Asimetrična sinteza

Jurić, Zrinko

Undergraduate thesis / Završni 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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:243186

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Zrinko Jurić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

ASIMETRIČNA SINTEZA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivana Biljan

Zagreb, 2021.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 15. srpnja 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 24. rujna 2021.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivana Biljan Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK VI

§ 1. UVOD 1

1.1. Stereokemija **2**

1.1.1. Konfiguracija *3*

1.1.2. Stereotopičnost *5*

1.1.3. Stereoselektivnost i stereospecifičnost *6*

1.2. Važnost asimetrične sinteze **8**

§ 2. STRATEGIJE ASIMETRIČNE SINTEZE 10

2.1. Rezolucija **10**

2.1.1. Prednosti i mane *11*

2.1.2. Fizikalno razdvajanje enantiomera *12*

2.2. Kiralni bazen **12**

2.2.1. Aminokiseline *14*

2.2.2. Ugljikohidrati *16*

2.2.3. Novi kiralni bazen *19*

§ 3. ASIMETRIČNA INDUKCIJA 21

3.1. Strategija temeljena na kiralnom reagensu u stehiometrijskoj količini **21**

3.1.1. Redukcija ketona pomoću BINAL-H *22*

3.1.2. Deprotonacija uz spartein *23*

3.2. Asimetrična kataliza **24**

3.2.1. Sharplessova epoksidacija *24*

3.2.2. Sharplessova dihidroksilacija *26*

3.2.3. Asimetrična hidrogenacija alkena *29*

3.2.4. Enzimi kao katalizatori *30*

3.3. Strategija temeljena na supstratu **31**

3.3.1. Evansova aldolna kondenzacija *32*

3.3.2. Asimetrična Diels-Alderova reakcija *33*

3.3.3. Asimetrična Michaelova adicija *34*

§ 4. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA 37

§ 5. LITERATURNI IZVORI 39

§ Sažetak

Kemičari već desetljećima razvijaju razne tehnike pripravljanja enantiomerno čistih spojeva. Njihova se primjena može pronaći svugdje u svakodnevici, ali daleko su najbitniji u proizvodnji lijekova. Kiralni produkt nije moguće dobiti polazeći iz akiralnog polaznog spoja. Stoga, nastanu li novi kiralni centri u molekuli, produkti će se nalaziti u obliku enantiomernog para u omjeru 50:50 koji se naziva racemična smjesa. Takvu smjesu je teško razdvojiti jer enantiomeri imaju ista fizikalna svojstva.[1] Asimetrična sinteza uključuje reakcije u kojima je omjer nastalih stereoizomera pomaknut prema jednom od njih te se za takve reakcije kaže da su stereoselektivne.[2]

Asimetrična sinteza može se podijeliti na tri glavna pristupa – rezoluciju, strategiju kiralnog bazena te asimetričnu indukciju.[3] U većini se slučajeva sva tri pristupa kombiniraju prilikom pripravljanja enantiomerno čistog produkta. Rezolucija je metoda razdvajanja smjese enantiomera fizikalnim metodama na način da se u smjesu doda kiralni spoj koji će s enantiomerima tvoriti dijastereomere.[4] Za razliku od enantiomera, dijastereomeri imaju različita fizikalna svojstva, stoga se mogu razdvojiti fizikalnim metodama. Strategija kiralnog bazena neizbježna je prilikom asimetrične sinteze optički čistih spojeva. Podrazumijeva korištenje kiralnih spojeva, koji se mogu naći u prirodi te su komercijalno dostupni, kao polaznih spojeva u reakcijama. Odabire se pripadnik kiralnog bazena koji sadrži određene kiralne elemente iz skeleta ciljne molekule.[5]

Asimetrična indukcija najsloženija je strategija asimetrične sinteze. Razlog zbog kojeg akiralni početni materijal ne može dati kiralni produkt je taj da akiralni reagens ne može razlikovati enantiotopne strane prokiralnog supstrata. Asimetrična indukcija je tip reakcije u kojoj se na supstrat, reagens ili katalizator uvodi kiralni element, poznat kao kiralno pomoćno sredstvo, koje omogućava razlikovanje enantiotopnih strana.[1,6] Mnogo je takvih reakcija već otkriveno, ali kemičari su i dalje u potrazi za novim, još boljim katalizatorima i reagensima koji će olakšati pripravu čistih enantiomera. Asimetrična sinteza jedna je od glavnih tema moderne organske kemije te su brojni dobitnici Nobelove nagradu za kemiju, unazad zadnjih par desetljeća, svoje priznanje dobili upravo zbog istraživanja u polju asimetrične sinteze.[7]

§ 1. UVOD

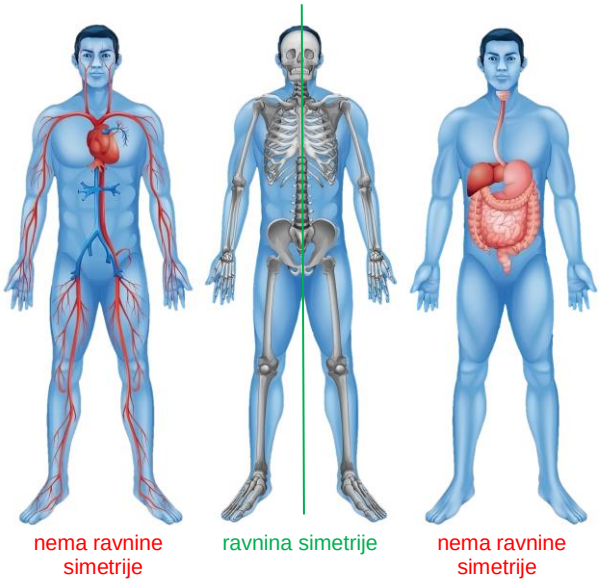
Objekti se mogu podijeliti na simetrične i asimetrične. Dok je za neke primjere iz biljnog i životinjskog svijeta na prvi pogled vidljivo da nemaju ravninu simetrije, poput puževe ljušturice ili ružinog cvijeta (slika 1), drugi primjeri, poput leptira ili čovjeka, ostavljaju dojam da se radi o simetričnim jedinkama. Tek kad se takvi naizgled simetrični primjeri promotre pobliže te rastave na manje cjeline, jasno je da se izgubila ravnina simetrije. Uzme li se primjer čovjeka, iako se ljudi vide simetrično u ogledalu, raspored organa unutar tijela nije simetričan te se može uočiti postojanje *lijeve* i *desne* strane u prirodi (slika 2).

Slika 1. Primjeri asimetričnosti u prirodi, puževa ljušturica (lijevo) i ružin cvijet (desno)[8]

Asimetrija postaje očita kad se organizmi rastave na sve manje i manje cjeline, odnosno molekule. Molekule se mogu podijeliti na kiralne i akiralne, a svojstvo koje ih čini različitim jest da su akiralne molekule same sebi zrcalna slika, dok u kiralnim molekulama ne postoji ravnina simetrije. Kiralne molekule poput α-aminokiselina, šećera te molekula DNA čine građevne jedinke svih živih bića, dakle zaključuje se da je život sam po sebi kiralan.[9]

Sve kiralne molekule imaju svoj *lijevi* i *desni* oblik. Ti oblici su stereoizomeri koji se zovu enantiomeri. Kemijska i fizikalna svojstva enantiomera su jednaka, zato ih nije jednostavno razdvojiti, a produkt reakcije često je upravo njihova smjesa. Postavlja se pitanje: *Kako biološki sustavi razlikuju enantiomere?* Odgovor leži u tome da su enantiomeri identični dok se ne stave u kiralno okruženje, a već je spomenuto da su biološki sustavi upravo takva okruženja. Dakle, iako su njihova fizikalna i kemijska svojstva jednaka, enantiomeri nemaju ista biološka svojstva.[9]

Iz svega navedenog jasno je koliko je važno uspješno pripraviti enantiomerno čiste kiralne spojeve te da su kemičari bili primorani razviti razne načine njihovog dobivanja. Svrha ovog rada jest objasniti glavne stereokemijske pojmove i probleme u kemijskoj sintezi te prikazati strategije dobivanja enantiomerno čistih produkata.

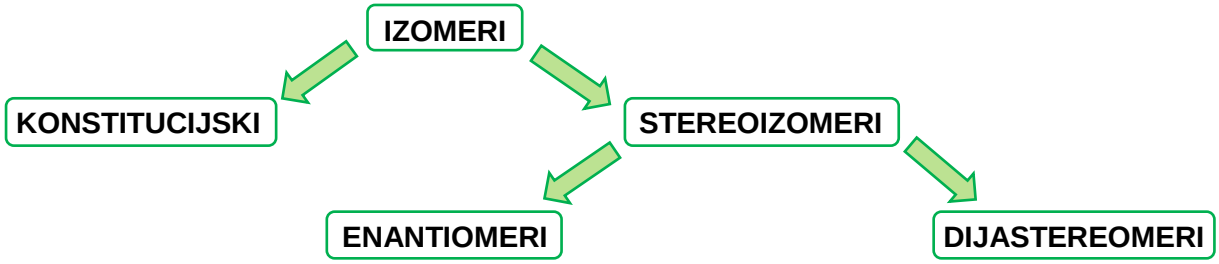


Slika 2. Primjeri simetričnosti i asimetričnosti u ljudskom tijelu[10]

1.1. Stereokemija

Grana kemije koja se bavi proučavanjem kiralnih molekula, odnosno u širem pogledu proučavanjem prostornog rasporeda atoma u molekuli, zove se stereokemija. Spojevi s istom molekulskom formulom zovu se izomeri, a možemo ih podijeliti na konstitucijske izomere te stereoizomere. Konstitucijski izomeri imaju različitu konektivnost atoma, dok stereoizomeri imaju istu konektivnost, ali različit prostorni raspored atoma. Stereoizomeri se dalje mogu podijeliti na enantiomere i dijastereomere, a potpuna podjela izomera prikazana je na slici 3.[11]

Stereoizomere karakterizira prisutnost stereogenih centara. U organskoj kemiji postoje dva najčešća tipa stereogenih centara, a to su Csp^2–Csp^2 dvostruka veza s različitim supstituentima na ugljikovim atomima te kiralni C-atom, odnosno sp^3-hibridizirani atom s četiri različita supstituenta.



