33] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957), 1920.
- [34] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000), 4243.
- [35] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005), 719.
- [36] A. Borovika, P. Nagorny, *Tetrahedron*, **69** (2013), 5719.
- [37] N. T. McDougal, W. L. Trevellini, S. A. Rodgen, L. T. Kliman, S. E. Schaus, *Adv. Synth. Catal.* **346** (2004), 1231.
- [38] P. K. Peng, J. A. May, *Org. Lett.* **24** (29) (2022), 5334.
- [39] M. Terada, M. Nakano, H. Ube, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006), 16044.
- [40] S. Kotani, S. Hashimoto, M. Nakajima, *Tetrahedron*, **63** (2007), 3122.
- [41] A. G. Schafer, J. M. Wieting, T. J. Fisher, A. E. Mattson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013), 11321.
- [42] V. Simonini, M. Benaglia, T. Benincorib, *Adv. Synth. Catal.* **350** (2008), 561.
- [43] A. K. Gupta, X. Zhang, R. J. Staples, W. D. Wulff, *Catal. Sci. Technol.* **4** (2014), 4406.
- [44] Y. Zhang, A. Desai, Z. Lu, G. Hu, Z. Ding, W. D. Wulff, *Chem. Eur. J.* **14** (2008), 3785.
- [45] B. Tan, Y. Lu, X. Zeng, P. J. Chua, G. Zhong, *Org. Lett.* **12** (2010), 2682.
- [46] S. Wang, Z. Guo, S. Chen, Y. Jiang, F. Zhang, X. Liu, W. Chen, C. Sheng, *Chem. Eur. J.* **24** (2018), 62.
- [47] Y. Wada, R. Murata, Y. Fujii, K. Asano, S. Matsubara, *Org. Lett.* **22** (2020), 4710.
- [48] D. Glavač, C. Zheng, I. Dokli, S.-L. You and M. Gredičak, *J. Org. Chem.* **82** (2017), 8752.
- [49] G. Zhu, G. Bao, Y. Li, W. Sun, J. Li, L. Hong, R. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **129** (2017), 5416.
- [50] Y. Wada, R. Murata, Y. Fujii, K. Asano, S. Matsubara, *Org. Lett.* **10** (2020), 22, 4710.

- [51] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006), 2617.
- [52] M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **349** (2007), 349, 759.
- [53] J. P. Reid, J. M. Goodman, *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 14248.
- [54] J. W. Zhang, J. H. Xu, D. J. Cheng, C. Shi, X. Y. Liu, B. Tan, *Nat. Chem.* **10** (2018), 58.
- [55] Y. P. Li, Z. Q. Li, B. Zhou, M. L. Li, X. S. Xue, S. F. Zhu, Q.L. Zhou, *ACS Catal.* **9**(7) 2019, 6522.
- [56] M. Z. Kazancioglu, E. Kalay, E. A. Kazancioglu, V. A. Peshkov, *ChemistrySelect*, **4** (2019), 4, 8797.
- [57] R. A. Unhale, N. Molleti, N. K. Rana, S. Dhanasekaran, S. Bhandarya, V. K. Singh, *Tetrahedron Letters*, **58**(2) (2017), 145.
- [58] C. Qian, M. Liu, J. Sun, P. Li, *Org. Chem. Front.* **9** (2022), 1234.
- [59] X. F. Cai, R. N. Guo, G. S. Feng, B. Wu, Y. G. Zhou, *Org Lett.* **16** (2014), 2680.
- [60] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (2004), 1566.
- [61] M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** (2010), 3823.
- [62] M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **129**(21) (2007), 6757.
- [63] M. Fleischmann, D. Drettwan, E. Sugiono, M. Rueping, R. M. Gschwind, *Angew. Chem., Int. Ed.* **50** (2011), 6364.
- [64] G. Li, M. J. Kaplan, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **12** (2010), 1960.
- [65] Y. P. He, Y. L. Du, S. W. Luo, L. Z. Gong, *Tetrahedron Lett.* **52** (2011), 7064.
- [66] J. Feng, W. Yan, D. Wang, P. Li, Q. Sun, R. Wang, *Chem. Commun.* **48** (2012), 8003.
- [67] M. Zhuang, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **11** (2013), 1460.
- [68] M. Rueping, W. Ieawsuwan, *Chem. Commun.* **47** (2011), 11450.
- [69] F. Shi, R. Y. Zhu, X. Liang, X. S. J. Tu, *Adv. Synth. Catal.* **355** (2013) 2447.
- [70] S. Liao, I. Čorić, Q. Wang, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012), 10765.
- [71] L. Ren, T. Lei, L. Z. Gong, *Chem. Commun.* **47** (2011), 11683.
- [72] S. Vellalath, I. Čorić, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** (2010), 9749.
- [73] F. Shi, R. Y. Zhu, W. Dai, C. S. Wang, S. J. Tu, *Chem. Eur. J.* **20** (2014), 2597.
- [74] P. Jain, H. Wang, K. N. Houk, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2012), 1391.
- [75] C. Yang, X. S. Xue, J. L. Jin, X. Li, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **78**(14) (2013), 7076.
- [76] S. Hati, S. Tripathy, P. K. Dutta, R. Agarwal, R. Srinivasan, A. Singh, S. Singh, S. Sena, *Sci Rep.* **6** (2016), 32213.

