

# Asimetrični prijenos vodika na 3-aril-3-ketoestere - primjena u sintezi kiralnih molekula sa svojstvima tekućih kristala

---

Hromin, Matija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:588305>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-13**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Matija Hromin

**ASIMETRIČNI PRIJENOS VODIKA NA  
3-ARIL-3-KETOESTERE – PRIMJENA U  
SINTEZI KIRALNIH MOLEKULA SA  
SVOJSTVIMA TEKUĆIH KRISTALA**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistra kemije

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Laboratoriju za stereoselektivnu katalizu i biokatalizu,  
Zavoda za organsku kemiju i biokemiju, Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu pod  
mentorstvom dr. sc. Irene Dokli, zn. sur. Nastavnik imenovan od strane Kemijskog odsjeka je  
doc. dr. sc. Đani Škalamera.

Diplomski rad izrađen je u sklopu HRZZ projekta IP-2019-04-7978, *Strukturna kiralnost vs  
molekulska kiralnost*, (voditeljica dr. sc. Andreja Lesac)

## Zahvale

*Ovim putem se zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Ireni Dokli na izvrsnom mentorstvu, prenesenom znanju i vještinama tijekom izrade diplomskog rada. Također se zahvaljujem dr. sc. Andreji Lesac, voditeljici laboratorija, na pruženoj prilici da radim diplomski rad u sklopu projekta, te na stručnim savjetima i komentarima tijekom izrade rada. Zahvaljujem se i doc. dr. sc. Daniju Škalameri na sudjelovanju u radu kao nastavnik te konačnim savjetima koje su pridonijele kvaliteti rada.*

*Najviše se zahvaljujem obitelji koja je bila uz mene kroz cijelo vrijeme studiranja, a posebno mami bez koje ne bih bio danas tu di jesam.*

*Hvala i svim prijateljima koji su danas tu, neovisno kad ste došli u cijelom putu, a posebno Renati (koja čeka da ju stavim u zahvalu više nego da naruči nove cipele).*

*Hvala i kolegama s faksa, ponajviše onima s kojima ostajem u životu i iza ove diplome, te ekipi iz laboratorija s kojima sam proveo 5 mjeseci tijekom izrade rada na ugodnom random okruženju.*

# Sadržaj

<b>SAŽETAK</b> .....	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>§ 2. LITERATURNI PREGLED</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kiralnost i kiralne molekule .....	3
2.2. Suzuki-Miyaura reakcija .....	4
2.3. Reformatskyjeva reakcija .....	8
2.4. Asimetrično hidrogeniranje katalizirano rutenijevim(II) kompleksima .....	10
2.5. Tekući kristali .....	12
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	<b>16</b>
3.1. Materijali i metode .....	16
3.2. Priprava 6-(benziloksi)-2-naftaldehida (1) .....	17
3.3. Priprava etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-hidroksipropanoata ( <i>rac</i> -2) .....	17
3.4. Priprava etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-oksopropanoata (3) .....	18
3.5. Priprava ( <i>S</i> )-etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-hidroksipropanoata (( <i>S</i> )-2) .....	18
3.6. Priprava 4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-karbaldehida (4) .....	20
3.7. Priprava 4'-benziloksi-[1,1'-bifenil]-4-karbaldehida (5) .....	20
3.8. Priprava etil 3-(4'-(benziloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroksipropanoata ( <i>rac</i> -6) .....	21
3.9. Priprava etil 3-(4'-(benziloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-oksopropanoata (7) .....	21
3.10. Priprava ( <i>S</i> )-etil 3-(4'-(benziloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroksipropanoata (( <i>S</i> )-6) .....	22
3.11. Priprava etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-( <i>tert</i> -butildimetilsiloksi)propanoata ( <i>rac</i> -8 i ( <i>S</i> )-8) .....	23
3.12. Priprava 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-( <i>tert</i> -butildimetilsiloksi)propanske kiseline ( <i>rac</i> -9 i ( <i>S</i> )-9) .....	24
3.13. Priprava heksil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-( <i>tert</i> -butildimetilsiloksi)propanoata ( <i>rac</i> -10 i ( <i>S</i> )-10) .....	24
3.14. Priprava heksil 3-(6-(hidroksi)naft-2-il)-3-( <i>tert</i> -butildimetilsiloksi)propanoata ( <i>rac</i> -11 i ( <i>S</i> )-11) .....	25
3.15. Priprava 6-(1-(( <i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)-3-(heksiloksi)-3-oksopropil)naftalen-2-il 4-(heksiloksi)benzoata ( <i>rac</i> -12 i ( <i>S</i> )-12) .....	26
3.16. Priprava 6-(3-(heksiloksi)-1-hidroksi-3-oksopropil)naftalen-2-il 4-(heksiloksi)benzoata ( <i>rac</i> -13 i ( <i>S</i> )-13) .....	27
<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>29</b>
4.1. Uvod .....	29

---

4.2. Asimetrični prijenos vodika na 3-aril-3-ketoestere .....	30
4.3. Priprava molekula sa svojstvima tekućih kristala .....	35
4.4. Karakterizacija mezogenih svojstava .....	39
§ 5. ZAKLJUČAK.....	41
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA .....	42
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	43
§ 8. DODATAK .....	XV
8.1. NMR spektri.....	xvi
8.2. Kromatogrami.....	xxix
8.3. DSC termogrami .....	xxxi
§ 9. ŽIVOTOPIS .....	XXXIII



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

Diplomski rad

## SAŽETAK

### ASIMETRIČNI PRIJENOS VODIKA NA 3-ARIL-3-KETOESTERE – PRIMJENA U SINTEZI KIRALNIH MOLEKULA SA SVOJSTVIMA TEKUĆIH KRISTALA

Matija Hromin

U okviru ovog istraživačkog rada pripremljeni su 3-aril-3-ketoesteri, etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-oksopropanoat i etil 3-(4'-(benziloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-oksopropanoat, koji su iskorišteni za ispitivanje stereoselektivne redukcije keto skupine asimetričnim prijenosom vodika uz rutenijeve(II) katalizatore i ligand *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamid. Pripravljeni etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-hidroksipropanoat, odnosno (*S*)-etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-hidroksipropanoat iskorišteni su za sintezu racemičnog i kiralnog 6-(3-(heksiloksi)-1-hidroksi-3-oksopropil)naftalen-2-il 4-(heksiloksi)benzoata kojima su ispitana mezogena svojsva.

(45 + xxxiii stranica, 29 slika, 2 tablice, 27 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: 3-aril-3-ketoesteri, asimetrični prijenos vodika, rutenij(II), tekući kristali

Mentor: dr. sc. Irena Dokli, zn. sur.

Nastavnik (imenovan od strane Kemijskog odsjeka): doc. dr. sc. Đani Škalamera

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Đani Škalamera
  2. prof. dr. sc. Sanda Rončević
  3. prof. dr. sc. Željka Soldin
- Zamjena: doc. dr. sc. Željka Car

Datum diplomskog ispita: 15. rujna 2021.



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

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### ASYMMETRIC TRANSFER HYDROGENATION OF 3-ARYL-KETOESTERS – APPLICATION IN THE SYNTHESIS OF CHIRAL MOLECULES WITH LIQUID CRYSTAL PROPERTIES

Matija Hromin

In the scope of this work two 3-aryl-3-ketoesters were prepared, ethyl 3-(6-(benzyloxy)naphthalen-2-yl)-3-oxopropanoate and ethyl 3-(4'-(benzyloxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxopropanoate, which were used to examine stereoselective reduction of the keto group by asymmetric transfer hydrogenation performed with ruthenium (II) catalysts and ligand *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-diphenylethyl)piperidine-1-sulfonamide. Prepared compounds, ethyl 3-(6-(benzyloxy)naphthalen-2-yl)-3-hydroxypropanoate and (*S*)-ethyl 3-(6-(benzyloxy)naphthalen-2-yl)-3-hydroxypropanoate were used for synthesis of racemic and chiral 6-(3-(hexyloxy)-1-hydroxy-3-oxopropyl)naphthalen-2-yl 4-(hexyloxy)benzoate in order to observe their mesogenic properties.

(45 + xxxiii pages, 29 figures, 2 tables, 27 references, original in Croatian)

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

Keywords: 3-aryl-3-ketoesters, asymmetric transfer hydrogenation, liquid crystals, ruthenium (II)

Mentor: Dr. Irena Dokli, Research Associate

Supervisor (appointed by the Department of Chemistry): Dr. Đani Škalamera, Assistant Professor

Reviewers:

1. Dr. Đani Škalamera, Assistant Professor
  2. Dr. Sanda Rončević, Professor
  3. Dr. Željka Soldin, Professor
- Substitute: Dr. Željka Car, Assistant Professor

Date of exam: September 15<sup>th</sup>, 2021.



## § 1. UVOD

Enantiomerno čisti spojevi od velikog su značaja u organskoj sintezi zbog različitih svojstava koje enantiomeri istog spoja mogu pokazivati. Na primjere nailazimo u farmaceutici: jedan enantiomer može pokazivati ljekovita svojstva, a drugi može djelovati kao otrov. U industriji parfema enantiomeri određenog spoja mogu dati različite mirise. Klasičnim postupcima organske sinteze često se dobivaju racemični produkti te ih je moguće razdvojiti postupcima prekrystalizacije, kemijske rezolucije ili kromatografskim metodama koje koriste kiralna punjenja kao nepokretne faze. No u modernoj organskoj sintezi, istraživanja se sve više fokusiraju na sintezu produkata visoke enantiomerne čistoće, npr. uz katalizatore koji pokazuju stereoselektivna svojstva te preferencijalno daju produkt s visokom optičkom čistoćom.<sup>2</sup> 2001. godine Noyoriju i Knowlesu dodijeljena je Nobelova nagrada<sup>1</sup> za katalitičko asimetrično hidrogeniranje prokiralnih ketona. U metodi se koriste rutenijevi(II) katalizatori, bifunkcionalni ligandi s donorskim dušikovim ili fosforovim atomima, a kao najčešći izvori vodika koriste se propan-2-ol ili azeotropna smjesa mravlje kiseline i trietilamina.<sup>3</sup>

Enantiomerno čisti spojevi mogu posjedovati mezogena svojstva. Materijali sa svojstvima tekućih kristala poznati su po svojoj primjeni u izradi zaslona elektroničkih uređaja kao što su prijenosna računala i televizori. Osim zbog navedene primjene, odlikuju se raznim specifičnim svojstvima što tekuće kristale čini zanimljivim predmetom istraživanja.<sup>4</sup>

Cilj istraživačkog rada je ispitivanje reakcije redukcije 3-keto skupine 3-aril-3-ketoestera asimetričnim prijenosom vodika na supstrate koji sadrže naftilnu i bifenilnu arilnu strukturnu podjedinicu. Pripravljene racemat i enantiomer spoja etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-hidroksipropanoata iskorišteni su za sintezu racemata i enantiomera spoja 6-(3-(heksiloksi)-1-hidroksi-3-oksopropil)naftalen-2-il 4-(heksiloksi)benzoata kojima su ispitana potencijalna mezogena svojstva. Tijek reakcije praćen je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (engl. *high performance liquid chromatography*, HPLC), a identifikacija produkata provedena je spektroskopskim metodama (<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR). Enantiomerna čistoća produkata određena je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti na kolonama s kiralnom nepokretnom fazom. Mezogena svojstva konačnih spojeva ispitana su polarizacijskom optičkom mikroskopijom (eng. *polarising optical microscopy*, POM), dok su

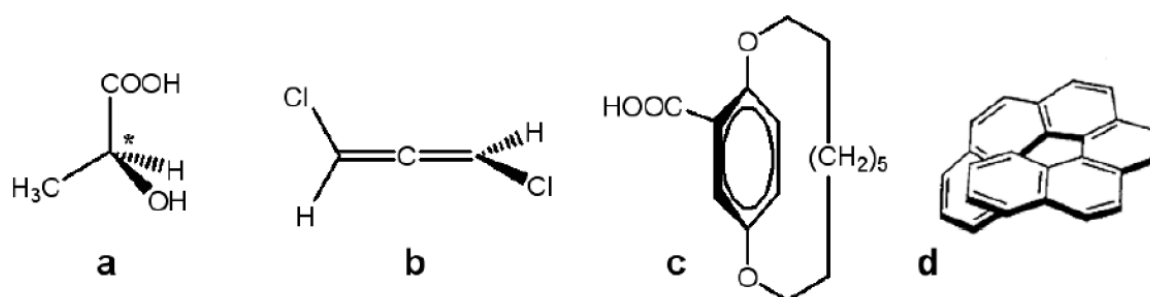
---

temperature i entalpije faznih prijelaza određene diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom (engl. *differential scanning calorimetry*, DSC).

## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Kiralnost i kiralne molekule

Stereoizomeri su molekulske vrste koje imaju isti redoslijed povezivanja atoma, ali različiti prostorni raspored. Stereoizomeri koji se odnose kao zrcalne slike koje se ne mogu preklopiti nazivaju se enantiomeri. Takve molekule nazivaju se kiralne molekule. Na slici 1 prikazana su četiri oblika kiralnosti: središnja kiralnost, osna kiralnost, planarna kiralnost i helikalna kiralnost.



Slika 1. a) središnja kiralnost; b) osna kiralnost; c) planarna kiralnost; d) helikalna kiralnost.<sup>5</sup>

Kiralne molekule mogu sadržavati asimetrični centar ili centar kiralnosti. Konfiguracija kiralnih centara može se opisati kao *R*- ili *S*- prema Cahn–Ingold–Prelogovim (CIP) pravilima ili kao *d*- ili *l*-, odnosno (+) i (-) s obzirom na smjer zakretanja linearno polarizirane svjetlosti.<sup>6</sup>

Racemat je ekvimolarna smjesa oba enantiomera koja ne pokazuje optičku aktivnost. S obzirom da su fizička i kemijska svojstva enantiomera (osim smjera zakretanja polarizirane svjetlosti) identična, za očekivati je da će racemat imati ista svojstva kao i enantiomeri od kojih je sastavljen. Ipak, to je istina jedino u slučaju ako su intermolekulske interakcije između enantiomera zanemarive, npr. u plinskim fazama ili jako razrijeđenim otopinama. Na svojstva koncentriranih otopina, čistih tekućina, talina te pogotovo krutina utječu intermolekulske interakcije (elektrostatske, van der Waalsove, vodikove veze itd.). Molekule u krutinama teže što kompaktnijem pakiranju. Ukoliko je kristalna rešetka čistog enantiomera stabilnija od kristalne rešetke racemata, kristalizacija racemata vodi do nastanka racemičnog konglomerata koji će biti sastavljen od zasebnih kristala samo jednog enantiomera. Takvi kristali su

međusobno enantiomorfni jer su kristali (*R*)-enantiomera zrcalna slika kristala (*S*)-enantiomera. Proces nastajanja konglomerata kristalizacijom se zove spontana rezolucija jer se čisti ili gotovo čisti enantiomeri mogu dobiti fizičkim odvajanjem nastalih kristala. Od fizičkih svojstava najčešće se opaža sniženje tališta konglomerata u odnosu na temperature tališta čistih enantiomera.<sup>6</sup>

Drugi mogući slučaj je kad pakiranje dva različita enantiomera vodi do nastanka stabilnije kristalne rešetke od one koju čine čisti enantiomeri. U ovom slučaju, kristali racemata ponašaju se drugačije nego kristali čistog enantiomera. Takav oblik racemata se zove racemični spoj. Zbog jačih intermolekulskih interakcija uočava se povišenje temperature taljenja kod racemičnog spoja u odnosu na čisti enantiomer. Statistički, oko 90 % racemata postoji u obliku racemičnog spoja, dok 5 % do 10 % postoji u obliku konglomerata što jasno ukazuje da su racemični spojevi stabilniji od konglomerata.<sup>6</sup>

## 2.2. Suzuki-Miyaura reakcija

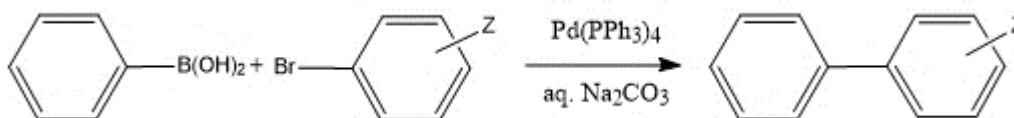
Suzuki-Miyaura je reakcija između organoborne kiseline ili njezinih derivata i organohalida katalizirana paladijem, uz prisutstvo slabe baze. Paladijeve vrste koje najčešće ulaze u reakciju su Pd(0) i Pd(II). Prednosti reakcije su visoki prinosi, visoka regio- i enantioselektivnost, reakcije idu u jednom koraku, uvjeti su blagi i ekološki prihvatljivi katalizatori i ligandi su komercijalno dostupni.<sup>7</sup> Opća jednadžba reakcije prikazana je na shemi 1.



Shema 1. Suzuki-Miyaura reakcija.

Arilhalogenidi pogodni za stvaranje C-C veze su aril-jodidi, aril-bromidi i njihovi derivati, dok aril-kloridi nisu dovoljno reaktivni pri istim uvjetima. U reakciji se najčešće koriste slabe baze kao Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.<sup>8</sup> U Suzukijevoj reakciji često se koristi borna kiselina, koja ima brojne prednosti kao što su komercijalna dostupnost, stabilnost na visokim temperaturama, zraku, u vodi te lakoća odvajanja nusprodukta bora od ostatka reakcijske smjese. Suzukijeva

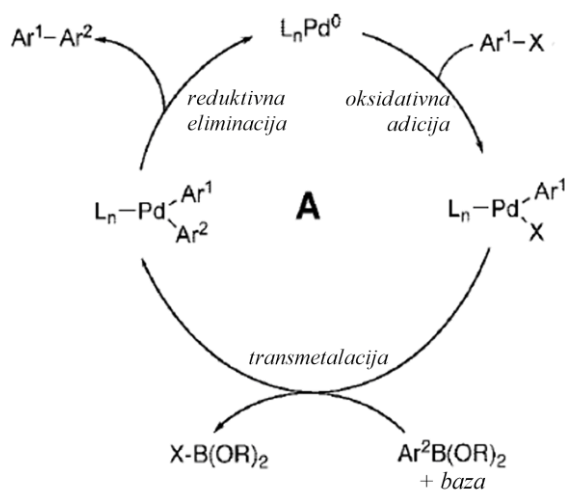
reakcija je među najkorištenijim reakcijama za pripremu biarilnih i supstituiranih aromatskih spojeva. Prva metoda za pripremu biarilnih spojeva opisana je 1981. godine, u kojoj arilborani reagiraju s aril-halogenidom uz prisustvo slabe baze i paladijeva katalizatora (shema 2).<sup>8</sup> Paladij se pokazao najučinkovitiji kada je prisutan u količinama od 3 mol % u reakcijama pripreve biarilnih spojeva. Kasnije je u reakciju uveden paladij bez fosfinskog liganda, a za to je korišten paladijev (II) acetat.



Shema 2. Priprava biarilnih spojeva.

Reakcija se koristi za pripremu raznih simetričnih i asimetričnih biarilnih spojeva. Reakcija ima važnu primjenu zbog prisutnosti biarilnih spojeva u prirodi, korištenja u farmaceutskoj industriji, industriji polimera, molekulskih žica i dr. Biarilne spojeve često odlikuju i svojstva tekućih kristala.<sup>9</sup>

Opći katalitički ciklus sastoji se od tri koraka: oksidativna adicija, transmetalacija te reduktivna eliminacija.<sup>10</sup> Ciklus mehanizma reakcije prikazan je shemom 3.



Shema 3. Mehanizam Suzukijeve reakcije.<sup>10</sup>

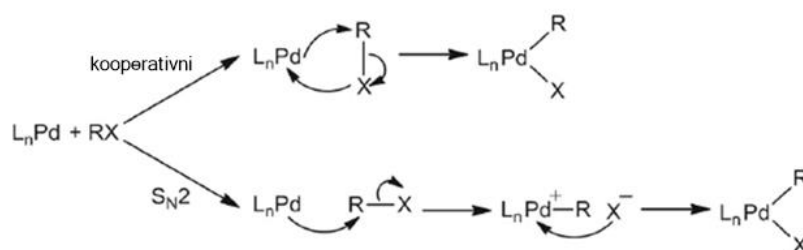
Oksidativna adicija je prvi korak u mnogim reakcijama sprežanja i često odgovara koraku koji određuje brzinu reakcije. Odvija se između elektronom bogatog paladijeva centra i elektrofila

kao što su organohalidi.<sup>7</sup> U tom koraku dolazi do oksidacije paladijeva centra i nastajanja arilpaladijevih(II) halogenidnih međuprodukata prikazanih na shemi 4.



Shema 4. Oksidativna adicija.

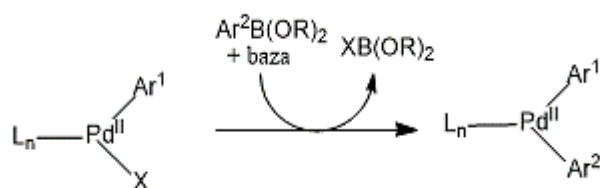
Na shemi 5 prikazana su dva moguća mehanizma oksidativne adicije. U kooperativnom mehanizmu dolazi do koordiniranja organohalogenida na paladij uz istovremeno pucanje veze ugljikova atoma s halogenidom. U mehanizmu S<sub>N</sub>2 nukleofilne supstitucije, paladij napada elektrofilni ugljikov atom uz izlazak halogenida. Potom se halogenidni anion koordinira na paladijev centar.<sup>7</sup>



Shema 5. Mogući mehanizmi oksidativne adicije.

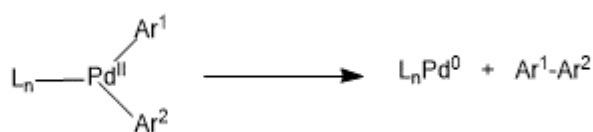
Važni čimbenici koji igraju ulogu u koraku oksidativne adicije su koordinacijski broj paladijeva centra i priroda liganda vezanog na njega. Istraživanja su pokazala da oksidativnu adiciju aril-halogenida promoviraju veliki, sterički zahtjevni ligandi s elektron-donorskim svojstvima jer promoviraju monoligandni put.<sup>7</sup>

Transmetalacija je korak u kojem se prenosi organska skupina s jednog metalnog centra na drugi. U procesu se nukleofil s metala prenosi na paladijev centar, bez promjene oksidacijskog stanja paladija. Bez dodatka baze u reakcijsku smjesu, reakciju bi bilo teško izvesti zbog visoke energijske barijere. Stoga baza ubrzava reakciju stvarajući reaktivnije vrste organoborata čime se snižava energijska barijera.<sup>7</sup> Transmetalacija je prikazana na shemi 6.



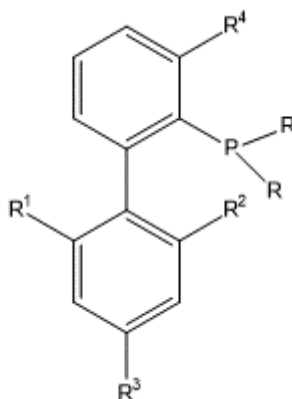
Shema 6. Transmetalacija.

Reduktivna eliminacija je proces obrnut oksidativnoj adiciji (shema 7). U ovom koraku dolazi do nastajanja C-C veze između dviju organskih jedinica i regeneracije katalitički aktivne vrste. Paladijev centar siromašan elektronima brzo reagira s donirajućim ligandom zbog potrebe paladija da pređe u oksidacijsko stanje Pd(0) iz Pd(II).<sup>7</sup>



Shema 7. Reduktivna eliminacija.

Kao elektron-donirajuće vrste, ranije su se koristili triarilfosfinski ligandi. S vremenom su se razvili, dialkilbilaril fosfini, zahtjevni fosfinski ligandi koji su učinkovitiji i selektivniji od standardnih triarilfosfinskih liganada.<sup>10</sup> Njihovim korištenjem povećava se brzina oksidativne adicije te reduktivne eliminacije. Opća struktura prikazana je na slici 2.



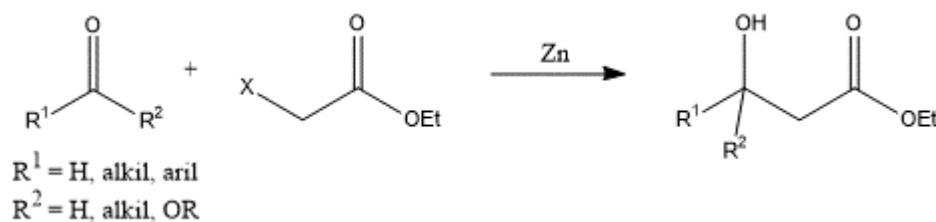
Slika 2. Opća struktura dialkilbilarilnih fosfinskih liganada.

Dialkilbilaril fosfini nailaze na primjenu u reakcijama stvaranja C-C, C-N i C-O veza. Mnoge prednosti ovih liganada dovode do široke primjene: kristalna struktura, otpornost na zrak,

termička stabilnost, komercijalna dostupnost i ekološka prihvatljivost. Iz njihove strukture proizlaze mnoga elektronska i sterička svojstva značajna za povećanje brzine svih koraka katalitičkog ciklusa Suzukijeve reakcije. Sterička zahtjevnost i elektron-donirajuća svojstva stabiliziraju monoligandne  $L_1Pd$  međuprodukte. Pokazalo se da korak oksidativne adicije ide brže u prisustvu  $L_1Pd(0)$  vrsta nego u prisustvu višekoordiniranih spojeva kao što je  $L_2Pd(0)$ . Zbog prisutstva samo jednog liganda supstrat može prići bliže centru pa oksidativna adicija, ali i ostali koraci ciklusa idu brže. Istraživanja su pokazala da *orto* supstituenti donjeg prstena dodatno doprinose aktivaciji i stabilizaciji tako da povećavaju veličinu liganda, time i koncentraciju  $L_1Pd$  vrsta u reakciji. SPhos, dicikloheksil(2',6'-dimetoksi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfin, je pogodan za sintezu asimetričnih biarilnih spojeva iz različitih izvora arilnih skupina, a pritom se reakcija odvija u jednom koraku uz prisutnost baze  $K_3PO_4$ .<sup>10</sup>

### 2.3. Reformatskyjeva reakcija

Reformatskyjeva reakcija odvija se u prisutnosti cinka između  $\alpha$ -haloestera te spojeva s karbonilnom skupinom kao što su aldehidi i ketoni. U reakciji dolazi do stvaranja nove C-C veze. Produkt Reformatskyjeve reakcije je  $\beta$ -hidroksi ester. Ovisno o supstituentima u  $\beta$  položaju može doći do dehidratacije što uzrokuje stvaranje  $\alpha,\beta$ -nezasićenog estera.<sup>11</sup> Opća reakcijska shema prikazana je shemom 8.