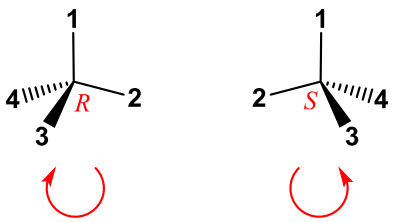
Slika 3. Osnovna podjela izomera[11]

1.1.1. Konfiguracija

Konfiguracija je raspored atoma oko stereogenog centra. Da bi došlo do promjene konfiguracije, veze između atoma moraju puknuti. Drugim riječima, nije moguće rotacijom i translacijom jedan stereoizomer prevesti u drugi. Za najčešće tipove stereogenih centara u organskoj kemiji postoji nekoliko vrsta oznaka konfiguracije, a IUPAC preporučuje korištenje *R*/*S* i *E*/*Z* sustava, takozvane apsolutne konfiguracije. Oznake *E* i *Z* dodjeljuju se dvostrukim vezama na način da se odrede prioriteti supstituenata prema Cahn-Ingold-Prelogovim pravilima na svakom ugljikovom atomu zasebno, a zatim se usporedi njihov odnos kako je prikazano na slici 4. Ukoliko se supstituenti prvog prioriteta nalaze s iste strane označene ravnine, dvostrukoj se vezi pripiše konfiguracija *Z* (zajedno, njem. *zusammen*). Ako se pak nalaze sa suprotne strane označene ravnine, dodijeli im se oznaka *E* (nasuprot, njem. *entegegen*).[11,12]

Slika 4. Pripisivanje *Z*- i *E*-konfiguracije dvostrukoj vezi

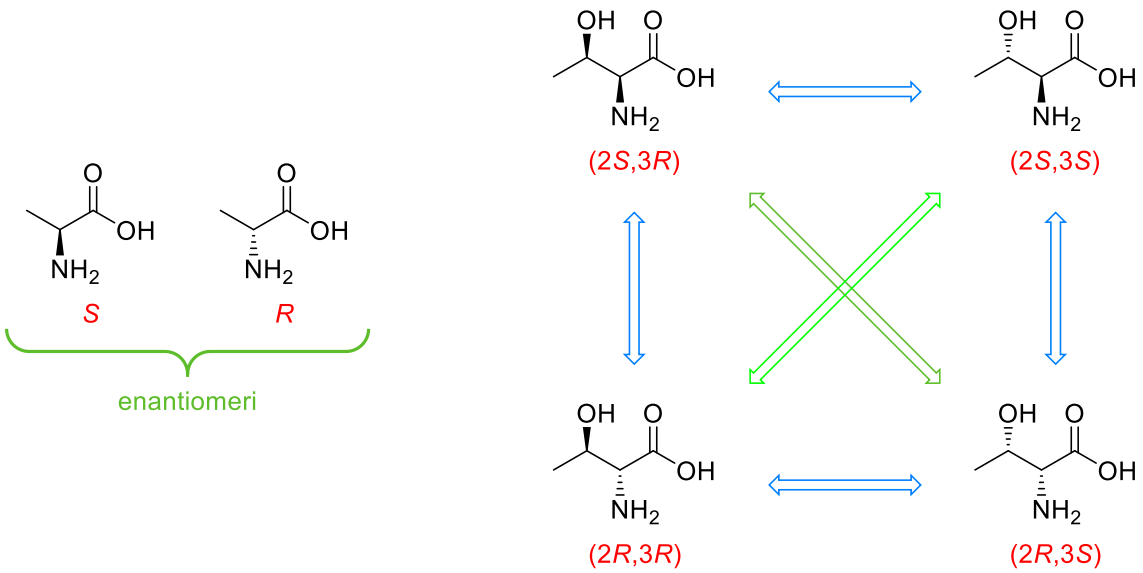
Situacija je malo zahtjevnija prilikom određivanja konfiguracije kiralnog C-atoma. Oznake *R* (desno, lat. *rectus*) i *S* (lijevo, lat. *sinister*) dodjeljuju se kiralnim C-atomima na način da se najprije odrede prioriteti supstituenata kiralnog C-atoma također prema Cahn-Ingold-Prelogovim pravilima, a potom se odredi smjer opadanja prioriteta supstituenta kako je prikazano na slici 5. Konfiguracija *R* odgovara smjeru opadanja priroteta supstituentata (od prvog do trećeg) u smjeru kazaljke na satu, dok *S*-konfiguracija odgovara smjeru opadanja prioriteta supstituenata obrnuto od smjera kazaljke na satu; u oba se slučaja supstituent najnižeg prioriteta usmjeri iza ravnine.[12]



Slika 5. Određivanje apsolutne konfiguracije kiralnih C-atoma

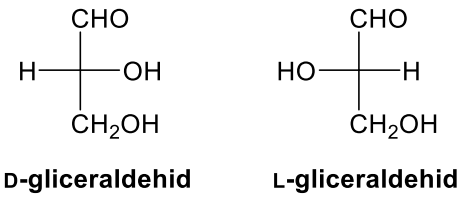
Ranije je već navedeno kako se stereoizomeri mogu podijeliti u dva podrazreda, enanatiomere i dijastereomere. Enantiomeri su stereoizomeri koji se odnose kao predmet i njegova zrcalna slika dok su dijastereomeri stereoizomeri koji nisu enantiomeri. Tako molekule s jednim

kiralnim C-atomom, poput alanina, postoje u dva oblika, koji se odnose kao enantiomeri, dok molekule s više kiralnih C-atoma, poput treonina, postoje u više stereoizomera od kojih se neki odnose kao enantiomeri, a drugi kao dijastereomeri (slika 6). Za razliku od enantiomera, dijastereomeri imaju različita fizikalna i kemijska svojstva te ih je jednostavnije razdvojiti. Razlog nepodudaranja fizikalnih i kemijskih svojstava jest različita entalpija stvaranja svakog dijastereomera što uzrokuje drukčiju energiju stvaranja prijelaznih stanja tijekom kemijske reakcije.[1]



Slika 6. Stereoizomeri alanina (lijevo) i treonina (desno). Enantiomerni odnos stereoizomera označen je zelenom, a dijastereomerni odnos plavom bojom

Osim apsolutne konfiguracije, često se radi praktičnosti enantiomerima pripisuje relativna konfiguracija. Umjesto oznaka *R* i *S*, mogu se dodijeliti oznake D i L. Takva konfiguracija pripisuje se relativno prema referentnoj molekuli, a za to su kemičari odabrali gliceraldehid. Molekuli (*R*)-gliceraldehida dodijeljena je oznaka D (s desne strane, lat. *dextro*) jer zakreće ravninu polarizirane svjetlosti udesno, a njegovom enantiomeru (*S*)-gliceraldehidu dodijeljena je oznaka L (s lijeve strane, lat. *laevo*) jer zakreće ravninu polarizirane svjetlosti ulijevo.[12]

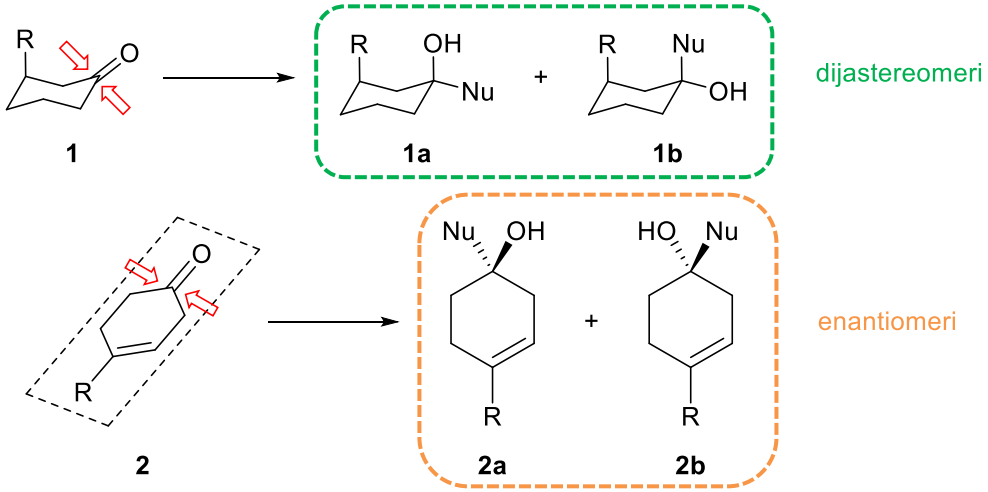


Slika 7. Fisherove projekcije D- i L-gliceraldehida

Tako su svim spojevima koji se mogu dobiti iz D-gliceraldehida serijom kemijskih transformacija dodijeljene oznake D te sukladno tome oznake L molekulama koje se mogu dobiti iz L-gliceraldehida (slika 7). Najpoznatiji primjeri korištenja relativne konfiguracije su proteogene aminokiseline te šećeri u ljudskom tijelu. Proteogene aminokiseline uvijek su L-konfiguracije dok šećere možemo pronaći u D-obliku.[12]

1.1.2. Stereotopičnost

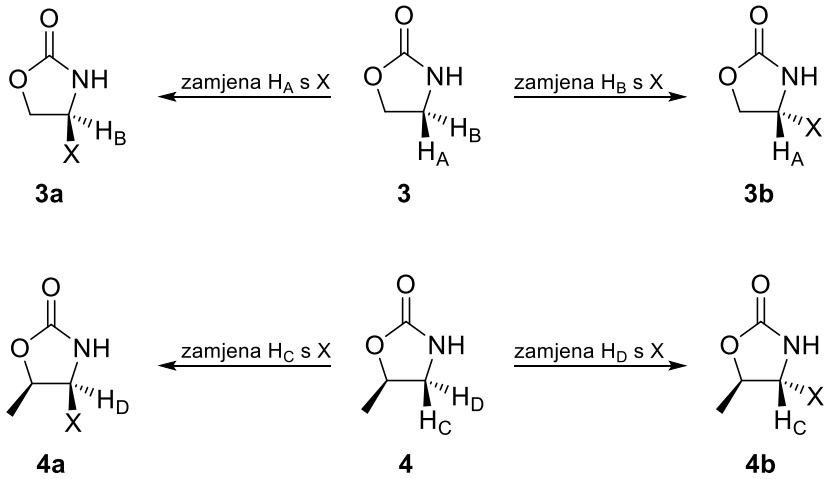
Da bi se kemijskom transformacijom dobio kiralni spoj, potrebno je za početni materijal uzeti prokiralnu molekulu. Prokiralnost je svojstvo akiralnih molekula koje se mogu prevesti u kiralne spojeve u jednom koraku. Čest primjer prokiralnih molekula su karbonilni spojevi. Do nukleofilnog napada na karbonilnu skupinu može doći s dvije strane, dakle nastat će dva produkta. Ovisno o tome jesu li nastali produkti enantiomeri ili dijastereomeri, prokiralna molekula može imati enantiotopne ili dijastereotopne strane. Na shemi 1 prikazan je opisani nukleofilni napad.[13] Spoj **1** sadrži prokiralnu karbonilnu skupinu koja ima dvije dijastereotopne strane. Adicijom nukleofila na spoj **1** nastaju dijastereomeri **1a** i **1b**. S druge strane, karbonilna skupina spoja **2**, koja je također prokiralna, ima dvije enantiotopne strane budući da adicijom nukleofila nastaju enantiomeri **2a** i **2b**.[13]



Shema 1. Nastajanje dijastereomera **1a** i **1b** iz kiralnog spoja **1** te nastanje enantiomernog para **2a** i **2b** iz akiralnog spoja **2**