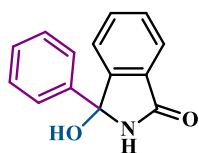
- [77] N. A. L. Pereira, A. Monteiro, M. Machado, J. Gut, E. Molins, M. J. P. J. Dourado, R. Moreira, P. J. Rosenthal, M. Prudêncio, M. M. M. Santos. *Chem. Med. Chem.* **10** (2015), 2080.
- [78] P. R. Gentry, M. Kokubo, T. M. Bridges, N. R. Kett, J. M. Harp, H. P. Cho, E. Smith, P. Chase, P. S. Hodder, C. M. Niswender, J. S. Daniels, P. J. Conn, M. R. Wood, C. W. Lindsley, *J. Med. Chem.* **56**(22) (2013), 9351.
- [79] A. Mertens, H. Zilch, B. Koenig, W. Schaefer, T. Poll, W. Kampe, H. Seidel, U. Leser, H. Leinert, *J. Med. Chem.* **36**(17) (1993), 2526.
- [80] R. D. Dally, T. A. Woods, WO2014143601, 2014.
- [81] T. R. Belliotti, W. A. Brink, S. R. Kesten, J. R. Rubin, D. J. Wustrow, K. T. Zoski, S. Z. Whetzel, A. E. Corbin, T. A. Pugsley, T. G. Heffner, L. D. Wise, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8** (1998), 1499.
- [82] J.L. Leazer, R. Cvetovich, F.R. Tsay, U. Dolling, T. Vickery, D. Bachert, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 3695.
- [83] A. J. Gutierrez, K. J. Shea, J. J. Svoboda, *J. Org. Chem.* **54** (1989), 4335.
- [84] R. S. Mali, S. Yeola, *Synthesis*, **9** (1986), 755.
- [85] T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **70** (2005), 1432.
- [86] G. López-Valdez, S. Olguín-Urbe, A. Millan-Ortíz, R. GamezMontaño, L. D. Miranda, *Tetrahedron*, **67** (2011), 2693.
- [87] R. Manoharan, M. Jeganmohan, *Chem. Commun.* **51** (2015), 2929.
- [88] 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), 18, 988.
- [89] M. Perillo, A. Di Mola, A. Filosa, L. Palombi, A. Massa, *RSC Adv.* **4** (2014), 4239.
- [90] L. Palombi, A. Di Mola, C. Vignes, A. Massa, *Mol. Diversity.* **18** (2014), 323.
- [91] X. Yu, Y. Wang, G. Wu, H. Song, Z. Zhou, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* (2011), 3060.
- [92] J. Suć, I. Dokli, M. Gredičak, *Chem. Commun.* **52** (2016), 52, 2071.
- [93] R. A. Unhale, N. Molleti, N. K. Rana, S. Dhanasekaran, S. Bhandary, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **58** (2017), 145.
- [94] A. Suneja, R. A. Unhale, V. K. Singh, *Org. Lett.* **19** (2017), 476.
- [95] L. Zhang, B. Wu, Z. Chen, J. Hu, X. Zeng, *Chem. Commun.* **54** (2018), 9230.
- [96] M.-Y. Rong, J.-S. Li, Y. Zhou, F.-G. Zhang, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **22** (2020), 9010.
- [97] R. A. Unhale, M. M. Sadhu, S. K. Ray, R. G. Biswas, V. K. Singh, *Chem. Commun.* **54** (2018), 3516.

- [98] F. F. Feng, J. S. Li, S. Li, J. A. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **361** (2019), 4222.
- [99] Z. Chen, T. Zhang, Y. Sun, L. Wang, Y. Jin, *New J. Chem.* **45** (2021), 10481.
- [100] D. Zhou, Z. Huang, X. Yu, Y. Wang, J. Li, W. Wang, H. Xie, *Org. Lett.* **7** (2015), 5554.
- [101] R. Alan Jones, *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrroles, Part One: The Synthesis and the Physical and Chemical Aspects of the Pyrrole Ring*, **48** (1990), *John Wiley & Sons, Ltd.*, 295.
- [102] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001), 4370.
- [103] D. A. Evans, K. R. Fandrick, *Org. Lett.* **8**(11) (2006), 2249.
- [104] G. Li, G. B. Rowland, E. B. Rowland, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **9**(20) (2007), 4065.
- [105] C. L. Cao, Y. Y. Zhou, X. L. Sun, Y. Tang, *Tetrahedron* **64** (2008), 10676.
- [106] M. P. Sibi, J. Coulomb, L. M. Stanley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**(51) (2008), 9913.
- [107] M. Abid, L. Teixeira, B. Török, *Org. Lett.* **10**(5) 2008, 933.
- [108] Y. F. Sheng, Q. Gu, A. J. Zhang, S. L. You, *J. Org. Chem.* **74** (17) 2009, 6899.
- [109] B. Borah, K. D. Dwivedi, L. R. Chowhan, *Asian J. Org. Chem.* **10**(11) (2021), 2709.
- [110] L. McMurray, E. M. Beck, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2012), 9288.
- [111] Y. Arikawa, H. Nishida, O. Kurasawa, A. Hasuoka, K. Hirase, N. Inatomi, Y. Hori, J. Matsukawa, A. Imanishi, M. Kondo, N. Tarui, T. Hamada, T. Takagi, T. Takeuchi, M. Kajino, *J. Med. Chem.* **9** (2012), 4446.
- [112] G. L. Beutner, J. Albrecht, J. Fan, D. Fanfair, M. J. Lawler, M. Bultman, K. Chen, S. Ivy, R. L. Schild, J. C. Tripp, S. Murugesan, K. Dambalas, D. D. McLeod, J. T. Sweeney, M. D. Eastgate, D. A Conlon, *Org. Process Res. Dev.* **21**(8) (2017), 1122.
- [113] E. M. Beck, R. Hatley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008), 3004.
- [114] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** (2003), 3582.
- [115] L. Jiao, E. Hao, M. Grac, H. Vicente, K. M. Smith, R. V. June, *J. Org. Chem.* **9** (2007), 8119.
- [116] J. Majer, P. Kwiatkowski, J. Jurczak, *Org. Lett.* **13**(22) (2011), 5944.
- [117] C. X. Zhuo, Q. F. Wu, Q. Zhao, Q. L. Xu, S. L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **135**(22) (2013), 8169.
- [118] C. X. Zhuo, Q. Cheng, W. B. Liu, Q. Zhao, S. L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**(29) (2015), 8475.
- [119] J. W. Zhang, X. W. Liu, Q. Gu, X. X Shi, S. L. You, *Org. Chem. Front.* **2**(5) (2015), 476.