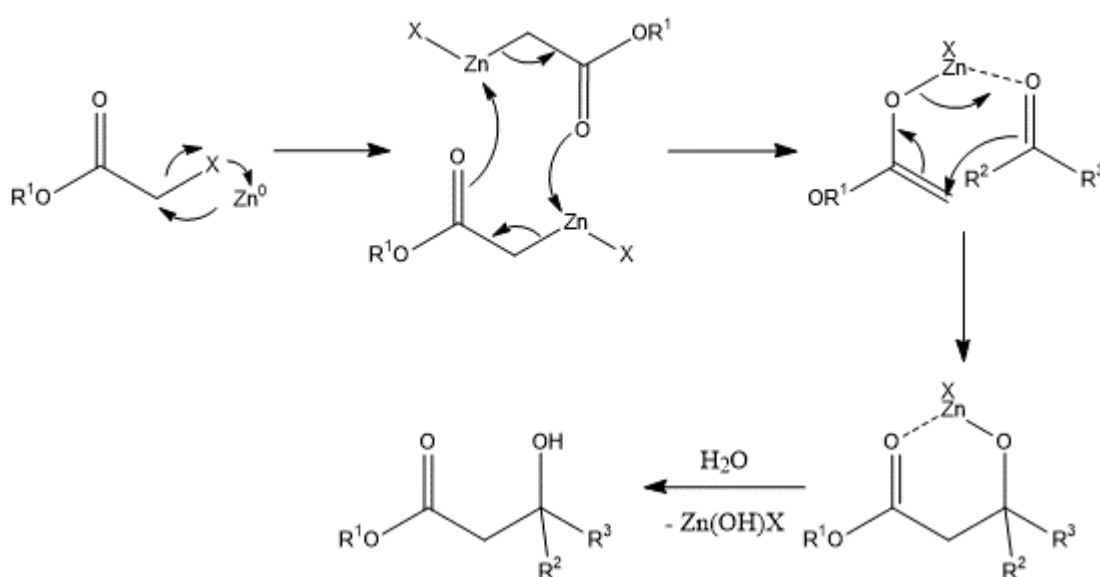
Shema 8. Reformatskyjeva reakcija.

Reaktivnost karbonila prema Reformatskyjevoj reakciji opada u nizu aldehidi, ketoni, esteri. S druge strane, reaktivnost  $\alpha$ -haloestera opada u nizu etil-jodacetat, etil-bromacetat, etil-kloracetat. Etil-kloracetat reagira vrlo sporo u reakcijama što za posljedicu ima ograničenu primjenu. Etil-jodacetat, iako je najreaktivniji haloester, nije komercijalno dostupan. Stoga se u reakciji pribjegava korištenju etil-bromacetata. Esteri sa sekundarnom ili tercijskom kloridnom skupinom su povoljniji reagensi od primarnog etil-kloracetata te daju veće prinose



reakcije. Asimetrična sinteza  $\beta$ -hidroksiestera može se postići korištenjem haloestera optički aktivnih alkohola, s niskom optičkom čistoćom ( $\sim 30\%$ ).<sup>11</sup>

Mehanizam reakcije ima nekoliko koraka, a prikazan je na shemi 9. U prvom koraku dolazi do oksidativne adicije cinka u ugljik-halogen vezu i nastajanja tzv. Reformatskyjevog reagensa. U drugom koraku dolazi do nastajanja dimera i pregrađivanja u dvije molekule cinkovog enolata. Enolat zatim reagira s elektrofilnim supstratom pri čemu dolazi do nove pregradnje i cink se veže na karbonilni kisikov atom elektrofila, a pritom nastaje nova C-C veza. Uz blago kisele uvjete u zadnjem koraku dolazi do nastajanja  $\beta$ -hidroksiestera i cinkove soli.<sup>11</sup>



Shema 9. Mehanizam Reformatskyjeve reakcije.

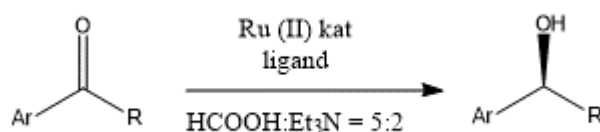
Reformatskyjeva reakcija je među korištenijim metodama stvaranje nove C-C veze inter- i intramolekulskim putem zbog širokog spektra elektrofilnih supstrata. Reakcija se odvija u neutralnim uvjetima, što je njena velika prednost u odnosu na reakcije slične prirode, kao što je aldolna kondenzacija, koja uvjetuje korištenje baze u procesu. Još jedna od prednosti je što ne dolazi do generiranja *O*-nukleofila, što otklanja mogućnost nastajanja *O*-produkta. Pozicija na kojoj se odvija reakcija strogo je određena pozicijom halogenog supstituenta.<sup>12</sup>

Nedostaci reakcije su moguća dehidracija produkta što dovodi do nastanka  $\alpha,\beta$  nezasićenih estera. Jedan od nedostataka je i niska stereoselektivnost reakcije zbog koje se reakcija izbjegava ukoliko se želi postići asimetrična reakcija.<sup>12</sup>

## 2.4. Asimetrično hidrogeniranje katalizirano rutenijevim(II) kompleksima

Skupina 8 prijelaznih metala periodnog sustava sadrži metale koji su veoma zastupljeni u postupcima organske sinteze, najčešće u katalitičkim količinama. Rutenijeva elektronska konfiguracija  $[\text{Kr}] 5s^1 4d^7$  omogućuje najširi raspon oksidacijskih stanja, od -II do +VII, među svim elementima periodnog sustava. Zbog visokog afiniteta prema heteroatomima, niskovalentni rutenijevi kompleksi su učinkoviti katalizatori u redukciji karbonilnih spojeva kao što su aldehidi, ketoni, karboksilne kiseline, esteri i anhidridi karboksilnih kiselina. Osim komercijalne dostupnosti, rutenij odlikuju mnoga svojstva: visoki potencijal prijenosa elektrona, niski redoks potencijali te stabilnost reaktivnih kompleksnih metalnih vrsta.<sup>12</sup>

Metodom asimetričnog prijenosa vodika moguće je izravno pripremiti optički čiste alkohole. Za razvoj metode asimetrične redukcije aromatičnih ketona zaslužan je Noyori sa svojim Ru(II)-*N*-tosil-1,2-difeniletildiaminskim katalizatorom koji pokazuje visoku enantioselektivnost (shema 10).<sup>14</sup> Reaktivnost i enantioselektivnost kompleksa proizlaze iz kompromisa između elektronskih i steričkih svojstava arenskog liganda i kiralnog diamina.<sup>3</sup>



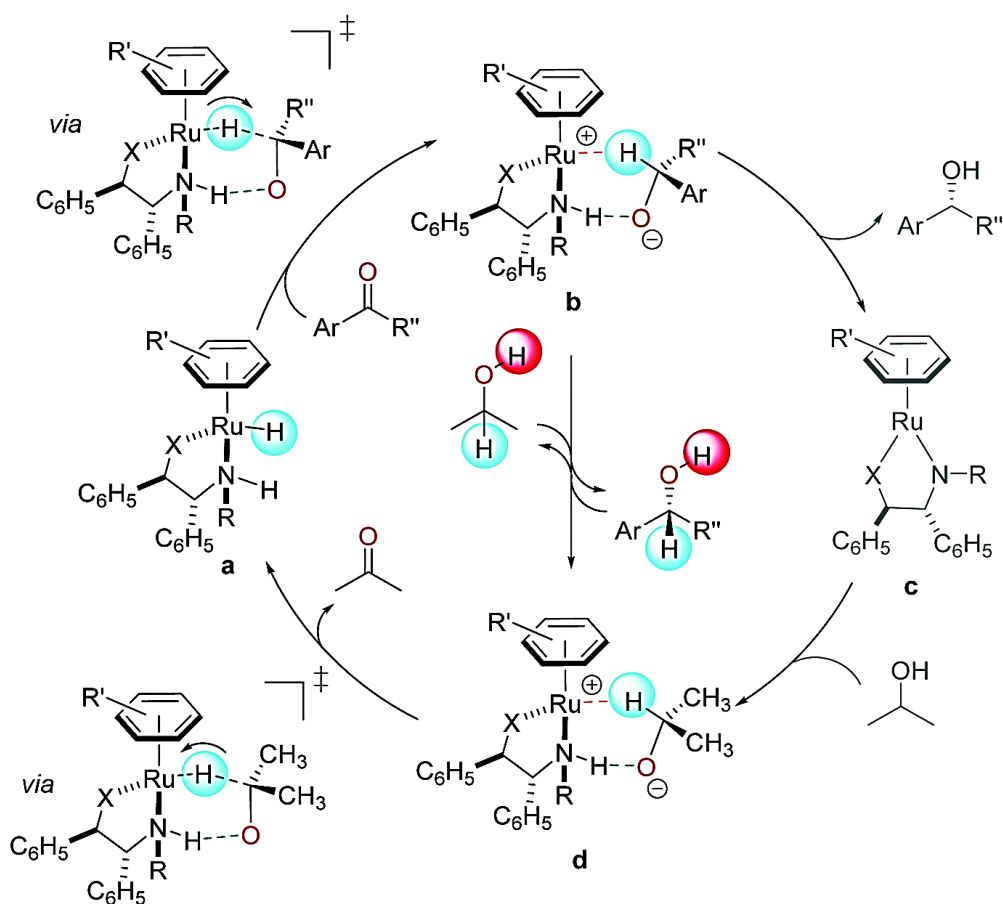
Shema 10. Asimetrični prijenos vodika na karbonilnu skupinu.

Korištenje mravlje kiseline kao donora molekule vodika predstavlja alternativnu metodu redukcije. Mravlja kiselina, molekulske formule HCOOH, predstavlja s jednog gledišta adukt ugljikova dioksida, CO<sub>2</sub> i molekularnog vodika, H<sub>2</sub>.<sup>3</sup> U asimetričnoj redukciji koja koristi azeotropnu smjesu mravlje kiseline i trietilamina nastaju plinoviti produkti, a zbog termodinamičke stabilnosti CO<sub>2</sub> i lakog uklanjanja iz smjese, reakcija je ireverzibilna. Navedeni azeotrop je topljiv u većini organskih otapala pri temperaturama 20-60 °C, čime se postiže jedna faza i blagi reakcijski uvjeti u kojima nastaje produkt visoke optičke čistoće, bez neželjene povratne reakcije, a konverzija ide do kraja. Ovom metodom se izbjegava korištenje otrovnih reducensa i vodika pri visokom tlaku.<sup>15</sup>

Reakcija se odvija pericikličkim mehanizmom koji uključuje prijenos hidrida s rutenija(II). Metalni hidrid odgovoran je za redukciju ketona u katalitičkom ciklusu. Generira se *in situ* iz organske molekule koja služi kao donor vodika, koja iz reakcije izlazi

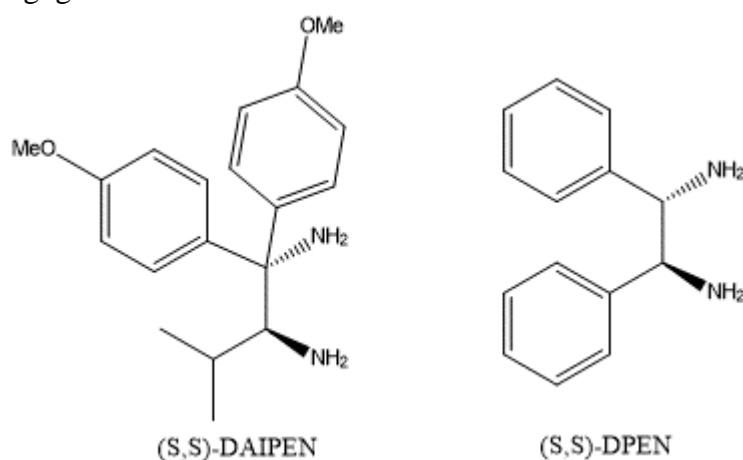
dehidrogenirana, odnosno oksidirana. Oksidativna adicija donora vodika, mravlje kiseline ili alkohola

propan-2-ola, daje oksidiranu vrstu, ugljikov dioksid ili aceton. Nastali metalni kompleks stereoselektivno prenosi hidrid s rutenija na supstrat.<sup>16</sup> Supstrat, odnosno akceptor vodika se reducira čime se zatvara katalitički ciklus.<sup>13</sup> Mehanizam redukcije je prikazan na shemi 11.



Shema 11. Mehanizam asimetričnog prijenosa vodika na supstrat.<sup>17</sup>

U "drugoj generaciji" Noyorijevih liganada koriste se 1,2-diamini kao što su DAIPEN i DPEN čije su strukture prikazane na slici 3. Jedan od dva moguća diastereoizomera uvijek je aktivniji i selektivniji od drugog.<sup>16</sup>



Slika 3. Noyorijevi ligandi druge generacije.

Reakcija prijenosa vodika na supstrat ima mnoge prednosti. Reakcija postiže punu konverziju, bez nusreakcija, što dovodi do visokog prinosa, često iznad 95 %, a njena stereoselektivnost je vrlo visoka, često iznad 98 % *ee*. Za provođenje reakcije koriste se blagi reakcijski uvjeti te se minimizira korištenje opasnih kemikalija i otpad, koji se lako zbrinjava. Jedna od velikih prednosti je ta da reakcija može poslužiti istovremeno kao stehiometrijska reakcija i separirajuća, s obzirom da daje visoku optičku čistoću produkta. Reakcija je robusna, može ići u raznim organskim otapalima, u širokom rasponu pH vrijednosti te s raznim donorima molekule vodika. Reakcija je kemoselektivna te se karbonilne C=O skupine mogu uspješno reducirati u prisutstvu nezasićenih C=C skupina koje ostaju nepromijenjene.<sup>16</sup>

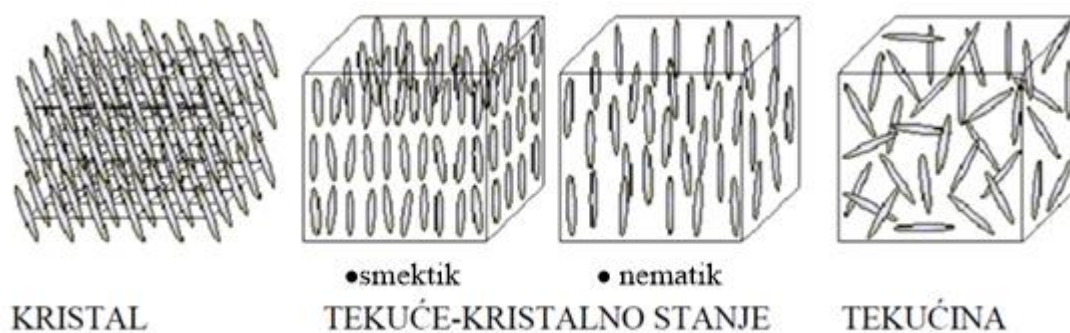
Nedostatak pri korištenju azeotropne smjese je moguća dekompozicija i gubitak katalitičke aktivnosti metalnih katalizatora. Kod nekih katalizatora potrebno je dulje vrijeme aktivacije, čime se produljuje i vrijeme reakcije.<sup>15</sup>

## 2.5. Tekući kristali

Tekući kristali (engl. *Liquid crystals, LC*) su organske molekule koje stvaraju posebno stanje materije koje se nalazi između krutog i tekućeg pa prema tome posjeduju svojstva karakteristična za oba stanja; fluiditet tekućine te neka strukturna i optička svojstva kristala. Fazni prijelaz iz krutine u tekućinu uzrokuje narušavanje kristalne strukture i povećanje mobilnosti. LC faza još se naziva „mezofaza“ (grčki *mesos* – između). Spojevi koji pokazuju

tendenciju i sposobnost samoorganizacije u različite mezofaze naziva se mezogenim spojevima. Svojstvo fluiditeta tekućih kristala povezano je s izotropnom fazom, dok su optička i strukturna svojstva povezani s kristalnim stanjem tvari.<sup>4</sup>

Atomi i molekule, kao elementarne gradivne jedinice, pravilno su raspoređeni u prostoru u geometrijski definiranim položajima rešetke duž makroskopski promatranog kristala što omogućuje visok stupanj uređenosti kristalne faze. Nasuprot tome, tekuća faza posjeduje nizak stupanj uređenosti te izotropna svojstva što za posljedicu ima slobodno gibanje i orijentaciju molekula. Većina tekućih kristala su organske molekule nalik štapićima, a pritom mogu posjedovati dvije vrste mezofaza: smektičku i nematičku. Na slici 4 prikazanu su sva tri stanja, i dvije različite mezofaze.<sup>18,19</sup>



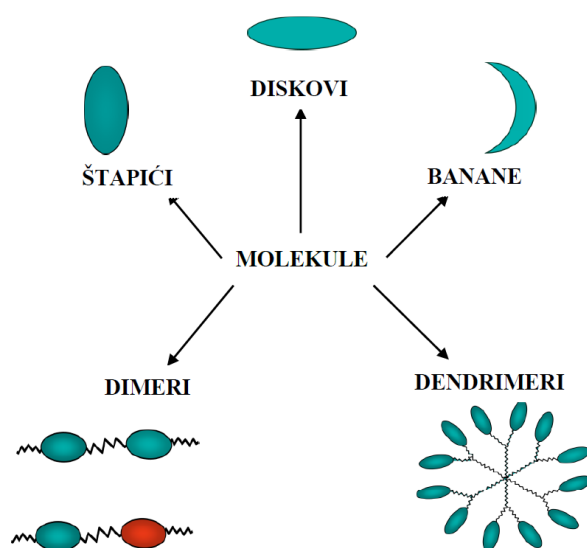
Slika 4. Prikaz kristalnog, tekuće-kristalnog (smektičkog i nematičkog) te tekućeg stanja tvari.<sup>20</sup>

Tekući kristali mogu se podijeliti u dvije skupine, ovisno o načinu nastanka faznih prijelaza:

- 1) termotropni tekući kristali
- 2) liotropni tekući kristali.

Termotropni tekući kristali nastaju kao rezultat hlađenja i grijanja sirovog materijala, a fazni prijelaz je funkcija temperature. Liotropni tekući kristali posjeduju mezofaze čiji je nastanak rezultat interakcije materijala i otapala u ovisnosti o temperaturi. Termotropne mezofaze dijele se na enantiotropne i monotropne mezofaze. Enantiotropna mezofaza termodinamički je stabilna faza koja nastaje u ciklusima grijanja i hlađenja. Monotropna mezofaza nastaje isključivo hlađenjem uzorka na temperaturi ispod temperature taljenja te je termodinamički nestabilna. Zbog kinetičke stabilnosti monotropnih mezofaza, moguće ih je reproducirati višestrukim zagrijavanjem uzorka koje prati period hlađenja.<sup>18,21</sup>

Termotropne tekuće kristale možemo podijeliti prema obliku molekula od kojih su sastavljeni na štapičaste i diskolike. Tekući kristali štapičastih molekula nazivaju se i kalamiti (lat. *calamos* – olovka). Odlikuju ih struktura kod koje je aksijalna komponenta veća od radijalne. Kod diskolikih molekula je obrnuto – radijalna komponenta je veća od aksijalne. Posljednjih godina intenzivno se istražuje dizajn koji odstupa od navedenih konvencionalnih oblika. Takvi nekonvencionalni dizajni uključuju LC materijale "banana" oblika, različite dimere, trimere i ostale polimere. Shematska podjela prikazana je na slici 5.<sup>18,22,23</sup>



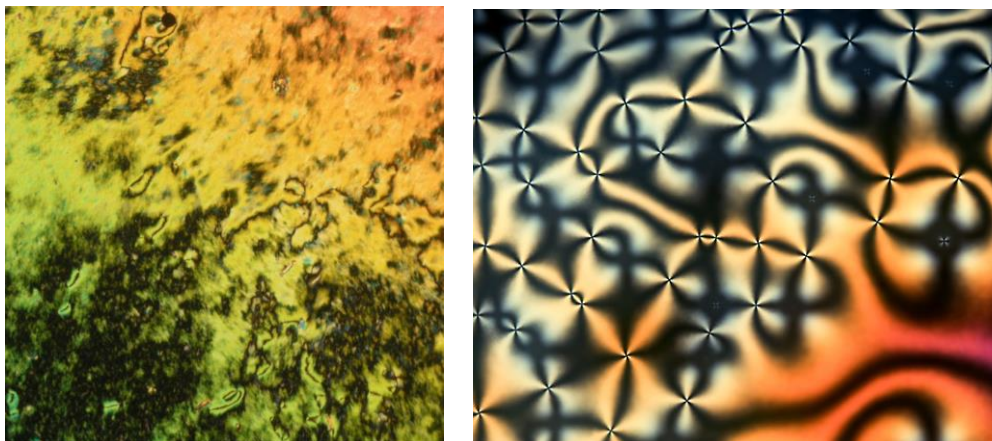
Slika 5. Podjela tekućih kristala prema obliku sastavnih molekula.<sup>20</sup>

Tekući kristali štapičastih molekula se organiziraju u dvije faze (slika 4):

- Nematička mezofaza (N)
- Smektičke mezofaze (Sm)

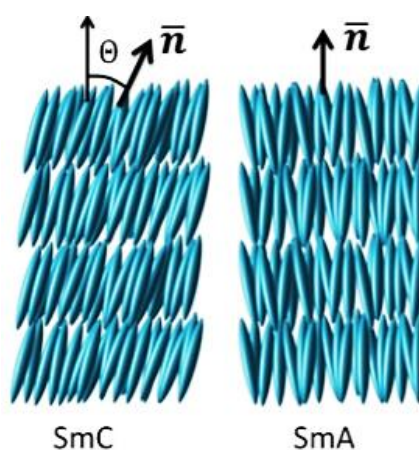
Nematička mezofaza predstavlja najjednostavniju fazu tekućih kristala (N), a koju karakteriziraju orijentacijsko uređenje visokog stupnja te najniži stupanj translacijske uređenosti. Iako molekule mjenjaju položaj i rotiraju se oko glavne osi, orijentacija ostaje sačuvana. Molekule se usmjeravaju duž glavne osi koja se naziva direktor  $\mathbf{n}$ . Nematike koji se nalaze u elektroničkim uređajima karakterizira jednoaksijalna simetrija oko direktora. Uz prethodno opisane nematike, još postoje kiralni nematoci, biaksijalni nematoci s nižim stupnjem orijentacijske uređenosti te nematoci koji se periodički spontano orijentiraju u prostoru.<sup>18</sup>

Nematičku fazu karakteriziraju dvije prepoznatljive teksture, mramorna, prikazana na slici 6.a i *Schlieren* tekstura, prikazana na slici 6.b. Za *Schlieren* teksturu karakteristične su točke u kojima se isprepliću ili dvije ili četiri pruge.<sup>19</sup>



Slika 6. Nematička faza : a) mramorna tekstura<sup>22</sup>; b) Schlieren tekstura<sup>25</sup>.

Smektička mezofaza je višeg stupnja uređenosti u odnosu na nematičku fazu. S obzirom da su molekule paralelno raspoređene po slojevima, smektička mezofaza posjeduje i orijentacijsko i prostorno uređenje, u odnosu na nematičku koja posjeduje samo orijentacijsko uređenje. Slojevima je olakšano klizanje jedno preko drugog jer lateralne sile nadvladavaju privlačne. Najčešća smektička faza je jednoaksijalna SmA faza u kojoj je direktor  $\bar{n}$  paralelan s normalom slojeva. U ostalim smektičkim fazama, molekule se nalaze pod kutem u odnosu na normalu slojeva, kao što je SmC.<sup>18</sup>



Slika 7. Shematski prikaz smektičkih faza: a) SmC mezofaza; b) SmA mezofaza.<sup>26</sup>

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali i metode

Sve reakcije provedene su u inertnoj atmosferi pod argonom. Dietil-eter je sušen na natriju. *N,N*-dimetilformamid je sušen na molekulskim sitima (4 Å). Sve ostale kemikalije i otapala su nabavljeni iz komercijalnih izvora i korišteni bez pročišćivanja.

Spektri nuklearne magnetske rezonancije snimljeni su na Bruker AV 300 i Bruker AV 600 spektrometrima pri 75 ili 151 MHz za  $^{13}\text{C}$  jezgre odnosno pri 300 ili 600 MHz za  $^1\text{H}$  jezgre. Kao otapalo korišteni su deuterirani kloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) i deuterirani dimetilsulfoksid ( $\text{DMSO-}d_6$ ). Kemijski pomaci ( $\delta$ ) izraženi su u ppm prema tetrametilsilanu (TMS) kao unutrašnjem standardu. Signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, dd = dublet dubleta, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet itd.

Tankoslojna kromatografija (TLC) rađena je na komercijalno dostupnim pločicama silikagela, DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck). Spojevi su detektirani pomoću UV lampe pri 254 nm ili bojanjem s fosfomolibdatnim reagensom. Kromatografsko čišćenje produkata provedeno je kromatografijom na kolonama punjenim silikagelom, Silica gel 60 (promjer čestica 0,063-0,200 mm), Merck; ili flash silikagelom Silica gel 60 (promjer čestica 0,035-0,070 mm), Merck; uz eluiranje odgovarajućim otapalom.