Osim karbonilnih skupina, prokiralnost mogu imati i sp^3-hibridizirani ugljikovi atomi. U reakcijama u kojima oni sudjeluju, ne opisuju se enantiotopne i dijastereotopne strane nego atomi. Opisano svojstvo prikazano je na shemi 2.[13] Na primjeru oksazolidinona **3**, zamjenom vodika H_A i H_B atomom X nastaju enantiomeri **3a** i **3b** pa se za vodike H_A i H_B kažu da su

enantiotopni. U slučaju metiliranog oksazolidinona **4**, zamjenom vodika H_C te H_D atomom X nastaju molekule **4a** i **4b** koje su u dijastereomernom odnosu, stoga se za vodike H_C i H_D kaže da su dijastereotopni.[13]

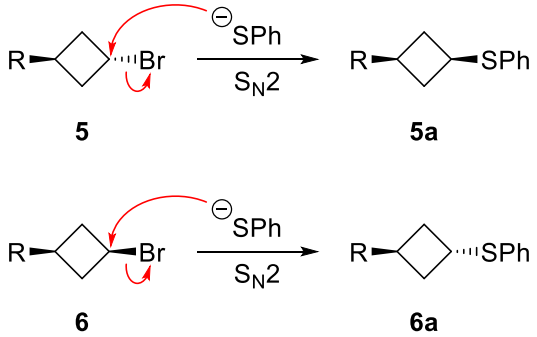


Shema 2. Nastajanje enantiomernog para **3a** i **3b** iz oksazolidinona **3** te nastajanje dijastereomera **4a** i **4b** iz metiliranog oksazolidinona **4**

1.1.3. Stereoselektivnost i stereospecifičnost

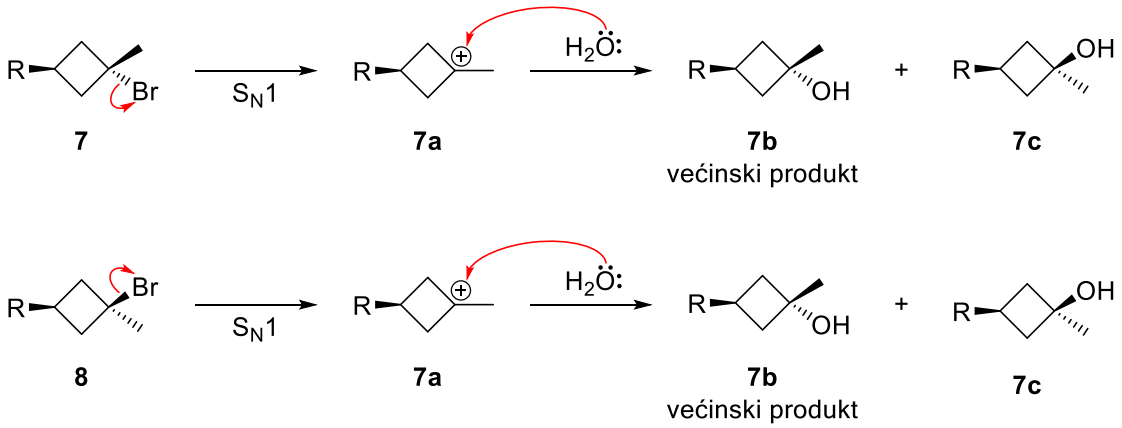
Dva pojma koja su često korištena za opis reakcija i reakcijskih mehanizama su stereoselektivnost i stereospecifičnost. Stereoselektivna reakcija definira se kao ona u kojoj jedan stereoizomer nastaje u većem omjeru od drugih produkata jer je reakcijska staza nastajanja tog stereoizomera energetski povoljnija. Dakle, mehanizam reakcije omogućuje nastanak više produkata, ali nastanak jednog od njih je povlašten. S druge strane, stereospecifična reakcija je ona u kojoj stereokemija početnog spoja određuje stereokemiju produkta te je mehanistički dozvoljen samo jedan reakcijski put. Stereospecifična reakcija podrazumijeva da će svaki stereoizomer dati drugi produkt.[13]

Na shemi 3 prikazan je primjer stereospecifične reakcije. Obje reakcije događaju se S_N2 mehanizmom u kojima je nukleofil benzentiolat, a razlikuju se po početnom spoju. Spoj **5** je *anti*-stereoizomer jer su alkilni supstituent i brom sa suprotnih strana prstena, dok je spoj **6** *syn*-stereoizomer jer se supstituenti nalaze s iste strane ciklobutanskog prstena. Nukleofil napada elektrofilni ugljik sa strane koja je suprotna izlaznoj skupini, stoga dolazi do inverzije konfiguracije. Postoji samo jedan reakcijski put kojim se prikazane supstitucije mogu dogoditi te je stereokemija produkata **5a** i **6a** uvjetovana stereokemijom reaktanata **5** i **6** te se zato radi o stereospecifičnoj reakciji.[13]



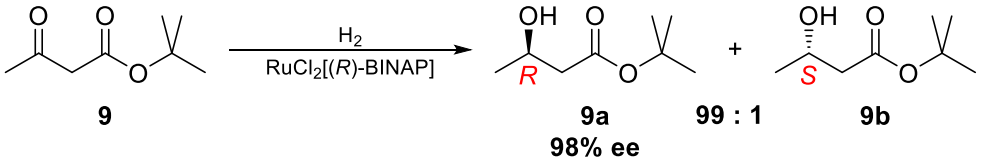
Shema 3. Supstitucija atoma broma iz stereoizomera **5** i **6** uz benzentiolat kao nukleofil

Na shemi 4 prikazan je primjer stereoselektivne nukleofilne supstitucije. Obje se reakcije događaju S_N1 mehanizmom uz isti nukleofil, vodu, a različit početni spoj. Spojevi **7** i **8** su dijastereomeri. Za spoj **7** može se reći da je *syn* s obzirom na alkilne supstituente, dok je spoj **8** *anti*. Reakcija supstitucije događa se u dva koraka, a prvi korak je izlazak bromida uz nastanak karbokationskog međuprodukta **7a** neovisno iz kojeg je stereoizomera (**7** ili **8**) izašao bromid. Karbokation **7a** ima dvije dijastereotopne strane, stoga reakcija u oba slučaja rezultira nastankom dijastereomera **7b** i **7c**. Alkilni supstituent R, koji se nalazi sprijeda, ometa prednju stranu karbokationa, zato je napad nukleofila sa stražnje strane povoljniji te produkta **7b** nastaje više nego **7c**. Dakle, neovisno o tome kreće li supstitucija iz *syn*- ili *anti*-reaktanta s obzirom na alkilne supstituente, reakcija će biti stereoselektivna prema nastanku *anti*-produkta s obzirom na R i hidroksi skupinu.[13]



Shema 4. Supstitucija atoma broma iz stereoizomera **7** i **8** uz vodu kao nukleofil

Reakcije iz sheme 4 mogu se okarakterizirati i kao dijastereoselektivne. Dijastereoselektivna reakcija podvrsta je stereoselektivne reakcije u kojoj su produkti dijastereomeri. Osim dijastereoselektivnih postoje i enantioselektivne reakcije. Primjer takve reakcije prikazan je na shemi 5.



Shema 5. Hidrogeniranje *β*-ketoestera **9** uz kiralni katalizator

Reakcija hidrogeniranja *β*-ketoestera **9** uz kiralni katalizator $RuCl_2$[(*R*)-BINAP] izrazito je enantioselektivna prema nastanku (*R*)-enantiomera **9a** te je omjer *R*:*S* = 99:1.[14] Kada bi se kao katalizator koristio paladij na aktivnom ugljenu, enantiomeri **9a** i **9b** nastali bi u omjeru 50:50. Takva smjesa naziva se racemat i nije optički aktivna. Optička čistoća spoja izražava se pomoću enantiomernog viška[2] (ee) i računa se prema izrazu:

$$\text{ee} = \frac{|x(R\text{ izomer}) - x(S\text{ izomer})|}{x(R\text{ izomer}) + x(S\text{ izomer})} \times 100\%$$

U reakciji hidrogeniranja izračun ee glasi (99 – 1) / (99 + 1) ×100 % = 98 %. Za racemat, u kojem je omjer enantiomera 50:50, dobije se enantiomerni višak od 0 %, dok se za optički čisti produkt dobije enantiomerni višak od 100 %. Analogno se za reakcije u kojima nastaje smjesa dijastereomera koristi dijastereomerni višak (de).[1,15,16]

1.2. Važnost asimetrične sinteze

Asimetričnom sintezom nazivamo reakciju u kojoj se formira novi element kiralnosti uz nastanak stereoizomera u različitom (asimetričnom) omjeru. Budući da takva definicija prati definiciju stereoselektivne reakcije, asimetrična sinteza naziva se još i stereoselektivnom sintezom.[17] Dakle, asimetrična sinteza ima ključnu ulogu u ekonomičnoj pripravi enantiomerno čistih produkata.

Primjena čistih enantiomera može se pronaći u svakodnevnom životu, od mirisa parfema i okusa zubne paste do mnogo važnije primjene kao što su lijekovi. Primjer takvog lijeka je aminokiselina DOPA koja se koristi u liječenju Parkinsonove bolesti. Radi se o molekuli s jednim kiralnim centrom, stoga postoji u dva oblika prikazana na slici 8.[9] Samo je L-izomer učinkovit u liječenju bolesti dok je D-izomer, uz to što nije učinkovit, također i toksičan za

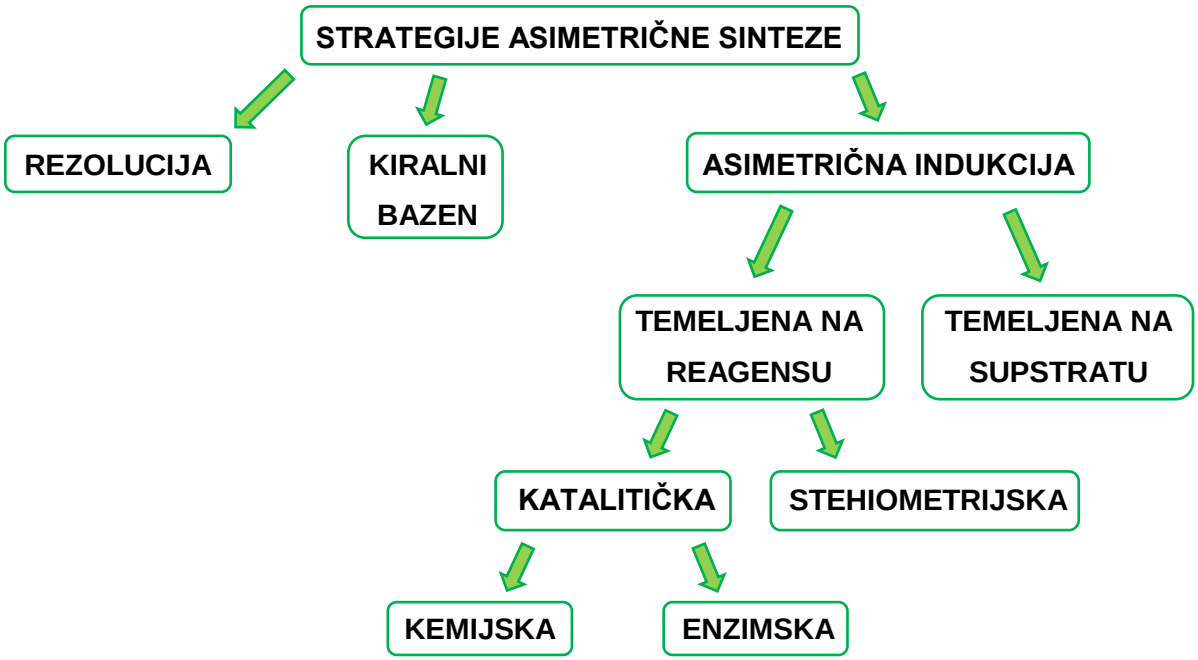
ljudsko tijelo te u ovom slučaju uporaba odgovarajućeg stereoizomera postaje pitanje života i smrti. Iz tog je razloga izuzetno bitno prilikom priprave lijeka osigurati enantiomerno čistu aminokiselinu.[9]