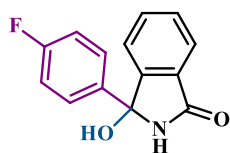
- [120] Y. Zhang, N. Yang, X. Liu, J. Guo, X. Zhang, L. Lin, C. Hu, X. Feng, *Chem. Commun.* **51**(40) (2015), 8432.
- [121] H. Q. Shen, C. Liu, J. Zhou, Y. G. Zhou, *Org. Chem. Front.* **5**(4) (2018), 611.
- [122] Q. Ma, L. Gong, E. Meggers, *Org. Chem. Front.* **3**(10) (2016), 1319.
- [123] J. Li, W. Lu, Y. Lu, Z. Zha, Z. Wang, *Chinese J. Chem.* **40** (2022), 195.
- [124] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, Purification of Laboratory Chemicals, *Butterworth Heinemann*, Canberra, 2017.
- [125] M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007), 6756.
- [126] M. Klusmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett.* **14** (2010), 2189.
- [127] A. Borovika, P. I. Tang, S. Klapman, P. Nagorny, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013), 13424.

§ 8. DODATAK

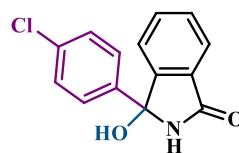
8.1. Pregled korištenih izoindolinonskih alkohola (A1 – A19)



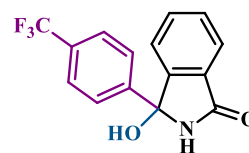
A1



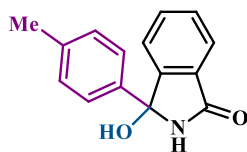
A2



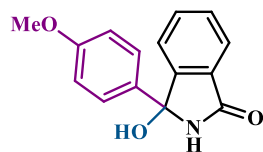
A3



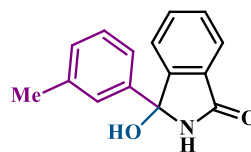
A4



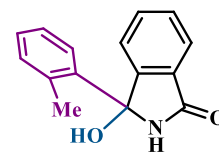
A5



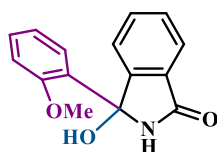
A6



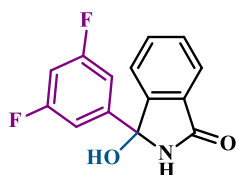
A7



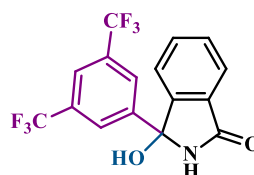
A8



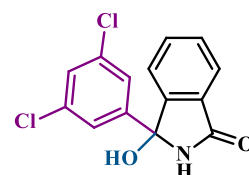
A9



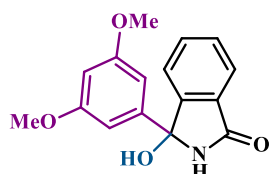
A10



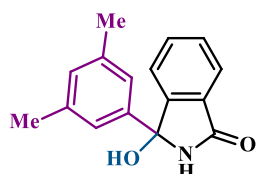
A11



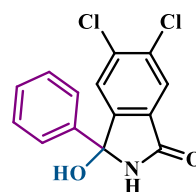
A12



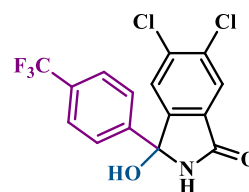
A13



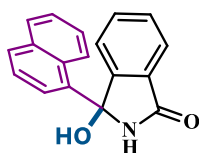
A14



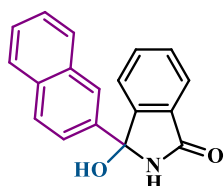
A15



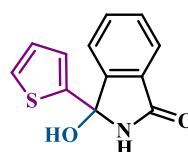
A16



A17

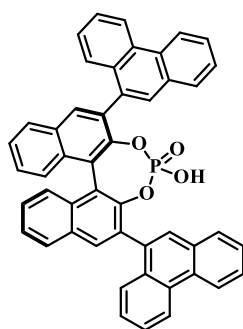


A18

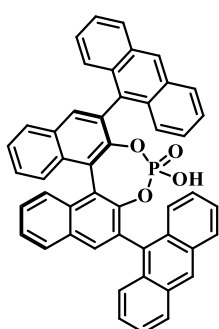


A19

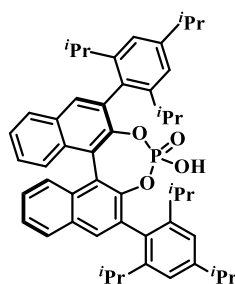
8.2. Pregled korištenih kiralnih fosfornih kiselina (CPA 1 – CPA 12)