Tijek reakcija, sastav frakcija i kontrola čistoće sintetiziranih spojeva ispitani su tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti na Agilent 1260 Infinity uređaju, na koloni Nucleosil 100C-18, 7 $\mu$  (250 x 4,6 mm) u odgovarajućem gradijentu od 70 % metanola u vodi do 100 % metanola, protok 1 mL/min, uz detektor s nizom fotodioda (*photodiode detector array*, PDA). Enantiometna čistoća određena tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti na Agilent 1260 Infinity uređaju na koloni CHIRALCEL<sup>®</sup> OD-3, u sustavima otapala *n*-heksan : 2-propanol (98 : 2 ili 90 : 10), protok 1 mL/min, uz PDA detektor.

Tališta sintetiziranih spojeva određena su pomoću Electrothermal 9100 MP Apparatus instrumenta i nisu korigirana. Optičko skretanje određeno je na Optical Activity LTD AA-10 polarimetru pri sobnoj temperaturi i valnoj duljini Na<sub>D</sub> linije ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ).



### 3.2. Priprava 6-(benziloksi)-2-naftaldehida (1)

U acetonu (50 mL) suspendirani su 6-hidroksi-2-naftaldehid (3 g, 17 mmol), benzil bromid (4,47 g, 26 mmol) i  $K_2CO_3$  (4,7 g, 34 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana 20 sati u atmosferi argona. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Po završetku reakcije, smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu, a otapalo je upareno pri sniženom tlaku na rotacijskom uparivaču. Nakon uparavanja, u reakcijsku smjesu je dodana voda (100 mL), a ekstrahirana je s etil-acetatom (3x50 mL). Organski ekstrakti isprani su zasićenom otopinom NaCl (40 mL) i sušeni iznad bezvodnog  $Na_2SO_4$ . Sredstvo za sušenje je ofiltrirano, a otapalo je upareno pod sniženim tlakom. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM kao eluens. Dobiveno je 2,7 g (61 %) čistog spoja **1** u obliku bijele krutine.  $t_r = 108,9$ - $109,5$  °C.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$ : 5,20 (s, 2H), 7,23-7,52 (m, 7H), 7,78 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,86-7,94 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 10,08 (s, 1H)

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$ :  $\delta$  70,2; 107,4; 120,2; 123,6; 127,6; 127,8; 128,0; 128,2; 128,7; 131,2; 132,4; 134,2; 136,2; 138,2; 159,3; 192,0.

### 3.3. Priprava etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-hidroksipropanoata (*rac*-2)

Cink u prahu (450 mg, 6,9 mmol) dodan je u suhu trogrlu tikvicu u atmosferi argona uz TMSCl (100  $\mu$ L). U lijevku za dokapavanje dodana je otopina etil-bromacetata (0,5 g, 3,1 mmol), spoja **1** (3,8 mmol, 1 g) i TMSCl (30  $\mu$ L) u benzenu (14 mL) i dietil-eteru (1 mL). 2 mL pripremljene otopine dokapano je na cink te je reakcijska smjesa refluksirana. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon 30 minuta nastavljeno je s dokapavanjem ostatka smjese. Nakon 30 minuta od dokapavanja, zagrijavanje je prekinuto. U ohlađenu reakcijsku smjesu dodana je 10 %-tna otopina  $H_3PO_4$  (34 mL). Reakcijska smjesa ekstrahirana je u MTBE (3x40 mL). Organski ekstrakti isprani su s zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog  $Na_2SO_4$ , filtrirani i upraeni pod sniženim tlakom. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : EtOAc = 9:1 kao eluens. Dobiveno je 1,09 g (84 %) čistog spoja *rac*-**2** u obliku bijele krutine.  $t_r = 105,7$ - $106,2$  °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  : 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 2,69-2,88 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 4,19 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,27 (dd,  $J = 8,4; 4,4$  Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,30-7,55 (m, 6H), 7,65-7,82 (m, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  : 14,2; 43,3; 60,9; 70,0; 70,4; 107,0; 119,4; 124,3; 124,4; 127,2; 127,5; 128,0; 128,6; 128,8; 129,5; 134,1; 136,8; 137,7; 156,9; 172,4.

### 3.4. Priprava etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-oksopropanoata (3)

Otopini spoja **2** (1,42 g, 5,7 mmol) u acetonu (50 mL), ohlađenoj u acetonu do 0 °C dokapana je otopina Jonesovog reagensa do pojave crveno smeđe boje. Potom je reakcijska smjesa miješana 30 minuta u atmosferi argona. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču pri sniženom tlaku. U smjesu je dodana voda (50 mL), a potom je ekstrahirana s DCM (3x40 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM kao eluens. Dobiveno je 2,7 g (61 %) čistog spoja **3** u obliku bijele krutine.  $t_r = 98,5-99,1$  °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  : 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,23 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,24 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 8,9; 2,5$  Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,76 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 8,6, 1,8$  Hz, 1H), 8,37 (bs, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  : 14,1; 46,0; 61,5; 70,2; 107,1; 120,2; 124,6; 127,4; 127,6; 127,9; 128,3; 128,7; 130,5; 131,4; 131,6; 136,3; 137,5; 159,3; 167,7; 192,1.

### 3.5. Priprava (S)-etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-hidroksipropanoata ((S)-2)

#### 3.5.1. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$ kao katalizator (I)

Smjesa katalizatora I (52,6 mg, 0,08 mmol, 10 mol%) i kiralnog liganda, *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamida (37,4 mg, 0,1 mmol) zagrijavana je u DMF-u (2 mL) pri 80 °C u atmosferi argona 30 minuta. Nakon što se smjesa ohladila do sobne temperature, dodane su otopina  $\text{HCOOH} : \text{Et}_3\text{N} = 5:2$  molarnih omjera (1 mL) i otopina spoja **3** (299 mg, 0,8 mmol) u DMF (2 mL) te se smjesa nastavila zagrijavati 24 h pri 40 °C u atmosferi argona.

Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon završetka reakcije, u smjesu je dodana H<sub>2</sub>O (20 mL), a potom je ekstrahirana u MTBE (3x30 mL). Organski ekstrakti isprani su s zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : EtOAc = 9:1 kao eluens. Dobiveno je 262 mg (87 %) spoja (*S*)-**2** u obliku bijele krutine s enantiomernom čistoćom od 90 %.

### 3.5.2. [RuCl<sub>2</sub>(mesitilen)]<sub>2</sub> kao katalizator (II)

Smjesa katalizatora II (39,9 mg, 0,07 mmol, 10 mol%) i kiralnog liganda, *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamida (29,5 mg, 0,08 mmol) zagrijava se u DMF-u (2 mL) pri 80 °C u atmosferi argona 30 minuta. Nakon što je smjesa ohlađena do sobne temperature, dodane su otopina HCOOH : Et<sub>3</sub>N = 5:2 molarnih omjera (1 mL) i otopina spoja **3** (239 mg, 0,7 mmol) u DMF-u (2 mL) te se smjesa nastavila zagrijevati 3 h pri 40 °C u atmosferi argona. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon završetka reakcije, u smjesu je dodana H<sub>2</sub>O (20 mL), a potom je ekstrahirana u MTBE (3x30 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : EtOAc = 9:1 kao eluens. Dobiveno je 220 mg (92 %) spoja (*S*)-**2** u obliku bijele krutine s enantiomernom čistoćom od 95 %. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -22,8 (c 0,57; CHCl<sub>3</sub>).

### 3.5.3. [RuCl<sub>2</sub>(fenil)]<sub>2</sub> kao katalizator (III)

Smjesa katalizatora III (39,9 mg, 0,07 mmol, 10 mol%) i kiralnog liganda, *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamida (29,5 mg, 0,08 mmol) zagrijava se u DMF-u (2 mL) pri 80 °C u atmosferi argona 30 minuta. Nakon što je smjesa ohlađena do sobne temperature, dodane su otopina HCOOH : Et<sub>3</sub>N = 5:2 molarnih omjera (1 mL) i otopina spoja **3** (239 mg, 0,7 mmol) u DMF (2 mL) te se smjesa nastavila zagrijevati 3 h pri 40 °C u atmosferi argona. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon završetka reakcije, u smjesu je dodana H<sub>2</sub>O (20 mL), a potom je ekstrahirana u MTBE (3x30 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : EtOAc = 9:1 kao eluens. Dobiveno je 220 mg (92 %) spoja (*S*)-**2** u obliku bijele krutine s enantiomernom čistoćom od 89%.

### 3.6. Priprava 4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-karbaldehida (4)

U smjesi otapala *n*-BuOH:H<sub>2</sub>O = 5:2 (40 mL) suspendirni su (4-formilfenil)borna kiselina (2 g, 13,3 mmol), 4-bromfenol (2,091 g, 12,1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (5,51 g, 23 mmol), SPhos (400 mg, 0,97 mmol) te Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,106 g, 0,13 mmol). Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Reakcijska smjesa je refluksirana 3 sata u atmosferi argona, a nakon hlađenja do sobne temperature, smjesa je uparena. Reakcijskoj smjesi dodana je voda (40 mL), a potom je ekstrahirana u DCM (3x40 mL). Organski ekstrakti isprani su s 40 mL zasićene otopine NaCl, osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> te upareni na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : EtOAc = 9:1 kao eluens. Dobiveno je 1,81 g (76 %) spoja **5** u obliku bijele krutine.  $t_r = 182,5$ - $183,3$  °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm : 6,95 (dt,  $J = 8,4$  Hz; 2H); 7,55 (dt,  $J = 8,7$  Hz; 2H); 7,71 (dt,  $J = 8,4$  Hz; 2H); 7,93 (dt,  $J = 8,4$  Hz; 2H); 10,04 (s, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm : 115,9; 127,0; 128,7; 130,3; 132,3; 134,7; 146,7; 156,1; 191,9

### 3.7. Priprava 4'-benziloksi-[1,1'-bifenil]-4-karbaldehida (5)

U DMF-u (30 mL) suspendirani su spoj **5** (1,7 g, 8,57 mmol), benzil bromid (1,9 g, 11,1 mmol) i K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,37 g, 17,2 mmol). Reakcijska smjesa je zagrijavana na 100 °C 20 sati u atmosferi argona. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu, a otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Nakon uparavanja, u reakcijsku smjesu se dodana je voda (50 mL), a ekstrahirana je s etil acetatom (3x50 mL). Organski ekstrakti su isprani zasićenom otopinom NaCl (50 mL) i sušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sredstvo za sušenje je odfiltrirano, a otapalo je upareno pod sniženim tlakom. Sirovi produkt se pročisti kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM kao eluens. Dobiveno je 2,02 g (82 %) čistog spoja **6** u obliku bijele krutine.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 5,13 (s, 2H), 7,08 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,31 – 7,51 (m, 5H), 7,59 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,93 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 10,04 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 70,1; 115,4; 127,1; 127,5; 128,1; 128,5; 128,6; 130,3; 132,3; 134,7; 136,7; 146,7; 159,3; 191,8.

### 3.8. Priprava etil 3-(4'-(benziloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroksipropanoata (*rac*-6)

Cink u prahu (665 mg, 10,2 mmol) izaren je u suhoj trogrloj tikvici u atmosferi argona, a nakon hlađenja je dodan TMSCl (100  $\mu$ L). U lijevak za dokapavanje dodana je otopina etilbromacetata (424 mg, 2,54 mmol), spoja **5** (892 mg, 3,1 mmol) i TMSCl (30  $\mu$ L) u benzenu (20 mL) i suhom dietil-eteru (2 mL). 2 mL pripremljene otopine dokapano je na cink te je reakcijska smjesa refluksirana. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon 30 minuta nastavljeno je s dokapavanjem ostatka smjese. Nakon 30 minuta od dokapavanja, zagrijavanje je prekinuto. U ohlađenu reakcijsku smjesu dodana je 10 %-tna otopina H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50 mL). Reakcijska smjesa ekstrahirana je u MTBE (3x40 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl, osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : EtOAc = 9:1 kao eluens. Dobiveno je 683 mg (72 %) čistog spoja *rac*-6 u obliku bijele krutine.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1,28 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 2,75 (dd,  $J$  = 16,4; 3,8 Hz, 1H), 2,80 (dd,  $J$  = 16,4; 9,1 Hz, 1H), 4,20 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,17 (dt,  $J$  = 8,9; 3,6 Hz, 1H), 7,05 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,32 – 7,36 (m, 1H), 7,37 – 7,44 (m, 4H), 7,43 – 7,48 (m, 2H), 7,52 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm : 14,1; 43,2; 60,9; 70,10; 70,12; 115,1; 126,1; 126,8; 127,4; 128,0; 128,1; 128,6; 133,5; 136,9; 140,3; 140,8; 158,4; 172,4.

### 3.9. Priprava etil 3-(4'-(benziloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-oksopropanoata (7)

Otopini spoja *rac*-6 (1,43 g, 3,8 mmol) u acetonu (50 mL), ohlađenoj u acetonu do 0 °C, dokapana je otopina Jonesovog reagensa do pojave crveno smeđe boje. Potom je reakcijska smjesa miješana 30 minuta u atmosferi argona. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču pri sniženom tlaku. U smjesu je dodana voda (50 mL), a potom je ekstrahirana s DCM (3x40 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM kao eluens. Dobiveno je 998 mg (70 %) čistog spoja **7** u obliku bijele krutine.  $t_t$  = 151,6-152,2 °C.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  : 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz; 3H); 4,01 (s, 2H); 4,21-4,30 (m, 2H); 5,13 (s, 1H); 7,33-7,36 (m, 1H); 7,39-7,42 (m, 2H); 7,46 (d,  $J = 7,5$  Hz; 2H); 7,56-7,61 (m, 2H); 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz; 2H); 8,0 (d,  $J = 8,5$  Hz; 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 14,1; 46,0; 61,5; 70,1; 115,4; 126,8; 127,5; 128,1; 128,4; 128,7; 129,2; 132,2; 134,2; 136,7; 145,9; 159,2; 167,6; 192,0.

### 3.10. Priprava (*S*)-etil 3-(4'-(benziloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroksipropanoata ((*S*)-6)

#### 3.10.1. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$ kao katalizator (I)

Smjesa katalizatora I (45 mg, 0,073 mmol, 10 mol%) i kiralnog liganda, *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamida (32 mg, 0,09 mmol) zagrijavana je u DMF-u (2 mL) pri 80 °C u atmosferi argona 30 minuta. Nakon što je smjesa ohlađena do sobne temperature, dodane su otopina  $\text{HCOOH} : \text{Et}_3\text{N} = 5:2$  molarnih omjera (1 mL) i otopina spoja **7** (275 mg, 0,73 mmol) u DMF (2 mL) te je smjesa zagrijavana 24 h pri 40 °C u atmosferi argona. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon završetka reakcije, u smjesu je dodana  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), a potom je ekstrahirana u MTBE (3x30 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : EtOAc = 9:1 kao eluens. Dobiveno je 253 mg (91 %) spoja (*S*)-6 u obliku bijele krutine s enantiomernom čistoćom od 89 %.

#### 3.10.2. $[\text{RuCl}_2(\text{mesitilen})]_2$ kao katalizator (II)

Smjesa katalizatora II (45 mg, 0,08 mmol, 10 mol%) i kiralnog liganda, *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamida (33 mg, 0,09 mmol) zagrijavana je u DMF-u (2 mL) pri 80 °C u atmosferi argona 30 minuta. Nakon što je smjesa ohlađena do sobne temperature, dodane su otopina  $\text{HCOOH} : \text{Et}_3\text{N} = 5:2$  molarnih omjera (1 mL) i otopina spoja **7** (286,7 mg, 0,8 mmol) u DMF (2 mL) te je smjesa zagrijavana 3 h pri 40 °C u atmosferi argona. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon završetka reakcije, u smjesu je dodana  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), a potom je ekstrahirana u MTBE (3x30 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : EtOAc

= 9:1 kao eluens. Dobiveno je 235 mg (82 %) spoja (*S*)-**6** u obliku bijele krutine s enantiomernom čistoćom od 97 %.  $[\alpha]_D = -21,9$  (c 0,82; CHCl<sub>3</sub>).

### 3.10.3. [RuCl<sub>2</sub>(fenil)]<sub>2</sub> kao katalizator (III)

Smjesa katalizatora III (42 mg, 0,08 mmol, 10 mol%) i kiralnog liganda, *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamida (36 mg, 0,1 mmol) zagrijava se u DMF-u (2 mL) pri 80 °C u atmosferi argona 30 minuta. Nakon što je smjesa ohlađena do sobne temperature, dodane su otopina HCOOH : Et<sub>3</sub>N = 5:2 molarnih omjera (1 mL) i otopina spoja **7** (311,3 mg, 0,83 mmol) u DMF (2 mL) te je smjesa zagrijava se 3 h pri 40 °C u atmosferi argona. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon završetka reakcije, u smjesu je dodana H<sub>2</sub>O (20 mL), a potom je ekstrahirana u MTBE (3x30 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : EtOAc = 9:1 kao eluens. Dobiveno je 276,2 mg (89 %) spoja (*S*)-**6** u obliku bijele krutine s enantiomernom čistoćom od 93 %.  $t_r = 154,5$ -150,0 °C.

### 3.11. Priprava etil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-(*tert*-butildimetilsiloksi)propanoata (*rac*-**8** i (*S*)-**8**)

Smjesa spoja *rac*-**2** (1,05 g, 2,99 mmol), imidazola (319 mg, 4,78 mmol) i TBSCl (538 mg, 3,57 mmol) miješana je u DMF-u (15 mL) u atmosferi argona preko noći. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon završetka reakcije, u reakcijsku smjesu dodana je 5 % vodena otopina NH<sub>4</sub>Cl (30 mL), a potom je ekstrahirana uz MTBE (3x30 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM kao eluens. Dobiveno je 1,04 g (75 %) spoja *rac*-**8** u obliku uljaste tekućine.

Prema istom općem postupku iz spoja (*S*)-**2** (1,1 g) pripremljen je spoj (*S*)-**8** (1,2 g, 84 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm : -0,17 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,61 (dd, *J* = 14,6; 4,1 Hz, 1H), 2,80 (dd, *J* = 14,6; 9,2 Hz, 1H), 3,91-4,45 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,25-5,34 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,70 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  : -5,2; -4,6; 14,2; 18,1; 25,7; 46,5; 60,4; 70,0; 72,3; 107,1; 119,2; 124,4; 124,6; 127,0; 127,5; 128,0; 128,6; 128,7; 129,5; 134,0; 136,9; 139,5; 156,8; 171,2.

### 3.12. Priprava 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-(tert-butildimetilsiloksi)propanske kiseline (*rac*-9 i (*S*)-9)

Spoj *rac*-8 (1,95 mmol, 910 mg) je otopljen u smjesi otapala  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O} = 5:1$  (20 mL). Potom je dodan NaOH (20 ekv., 0,039 mol, 1,57 g) i reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24 sata. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon završetka reakcije, smjesa je uparena do suha, a potom je dodana 10 % otopine  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (100 mL). Smjesa je ekstrahirana s MTBE (3x60 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (40 mL), osušeni iznad bezvodnog  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrirani i upareni pri sniženom tlaku. Dobiveno je 663 mg (78 %) spoja *rac*-9 u obliku bijele krutine.

Prema istom općem postupku iz spoja (*S*)-8 (1,21 g) dobiven je spoj (*S*)-9 (1,05 g, 93 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm}$ : -0,18 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 2,51-2,68 (m, 2H), 5,08- 5,33 (m, 3H), 7,16 – 7,26 (m, 1H), 7,28 – 7,56 (m, 7H), 7,67 – 7,88 (m, 3H), 12,22 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm}$ : -5,1; -4,8; 17,8; 25,6; 45,8; 69,3; 72,0; 107,2; 118,9; 124,2; 124,6; 126,8; 127,7; 127,8; 128,1; 128,4; 129,4; 133,6; 136,9; 139,2; 156,2; 171,8.

### 3.13. Priprava heksil 3-(6-(benziloksi)naft-2-il)-3-(tert-butildimetilsiloksi)propanoata (*rac*-10 i (*S*)-10)

#### Metoda C

Karboksilna kiselina *rac*-9 (0,51 mmol, 223 mg) otopljena je u 10 mL DCM-a zajedno s DMAP-om (0,05 mmol, 6,24 mg). Potom su u reakcijsku smjesu dodani trietilamin (1,53 mmol, 154,8 mg) i 2,4,6-triklorbenzoil-klorid (0,56 mmol, 136,8 mg) te se reakcijska smjesa miješa u atmosferi argona 30 minuta. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan heksan-1-ol (1,02 mmol, 105mg) te se reakcijska smjesa ostavi miješati preko noći. Tijek reakcije praćen je pomoću



HPLC-a. Nakon završetka reakcije, u reakcijsku smjesu je dodana voda (30 mL), a potom je ekstrahirana s DCM (3x30 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : *n*-heksan = 8:2 kao eluens. Dobiveno je 179 mg (92 %) spoja *rac*-**10** u obliku bezbojnog ulja.

*Metoda D:*

Karboksilna kiselina (*S*)-**9** (380 mg, 0,87 mmol) je otopljena u suhom toluenu (5 mL) u atmosferi argona. Dodani su oksalil-klorid (0,22 mL, 2,61 mol) i kap DMF-a. Reakcijska smjesa je miješana 2 sata na sobnoj temperaturi, a zatim je otapalo upareno. Ostatak nakon uparavanja je otopljen u DCM (5 mL) i dokapan u prethodno pripremljenu otopinu heksan-1-ola (1 mL), Et<sub>3</sub>N (1,2 mL, 8,7 mmol) i DMAP (42 mg, 0,35 mmol) u DCM-u (5 mL). Reakcijska smjesa miješana je preko noći. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Dodana je voda (15 mL) te je smjesa ekstrahirana s DCM (3x20 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : *n*-heksan = 8:2 kao eluens. Dobiveno je 390 mg (65 %) spoja (*S*)-**10** u obliku bezbojnog ulja.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: -0,18 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,68 – 0,99 (m, 12H), 1,15 – 1,39 (m, 6H), 1,48 – 1,67 (m, 2H), 2,61 (dd, *J* = 14,5; 4,4 Hz, 1H), 2,80 (dd, *J* = 14,5, 9,0 Hz, 1H), 3,93 – 4,13 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,28 (dd, *J* = 9,0; 4,3 Hz, 1H), 7,15 – 7,27 (m, 2H), 7,29 – 7,53 (m, 6H), 7,61 – 7,80 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: -5,2; -4,6; 14,0; 18,1; 22,5; 25,6; 25,7; 28,5; 31,4; 46,4; 64,7; 70,1; 72,4; 107,1; 119,2; 124,4; 124,7; 127,0; 127,5; 128,0; 128,6; 128,7; 129,5; 134,0; 136,9; 139,5; 156,8; 171,3.

### 3.14. Priprava heksil 3-(6-(hidroksi)naft-2-il)-3-(*tert*-butildimetilsiloksi)propanoata (*rac*-**11** i (*S*)-**11**)

Spoju *rac*-**10** (0,66 mmol, 337 mg) dodani su etanol (10 mL) i cikloheksen (10 mL) te 10 % Pd/C na vrhu spatule. Reakcijska smjesa je refluksirana u atmosferi argona preko noći. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon završetka reakcije, smjesa je uparena do suha, a potom je sirovi produkt pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz gradijent DCM

prema DCM : EtOAc = 9:1 kao eluens. Dobiveno je 198 mg (71 %) spoja *rac*-**11** u obliku uljaste tekućine.

Prema istom općem postupku iz spoja (*S*)-**10** (370 mg) dobiven je spoj (*S*)-**11** (298 mg, 95 %).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm:** -0,18 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,56 – 1,01 (m, 12H), 1,13 – 1,43 (m, 6H), 1,48 – 1,66 (m, 2H), 2,62 (dd, *J* = 14,4; 4,4 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 14,5; 9,0 Hz, 1H), 3,93 – 4,20 (m, 2H), 5,28 (dd, *J* = 9,0; 4,4 Hz, 1H), 5,83 (bs, 1H), 7,04 – 7,19 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,78 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm:** -5,2; -4,6; 13,9; 18,1; 22,5; 25,6; 25,7; 28,5; 31,4; 46,4; 64,9; 72,4; 109,4; 118,0; 124,5; 124,7; 126,6; 128,5; 129,7; 134,2; 139,1; 153,7; 171,7.

### 3.15. Priprava 6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-3-(heksiloksi)-3-oksopropil)naftalen-2-il 4-(heksiloksi)benzoata (*rac*-**12** i (*S*)-**12**)

#### Metoda E

4-(Heksiloksi)benzojeva kiselina (0,35 mmol, 77,8 mg) otopljena je u 10 mL DCM-a zajedno s DMAP-om (0,03 mmol, 4 mg), trietilaminom (1,05 mmol, 106 mg) i 2,4,6-triklorobenzoil-kloridom (0,39 mmol, 94 mg) te je reakcijska smjesa miješana u atmosferi argona 30 minuta. Potom je u reakcijsku smjesu dodan spoj *rac*-**11** (0,39 mmol, 166 mg) te je reakcijska smjesa miješana preko noći. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Nakon završetka reakcije, u reakcijsku smjesu se doda voda (30 mL), a potom je ekstrahirana s DCM (3x30 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : *n*-heksan = 8:2 kao eluens. Dobiveno je 45 mg (20 %) spoja *rac*-**12** u obliku bezbojnog ulja.