Slika 8. Struktura aminokiselina L-DOPA (lijevo) i D-DOPA (desno)

Zbog svega navedenog, asimetrična sinteza postala je jedna od glavnih okupacija modernih organskih kemičara. Puno vremena i istraživanja posvećeno je pronalasku novih reagensa te sintetskih puteva koji će učiniti dobivanje enantiomerno čistih produkata ekonomičnijim, bržim i jednostavnijim. Cilj je ovog rada prikazati glavne pristupe asimetričnoj sintezi te iznijeti pregled osnovnih reakcija koje su pokrenule znanstveno istraživanje o temi.

§ 2. STRATEGIJE ASIMETRIČNE SINTEZE

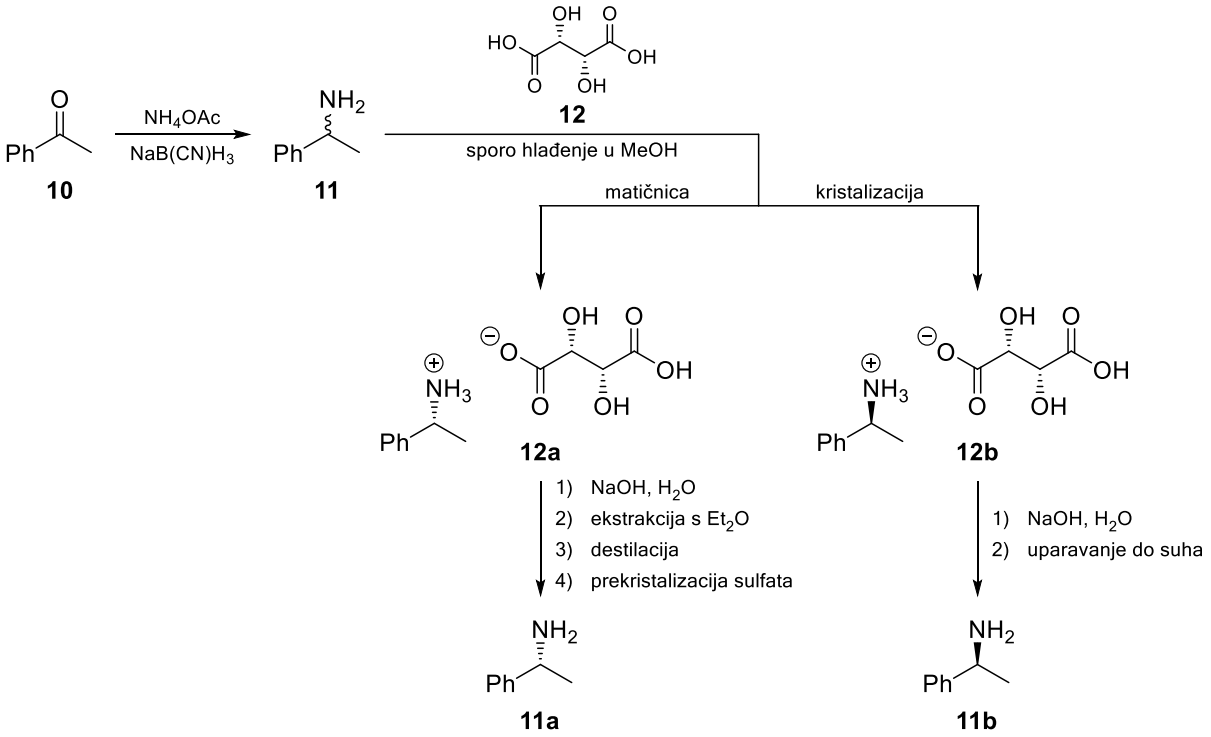
Postoje tri glavna pristupa asimetričnoj sintezi: rezolucija, kiralni bazen i asimetrična indukcija.[3] Njihova podjela prikazana je na slici 9. U ovom će poglavlju strategije rezolucije i kiralnog bazena biti detaljnije objašnjene dok će asimetrična indukcija, kao najopširnija tema, biti objašnjena u zasebnom poglavlju.



Slika 9. Podjela glavnih strategija asimetrične sinteze

2.1. Rezolucija

Rezolucija je proces razdvajanja smjese dvaju enantiomera. Odvija se na način da se enantiomeri prevedu u dijastereomere pomoću kiralnog reagensa, također poznatog kao sredstvo za razdvajanje. Takav reagens treba pomno odabrati kako bi dobiveni dijastereomeri imali dovoljno različita fizikalna svojstva koja bi omogućila njihovo razdvajanje uobičajenim metodama poput prekristalizacije ili kromatografije. Nakon razdvajanja dijastereomera, sredstvo za razdvajanje se ukloni te zaostaju čisti enantiomeri.[4] Klasični primjer rezolucije prikazan je na shemi 6.



Shema 6. Rezolucija (*R*)-1-feniletan-1-amina (**11a**) te (*S*)-1-feniletan-1-amina (**11b**) pomoću (*R*,*R*)-vinske kiseline (**12**)[4]

Reduktivnom aminacijom ketona **10** nastaje racemat amina **11**. Kako bi se enantiomeri **11a** i **11b** izolirali iz smjese, najprije je potrebno u nju dodati kiralnu vinsku kiselinu **12** pri čemu nastaju soli **12a** i **12b**. Sol **12a** ima apsolutnu konfiguraciju (*R*,*R*,*R*), dok je konfiguracija soli **12b** (*R*,*R*,*S*), stoga se zaključuje da su soli **12a** i **12b** dijastereomeri koji se mogu razdvojiti na temelju svojih fizikalnih svojstava. Tako je ustanovljeno da sporim hlađenjem dobivenih soli u metanolu, sol **12a** zaostaje u matičnici dok sol **12b** kristalizira. Nakon razdvajanja faza, neutralizacijom soli natrijevom lužinom dobiveni su amini te su daljnjom obradom izolirani čisti enantiomeri **11a** i **11b**.[4]

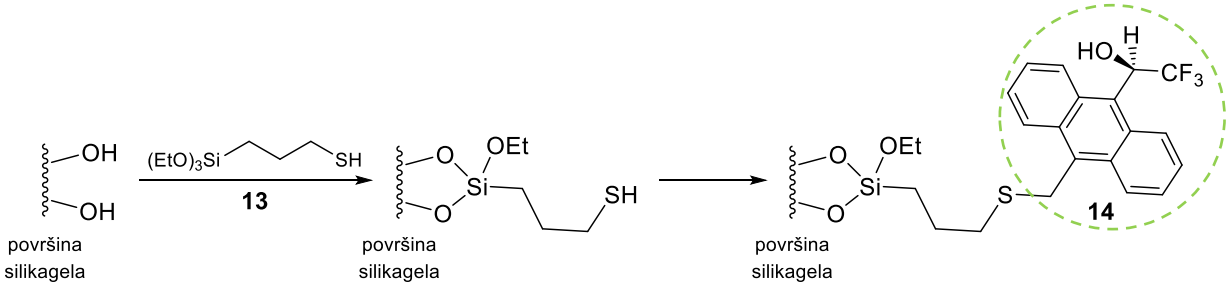
2.1.1. Prednosti i mane

Na opisanom primjeru rezolucije sa sheme 6 vidljiv je njezin glavni problem. Naime, ukoliko je željena molekula samo jedan enantiomer, maksimalno iskorištenje reakcije je 50 % budući da iz druge polovice polaznog spoja nastaje drugi enantiomer. Osim toga, proces zahtijeva dodatne korake dodavanja i uklanjanja sredstva za razdvajanje što može biti izrazito zahtjevno ukoliko tijekom rezolucije nastane kovalentna veza. Dodatni koraci uvijek povećavaju rizik od racemizacije, odnosno ponovnog nastanka racemične smjese iz čistog enantiomera.[18]

S druge strane, rezolucija sa sobom nosi i mnoge prednosti. Jedna od njih je da kao konačni produkti nastaju oba enantiomera što može biti uvelike korisno za određivanje strukture spoja te tijekom ispitivanja biološke aktivnosti. Upravo zato rezolucija je ostala i dalje glavna strategija dobivanja enantiomerno čistih spojeva u farmaceutskoj industriji te u konačnici prilikom i same proizvodnje lijekova.[18]

2.1.2. Fizikalno razdvajanje enantiomera

Ranije je rečeno kako enantiomeri posjeduju ista fizikalna svojstva sve dok se ne stave u kiralnu sredinu. Iz tog razloga, jedan od čestih načina fizikalnog razdvajanja enantiomera je uz pomoć kolonske kromatografije s kiralnim punilom. Postoji mnogo vrsta punila, a najčešće se koristi modificirani silikagel. Najprije se površina silikagela presvuče molekulom poput 3-(trietoksisilil)propan-1-tiola (**13**) ili 3-(trietoksisilil)propan-1-amina koje služe za vezanje prikladne enantiomerno čiste skupine.[19] Primjer opisane modifikacije silikagela prikazan je na shemi 7.