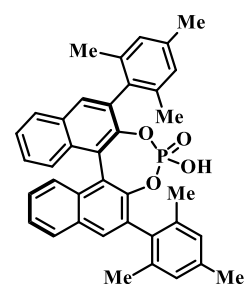
CPA 1



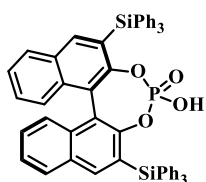
CPA 2



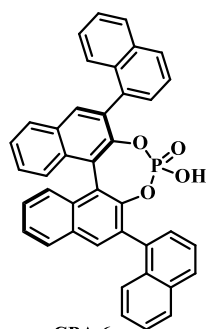
CPA 3



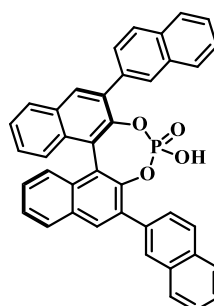
CPA 4



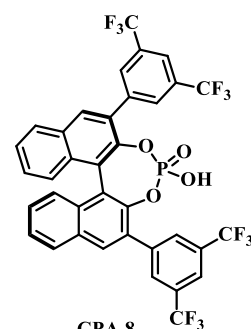
CPA 5



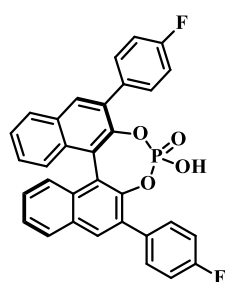
CPA 6



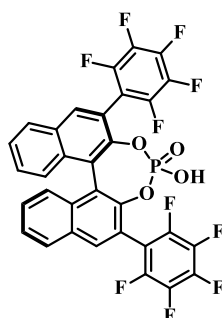
CPA 7



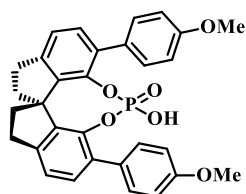
CPA 8



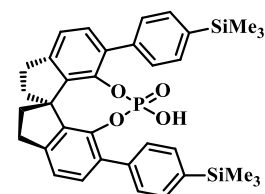
CPA 9



CPA 10

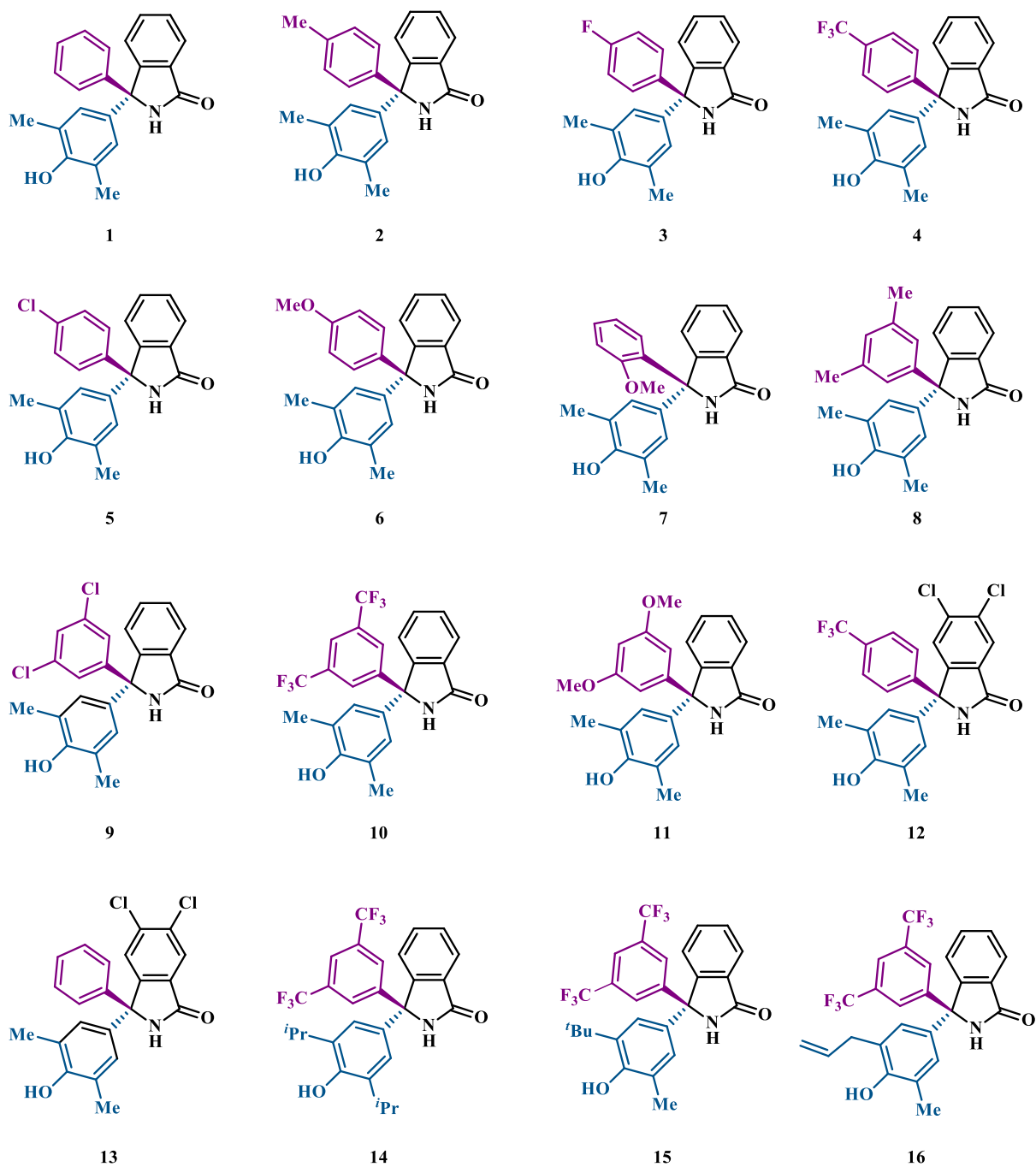


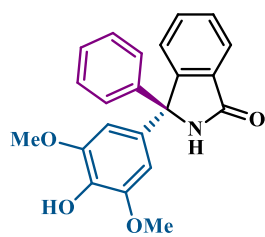
CPA 11



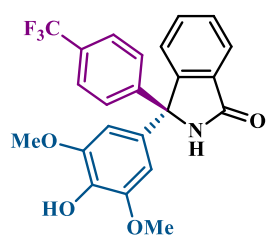
CPA 12

8.3. Pregled sintetiziranih spojeva (1 – 87)

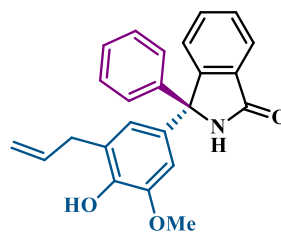




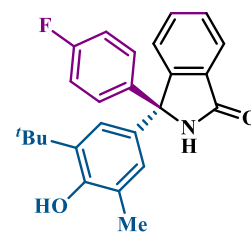