#### Metoda F

4-(Heksiloksi)benzojeva kiselina (122 mg, 0,55 mmol) otopljena je u suhom toluenu (5 mL) u atmosferi argona. Dodani su oksalil-klorid (0,24 mL, 2,74 mol) i kap DMF-a. Reakcijska smjesa miješana je 2 h na sobnoj temperaturi, a zatim je otapalo upareno. Ostatak nakon uparavanja je otopljen u DCM-u (5 mL) i dokapan u prethodno pripremljenu otopinu (*S*)-**11** (268 mg, 0,6

mmol), Et<sub>3</sub>N (0,76 mL, 5,5 mmol) i DMAP (27 mg, 0,22 mmol) u DCM-u (5 mL). Reakcijska smjesa miješana je preko noći. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Dodana je voda (15 mL) te je smjesa ekstrahirana s DCM (3x20 mL). Organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani te upareni pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu *flash* silikagela uz DCM : *n*-heksan = 8:2 kao eluens. Dobiveno je 310 mg (87 %) spoja (*S*)-**12** u obliku bezbojnog ulja.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: -0,16 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,78 – 0,98 (m, 15H), 1,19 – 1,34 (m, 6H), 1,34 – 1,39 (m, 4H), 1,43 – 1,54 (m, 2H), 1,55 – 1,66 (m, 2H), 1,75 – 1,93 (m, 2H), 2,63 (dd, *J* = 14,6; 4,4 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 14,6; 9,1 Hz, 1H), 3,96 – 4,14 (m, 4H), 5,32 (dd, *J* = 9,0; 4,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,8; 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,6; 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 – 7,81 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: -5,2; -4,6; 14,00; 14,03; 18,1; 22,5; 22,6; 25,6; 25,6; 25,7; 28,5; 29,1; 31,4; 31,5; 46,4; 64,8; 68,3; 72,31; 114,3; 118,6; 121,5; 121,7; 124,5; 124,8; 127,9; 129,4; 131,2; 132,3; 133,4; 141,4; 148,8; 163,6; 165,1; 171,2.

### 3.16. Priprava 6-(3-(heksiloksi)-1-hidroksi-3-oksopropil)naftalen-2-il 4-(heksiloksi)benzoata (*rac*-**13** i (*S*)-**13**)

Spoj *rac*-**12** (0,08 mmol, 51 mg) otopljen je u THF (5 mL). Potom je dodana otopina 1M TBAF u THF (162 μL, 0,162 mmol). Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi u atmosferi argona preko noći. Tijek reakcije praćen je pomoću HPLC-a. Po završetku reakcije, otapalo je upareno. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz DCM : EtOAc = 9:1 kao eluens. Dobiveno je 20 mg (44 %) spoja *rac*-**13** u obliku bijele krutine. Spoj je prekrizaliziran iz smjese diizopropil-etera i heksana (1:9).

Prema istom općem postupku iz spoja (*S*)-**12** (280 mg) dobiven je spoj (*S*)-**13** (134 mg, 60 %). Spoj je prekrizaliziran iz smjese diizopropil-etera i heksana (1:9). [α]<sub>D</sub> = -13,8 (c 0,87; CHCl<sub>3</sub>).

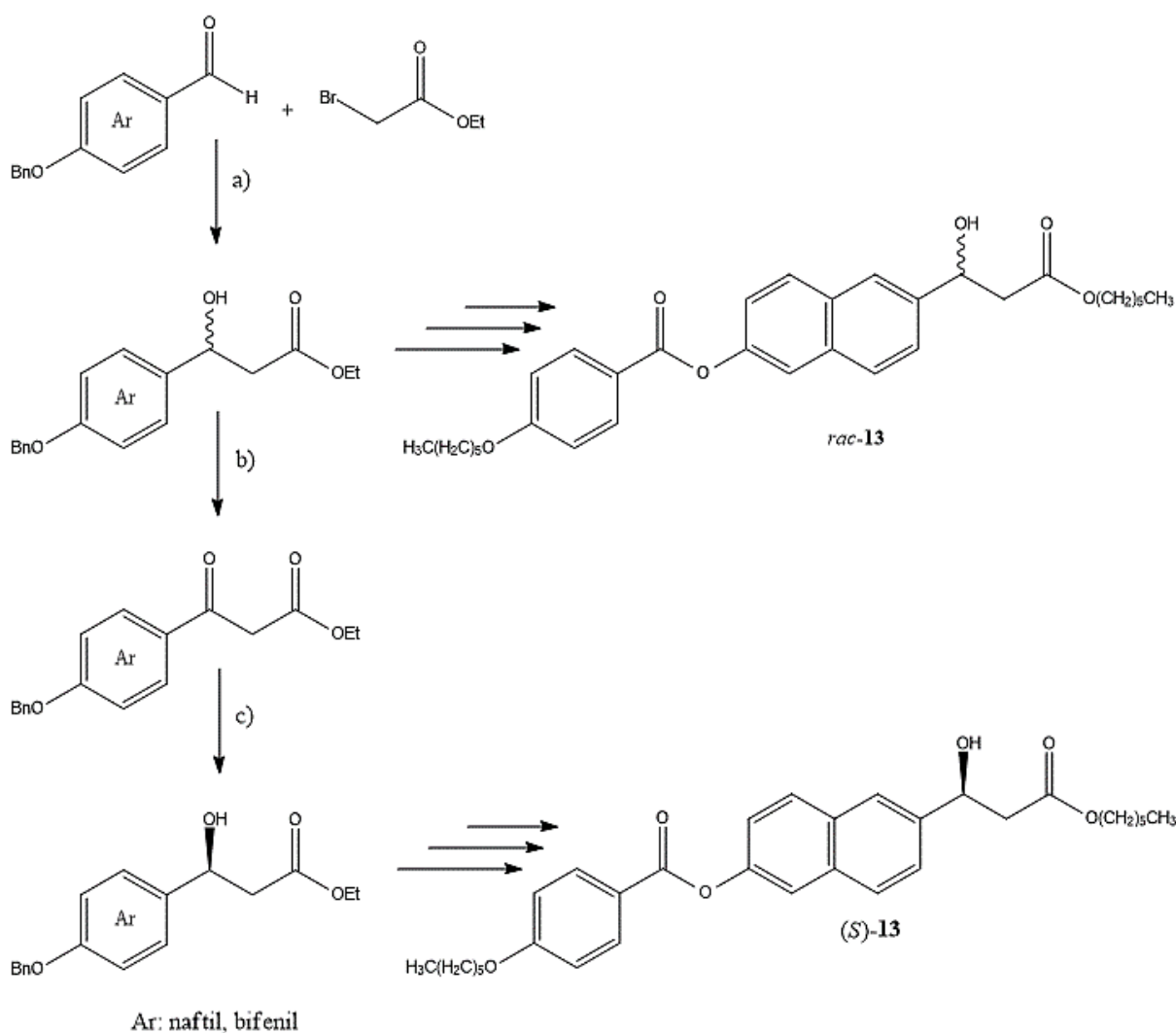
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 0,86 – 0,90 (m, 3H), 0,90 – 0,94 (m, 3H), 1,25 – 1,39 (m, 10H), 1,45 – 1,53 (m, 2H), 1,55 – 1,65 (m, 2H), 1,77 – 1,87 (m, 2H), 2,77 – 2,88 (m, 2H), 3,44

(d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 4,05 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 4,13 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 5,31 (dt,  $J = 8,1, 3,8$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,35 (dd,  $J = 8,8; 2,3$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 8,5; 1,8$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,85 – 7,91 (m, 2H), 8,18 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H).  
 $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 13,9; 14,0; 22,5; 22,6; 25,5; 25,7; 28,5; 29,1; 31,4; 31,5; 43,2; 65,2; 68,3; 70,4; 114,3; 118,6; 121,5; 121,8; 124,4; 124,5; 128,1; 129,5; 131,3; 132,3; 133,4; 139,7; 148,9; 163,6; 165,1; 172,5.

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Uvod

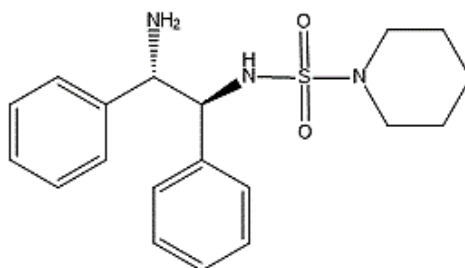
U ovom diplomskom radu istražena je stereoselektivnost metode asimetričnog prijenosa vodika na 3-aryl-3-ketoestere. Asimetrični prijenos vodika ispitan je na supstratima s naftilom i bifenilom kao arilnim podjedinicama, čiji su produkti (*S*)-3-aryl-3-hidroksiesteri. Pripravljene 3-naftil-3-hidroksi esteri, *rac*-**2** i (*S*)-**2**, iskorišteni su za sintezu ciljnih molekula *rac*-**13** i (*S*)-**13**. Opća shema sinteze spojeva *rac*-**2** i (*S*)-**2** te strukture konačnih produkata prikazani su na shemi 12.



Shema 12. Sintetski put pripreve supstrata (*S*)-3-aryl-3-hidroksiestera: a) Reformatskyjeva reakcija; b) oksidacija na β-položaju; c) asimetrični prijenos vodika na β-keto skupinu.

Ciljnim molekulama *rac*-**13** i (*S*)-**13** ispitana su mezogena svojstva, odnosno svojstva tekućih kristala pomoću polarizacijske optičke mikroskopije i diferencijalne skenirajuće kalorimetrije.

Asimetrični prijenos vodika proveden je uz rutenijeve(II) katalizatore te *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamid (DPEN)<sup>27</sup> kao ligand, upotrebom azeotropne smjese HCOOH/Et<sub>3</sub>N (5:2) kao donora vodika na 3-aril-3-ketoestere kao supstrate. DPEN ligand je prikazan na slici 8.

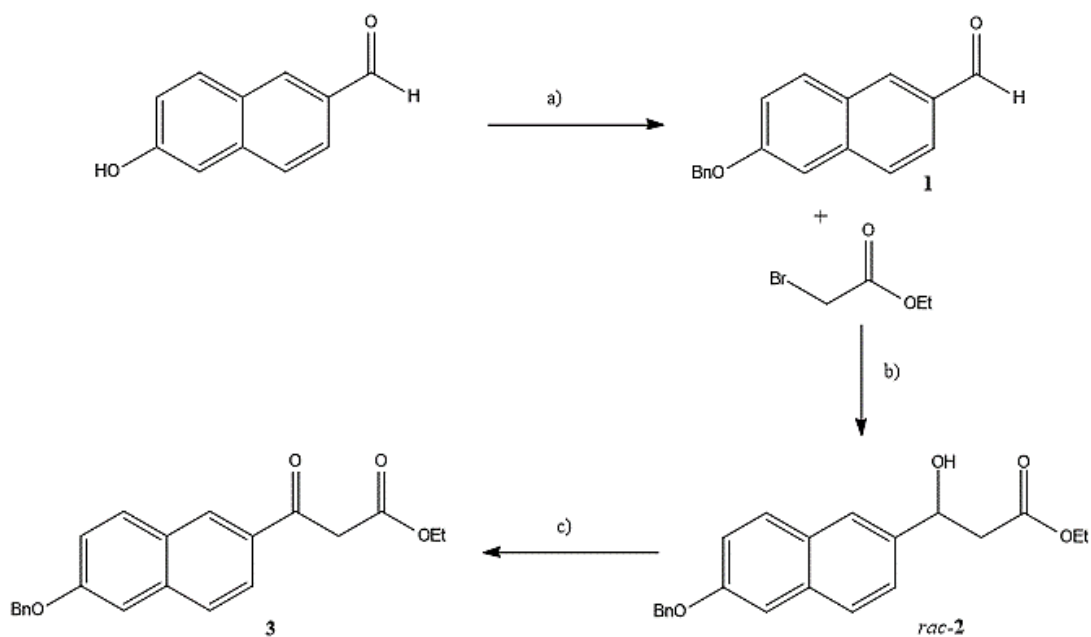


Slika 8. Struktura liganda *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamida.

## 4.2. Asimetrični prijenos vodika na 3-aril-3-ketoestere

### 4.2.1. Priprava 3-aril-3-ketoestera kao supstrata za asimetrični prijenos vodika

Kako bi se ispitao asimetrični transfer vodika na keto skupinu, u okviru rada pripravljena su dva 3-aril-3-ketoesterska supstrata s različitim arilnom jedinicom. Prvi sintetizirani supstrat **3** sadrži naftilnu jedinicu. Shema 13 prikazuje sintezu ciljne molekule **3**.

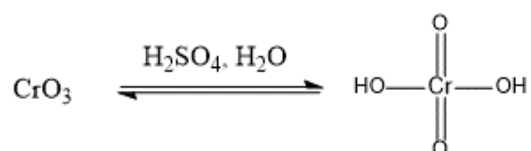


Shema 13. Sinteza ciljne molekule **3**: a) benzil-bromid, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, aceton, refluks; b) TMSCl, benzen, Et<sub>2</sub>O, refluks; c) Jonesov reagens, aceton, 0°C.

Polazni spoj u sintezi ciljne molekule je 6-hidroksi-2-naftaldehid sa slobodnom hidroksilnom skupinom na C-6 atomu naftila. Kako bi se provela kemoselektivna transformacija aldehidne skupine prije transformacije slobodne hidroksilne skupine, potrebno je bilo uvesti zaštitu na hidroksilnu skupinu. Odabrana je benzilna zaštitna skupina koja se uvodi selektivno i relativno lako uklanja uz pomoć cikloheksena i metalnog katalizatora bez mogućnosti kompeticijskih reakcija i narušavanja strukture molekule. Benzilna zaštitna skupina uvedena je u molekulu nukleofilnom supstitucijskom reakcijom ( $S_N2$ ) poznatom i kao Williamsonova sinteza etera. Slobodna hidroksilna skupina je deprotonirana uz pomoć baze, kalijevog karbonata ( $K_2CO_3$ ). Pritom nastali nukleofil supstituira bromidnu skupinu benzil-bromida. Reakcija je provedena u acetonu kao aprotionskom polarnom otapalu, pogodnom za otapanje polaznog spoja i provođenje  $S_N2$  supstitucijske reakcije. Pročišćavanjem sirove reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela silikagela izoliran je čisti spoj **1** uz iskorištenje reakcije 61 %.

Spoj **1** podvrgnut je Reformatskyjevoj reakciji. Reakcija je provedena na ižarenom cinku u prahu na kojeg je dokapana katalitička količina trimetilsilil-klorida, u svrhu dodatne aktivacije cinka. Na cink je zatim dokapana otopina smjese spoja **1** i etil-bromacetata koji su otopljeni u smjesi suhog benzena i dietil-etera. Na početku se dokapa manji dio volumena otopine te se provjeri napreduje li reakcija. Ukoliko napreduje, može se nastaviti s laganim dokapavanjem ostatka otopine reaktanta. Reakcija je provedena u suhim uvjetima u atmosferi argona te suhim otapalima (benzen,  $Et_2O$  ili THF). Pročišćavanjem sirove reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj *rac-2* uz iskorištenje reakcije 82 %.

Spoj **3** pripremljen je oksidacijom spoja *rac-2*. U reakciji prikazanoj na slici dolazi do oksidacije 3-hidroksi skupine 3-aril-3-hidroksiestera uz Jonesov reagens. Jonesov reagens je oksidacijsko sredstvo koje sadrži razrijeđenu sumpornu kiselinu ( $H_2SO_4$ ) te kromov (VI) oksid ( $CrO_3$ ). Formiranje konačnog oksidansa, kromne kiseline ( $H_2CrO_4$ ), odvija se *in situ* te je prikazano na shemi 14.

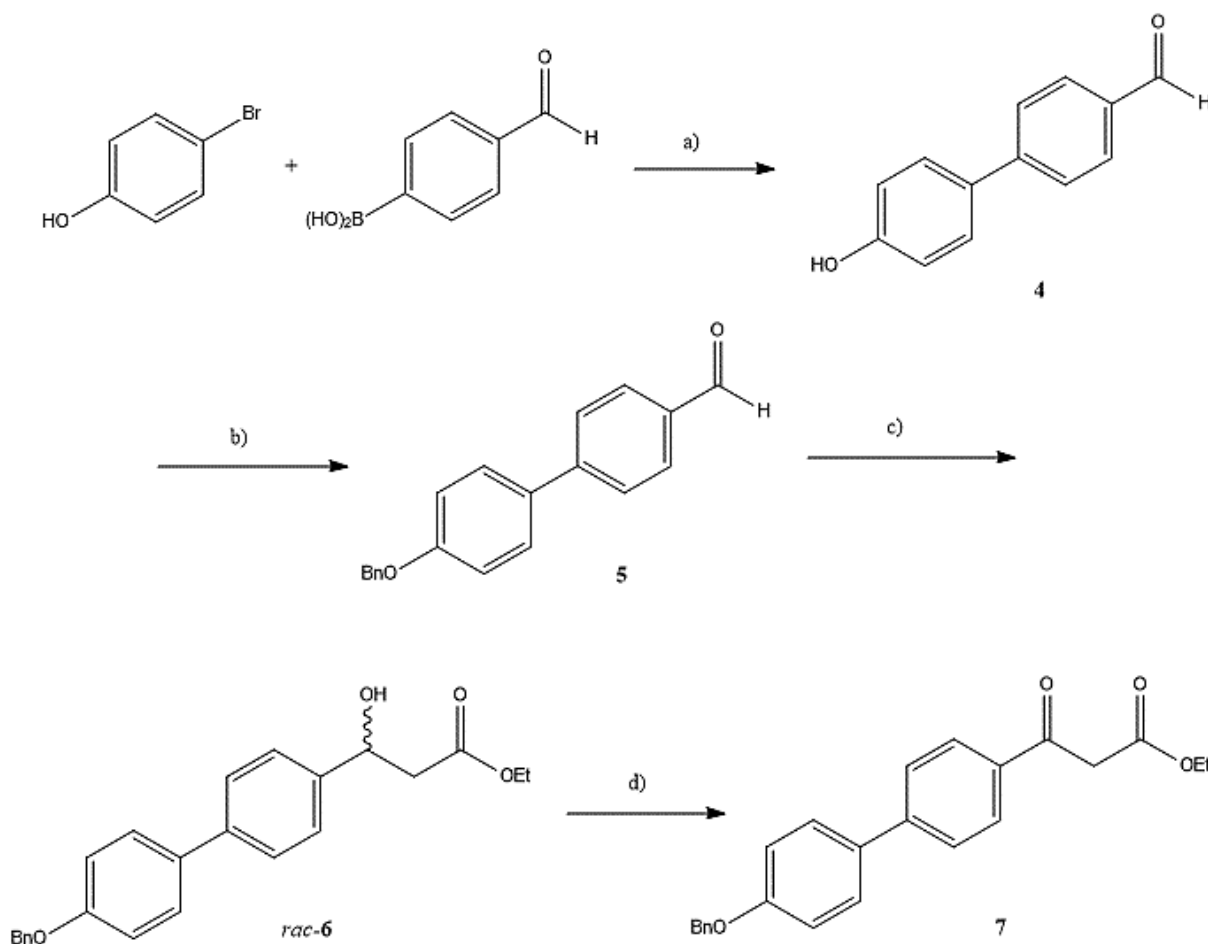


Shema 14. Priprava Jonesovog reagensa.

Reakcija je provedena uz hlađenje u acetonu, a Jonesov reagens je dokapavan uzrokujući promjenu boje reakcijske smjese. Zelena boja označava da je oksidans izreagirao s reaktantom, ali se nastavi dokapavati sve dok se ne zadrži crveno smeđa boja reakcijske smjese što ukazuje

na suvišak oksidansa i završetak reakcije. Pročišćavanjem reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izolira se čisti spoj **3** uz iskorištenje reakcije 61 %.

Sljedeći pripravljeni supstrat je spoj **7** koji sadrži bifenilnu jedinicu. Na shemi 15 prikazana je sinteza ciljne molekule **7**.



Shema 15. Priprava ciljne molekule **7**: a) SPhos, Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, *n*-BuOH: H<sub>2</sub>O (5:2); b) benzil-bromid, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, refluks; c) TMSCl, benzen, Et<sub>2</sub>O, refluks; c) Jonesov reagens, aceton, 0°C.

Iz 4-bromfenola i (4-formilfenil)borne kiseline, pripravljen je spoj **4**. Reagensi Suzukijevom reakcijom daju bifenilnu podjedinicu. Povezivanje se događa između ugljikova atoma, koji dijeli vezu s bromom u 4-bromfenolu, i ugljikova atoma (4-formilfenil)borne kiseline, koji dijeli vezu s borom. Uz reaktante, u reakcijsku smjesu dodani su paladijev katalizator u obliku paladijeva (II) acetata na koji se koordinira 4-bromfenol, SPhos, reagens koji služi kao ligand u reakciji koji svojim sterički zahtjevnim i elektron-donirajućim svojstvima pospješuje reakciju



te relativno slaba baza  $K_3PO_4$ . Reakcija se provodi tri sata u suhim uvjetima pri  $80^\circ C$ . Pročišćavanjem uparene reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj **4** uz iskorištenje reakcije 76 %.

Sljedeći korak u sintezi je zaštićivanje slobodne hidroksilne skupine bifenilne podjedinice koju je potrebno provesti kemoselektivno. Kao i u slučaju naftilnog prekursora **1**, korištena je benzilna zaštitna skupina. Reakcija je provedena u DMF-u kao aprotoskom polarnom otapalu. Pročišćavanjem sirove reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj **5** uz iskorištenje reakcije 82 %.

Spoj **5** podvrgnut Reformatskyjevoj reakciji prema prethodno opisanom postupku, Pročišćavanjem sirove reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj *rac*-**6** uz iskorištenje reakcije 72 %.

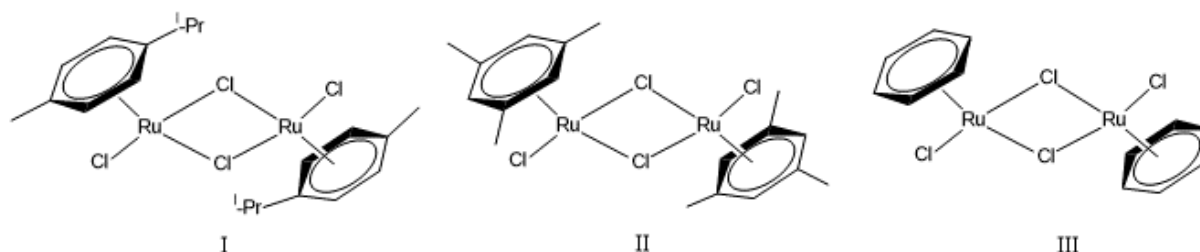
Spoj **7** pripremljen je oksidacijom spoja *rac*-**6** Jonesovim reagensom prema prethodno opisanom postupku. Pročišćavanjem reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj **7** uz iskorištenje reakcije 70 %.

#### 4.2.2. Asimetrični prijenos vodika na 3-aril-3-ketoesterske supstrate

U ovom sintetskom koraku supstrati **3** i **7** iskorišteni su za ispitivanje asimetričnog prijenosa vodika na 3-keto skupinu čime se supstrati reduciraju u odgovarajuće 3-aril-3-hidroksiestere, spojeve (*S*)-**2** i (*S*)-**6**. Redukcija je provedena s DPEN ligandom te je ispitana s tri različita rutenijeva(II) katalizatora:<sup>14</sup>

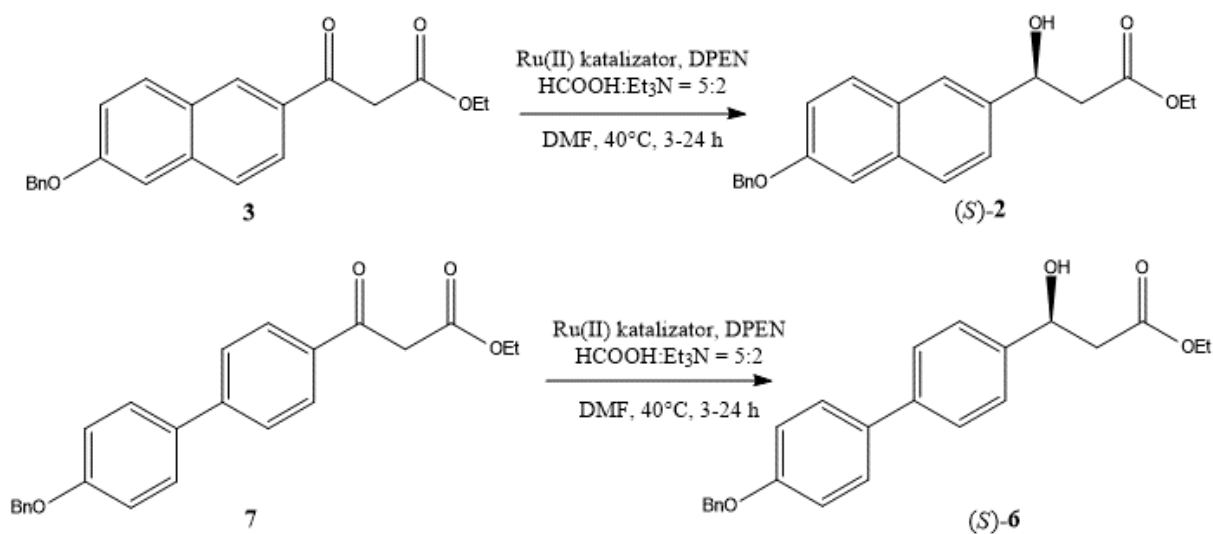
- 1)  $[RuCl_2(p\text{-cimen})]_2$
- 2)  $[RuCl_2(\text{mesitilen})]_2$
- 3)  $[RuCl_2(\text{fenil})]_2$

Strukturni prikaz rutenijevih(II) katalizatora nalazi se na slici 9.



Slika 9. Prikaz strukture katalizatora : **I**)  $[RuCl_2(p\text{-cimen})]_2$ ; **II**)  $[RuCl_2(\text{mesitilen})]_2$ ; **III**)  $[RuCl_2(\text{fenil})]_2$ .

Prvo su u DMF-u suspendirani katalizator i ligand u atmosferi argona. Nakon 30 minuta zagrijavanja na 80°C, reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu. Ovim postupkom postiže se koordiniranje liganda na katalizator donorskim dušikovim atomima koji zamjenjuju dva atoma klora katalizatora. Nakon hlađenja, reakcijskoj smjesi dodani su spoj **3** te smjesa HCOOH:Et<sub>3</sub>N=5:2, a smjesa se nastavlja zagrijavati na 40 °C u atmosferi argona sljedeća 3-24 sata. Isti postupak primjenjen je za spoj **7**. Shema 16 prikazuje asimetrični prijenos vodika na 3-aril-3-ketoestere.