Shema 7. Vezanje enantiomerno čistog antrilnog alkohola **14** (zeleno) na površinu silikagela preko 3-(trietoksisilil)propan-1-tiola (**13**)

Kiralna skupina vezana na površinu silikagela prepoznaje različite enantiomere te ima zasebnu konstantu vezanja za svaki. Razlika u iznosima konstanti vezanja odražava se na retencijsko vrijeme te je enantiomere moguće razdvojiti. Ovakve metode razdvajanja predstavljaju jedan od najboljih načina za određivanje enantiomernog viška, stoga su kolone s kiralnim punilom u širokoj uporabi. Osim klasične kolonske kromatografije, kolone s kiralnim punilom mogu se koristiti i za tekućinsku kromatografiju visoke djelotvornosti (HPLC), a u svakom slučaju ključ je uspjeha odabir pogodnog punila te eluensa.[19]

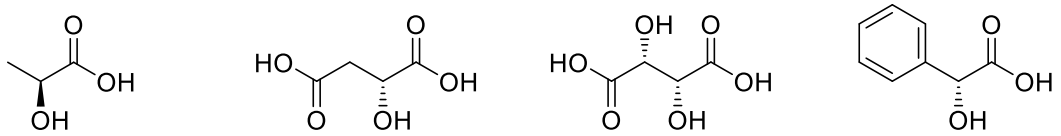
2.2. Kiralni bazen

Kiralni spojevi mogu se pronaći svugdje u prirodi. Pojam „kiralni bazen“ obuhvaća kiralne prirodne spojeve koji su dostupni kemičarima kao početni materijal u organskoj sintezi. Strategija kiralnog bazena u asimetričnoj sintezi podrazumijeva korištenje takvih prirodnih

spojeva prilikom sinteze ciljne molekule, bilo kao reaktanta ili katalizatora. U većini slučajeva kemičaru je potreban samo dio molekule prirodnog spoja, a neželjeni ostatak se ukloni ili prilagodi kemijskim transformacijama.[5,20]

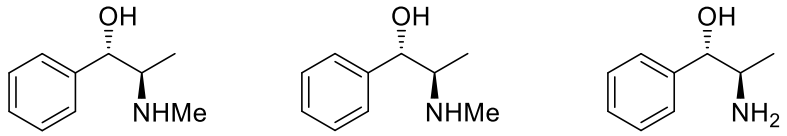
Najčešći prirodni spojevi koji se koriste u strategiji kiralnog bazena jesu aminokiseline, hidroksikiseline, šećeri, aminoalkoholi, terpeni i alkaloidi. Aminokiseline i šećeri najdostupnije su i najekonomičnije skupine prirodnih spojeva, stoga će o njima biti više riječi u nastavku, a glavni predstavnici ostalih skupina prikazani su na slici 10.

HIDROKSIKISELINE



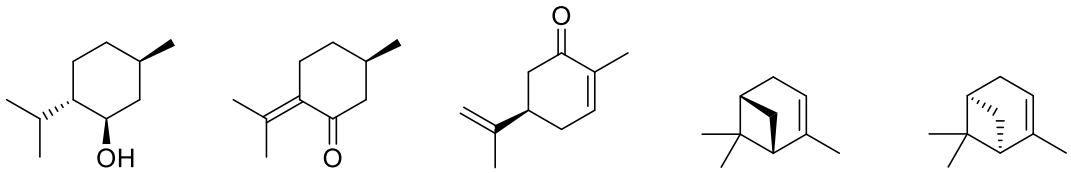
(*S*)-mliječna kiselina **(*R*)-jabučna kiselina** **(*R*,*R*)-vinska kiselina** **(*R*)-bademova kiselina**

AMINOALKOHOLI



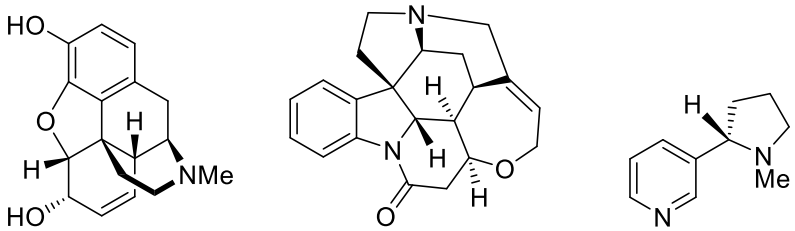
(1*S*,2*R*)-efedrin **(1*S*,2*S*)-pseudoefedrin** **(1*S*,2*R*)-norefedrin**

TERPENI



(1*R*,2*S*,5*R*)-mentol **(*R*)-pulegon** **(*R*)-karvon** **α-pinen** **β-pinen**

ALKALOIDI

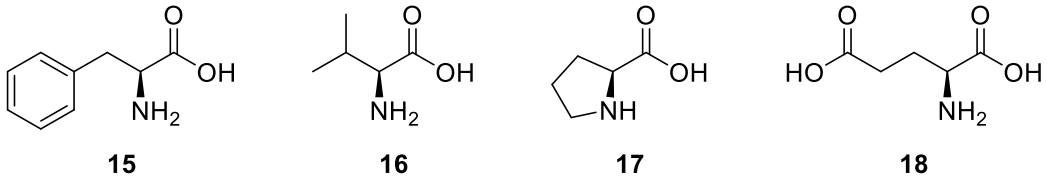


morfin **strihnin** **nikotin**

Slika 10. Predstavnici hidroksikiselina, aminoalkohola, terpena i alkaloida[21]

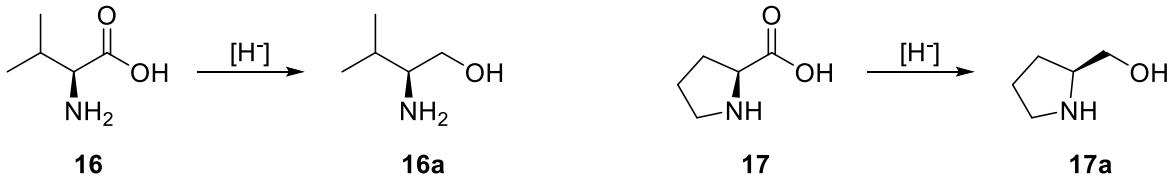
2.2.1. Aminokiseline

Proteini i bjelančevine građeni su od α-aminokiselina. Proteogene aminokiseline komercijalno su dostupne uz relativno nisku cijenu. Kao što je ranije rečeno, sve prirodne aminokiseline postoje kao L-izomer, ali D-izomer može se također nabaviti kao malo skuplja kemikalija. Ovisno o tome koja je konfiguracija ciljne molekule i koje će kemijske transformacije biti izvršene, kemičari trebaju ustanoviti koji od dva izomera može poslužiti u sintezi. Aminokiseline koje se najčešće koriste u asimetričnoj sintezi (Phe, Val, Pro, Glu) prikazane su na slici 11.



Slika 11. Strukturne formule (*S*)-fenilalanina (**15**), (*S*)-valina (**16**), (*S*)-prolina (**17**) i (*S*)-glutaminske kiseline (**18**)

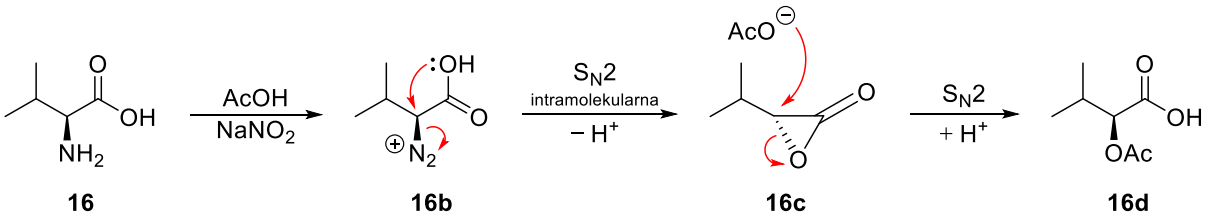
Najčešće transformacije kojima podliježu aminokiseline su redukcija karboksilne skupine te supstitucija amino skupine novom funkcijskom skupinom. Redukcijom aminokiselina nastaju aminoalkoholi, a za reakciju se koriste hidrirajući reagensi poput $NaBH_4$ u kiselom mediju ili $LiBH_4$ u Me_3SiCl kao otapalu. Prilikom odabira reagensa, a time i reakcijskog puta, bitno je obratiti pozornost na rizik od racemizacije te je stoga korištenje pogodnih reagensa izrazito važno.[22] Na shemi 8 prikazana je redukcija aminokiselina **16** i **17** u aminoalkohole **16a** i **17a**.



Shema 8. Redukcija (*S*)-valina (**16**) u (*S*)-valinol (**16a**) i (*S*)-prolina (**17**) u (*S*)-prolinol (**17a**)

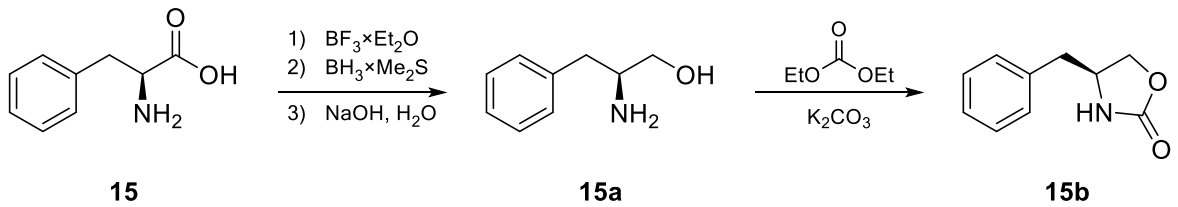
Supstitucija $–NH_2$ skupine započinje prevođenjem amino skupine u diazonijevu sol kao što je prikazano na primjeru (*S*)-valina na shemi 9. Dodatkom natrijeva nitrita u octenu kiselinu generira se nitrozilni kation NO^+ kojeg napada slobodni elektronski par amino skupine. Nakon prijenosa protona i otpuštanja vode, nastaje diazonijeva sol **16b**. Međuprodukt **16b** sadrži dobru izlaznu skupinu, dušik (N_2), stoga dolazi do gotovo trenutnog nukleofilnog napada kojeg vrši susjedna –OH skupina. Reakcija se odvija S_N2 mehanizmom što

podrazumijeva inverziju konfiguracije te nastanak *α*-laktona **16c**. Laktoni s nukleofilima uglavnom reagiraju na karbonilnom ugljiku, no u slučaju *α*-laktona **16c**, koji sadrži tročlani prsten, nukleofil napada *α*-ugljik kako bi došlo do otvaranja prstena i uklanjanja steričke napetosti. U zadnjem koraku acetat napada *α*-ugljik S_N2 mehanizmom uz nastanak konačnog produkta **16d** te ponovnu inverziju konfiguracije. Vidljivo je kako dvije uzastopne S_N2 reakcije na istom C-atomu uzrokuju ukupnu retenciju konfiguracije.[22]



Shema 9. Sinteza (*S*)-2-etanoiloksi-3-metillbutanske kiseline (**16d**) iz (*S*)-valina (**16**)

Zamjenom octene kiseline klorovodičnom kiselinom umjesto produkta **16d** nastaje *α*-klorkarboksilna kiselina. U otvaranju laktonskog prstena može sudjelovati širok spektar nukleofila, stoga je supstitucija amino skupine u neku drugu funkcijsku skupinu preko diazonijeve soli učestala transformacija kojoj podliježu aminokiseline tijekom asimetrične sinteze.[22]



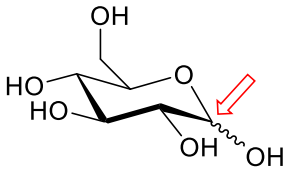
Shema 10. Sinteza (*S*)-4-benziloksazolidin-2-ona (**15b**) iz (*S*)-fenilalanina (**15**)

Klasični primjer korištenja strategije kiralnog bazena u asimetričnoj sintezi prikazan je na shemi 10. Redukcijom (*S*)-fenilalanina (**15**) pomoću borana nastaje (*S*)-fenilalaninol (**15a**) koji dalje u reakciji s dietilkarbonatom u lužnatom mediju daje poznati oksazolidinon **15b**. Nastajanje (*S*)-4-benziloksazolidin-2-ona (**15b**) odvija se mehanizmom dvostruke nukleofilne supstitucije na karbonilnoj skupini, a nastali produkt **15b** zove se još *Evansovo kiralno pomoćno sredstvo*.[22] Radi se o vrlo korisnom kiralnom reagensu ili supstratu te će više riječi o njemu i kiralnim pomoćnim sredstvima biti u trećem poglavlju.