17



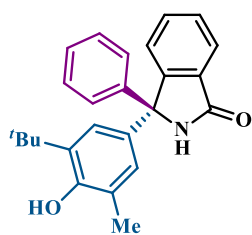
18



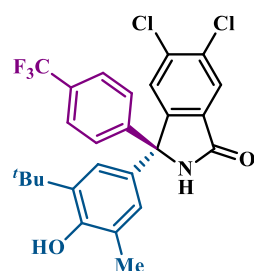
19



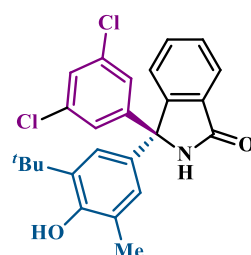
20



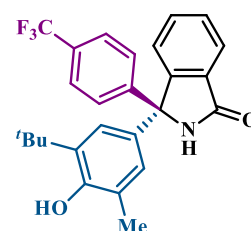
21



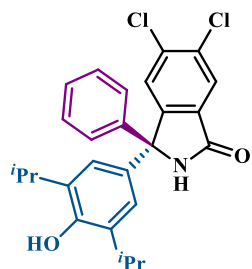
22



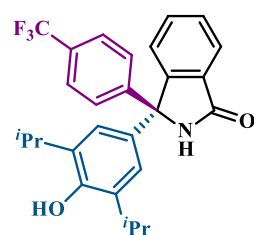
23



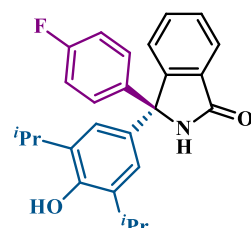
24



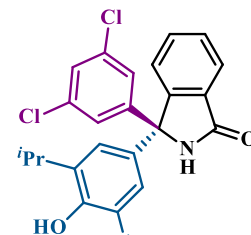
25



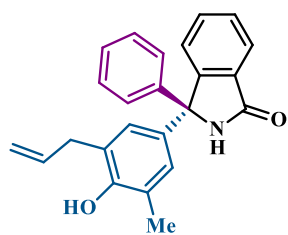
26



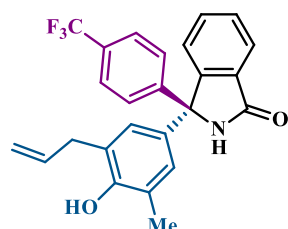
27



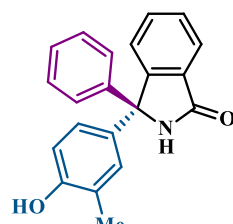
28



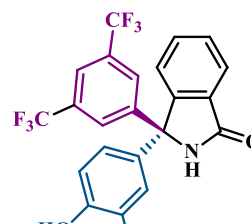
29



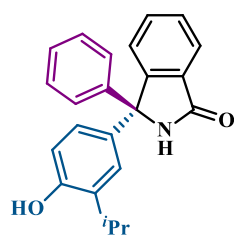
30



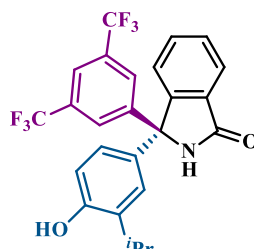
31



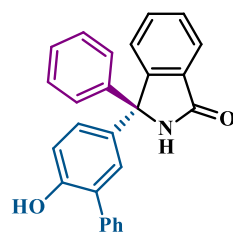