Shema 16. Asimetrični prijenos vodika na 3-keto skupinu molekula **3** i **7**.

Nakon što je reakcija provedena sa sva 3 katalizatora, reakcijske smjese su pročišćene na stupcu *flash* silikagela. Enantiomerna čistoća produkta određena je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti na Chiralcel OD-3 koloni. Rezultati su prikazani u tablici 1.

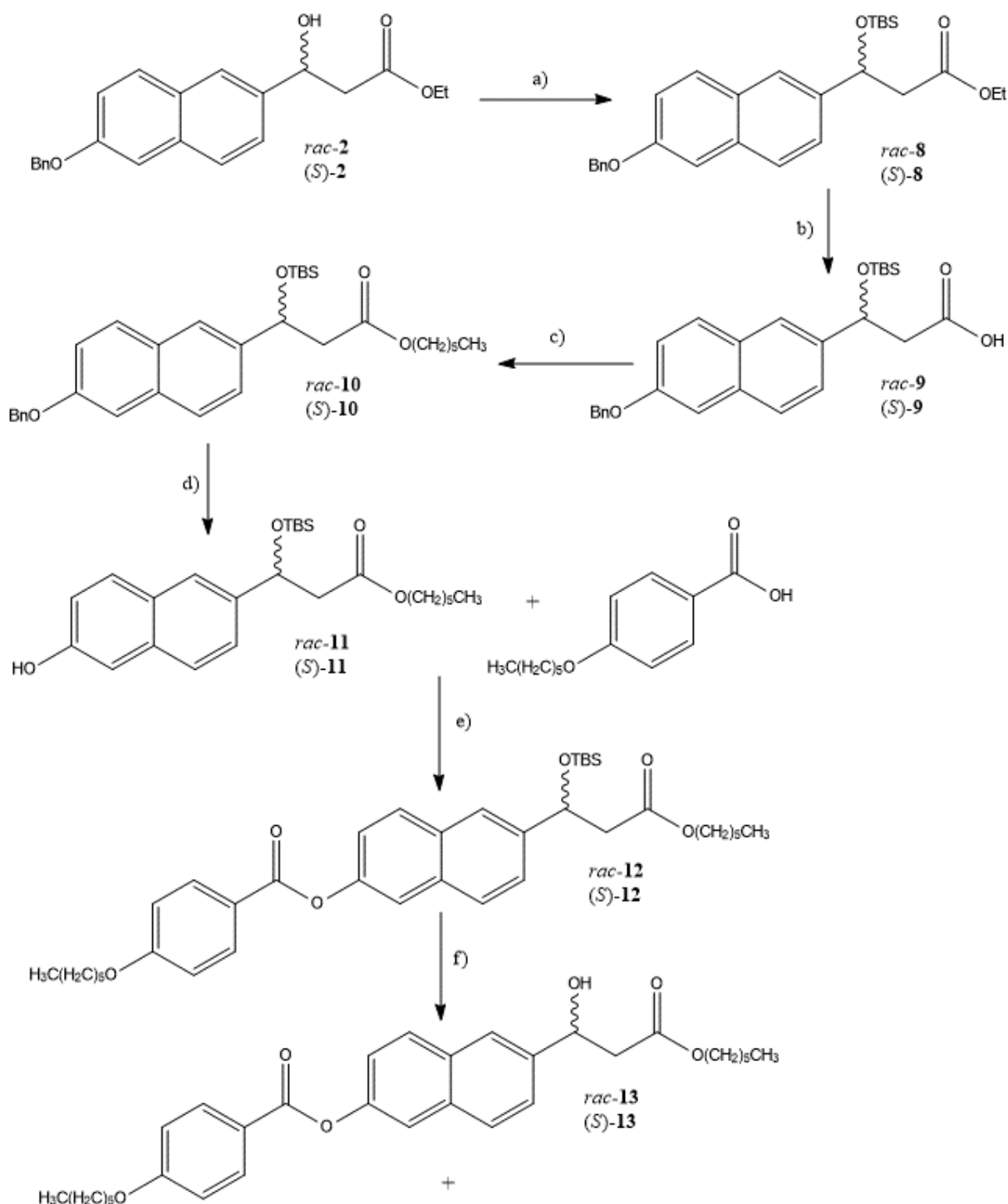
Tablica 1. Rezultati asimetričnog prijenosa vodika na 3-aril-3-ketoesterske supstrate.

katalizator	supstrat	vrijeme/h	iskorištenje/%	ee/%
<b>I</b>	<b>3</b>	24	87	90
	<b>7</b>	24	91	89
<b>II</b>	<b>3</b>	3	92	95
	<b>7</b>	3	82	97
<b>III</b>	<b>3</b>	3	94	89
	<b>7</b>	3	89	93

Reakcije s rutenijevim(II) katalizatorima **I-III** imaju potpunu konverziju, uz iskorištenja 87-94 % za supstrat s naftilnom jedinicom, odnosno 82-91 % za supstrat s bifenilnom jedinicom. Katalizator koji daje produkte (*S*)-**2** i (*S*)-**6** s najvećom optičkom čistoćom, odnosno najvećim enantiomernim suviškom je [RuCl<sub>2</sub>(mesitilen)]<sub>2</sub> s *ee* od 95 % za supstrat s naftilnom, odnosno 97 % s bifenilnom jedinicom.

### 4.3. Priprava molekula sa svojstvima tekućih kristala

Nakon ispitivanja asimetričnog prijenosa vodika, dobivene molekule *rac*-**2** i (*S*)-**2** iskorištene su za sintezu spojeva *rac*-**13** i (*S*)-**13** što za cilj ima ispitivanje mogućih mezogenih svojstava. Na shemi 17 prikazan je sintetski put ciljnih molekula *rac*-**13** i (*S*)-**13**, a pritom se sinteza razlikuje u koracima esterifikacije.



Shema 17. Priprava ciljnih molekula *rac-13* i *(S)-13*: a) TBSCl, imidazol, DMF; b) NaOH (20 eq), MeOH : H<sub>2</sub>O (5:1); c) metoda C: 1) 2,4,6-triklorbenzoil-klorid, DMAP, Et<sub>3</sub>N, DCM; 2) heksan-1-ol; metoda D: 1) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, DCM; 2) heksan-1-ol, DMAP, Et<sub>3</sub>N; d) cikloheksen, Pd/C, EtOH; e) metoda E: 1) 2,4,6-triklorbenzoil klorid, DMAP, Et<sub>3</sub>N, DCM; 2) *rac-11*; metoda F: 1) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, DCM; 2) *(S)-11*, DMAP, Et<sub>3</sub>N; f) TBAF, THF.

Spojevima *rac-2* i (*S*)-**2** potrebno je bilo zaštititi njegovu slobodnu hidroksilnu skupinu na  $\beta$  položaju. Pritom je za zaštitu izabrana *tert*-butildimetilsililna zaštitna skupina koja je uvedena uz *tert*-butilsilil-klorid (TBSCl) kao reagens. U reakcijsku smjesu dodaje se imodazol uz čiju pomoć se stvara reaktivni međuprodukt s TBSCl-om kako bi se aktivirao za daljnji tijek reakcije. U reakcijsku smjesu Reakcija se provodi u suhim uvjetima i DMF-u, aprotičnom polarnom otapalu pogodnom za otapanje spoja *rac-2* i provođenje reakcija deprotoniranja i nukleofilne supstitucije. Pročišćavanjem sirove reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj *rac-8* uz iskorištenje reakcije 75 %, odnosno (*S*)-**8** uz iskorištenje reakcije 84 %.

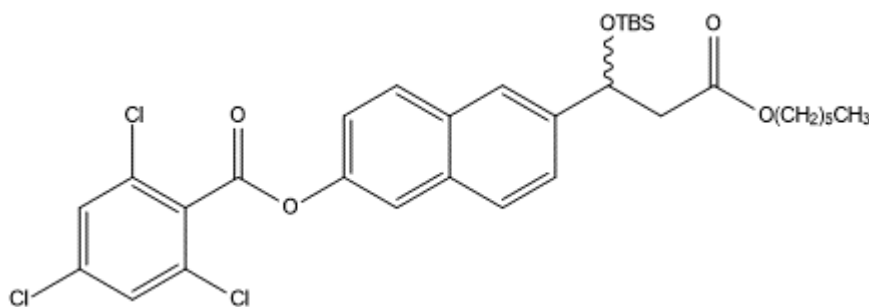
Sljedeći korak u sintezi je hidroliza esterske skupine spojeva *rac*- i (*S*)-**8** u baznim uvjetima s ciljem dobivanja slobodne skupine karboksilne kiseline. Spoj je otopljen u otapalu koje se sastoji od metanola i vode u volumnim omjerima MeOH:H<sub>2</sub>O = 5:1. Nakon otapanja, u reakcijsku smjesu dodano je 20 ekvivalenata natrijevog hidroksida te se reakcijska smjesa miješa sve dok ester ne prijeđe u kiselinu. U postupku ekstrakcije korištena je 10 % otopina H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> koja služi kako bi se karboksilatna skupina protonirala, a nastala karboksilna kiselina prešla u organski sloj. Nakon ekstrakcije, izoliran je čisti spoj *rac-9* uz iskorištenje reakcije 78 %, odnosno (*S*)-**9** uz iskorištenje reakcije 93 %.

Spoj *rac-9* podvrgnut je esterifikaciji koja je provedena u dva sintetska koraka (metoda C). Prvi sintetski korak je aktivacija karboksilne kiseline na način da se prevede u miješani anhidrid uz pomoć 2,4,6-triklorobenzoil-klorida (Yamaguchijev reagens). U reakcijsku smjesu dodani su Et<sub>3</sub>N, trietilamin kao baza te DMAP (dimetilaminopiridin) kao nukleofilni katalizator. Nakon jednog sata, početna kiselina je izreagirala te je nastavljeno s drugim sintetskim korakom, dodatkom alohola, heksan-1-ola za esterifikaciju. Reakcijska se provodi 24 sata u suhim uvjetima u atmosferi argona. Pročišćavanjem reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj *rac-10* uz iskorištenje reakcije 92 %.

Spoj (*S*)-**9** podvrgnut je alternativnoj metodi esterifikacije (metoda D) u odnosu na spoj *rac-9*. U prvom dijelu sintetskog koraka, karboksilnoj kiselini (*S*)-**9** dodani su oksalil-klorid te DMF kao katalizator. Oksalil-klorid prevodi karboksilnu kiselinu u acilni klorid. U drugom dijelu reakcije dodani su heksan-1-ol, Et<sub>3</sub>N kao baza te DMAP kao nukleofilni katalizator. Reakcijska se provodi preko noći u suhim uvjetima u atmosferi argona. Pročišćavanjem reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj (*S*)-**10** uz iskorištenje reakcije 65 %.

Spojevima *rac*- i (*S*)-**10** potrebno je ukloniti benzilnu zaštitnu skupinu za daljnji tijek sinteze. Uklanjanje benzilne skupine postignuto je prijenosom molekule vodika sa cikloheksena u apsolutnom etanolu uz paladij na ugljiku kao katalizator. U procesu deprotekcije nastaje slobodna hidroksilna skupina na C-6 atomu naftila, a benzilna skupina dobiva jedan atom vodika te izlazi kao toluen. Pročišćavanjem uparene reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj *rac*-**11** uz iskorištenje reakcije 71%, odnosno (*S*)-**11** s iskorištenjem reakcije od 95 %.

4-(Heksiloksi)benzojeva kiselina podvrgnuta je esterifikaciji sa spojevima *rac*-**11** i (*S*)-**11** različitim metodama. U prvoj metodi, metodi E, prvi sintetski korak je aktivacija karboksilne kiseline na način da se prevede u miješani anhidrid uz pomoć 2,4,6-triklorobenzoil-klorida. U reakcijsku smjesu dodani su Et<sub>3</sub>N, trietilamin kao baza te DMAP (dimetilaminopiridin) kao nukleofilni katalizator. Nakon jednog sata, početna kiselina je izreagirala te se nastavilo s drugim sintetskim korakom, dodatkom alkohola *rac*-**11** za esterifikaciju. Reakcija je provedena u suhim uvjetima preko noći u atmosferi argona. Pročišćavanjem reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj **7** uz iskorištenje reakcije 20 %. Nisko iskorištenje reakcije posljedica je reakcije miješanog anhidrida koji nastaje tijekom reakcije, a može s obje strane reagirati s alkoholom. Kao posljedica, preferencijalno nastaje „krivi“ ester **14** kao nusprodukt reakcije (slika 10).



Slika 10. Spoj **14** koji nastaje kao nusprodukt esterifikacije.

U metodi F, 4-(heksiloksi)benzojeva kiselina esterificirana je sa spojem (*S*)-**11** kao alkoholom. Pritom se u prvom dijelu sintetskog koraka koristi oksalil-klorid, spoj koji prevodi karboksilnu kiselinu u acil-klorid, te DMF kao katalizator reakcije. U drugom dijelu dodaju se alkohol (*S*)-**11**, Et<sub>3</sub>N kao baza te DMAP kao nukleofilni katalizator. Reakcija se provodi preko noći u suhim uvjetima u atmosferi argona. Pročišćavanjem reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izolira se čisti spoj (*S*)-**12** uz iskorištenje reakcije 87 %.

Spojevima *rac*-**12** i (*S*)-**12** potrebno je ukloniti TBS zaštitnu skupinu kako bi se dobili konačni produkti. Kao sredstvo za uklanjanje zaštitne skupine iskorištena je otopina TBAF u THF. Reakcija je provedena u suhim uvjetima preko noći u atmosferi argona. Pročišćavanjem reakcijske smjese na stupcu kolone *flash* silikagela izoliran je čisti spoj *rac*-**13** uz iskorištenje reakcije 44 %, odnosno (*S*)-**13** uz iskorištenje reakcije 60 %. Nakon pripreve konačnih produkata spojevi su prekrizalizirani iz smjese diizopropil-etera i heksana (1:9).

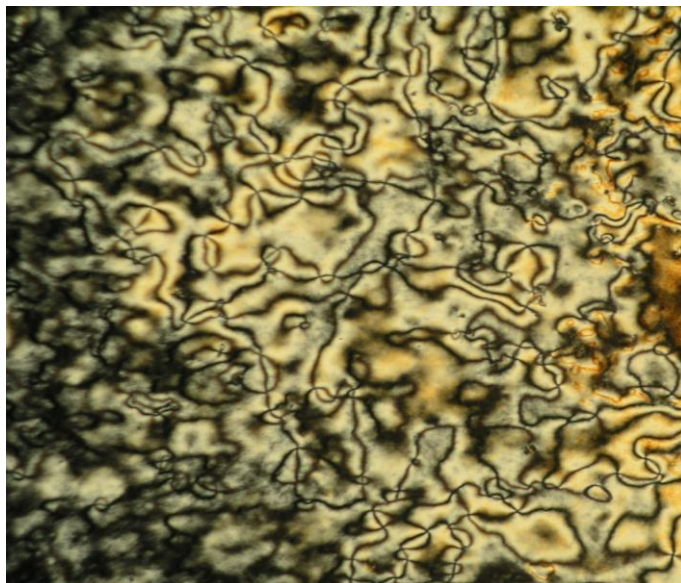
#### 4.4. Karakterizacija mezogenih svojstava

Mezogena svojstva pripremljenih spojeva *rac*-**13** i (*S*)-**13** ispitana su tehnikom polarizacijske optičke mikroskopije, a temperature i entalpije faznih prijelaza izmjerene su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom. Izmjerene vrijednosti temperatura faznih prijelaza, kao i odgovarajućih entalpija serije spojeva navedene su u tablici 2.

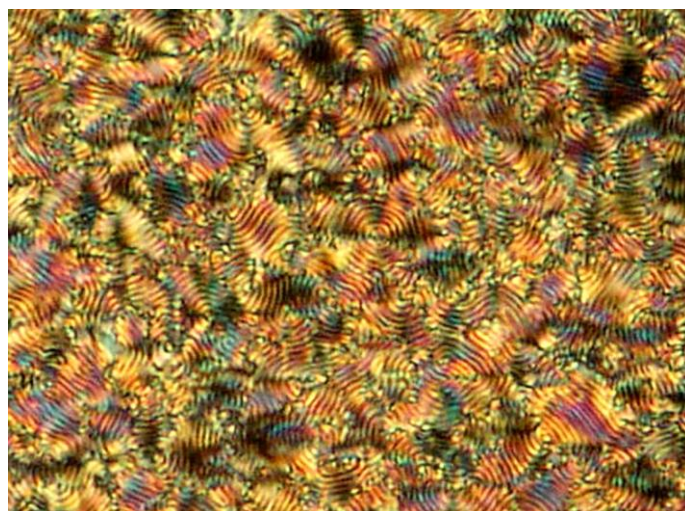
Tablica 2. Temperature ( $T/^\circ\text{C}$ ) i promjene entalpije ( $\Delta H/\text{kJ mol}^{-1}$ , otisnute koso) faznih prijelaza te vrijednosti  $\Delta S/R$  (u uglatim zagradama) za spojeve *rac*-**13** i (*S*)-**13**. Cr, kristalna faza; N\* kiralna nematička faza; N, nematička faza; Iso, izotropna tekućina; (), monotropna faza.

spoj		$T/^\circ\text{C}$			
		$\Delta H/\text{kJ mol}^{-1}$	$[\Delta S/R]$		
<i>rac</i> - <b>13</b>	Cr	82	(N	73)	Iso
		32,84 [11,11]		0,21 [0,07]	
( <i>S</i> )- <b>13</b>	Cr	73	(N*	77)	Iso
		33,24 [11,55]		0,38 [0,13]	

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da oba pripravljena spoja posjeduju svojstva tekućih kristala koje karakterizira nematička faza N u slučaju *rac*-**13** odnosno kiralna nematička faza N\* kod (*S*)-**13**. Temperatura faznog prijelaza racemata je za 10 °C viša u odnosu na temperaturu koja odgovara obogaćenom enantiomeru što može biti posljedica gušćeg pakiranja kod racemata u odnosu na pakiranje zasebnog enantiomera.



Slika 11. Fotografija *Schlieren* strukture spoja *rac-13* u hlađenju pri 78 °C (povećanje 500 ×).



Slika 12. Fotografija *fingerprint* strukture spoja (*S*)-*13* u hlađenju pri 68°C (povećanje 500 x).



## § 5. ZAKLJUČAK

U svrhu ispitivanja stereoselektivnosti metode asimetričnog prijenosa vodika, pripravljene su dva derivata 3-aril-3-ketoestera s različitim arilnim jedinicama: naftilnom i bifenilnom. Nakon pripreme supstrata, redukcija je na oba provedena upotrebom tri različita rutenijeva(II) katalizatora:  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$ ,  $[\text{RuCl}_2(\text{mesitilen})]_2$  te  $[\text{RuCl}_2(\text{fenil})]_2$ . Uz rutenijeve katalizatore koristio se ligand *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamid te azeotropna smjesa  $\text{HCOOH}:\text{Et}_3\text{N} = 5:2$  kao izvor vodika. Nakon provođenja asimetričnog prijenosa vodika, racemat i enantiomer spoja s naftilnom jedinicom iskorišteni su kako bi se identičnim sintetskim putevima pripravile dvije ciljne molekule, jedna racemična, a jedna s visokom optičkom čistoćom. Cilj dobivanja konačnih spojeva je ispitivanje potencijalnih svojstava tekućih kristala. Karakterizacija mezogenih svojstava provedena je upotrebom tehnika polarizacijske optičke mikroskopije i diferencijalne pretražne kalorimetrije.

Ispitivanja su pokazala da je stereoselektivna metoda redukcije asimetričnim prijenosom vodika veoma učinkovita. Također, pripremljeni 3-aril-3-ketoesterski supstrati s naftilnim i bifenilnim jedinicama pogodni su za redukciju 3-keto skupine opisanom metodom. Prinosi reakcije bili su iznad 82 %, a enantiomerna čistoća produkta iznad 90 %. Kao najučinkovitiji katalizator pokazao se  $[\text{RuCl}_2(\text{mesitilen})]_2$  koji daje produkte s najvišom optičkom čistoćom, 95 % s derivatom naftilnim supstratom, odnosno 97 % s bifenilnim supstratom. Osim učinkovitosti reakcije, njene prednosti su u samoj brzini, što pokazuje činjenica da s dva katalizatora reakcija završava nakon 3 sata, potrebni su blagi reakcijski uvjeti te je reakcijska smjesa vrlo čista i nije opaženo nastajanje nusprodukata.

Proučavanjem mezogenih svojstava utvrđeno je da pripremljeni spojevi pokazuju svojstva tekućih kristala. Racemat pokazuje svojstva nematičke faze, dok enantiomer pokazuje svojstva kiralne nematičke faze.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

CIP – Cahn–Ingold–Prelog

Cr – kristalno stanje

dd – dublet dubleta

dt – dublet tripleta

DCM – diklormetan

DMAP – 4-*N,N'*-dimetilaminopiridin

DMF – dimetilformamid

DPEN – *N*-((1*S*, 2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil)piperidin-1-sulfonamid

DSC – diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *differential scanning calorimetry*)

HCOOH – mravlja kiselina

HPLC – tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (engl. *high performance liquid chromatography*)

Iso – izotropna tekućina

LC – tekući kristal (engl. *liquid crystal*)

m – multiplet

N – nematička faza

**n** – direktor, duga os molekule, kao i os uzduž koje su molekule orijentirane

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

POM – polarizacijska optička mikroskopija (engl. *polarising optical microscopy*)

q – kvartet

s – singlet

SmA – smektička A faza

SmC – smektička C faza

SPhos – dicikloheksil(2',6'-dimetoksi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfin

t – triplet

TBAF – tetra-*n*-butilamonijev fluorid

TBS – *tert*-butildimetilsililna zaštita

THF – tetrahidrofuran

TMSCl – trimetilsilil-klorid

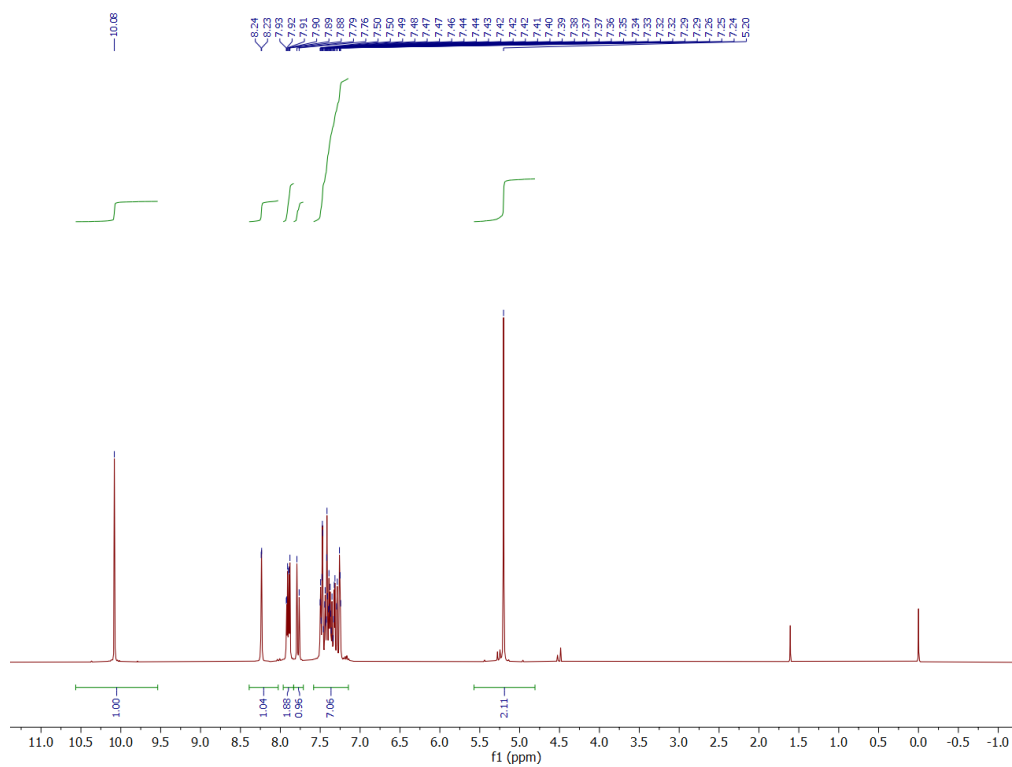
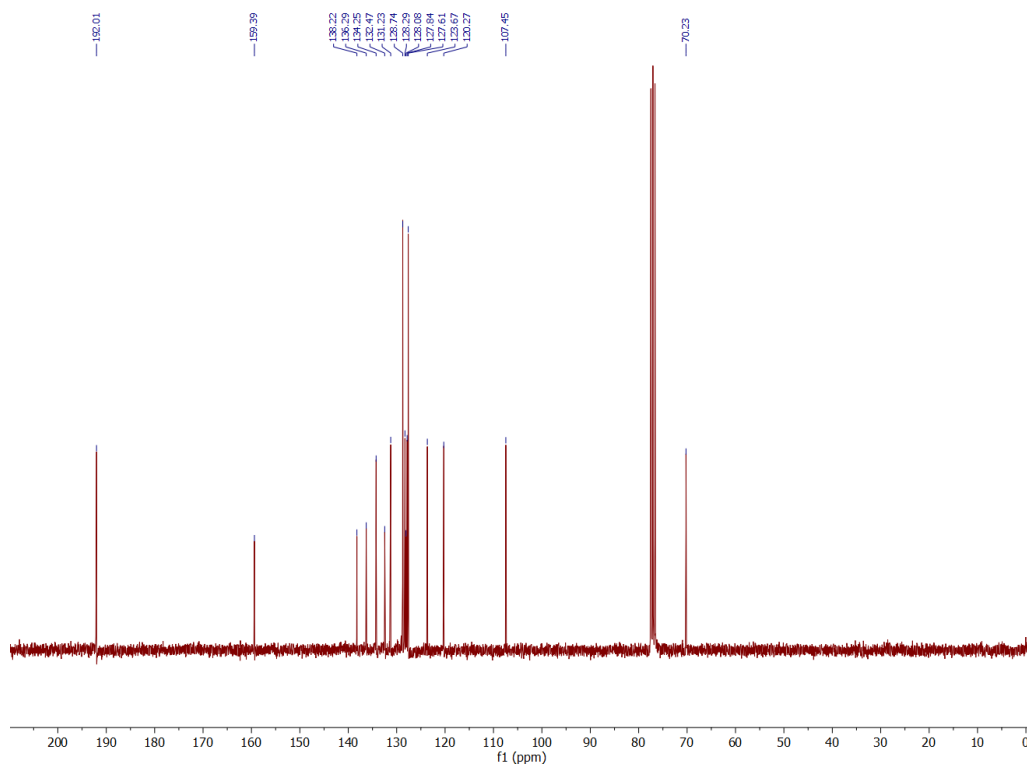
## § 7. LITERATURNI IZVORI