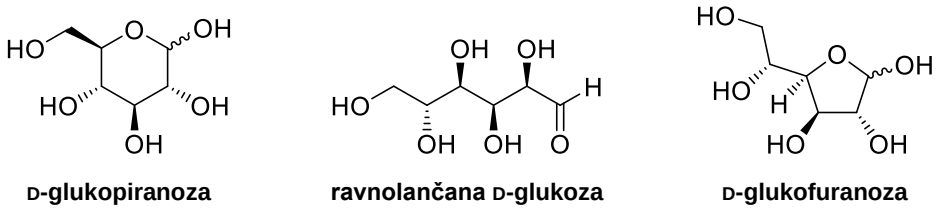
2.2.2. Ugljikohidrati

Šećeri, odnosno ugljikohidrati, predstavljaju glavni izvor energije u mnogim organizmima te uz to imaju i strukturnu ulogu u stanici. Ugljikohidrati se dijele na monosaharide, disaharide, oligosaharide i polisaharide, a u asimetričnoj sintezi najviše se koriste monosaharidi. Najpoznatiji je predstavnik monosaharida D-glukoza (slika 12) što ne čudi s obzirom na njezinu ključnu energetsku ulogu u stanici.[23] Osim toga, D-glukoza je najviše korišteni pripadnik kiralnog bazena. S obzirom na velik broj kiralnih C-atoma, glukoza ima velik broj stereoizomera, od kojih su mnogi također prirodni spojevi i koriste se u asimetričnoj sintezi.

Šećeri se dijele na aldoze i ketoze, ovisno o tome nalazi li se karbonilna skupina u njihovom ravnolančanom obliku na položaju 1 ili 2.[23] Glukoza je aldoza te u vodenoj otopini može postojati u tri različita oblika: piranozni poluacetal, ravnolančani aldehid te furanozni poluacetal (slika 13). Imena piranoza i furanoza dodijeljena su jer oblici u svojoj strukturi imaju skelet pirana, odnosno furana.[24]



Slika 12. Struktura D-glukoze u konformaciji stolca

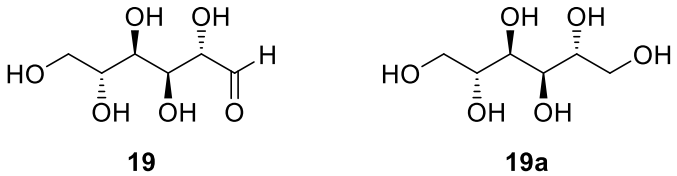


Slika 13. Oblici D-glukoze u vodenoj otopini

Tri navedena oblika glukoze postoje u ravnoteži u vodenoj otopini, a najzastupljeniji je piranozni oblik. Ciklički oblici glukoze također imaju jedan kiralni C-atom više koji se naziva poluacetalni ugljik (označen crvenom strelicom na slici 12). Sukladno tome, D-glukoza može postojati u dodatna dva oblika, α i β, koji se zovu anomeri. Molekula α-D-glukoze ima –OH skupinu anomernog ugljika u aksijalnom položaju (ili *syn* s obzirom na susjednu hidroksilnu skupinu), dok anomerni ugljik u β-D-glukozi ima –OH skupinu u ekvatorijalnom položaju (ili *anti* s obzirom na susjednu hidroksilnu skupinu).[23]

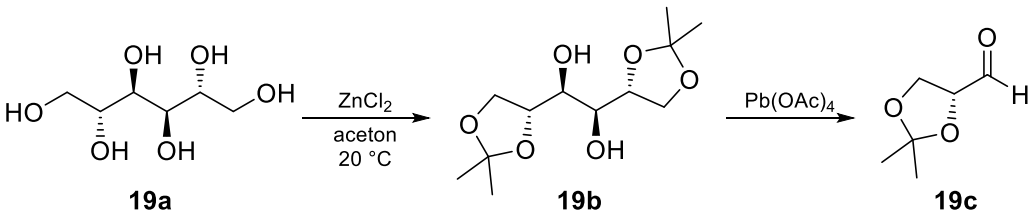
Svaki od oblika može se izolirati korištenjem odgovarajućih reagensa. Tretiranjem otopine glukoze kiselom otopinom metanola te dodavanje benzaldehida pogoduje nastanku piranoznog *bis*-acetala. U kiseloj otopini acetona, glukoza se može izolirati u obliku furanoznog *bis*-ketala, dok dodavanje kisele otopine tiola pogoduje nastanku lančanog tioacetala. Odabir oblika ovisi o ciljnoj molekuli u asimetričnoj sintezi.[24]

Uz D-glukozu često korišteni pripadnik kiralnog bazena iz skupine C_6 monosaharida jest D-manoza (**19**). Razlikuje se od D-glukoze u konfiguraciji hidroksi skupine na položaju 2, stoga se za D-manozu kaže da je C-2 epimer D-glukoze. Redukcijom manoze **19** nastaje odgovarajući alkoholni šećer **19a** (slika 14).[24]



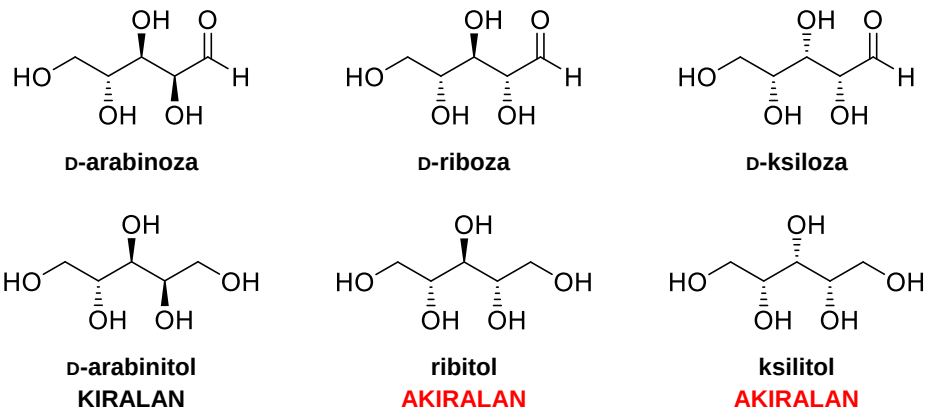
Slika 14. Struktura D-manoze (**19**) i D-manitola (**19a**)

Alkoholni šećer D-manitol (**19a**) također je prirodni spoj i dio kiralnog bazena koji se za komercijalne svrhe ne dobiva ekstrakcijom iz prirode već industrijski hidrogeniranjem fruktoze. Alkohol **19a** je koristan i za dobivanje drugih monosaharida. Najjednostavniji monosaharid, gliceraldehid, nestabilan je u otopini, stoga se sintetizira u svom zaštićenom obliku **19c** kao što je prikazano na shemi 11. Sinteza započinje zaštitom hidroksi skupina D-manitola (**19a**) na položajima 1, 2, 5 i 6 pomoću acetona uz nastanak *bis*-ketala **19b**. Aceton favorizira zaštitu –OH skupina koje su vezane za ugljike koji nisu kiralni, zato središnje dvije hidroksi skupine ostaju nezaštićene. Vicinalni diol **19b** se pocijepa oksidacijom pomoću olovova(IV) acetata uz nastanak konačnog produkta **19c**.[24]



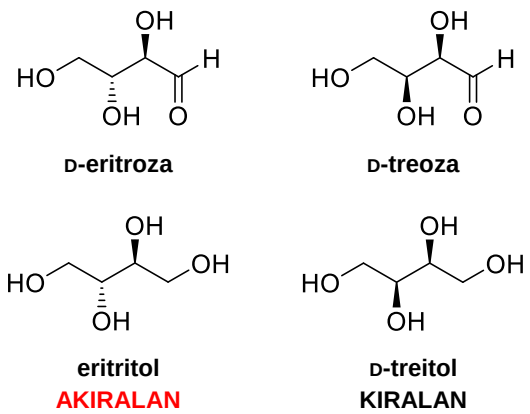
Shema 11. Sinteza ketala **19c** (zaštićeni oblik D-gliceraldehida) iz D-manitola (**19a**)

Glavni pripadnici kiralnog bazena iz skupine C_5 monosaharida prikazani su na slici 15. Nisu zastupljeni u asimetričnim sintezama kao glukoza i manoza, ali čine neizostavan dio kiralnog bazena. Njihovom redukcijom nastaju alkoholni šećeri također prikazani na slici 15, ali za razliku od manitola i arabinitola koji su kiralne molekule, alkoholi ribitol i ksilitol imaju ravninu simetrije te su zato su akiralni i nemaju veliku svrhu u asimetričnoj sintezi.[21]



Slika 15. Strukture predstavnika C_5 šećera i njihovih odgovarajućih alkohola

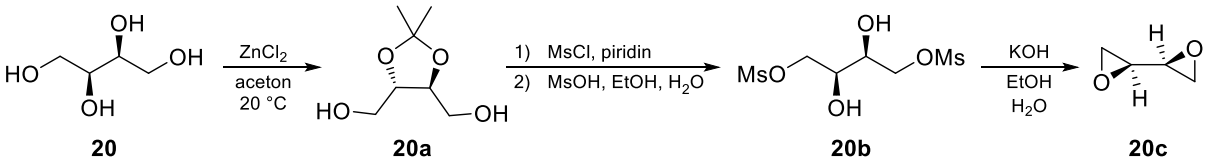
Na slici 16 prikazana su oba predstavnika C_4 D-šećera, D-eritroza i D-treoza. Njihovom redukcijom nastaju alkoholni šećeri eritritol i D-treitol. Eritritol je akiralan te se ne koristi u asimetričnoj sintezi dok je D-treitol kiralna molekula i često je korišten predstavnik kiralnog bazena.[21] Primjer sinteze koja koristi D-treitol (**20**) prikazan je na shemi 12.