32



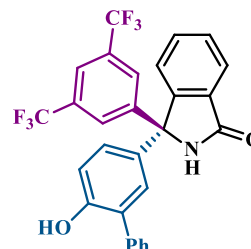
33



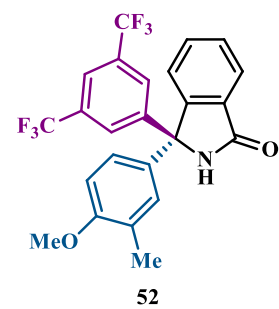
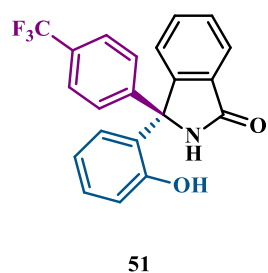
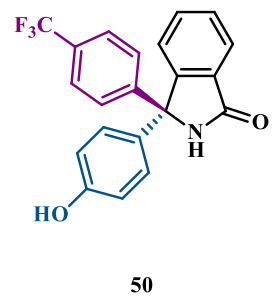
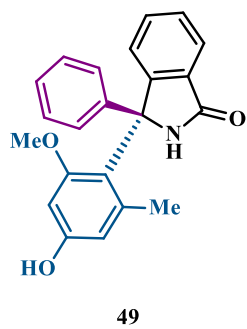
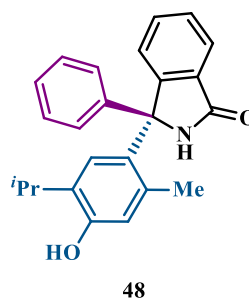
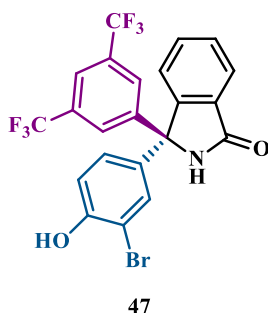
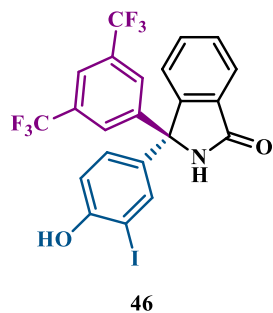
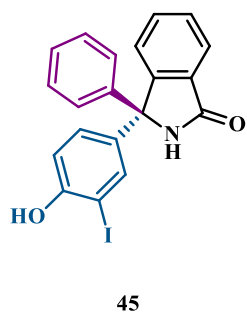
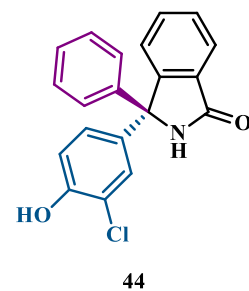
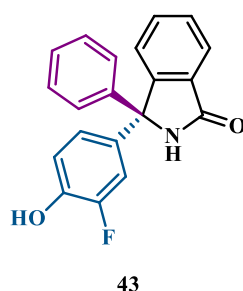
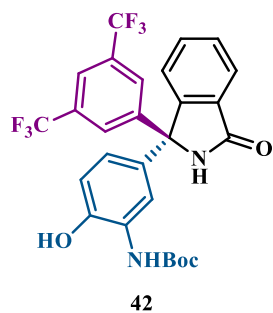
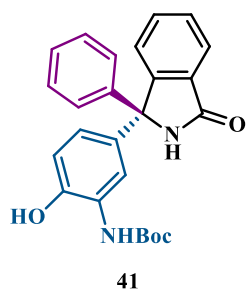
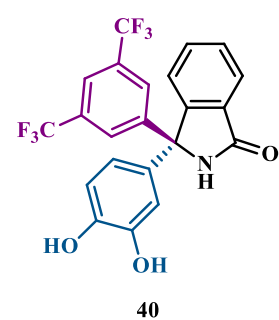
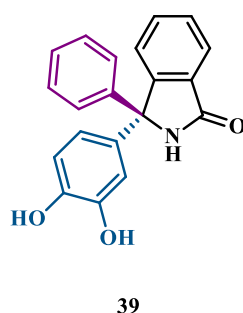
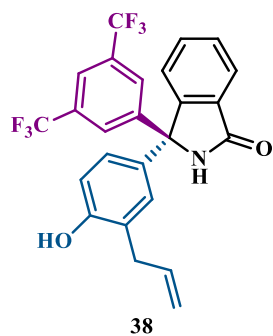
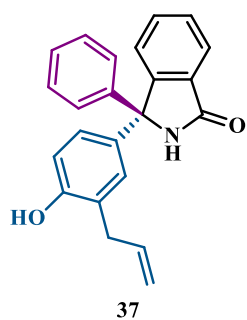
34