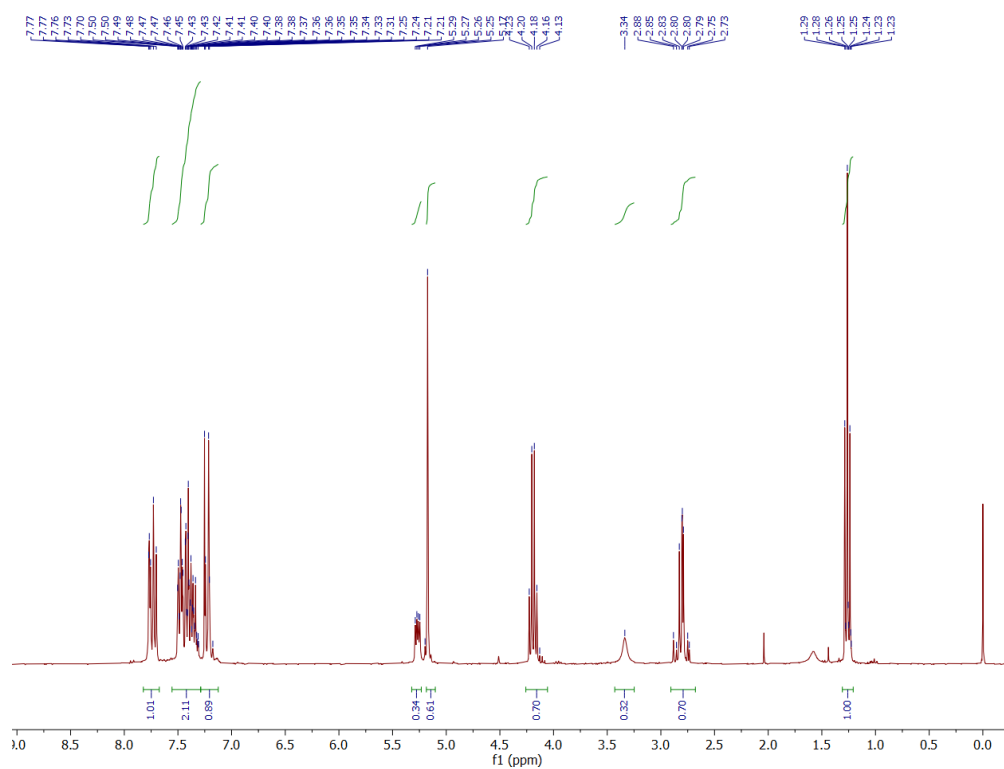
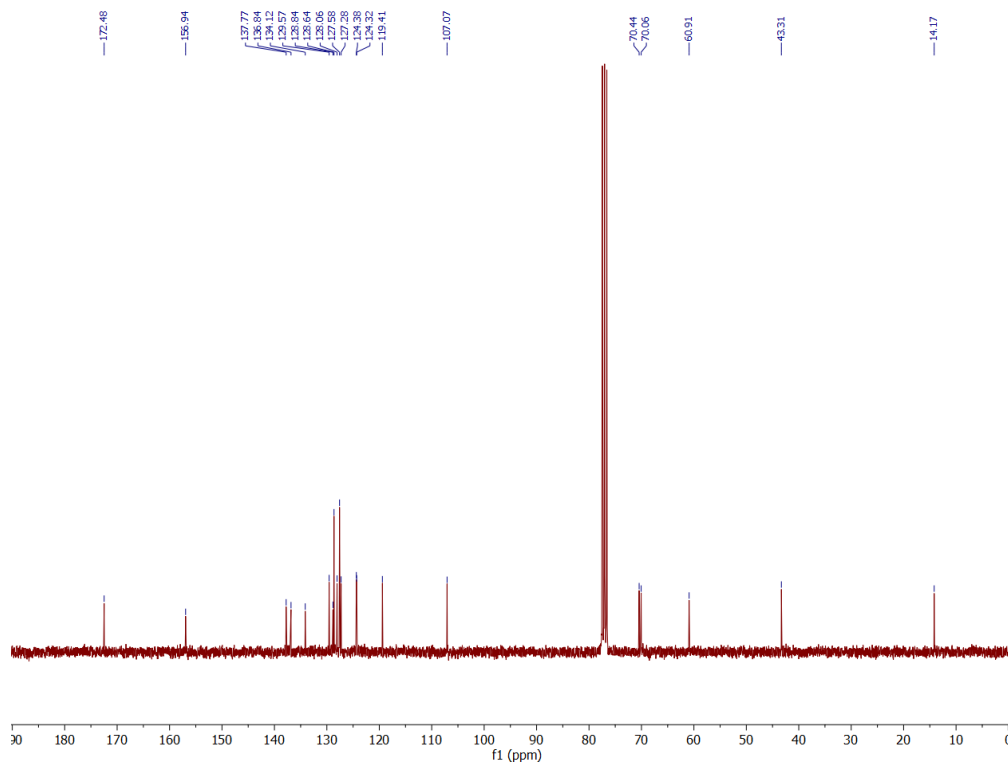
1. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/press-release/> (datum pristupa 16. kolovoza 2021)
2. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, II. izdanje str. 302–327.
3. A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 2521–2522.
4. J. W. Goodby, P. J. Collings, T. Kato, C. Tschierske, H. F. Gleeson, P. Raynes, *Handbook of Liquid Crystals: 8 volume set*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, II. izdanje str. 1-20.
5. G. Šinko, *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* **56** (2005) 351–361.
6. M. Nogradi, *Stereochemistry: Basic Concepts and Applications*, Akademiai Kiado, Budapest, 1981, str. 1–43.
7. H. Xie, T. Fan, Q. Lei, W. Fang, *Sci. China Chem.* **59** (2016) 1432–1447.
8. N. Miyaoura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **11** (1981) 513–519.
9. A. Suzuki, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **80** (2004) 359–371.
10. L. Martin, S. L. Buchard, *Acc. Chem. Res.* **41** (2008) 1461–1473.
11. R. Adams, *Org. React.* **1** (1942) 1–37.
12. R. Ocampo, W. R. Dolbier Jr., *Tetrahedron* **60** (2004) 9325–9374.
13. T. Naota, H. Takaya, S. I. Murahashi, *Chem. Rev.* **98** (1998) 2599–2660.
14. D. Šterk, M. S. Stephan, B. Mohar, *Tetrahedron: Asymmetry* **13** (2002) 2605–2608.
15. X. Zhou, X. Wu, B. Yang, Y. Xiao, *J. Mol. Catal. A Chem.* **357** (2012) 133–140.
16. A. Zanotti-Grossa, W. Hems, M. Groarke, F. Hancock, *Platin. Met. Rev.* **49** (2005) 158–165.
17. P. A. Dub, J. C. Gordon, *Dalton Trans.* **45** (2016) 1–26.
18. P. J. Collings, M. Hird, *Introduction to Liquid Crystals*, Taylor & Francais, London, 1997, str. 1–100.
19. G. Vertogen, W. H. de Jeu, *Thermotropic Liquid Crystals*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1988) 3–321.

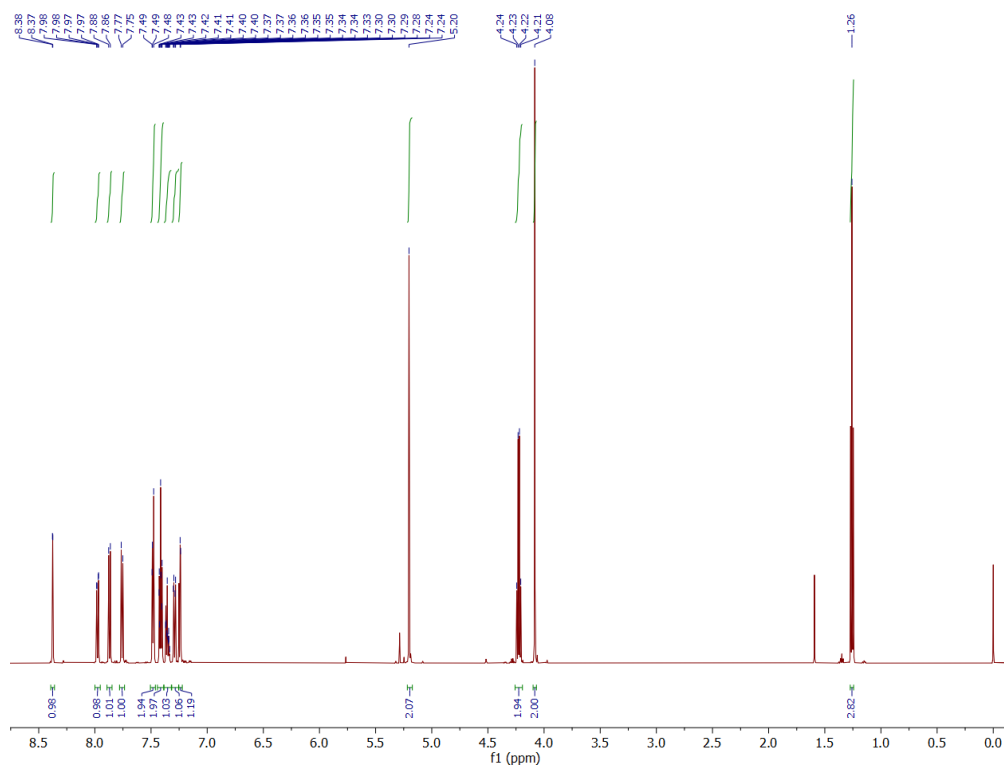
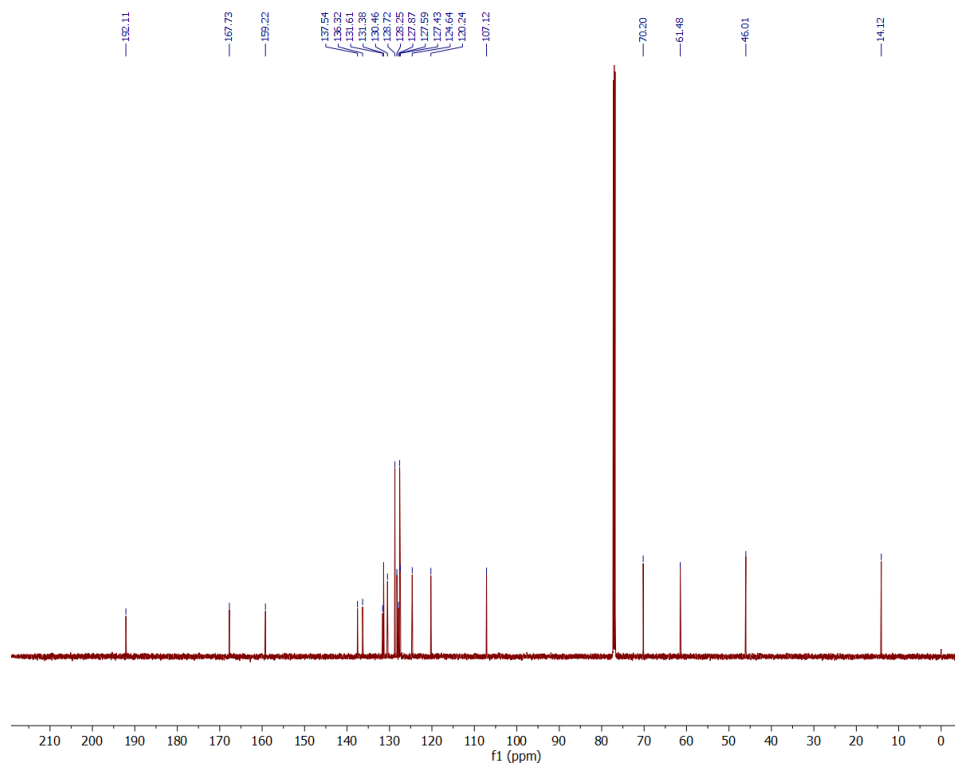
20. A. Buljan, *Priprava i karakterizacija fleksibilnih naftilnih diketona svijene geometrije sa svojstvima tekućih kristala*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2018, str. 1–8.
21. M. Barón, *Pure Appl. Chem.* **73** (2001) 845–895.
22. H. Takezoe, Y. Takanishi, *Jpn. J. Appl. Phys.* **45** (2006) 597–625.
23. M. Šepelj, *Mezogene dimerne Schiffove baze*, Doktorski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2007.
24. A. Knežević, I. Dokli, M. Sapunar, S. Šegota, U. Baumeister, A. Lesac, Beilstein J. Nanotechnol. **9** (2018) 1297–1307.
25. <https://www.benjaminoutram.com/liquidcrystals/h6m8ktnodlyu4xr9nnkf8muanwz6wf>(datum pristupa 8. kolovoza 2021.)
26. I. Dierking, S. Al-Zangana, *Nanomaterials* **7** (2017), 305.
27. I. D. Šterk, M. S. Stephan, B. Mohar, *Tetrahedron: Asymmetry* **13** (2002) 2605–2608.

## § 8. DODATAK

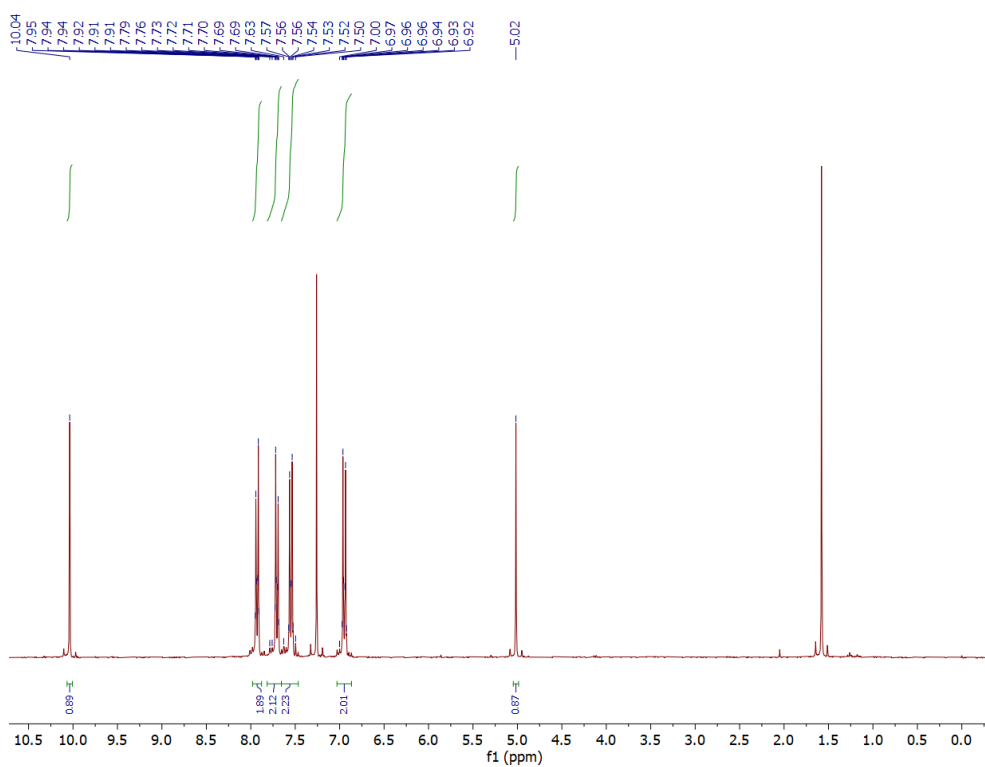
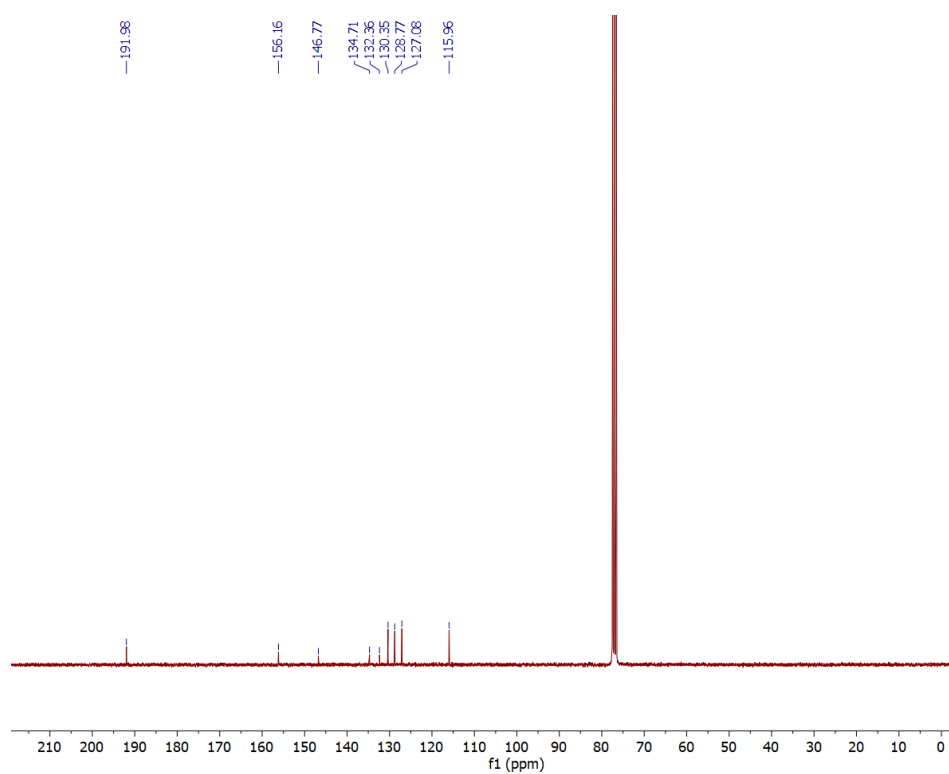
## 8.1. NMR spektri

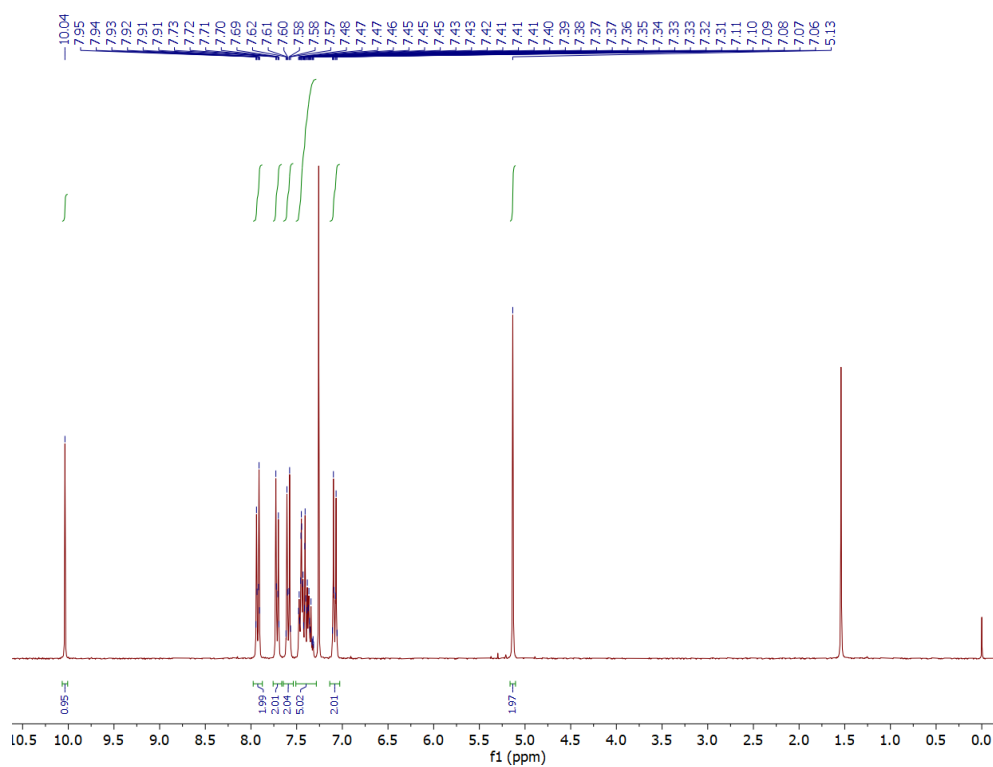
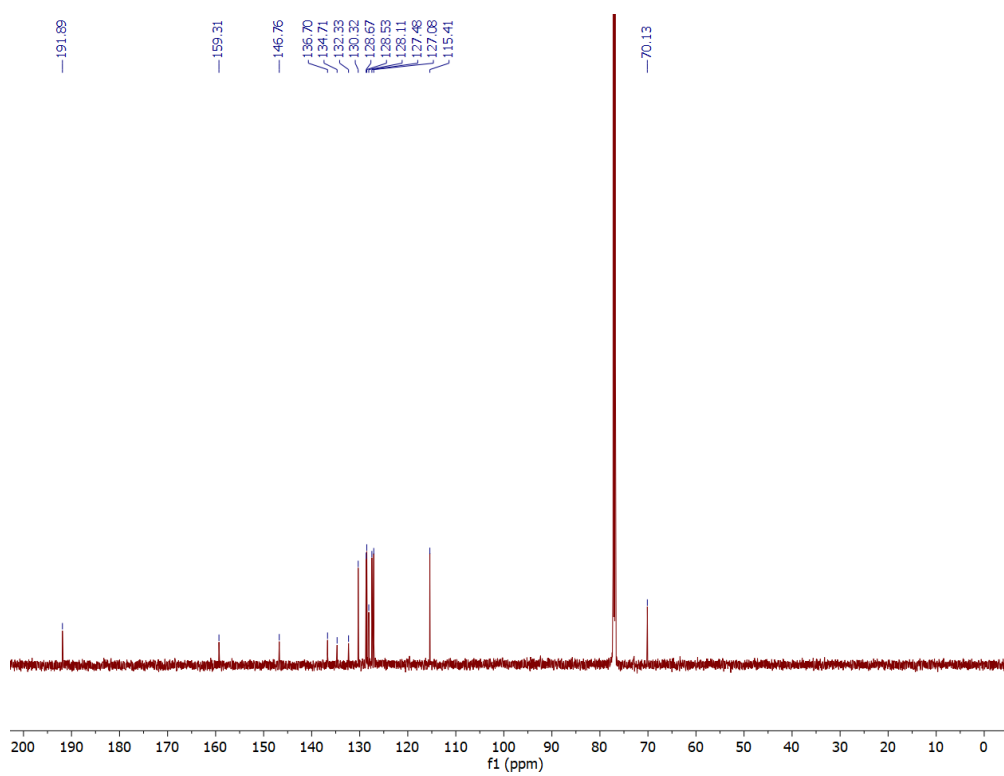
Slika D1.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 1.Slika D2.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 1.