Slika 16. Strukture C_4 D-šećera i njihovih odgovarajućih alkohola

Alkoholni šećer **20** koristi se u asimetričnoj sintezi za dobivanje vrlo korisnog *bis*-epoksida **20c**. Sinteza započinje zaštitom središnjih –OH skupina uz nastanak ketala **20a**. Zatim se terminalne –OH skupine aktiviraju pomoću mesil-klorida uz skidanje zaštite i nastanak međuprodukta **20b**. Djelovanjem jake baze vicinalni alkohol **20b** se deprotonira te elektronski parovi na atomima kisika vrše nukleofilni napad na terminalne C-atome S_N2 mehanizmom uz izlazak mesilata iz molekule i nastanak *bis*-epoksida **20c**.[24]

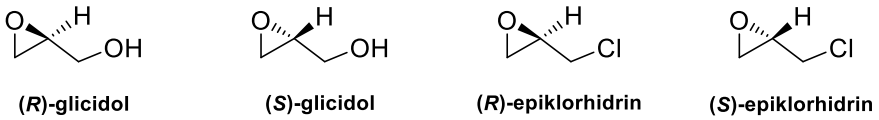
U teoriji može nastati i biciklički spoj s dva četveročlana prstena, ali tročlani prstenovi su kinetički povoljniji. Spoj **20c** posjeduje veliku steričku napetost te reakcijom nukleofila s terminalnim ugljicima molekule dolazi do otvaranja epoksidnih prstenova. Zato spoj **20c** može poslužiti u nizu drugih asimetričnih sinteza u kojima je potrebno uvesti fragment s dva susjedna kiralna centra u molekulu.[24]



Shema 12. Sinteza (*2S*,2'*S*)-2,2'-bioksirana (**20c**) iz D-treitola (**20**)

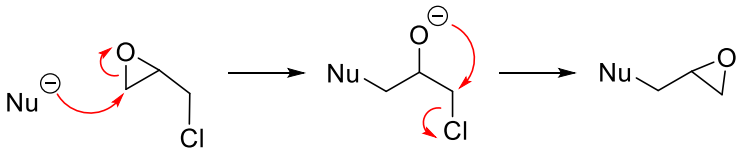
2.2.3. Novi kiralni bazen

Pojam *novi kiralni bazen* veže se uz kiralne spojeve koji nisu prirodni spojevi, ali su svejedno komercijalno dostupni zbog svoje jednostavne sinteze s visokim iskorištenjem. Primjer takvog spoja je *bis*-epoksid **20c** koji je spomenut u prethodnom poglavlju. Epoksidi su često korišteni u asimetričnoj sintezi i zato predstavljaju najvažnije članove novog kiralnog bazena. Glavni epoksidni predstavnici novog kiralnog bazena prikazani su na slici 17.[25]



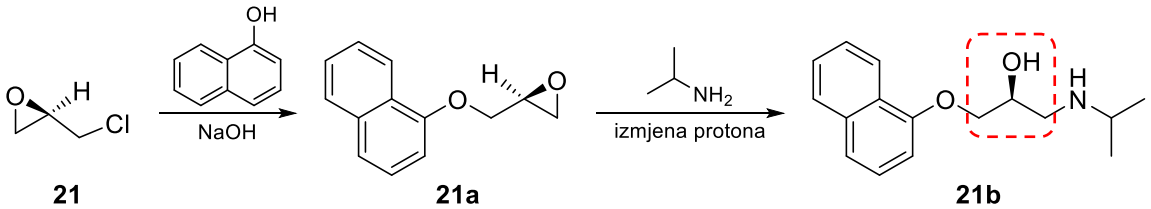
Slika 17. Predstavnici novog kiralnog bazena koji sadrže epoksidni prsten

Epiklorhidrin, prikazan na slici 17, podliježe zanimljivom i kemijski važnom mehanizmu adicije nukleofila na prsten (shema 13). Napadom nukleofila na terminalni C-atom epoksida dolazi do otvaranja prstena i nastajanja alkoksidnog aniona u neposrednoj blizini atoma klora. Navedeni uvjeti potiču ciklizaciju te eliminaciju klorida uz nastajanje novog epoksidnog prstena.[25]



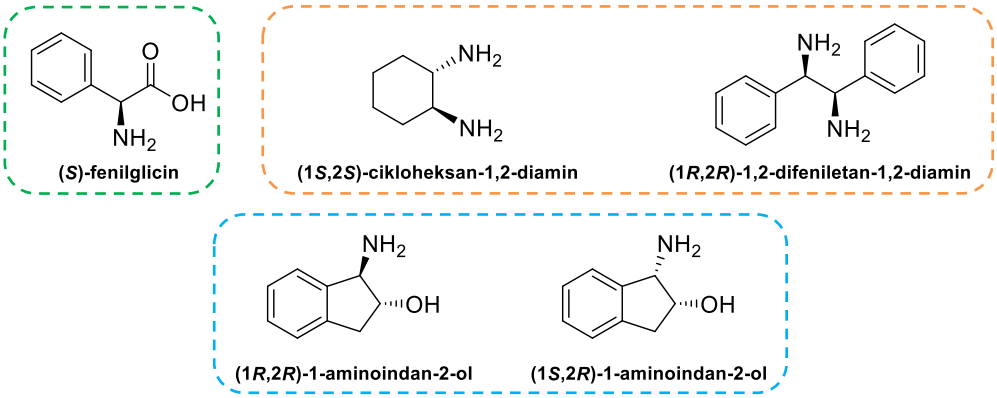
Shema 13. Mehanizam adicije nukleofila na epiklorhidrin uz eliminaciju klorida

Primjer asimetrične sinteze u kojoj se koristi (*R*)-epiklorhidrin prikazan je na shemi 14, a radi se o sintezi lijeka (*S*)-propranolola. Sinteza započinje generiranjem *α*-naftolata pomoću NaOH te napadom alkoksidnog kisika na **21** mehanizmom prikazanim na shemi 13 uz nastanak međuprodukta **21a**. Dodatkom izopropilnog amina u smjesu dolazi do otvaranja epoksidnog prstena spoja **21a** te izmjene protona uz nastanak konačnog produkta, propranolola (**21b**).[25]



Shema 14. Sinteza (*S*)-propranolola (**21b**) iz (*R*)-epiklorhidrina (**21**)

Epiklorhidrin se pokazao kao idealno rješenje u asimetričnoj sintezi za umetanje fragmenta označenog crvenom bojom na shemi 14. Uz glicidol i epiklorhidrin postoji još mnogo drugih kiralnih molekula koje se mogu dobiti jednostavnim reakcijama s visokim iskorištenjima, a neki od njih prikazani su na slici 18. Dostupnost i povoljna cijena tih spojeva znači da oni, bez obzira što ih se ne može naći u prirodi, imaju istu funkciju kako i prirodni kiralni spojevi te su od velike važnosti za asimetričnu sintezu i mogu se smatrati dijelom kiralnog bazena.[25]



Slika 18. Primjeri spojeva novog kiralnog bazena: aminokiseline (zeleno), diamini (narančasto) i aminoindanoli (plavo)

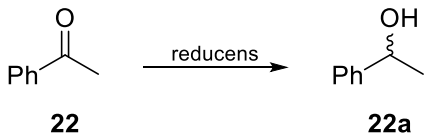
§ 3. ASIMETRIČNA INDUKCIJA

Asimetrična indukcija vrsta je kemijske reakcije u kojoj preferencijalno nastaje jedan enantiomer ili dijastereomer, a uzrok preferencije je utjecaj kiralne skupine vezane na supstrat, reagens ili katalizator.[6] Kiralna skupina koja na taj način sudjeluje u reakciji zove se kiralno pomoćno sredstvo.[16] Za sintezu bilo kakvih složenih kiralnih spojeva koji su enantiomerno čisti, asimetrična indukcija čini ključni dio strategije njihove sinteze.

Asimetrična indukcija može se podijeliti na tri glavna pristupa. U ovom radu prvo će biti obrađena strategija u kojoj je kiralno pomoćno sredstvo dio reagensa te reagira za supstratom u stehiometrijskoj količini, a zatim strategija u kojoj je kiralno pomoćno sredstvo dio reagensa koji reagira sa supstratom u katalitičkoj količini, takozvana asimetrična kataliza. U konačnoj strategiji o kojoj će biti riječi, kiralno pomoćno sredstvo nije dio reagensa već dio supstrata te ostaje vezan za supstrat do samog kraja reakcije nakon čega se ukloni.

3.1. Strategija temeljena na kiralnom reagensu u stehiometrijskoj količini

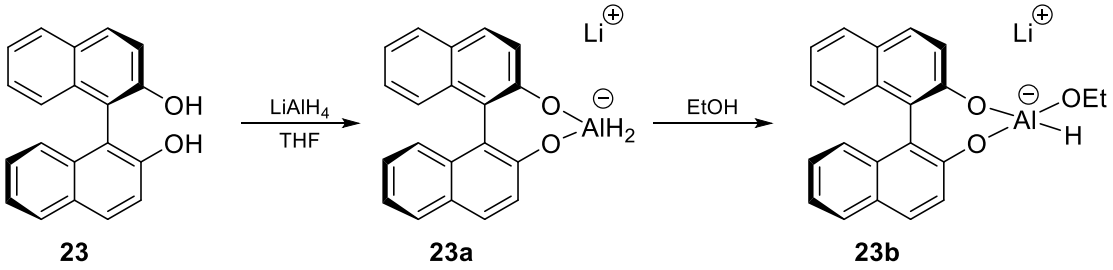
Na shemi 15 prikazan je primjer reakcije u kojoj dolazi do nastanka novog kiralnog centra. Keton **22** prokiralna je molekula čijom redukcijom nastaje kiralni alkohol **22a**. Korištenjem akiralnog reducensa kao što je $NaBH_4$ nastala bi oba enantiomera alkohola **22a** u omjeru 50:50. Akiralni reagens ne može razlikovati strane karbonilne skupine te su one za njega enantiotopne. Da bi jednog enantiomera nastalo više od drugog, potreban je reagens koji može razlikovati enantiotopne strane, a takav reagens mora sadržavati element kiralnosti. U nastavku poglavlja prikazat će se klasični primjeri reakcija redukcije i deprotonacije koje koriste kiralni reagens.[26]



Shema 15. Nastajanje novog kiralnog centra redukcijom ketona **22** u alkohol **22a**

3.1.1. Redukcija ketona pomoću BINAL-H

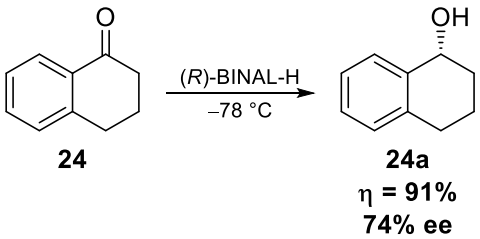
BINAL-H je primjer kiralnog reagensa koji je komercijalno dostupan u oba enantiomerna oblika, a na shemi 16 prikazana je sinteza (*R*)-BINAL-H (**23b**). Kao polazni spoj u njegovoj sintezi korišten je enantiomerno čist (*R*)-BINOL (**23**) koji s $LiAlH_4$ daje kompleks **23a**. Dodavanjem akiralnog alkohola kao što je etanol nastaje kiralni reducens **23b**.[27]



Shema 16. Reakcija dobivanja reducensa (*R*)-BINAL-H (**23b**) iz (*R*)-BINOL-a (**23**)

Na shemi 17 prikazan je primjer redukcije pomoću **23b**. Redukcija ketona **24** odvija se uz visoko iskorištenje od 91 %, a dobiveni produkt je smjesa enantiomera u omjeru *R*:*S* = 87:13, odnosno enantiomerni višak spoja **24a** iznosi 74 %.