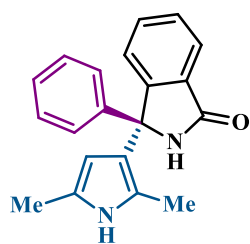


35

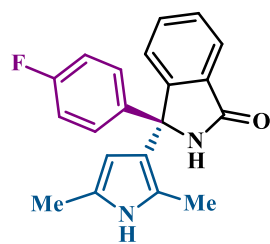


36

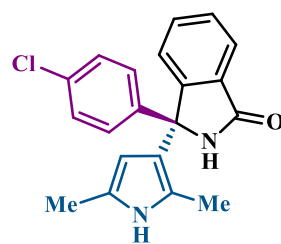




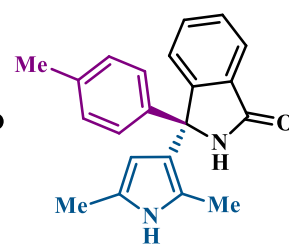
53



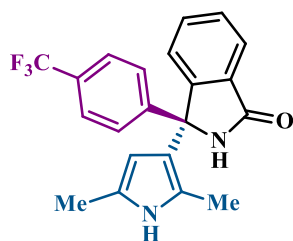
54



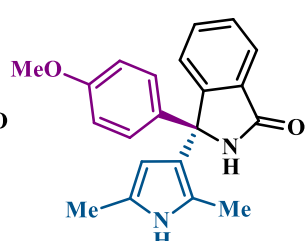
55



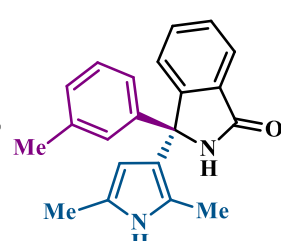
56



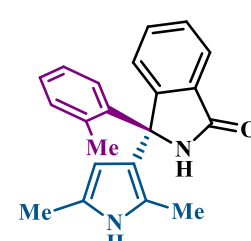
57



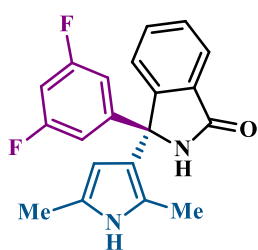
58



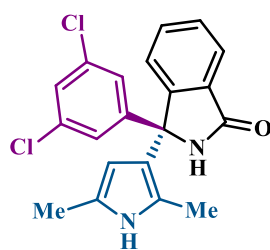
59



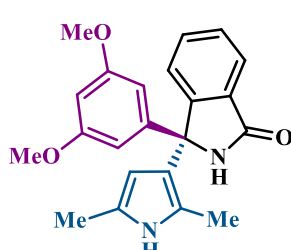
60



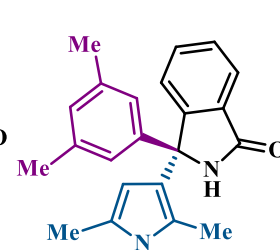
61



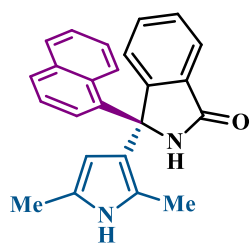
62



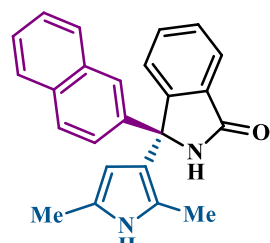
63



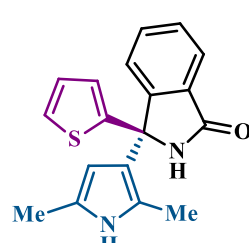
64



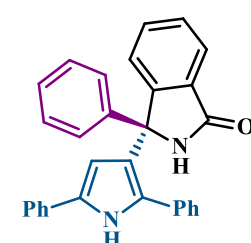
65



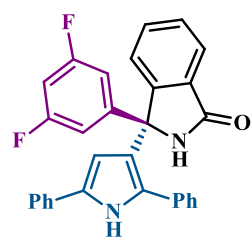
66



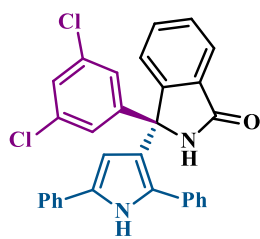
67



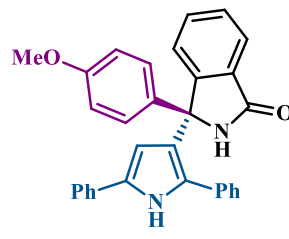
68



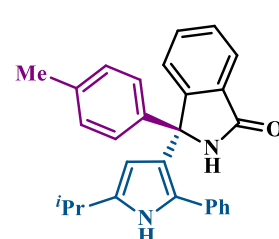
69



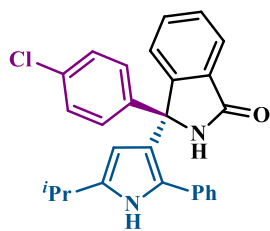
70



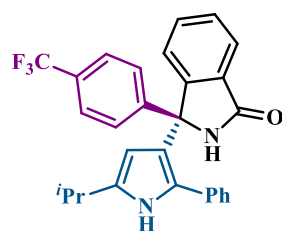
71



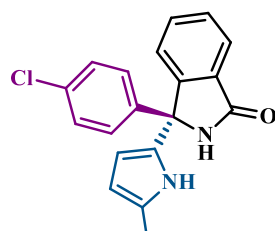
72



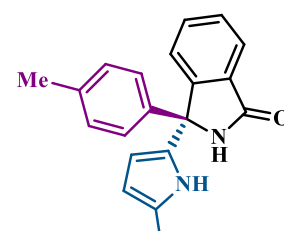
73



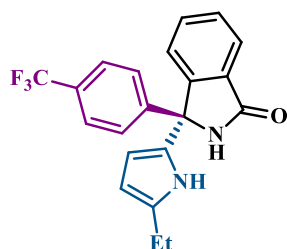
74



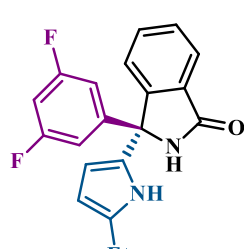
75



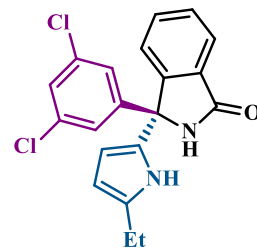
76



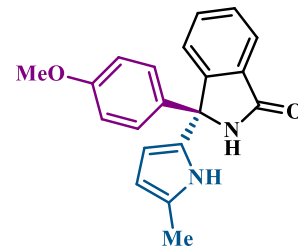
77



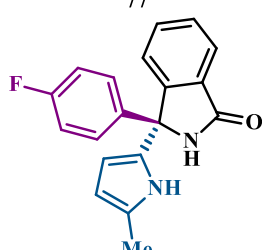
78



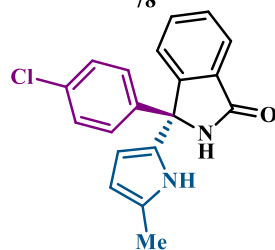
79



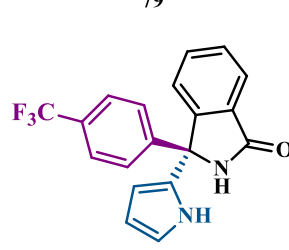
80



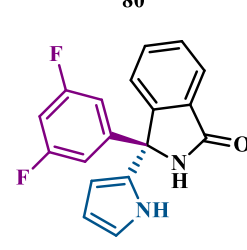
81



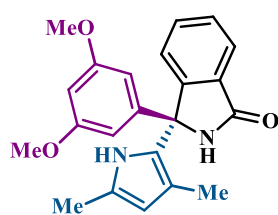
82



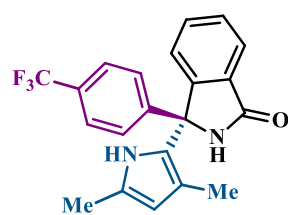
83



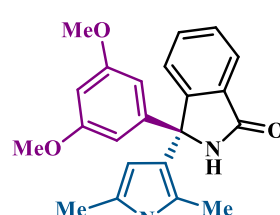
84



85



86



87

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Arben Beriša

Datum rođenja: 24. kolovoza 1993.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

Obrazovanje

2001.–2008. Osnovna škola Gustava Krkleca, Zagreb

2008.–2012. Prirodoslovna škola Vladimira Preloga, smjer: kemijski tehničar, Zagreb

2012.–2016. Preddiplomski sveučilišni studij „*Primijenjena kemija*“, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

2016.–2018. Diplomski sveučilišni studij „*Primijenjena kemija*“, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

2019.–danas Poslijediplomski sveučilišni studij „*Kemija*“, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Radna mjesta