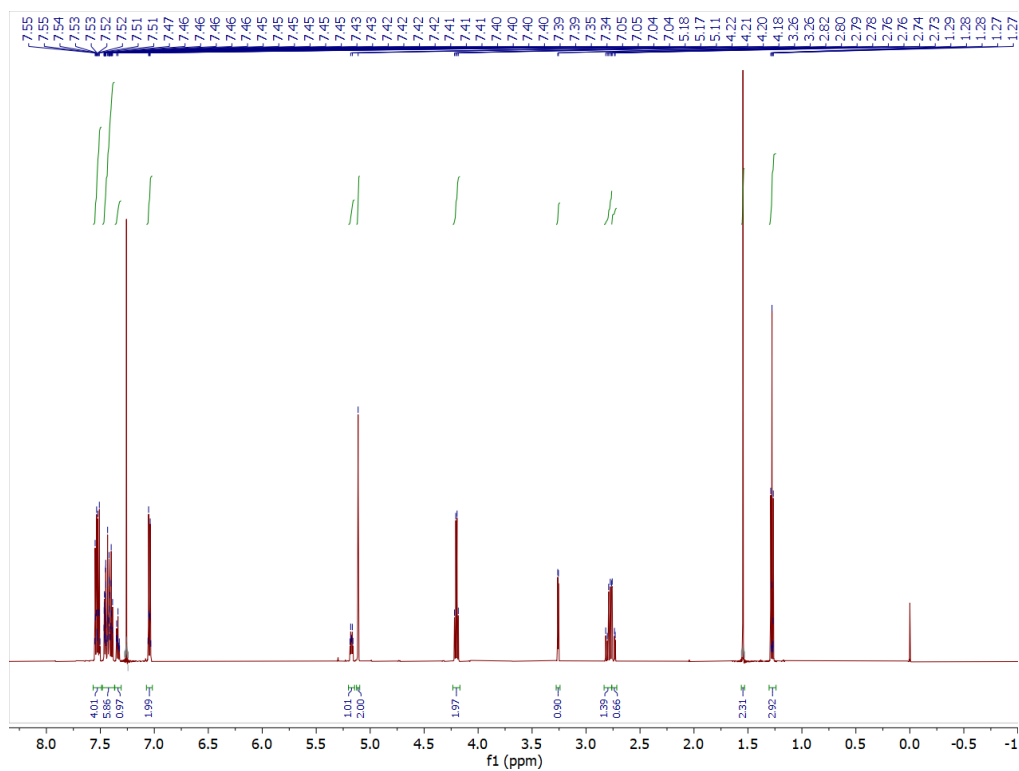
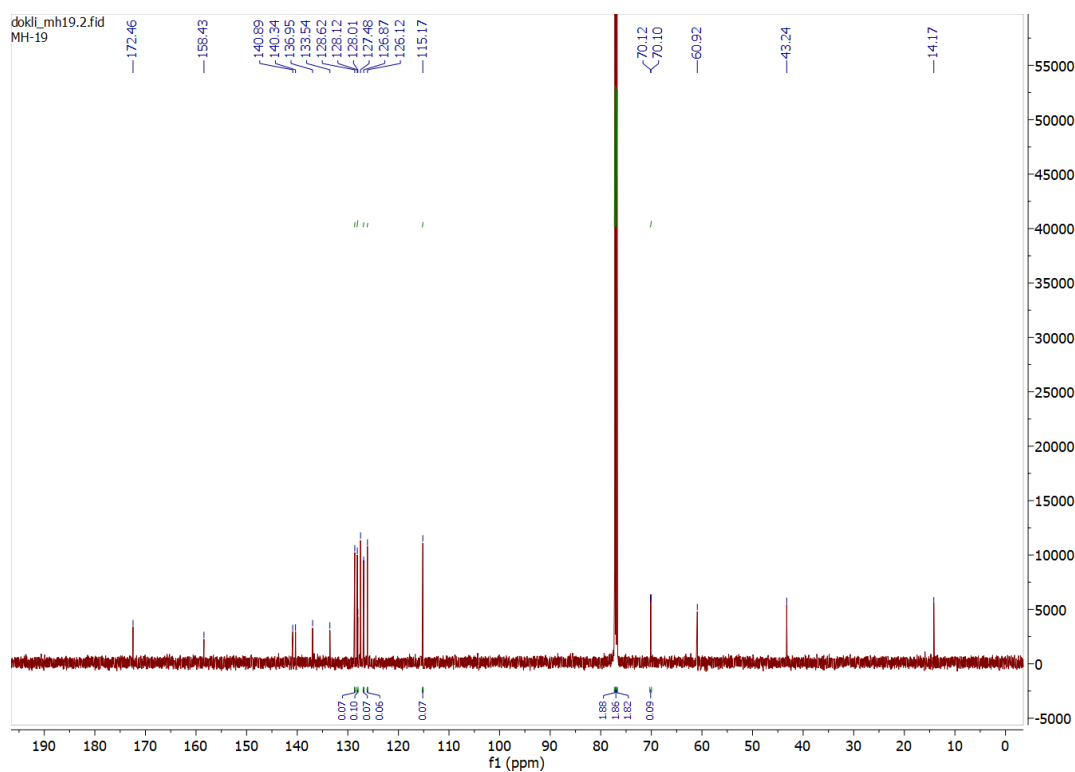
Slika D3.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 2.Slika D4.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 2.

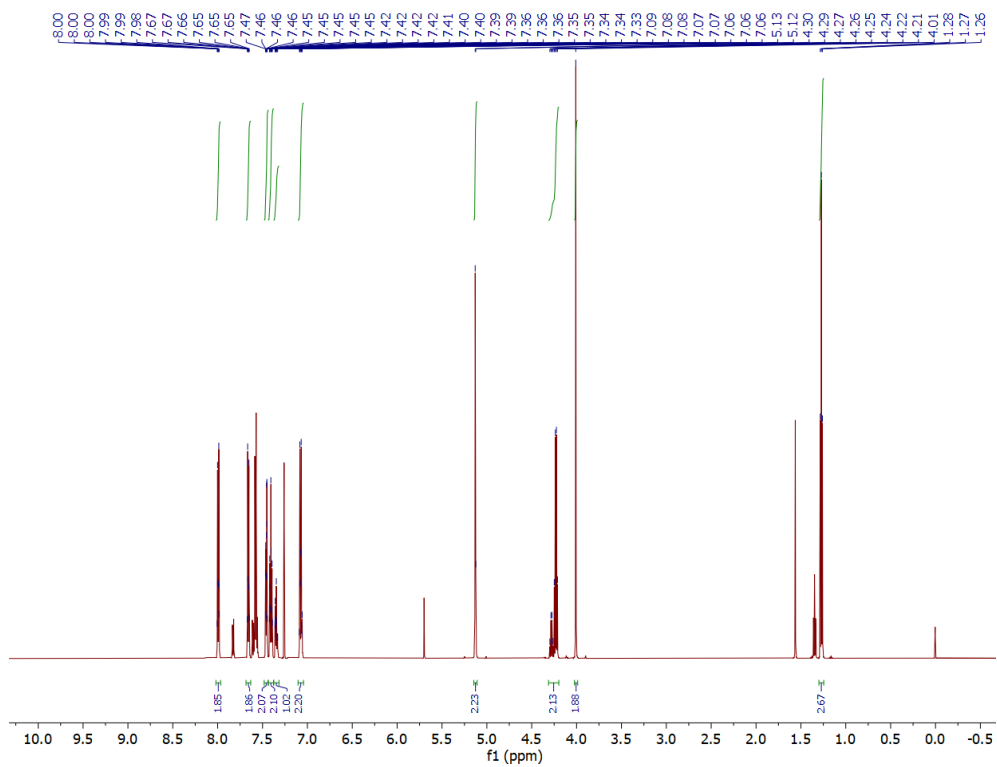
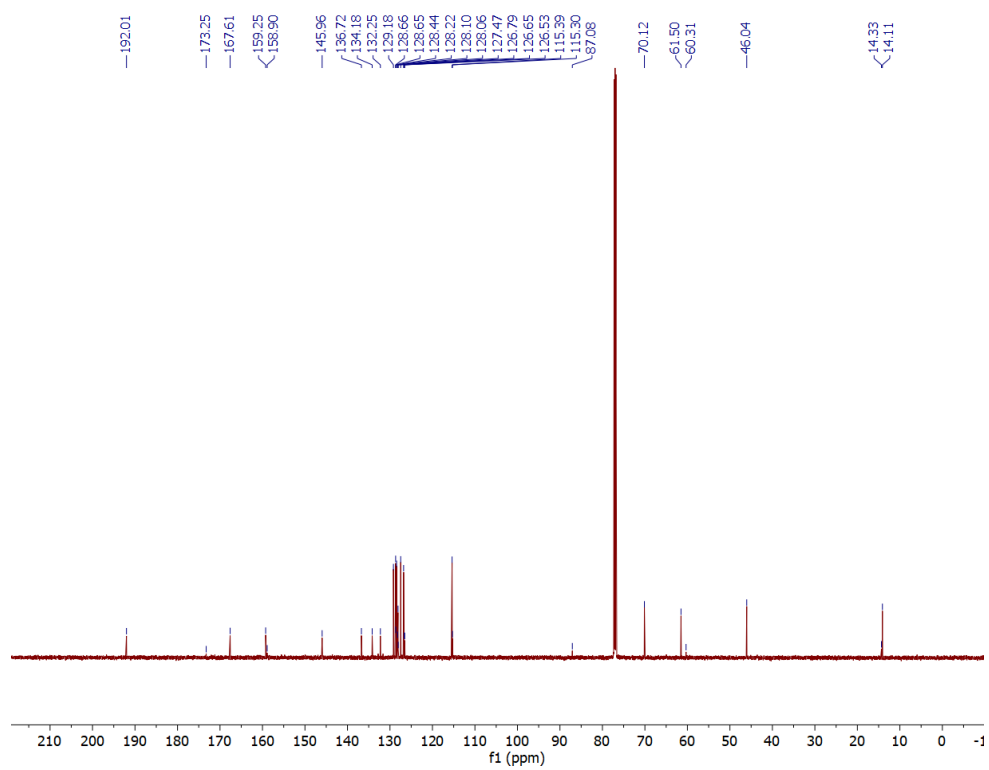
Slika D5.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **3**.Slika D6.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **3**.

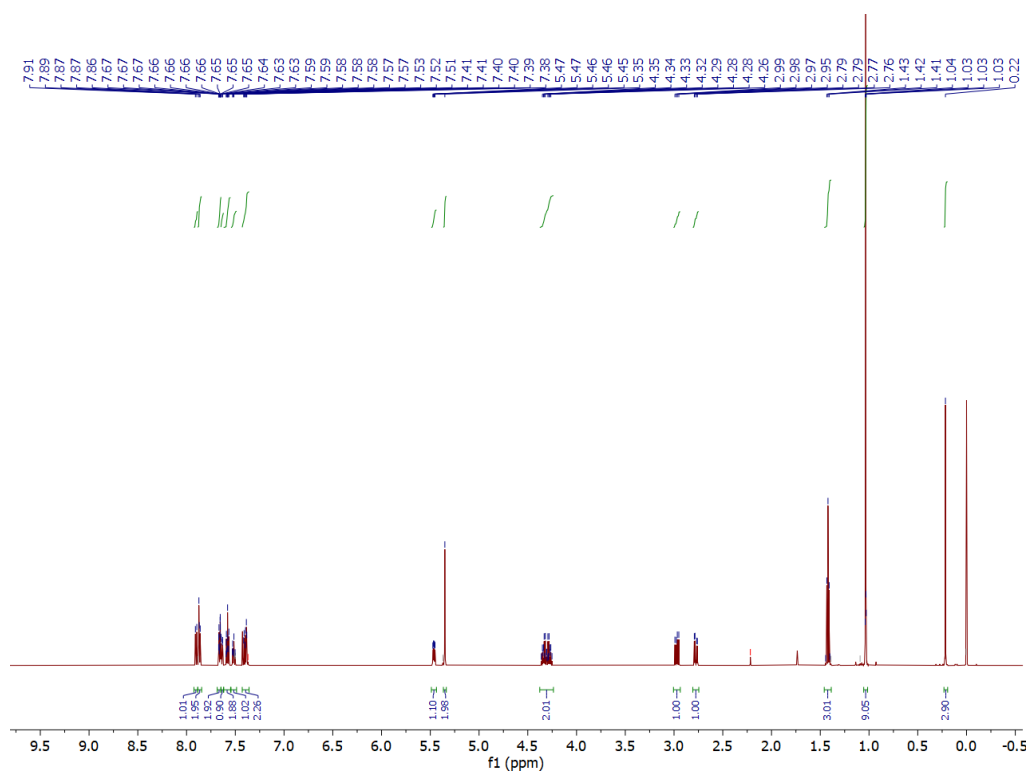
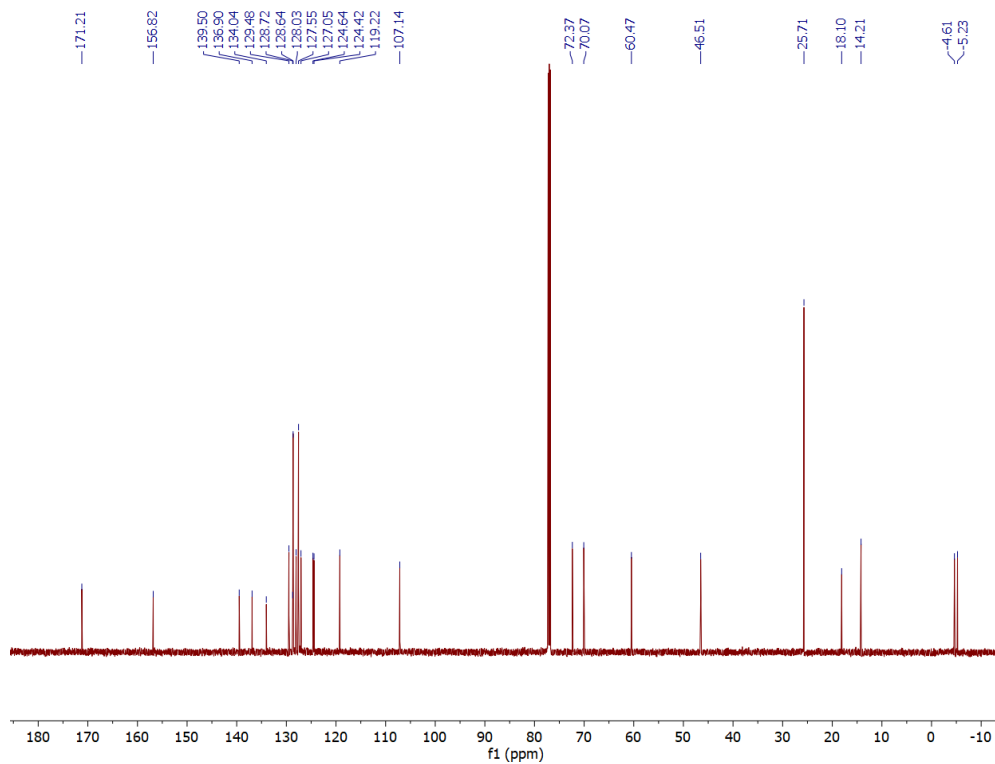


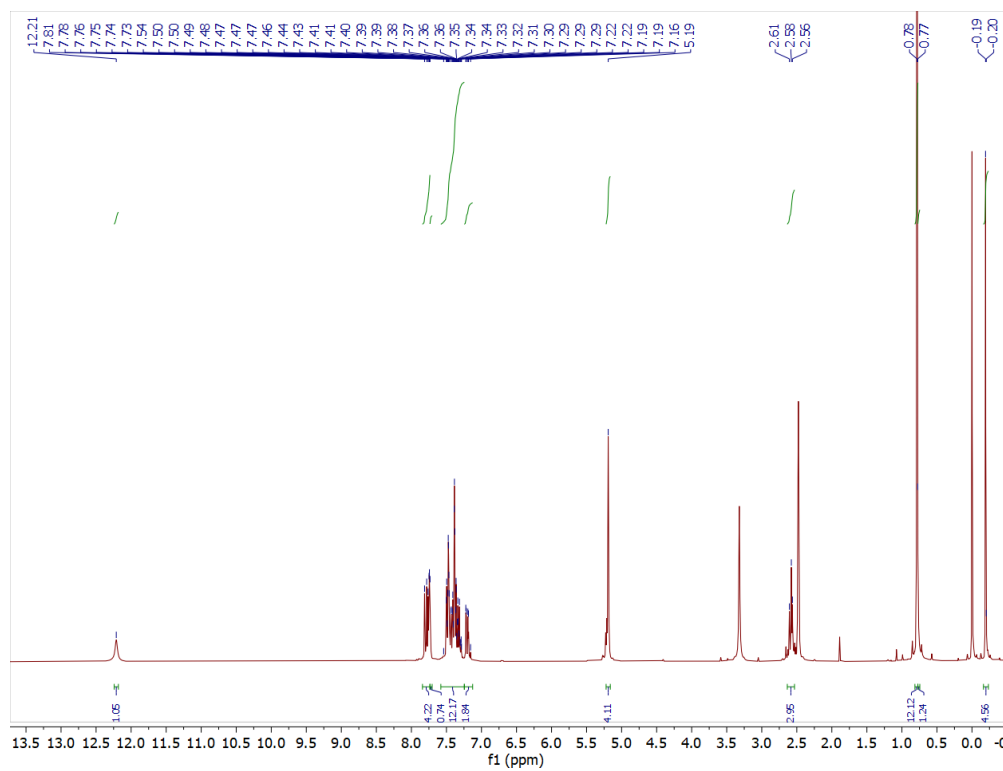
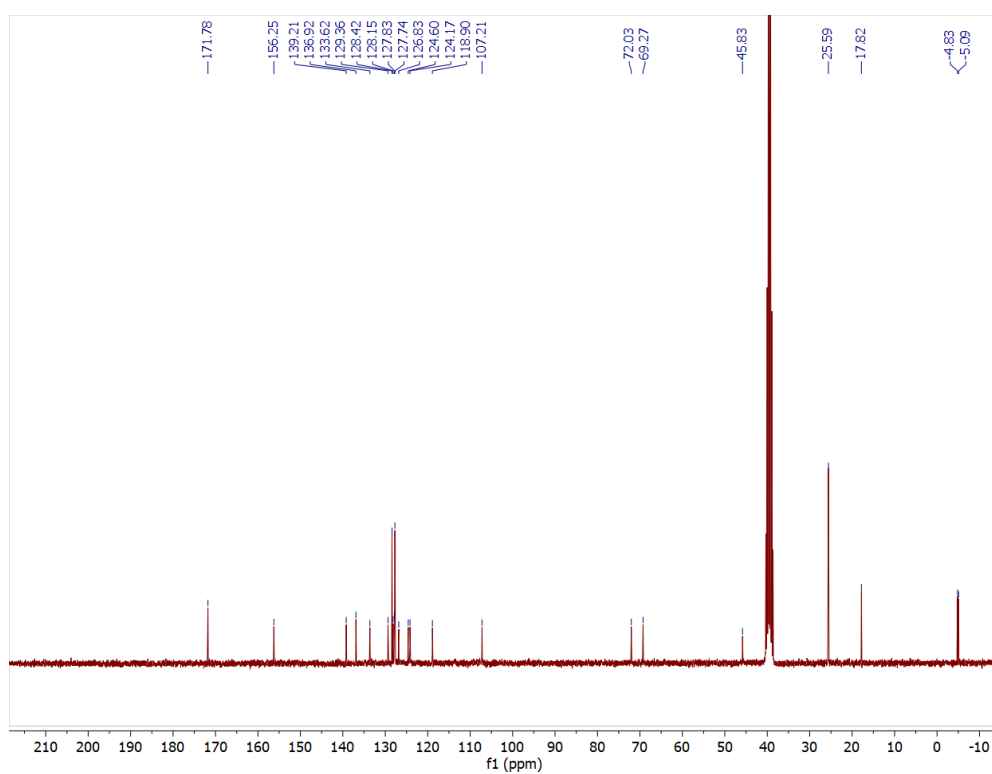
Slika D7.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 4.Slika D8.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 4.

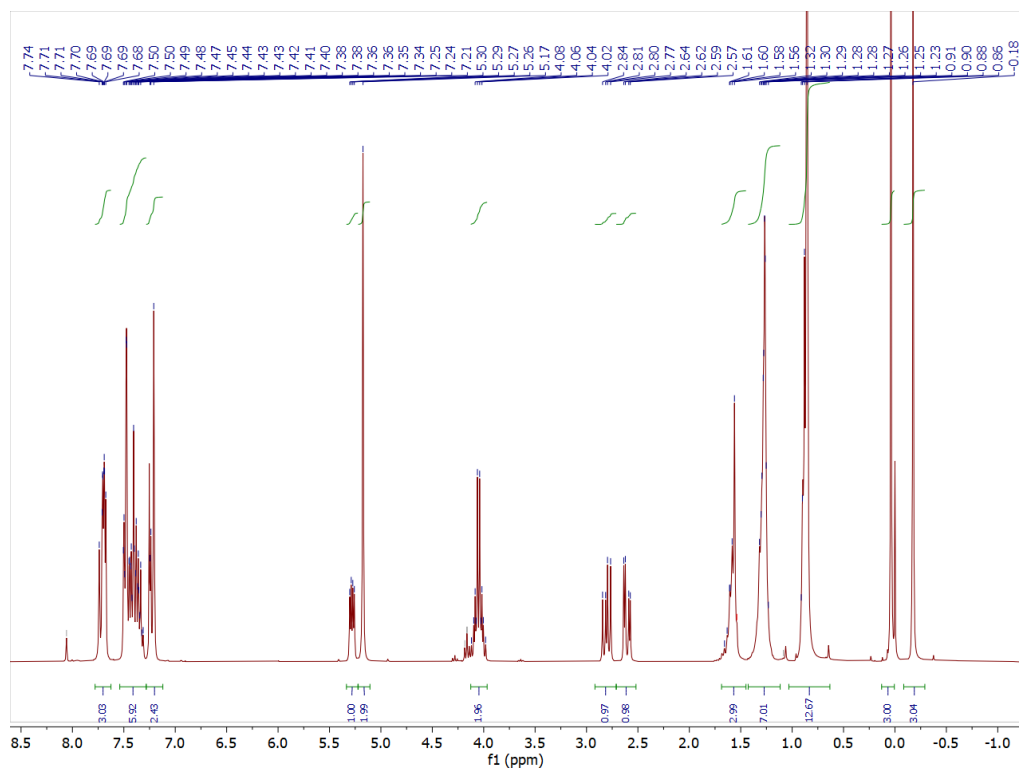
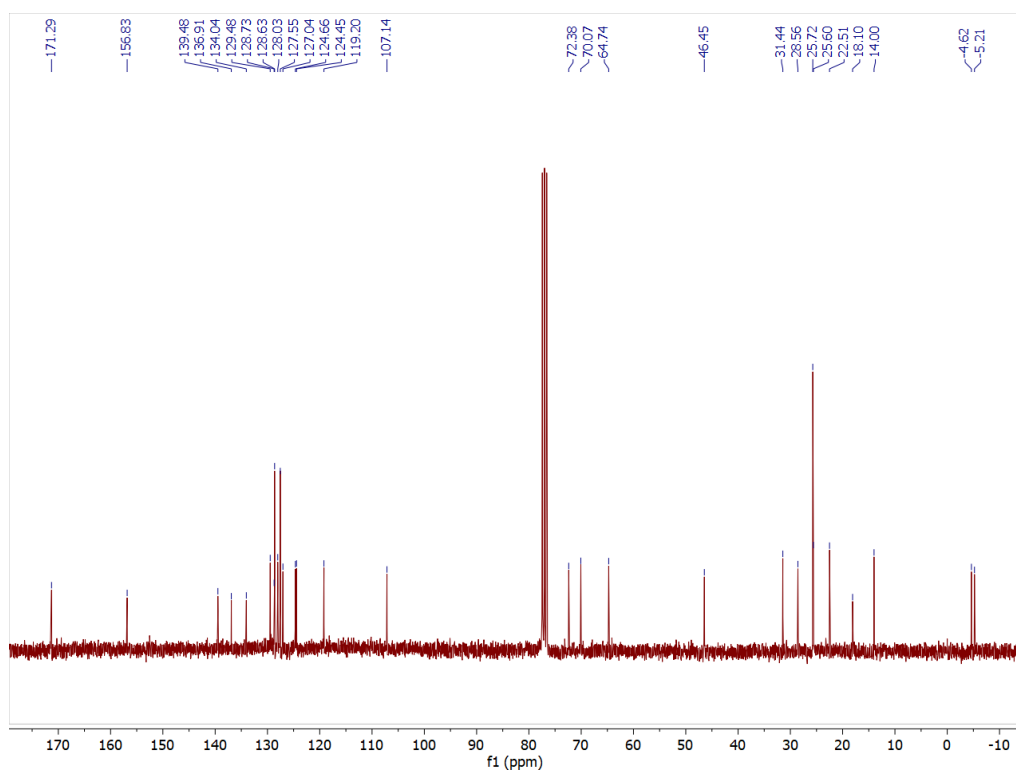
Slika D9. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 5.Slika D10. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 5.

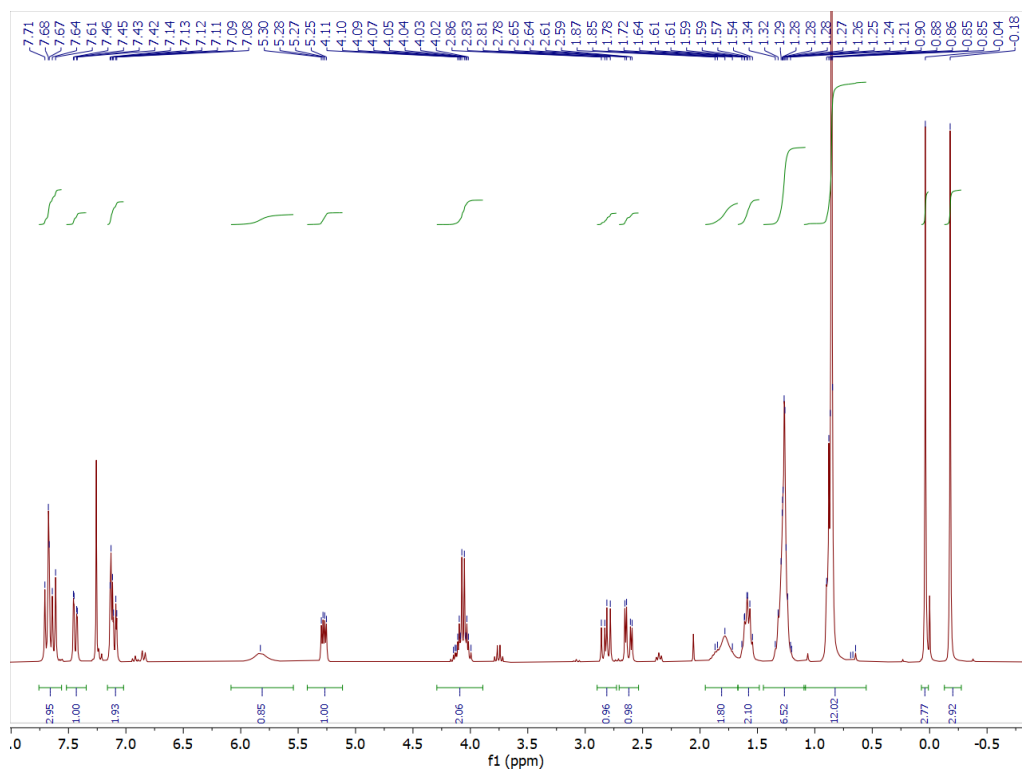
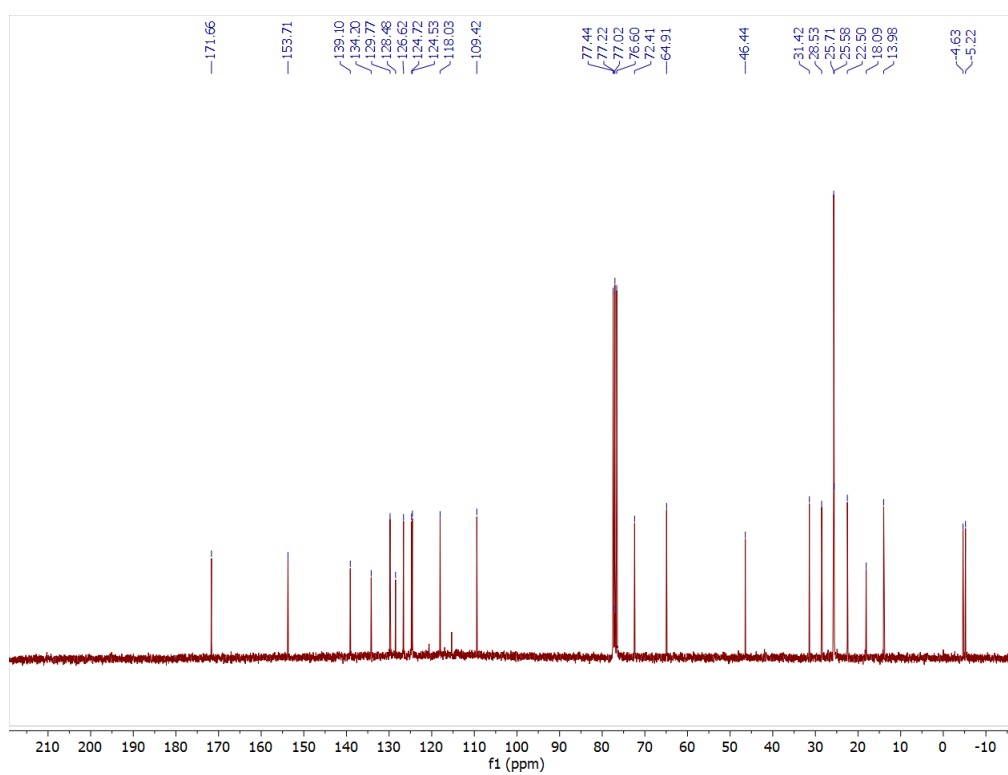
Slika D11.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **6**.Slika D12.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **6**.