2019–danas Suradničko radno mjesto 1. vrste asistent, Laboratorij za biomimetičku kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2019. Vodič na otvorenim danima Instituta Ruđer Bošković

Nagrade i priznaja

2018. Erasmus+ stipendija (stručna praksa u Portugalu)
2021. Stipendija Instituta Ruđer Bošković (kratkoročni studijski boravak u Mađarskoj)

Znanstveno usavršavanje

10.2021.–11.2021. Research Centre for Natural Science, Institute of Chemistry, Organocatalytic Research Group, Budimpešta, Mađarska; voditelj: Dr. Tibor Soós

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. 8th EuChemS Chemistry Congress (ECC8), **postersko priopćenje** (A. Beriša, M. Gredičak, *Preparation of optically active isoindolinones with quaternary stereogenic center bearing three aryl groups in organocatalytic fashion*); 28.08.-01.09.2022.
2. 6. simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, **usmeno priopćenje** (A. Beriša, M. Gredičak, *Organocatalytic Stereoselective Arylation Of Isoindolinone Derivatives*); 23.04.-24.04.2022.
3. ACS Fall 2021 National Meeting & Exposition, **usmeno priopćenje** (A. Beriša, M. Gredičak, *Enantioselective arylation of diaryl ketimines with phenols*); 22.08.-26.08.2021.
4. 21st Tetrahedron Symposium Online, **postersko priopćenje** (A. Beriša, M. Gredičak, *Stereoselective Synthesis of α -Quaternary Methanamines via Formal Betti Reaction Catalyzed by Chiral Brønsted Phosphoric Acid*); 21.06.-24.06.2021.
5. 5. simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, **mikro-izlaganje** (A. Beriša, M. Gredičak, *Stereoselective Organocatalytic Synthesis of α -Triarylmethanamines via Formal Betti Reaction*); 24.04.-25.04.2021.
6. 29th International Carbohydrate Symposium, **postersko priopćenje** (E. C. de Sousa, M. P. Pereira, A. Beriša, R. G. Pereira, A. Loesche, R. Csuk, N. M. Xavier. *Synthesis of new nucleos(t)ide analogues and evaluation of their cholinesterase inhibitory activities*); 15.07-19-07.2018.

Publikacije

1. Beriša, Arben; Glavač, Danijel; Zheng, Chao; You, Shu-Li; Gredičak, Matija
Enantioselective construction of a congested quaternary stereogenic center in isoindolinones bearing three aryl groups via an organocatalytic formal Betti reaction // *Organic Chemistry Frontiers*, **9** (2022), 428-435 doi:10.1039/d1qo01684a (međunarodna recenzija, članak, znanstveni)