Slika D13.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 7.Slika D14.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 7.

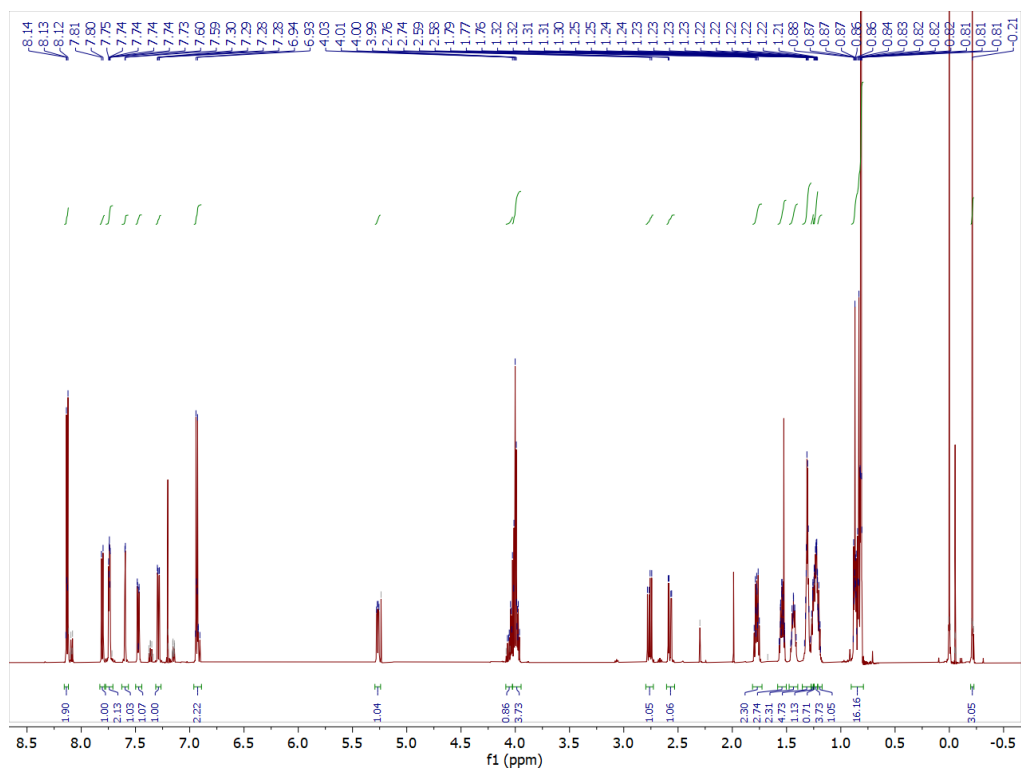
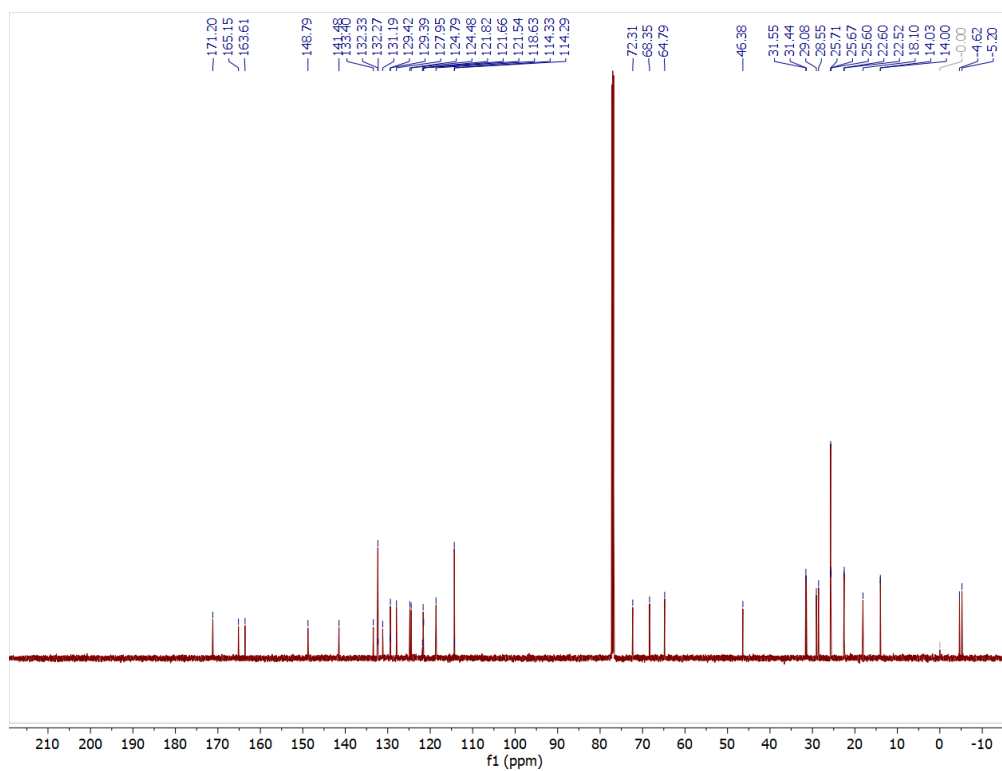
Slika D15.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **8**.Slika D16.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **8**.

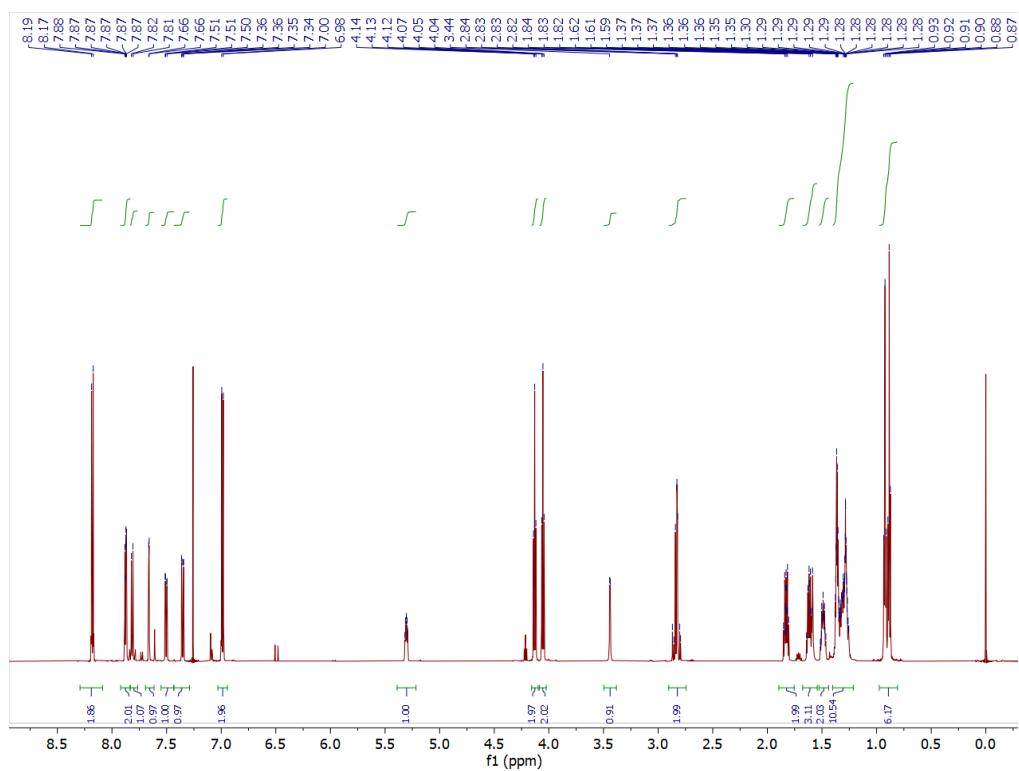
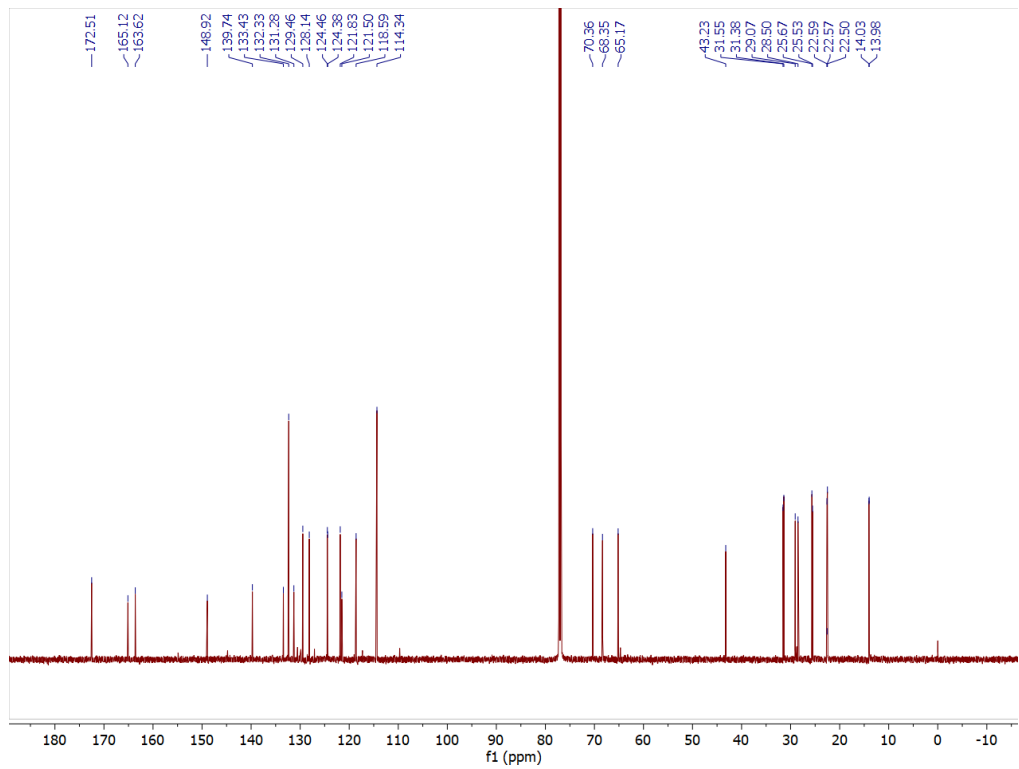
Slika D17.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 9.Slika D18.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 9.

Slika D19.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **10**.Slika D20.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **10**.

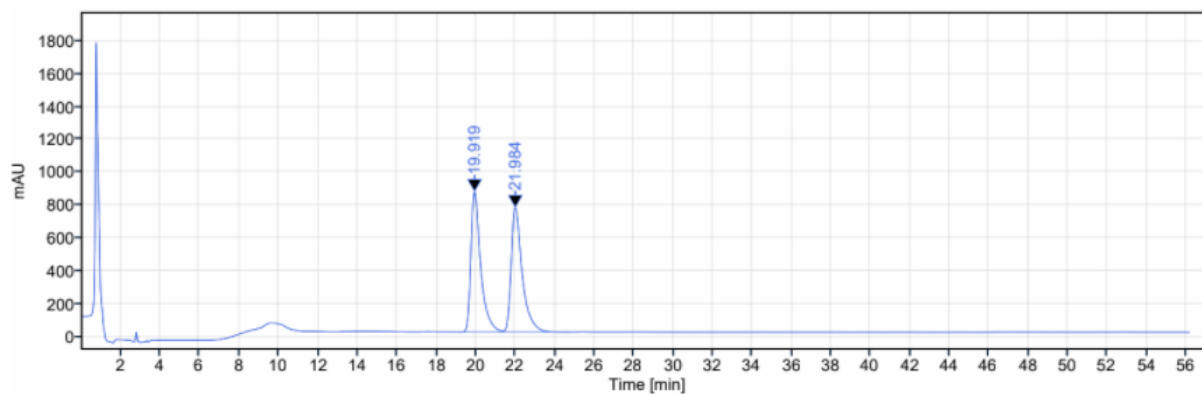
Slika D21.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **11**.Slika D22.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **11**.



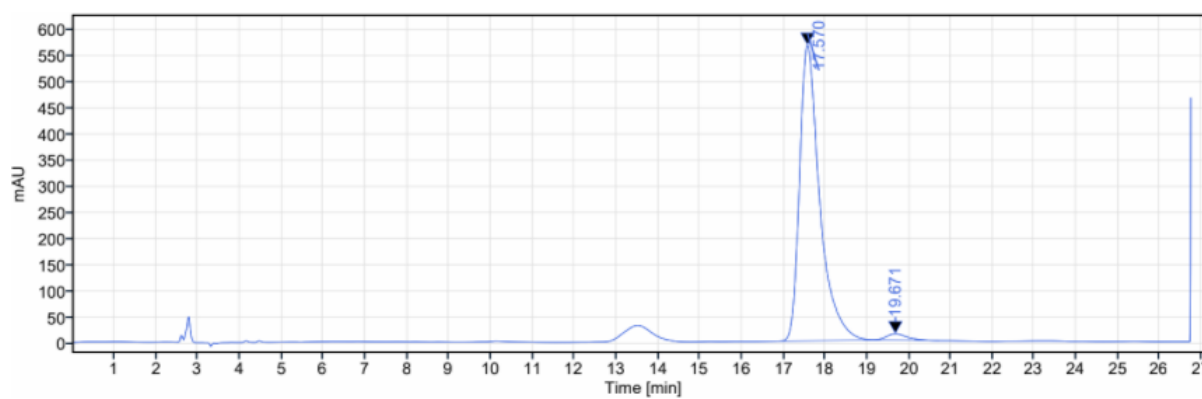
Slika D23.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **12**.Slika D24.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **12**.

Slika D25. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **13**.Slika D26. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja **13**.

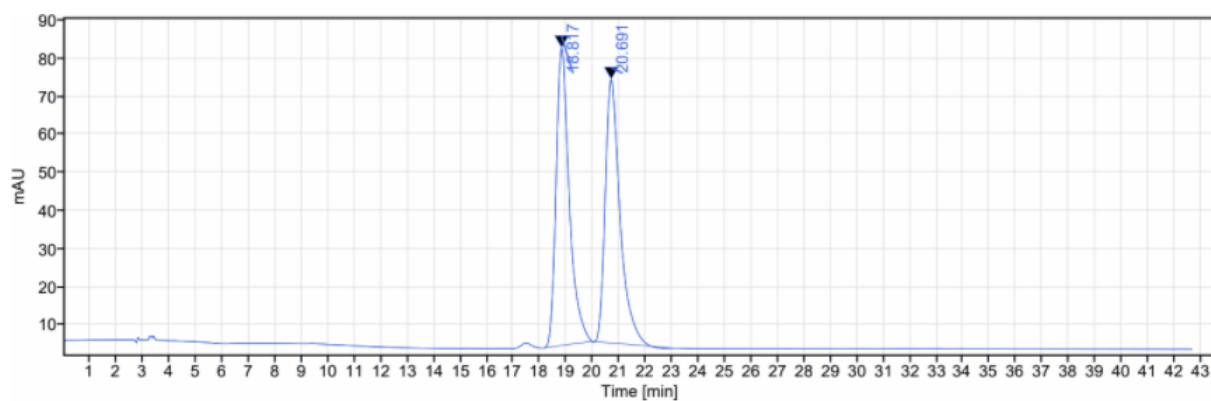
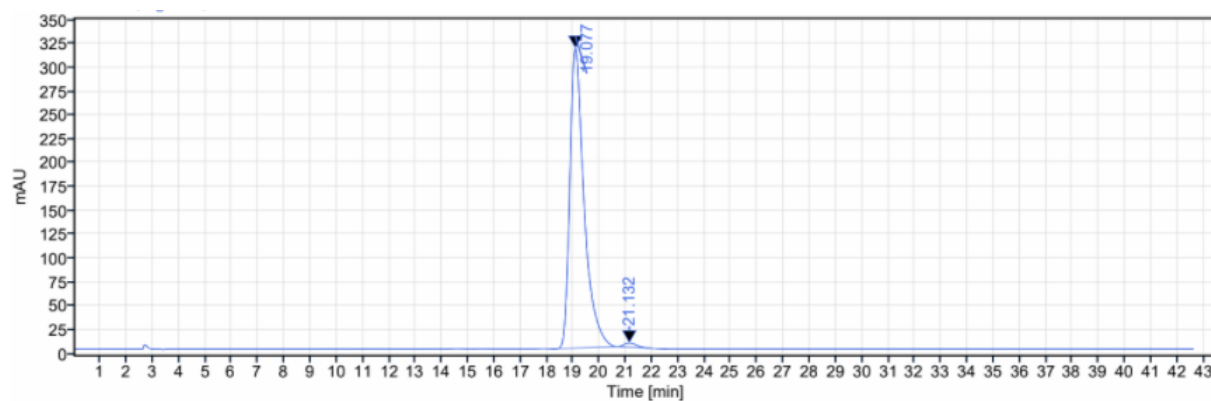
## 8.2. Kromatogrami



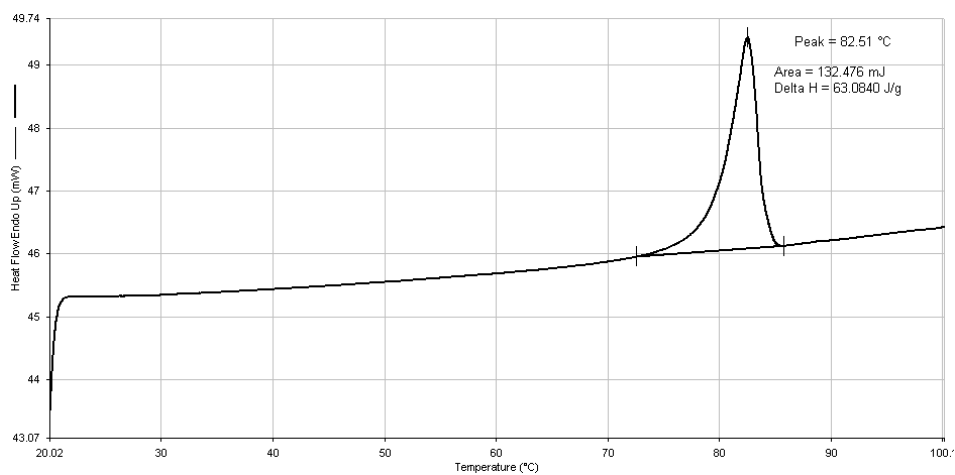
Slika D27. Kromatogram spojja *rac*-2.



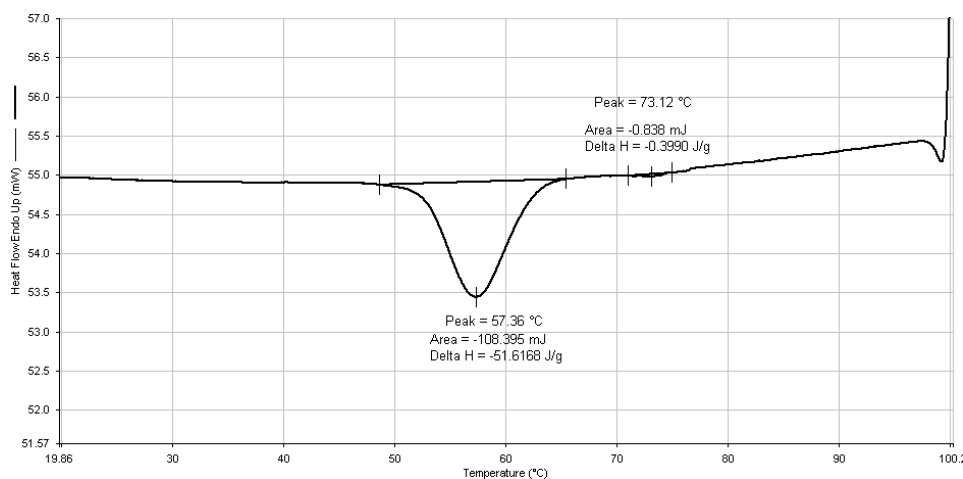
Slika D.28. Kromatogram spojja (*S*)-2.

Slika D29. Kromatogram spoja *rac*-6.Slika D30. Kromatogram spoja (*S*)-6.

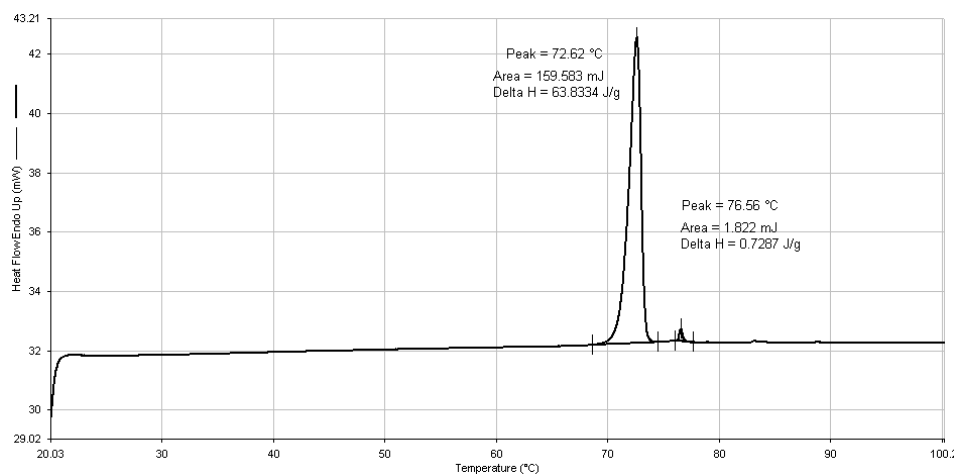
### 8.3. DSC termogrami



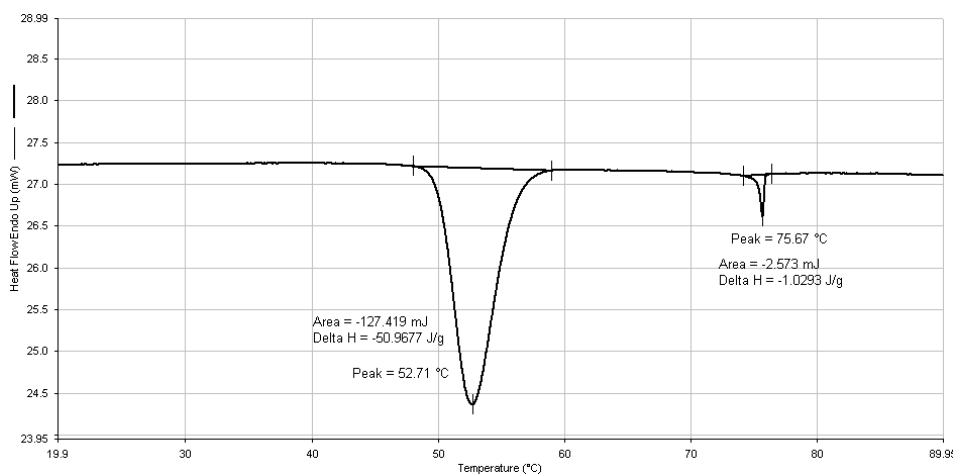
Slika D31. Termogram spoja *rac-13* u ciklusu zagrijavanja.



Slika D32. Termogram spoja *rac-13* u ciklusu hlađenja.



Slika D33. Termogram spoja (S)-13 u ciklusu zagrijavanja.



Slika D34. Termogram spoja (S)-13 u ciklusu hlađenja.

## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Matija Hromin

Datum rođenja: 15. rujna 1996.

Mjesto rođenja: Zadar

### Obrazovanje

2003–2011 Osnovna škola Šimuna Kožičića Benje, Zadar

2011–2015 Gimnazija Franje Petrića, Zadar

2015–2019 Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet,  
Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

### Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. A. Ožegović, A. Šimanović, M. Čulina, M. Hromin, I. Dokli, A. Lesac, *Aryl-3-hydroxy propionic acid – A versatile chiral building block for liquid crystals*, British Liquid Crystal Society Meeting 2021, Aberdeen, 2021, Zbornik radova str. 47.