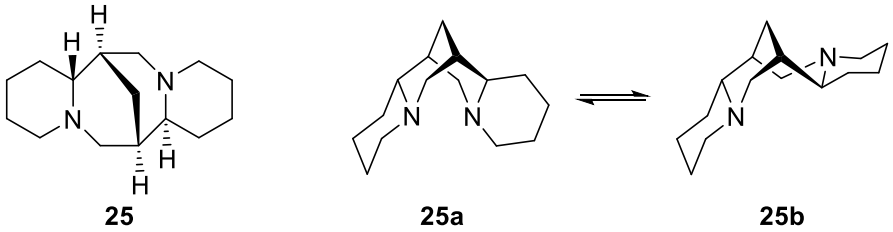
U mehanizmu važnu ulogu ima ion litija koji kompleksira atom kisika iz karbonilne skupine ketona **24** te atom kisika iz alkoholnog liganda reducensa **23b**. Na taj se način usmjeruje hidrid na karbonilni ugljik, a postoje dvije moguće prijelazne strukture od kojih jedna rezultira nastankom (*R*)-enantiomera, a druga daje (*S*)-enantiomer. U slučaju redukcije *α*-tetralona (**24**) pomoću (*R*)-BINAL-H (**23b**) reakcija je enantioselektivna prema nastanku (*R*)-enantiomera **24a**.[27]



Shema 17. Redukcija α-tetralona (**24**) u alkohol **24a** pomoću (*R*)-BINAL-H (**23b**)[28]

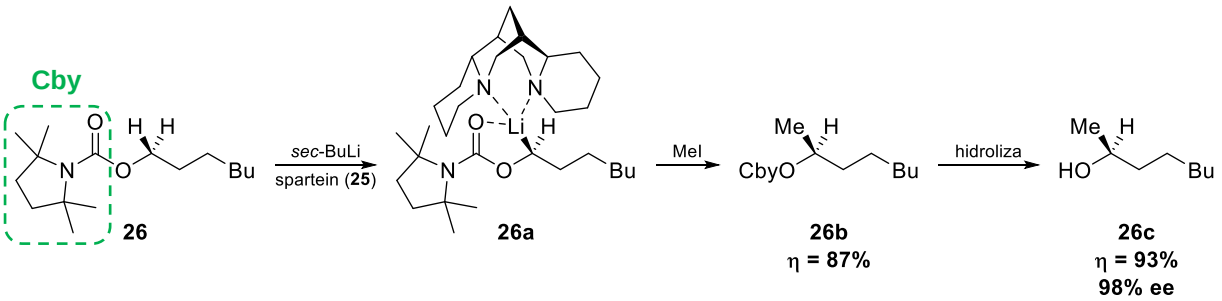
3.1.2. Deprotonacija uz spartein

Spartein (**25**) je kiralni biciklički alkaloid s dva atoma dušika koji omogućuju stvaranje kelatnog kompleksa s litijem ukoliko se spartein nalazi u prikladnoj konformaciji **25a**. Konformacija **25b** ne može stvarati kelatni kompleks jer atomi dušika nisu u neposrednoj blizini. Postoji mnogo drugih kiralnih baza s kojima se može provesti asimetrična deprotonacija, ali daleko je najpoznatija deprotonacija uz spartein kao ligand.[29]



Slika 19. Struktura sparteina (**25**) te njegova kelirajuća (**25a**) i nekelirajuća (**25b**) konformacija

Primjer asimetrične deprotonacije uz spartein prikazan je na shemi 18. Sekundarne alkohole moguće je prirediti alkilacijom karbamata sličnih spoju **26**. Karbamat **26** ima dva enantiotopna vodika podložna deprotonaciji te ih baza poput *sec*-BuLi nije sposobna razlikovati. Dodatkom sparteina (**25**) uz *sec*-BuLi, litij se koordinatno veže na spartein i karbonilni atom kisika te mogu nastati dva dijastereomerna kelatna kompleksa. Drugim riječima, kiralni spartein omogućava razlikovanje atoma vodika te njegovim dodatkom atomi vodika postaju dijastereotopni. Reakcija je izrazito dijastereoselektivna prema nastanku kelatnog kompleksa **26a**, koji je stabilniji iz steričkih razloga, stoga metilacijom nastaje produkt **26b** uz retenciju konfiguracije. Hidrolizom karbamata nastaje sekundarni alkohol, (*S*)-oktan-2-ol (**26c**), uz enantiomerni višak od 98 % te ukupno iskorištenje od 81 %.[29]



Shema 18. Sinteza (*S*)-oktan-2-ola (**26c**) iz karbamata **26** asimetričnom alkilacijom uz spartein

3.2. Asimetrična kataliza

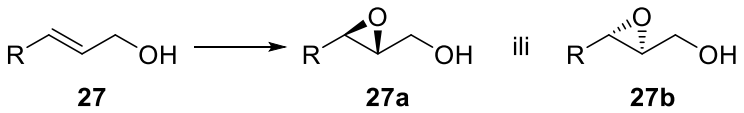
U prethodnom poglavlju opisana je strategija asimetrične indukcije temeljena na reagensu koji reagira sa supstratom u stehiometrijskom omjeru, odnosno za reagens se može reći da se troši u reakciji. U ovom poglavlju bit će opisana strategija u kojoj se kiralni reagens regenerira tijekom reakcije te je potrebna njegova katalitička količina, a ne stehiometrijska. Drugim riječima, kiralni reagens postaje katalizator te se takva vrsta asimetrične indukcije naziva asimetrična kataliza.[30,31]

Asimetrična kataliza pokriva širok spektar reakcija u kojima dolazi do transformacije ugljikovog skeleta nastankom C–C i C–H veza ili uvođenjem funkcijskih skupina formiranjem C–O i C–N veza. Značajna istraživanja u ovom polju organske kemije proveo je prof. dr. sc. Karl Barry Sharpless sa svojim istraživačkim timom. Skupa su otkrili iznimno važne i korisne reakcije poput asimetrične epoksidacije, asimetrične dihidroksilacije te asimetrične aminohidroksilacije koje zbog toga nose njegovo ime. U nastavku poglavlja bit će opisane Sharplessova epoksidacija i Sharplessova dihidroksilacija za koje je prof. Barry Sharpless dobio Nobelovu nagradu.[30]

Najpoznatije asimetrične reakcije u kojima dolazi do nastanka C–C i C–H veza su hidrogenacija uz BINAP, asimetrična Diels-Alderova reakcija uz katalizator, aldolna kondenzacija katalizirana prolinom, ciklopropanacija te mnoge druge. Opisivanje svih navedenih reakcija prelazi okvire ovog rada. Međutim, jedna reakcija iz ove skupine već je prikazana u poglavlju 1.1.3. (shema 5), a u nastavku će biti više riječi o asimetričnoj hidrogenaciji i kiralnom katalizatoru BINAP.

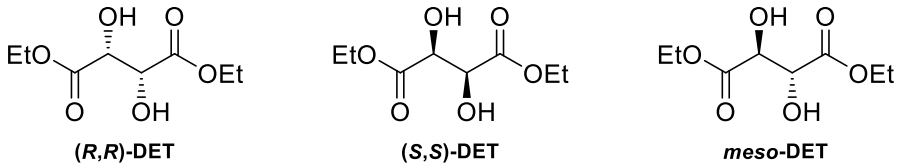
3.2.1. Sharplessova epoksidacija

Sharplessova epoksidacija najčešće je korištena od mnogo vrsta asimetričnih epoksidacija. Reakcijom se prokiralni alilni alkohol **27** pretvara u kiralni epoksialkohol **27a** ili **27b** uz vrlo visok enantiomerni višak (shema 19). Supstrat može varirati s obzirom na supstituente, a dvostruka veza može biti *E*- i *Z*-konfiguracije. Jedini nužan uvjet je da je supstrat alilni alkohol budući da –OH skupina ima ključnu ulogu u mehanizmu reakcije. Najčešći oksidans korišten u reakciji je *tert*-butilhidroperoksid, *t*-BuOOH.[31,32]



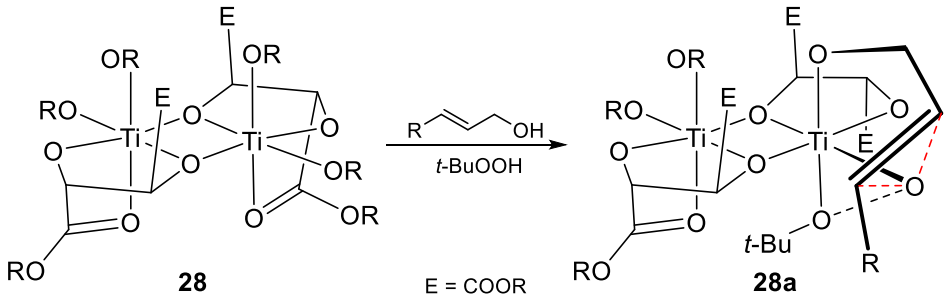
Shema 19. Epoksidacija alilnog alkohola **27** u epoksialkohole **27a** i **27b**

Ligandi koji se koriste u katalizatoru za Sharplessovu epoksidaciju su dialkil-tartarati, tj. esteri vinske kiseline. Najčešće se koriste dietil-tartarat (DET) i diizopropil-tartarat (DIPT), a ponekad i dimetil-tartarat (DMT). Svaki od njih ima tri moguća stereoizomera, a strukture stereoizomera dietil-tartarata prikazane su na slici 20. Odabir liganda ima ključnu ulogu u određivanju apsolutne konfiguracije produkta. Nacrta li se supstrat u jednakoj orijentaciji kao alilni alkohol **27** sa sheme 19, ligand (*S*,*S*)-DET usmjerio bi epoksidaciju s *gornje* strane uz nastanak produkta **27a**, dok bi ligand (*R*,*R*)-DET usmjerio epoksidaciju s *donje* strane uz nastanak produkta **27b**.[32]



Slika 20. Strukture triju mogućih stereoizomera dietil-tartarata (DET)

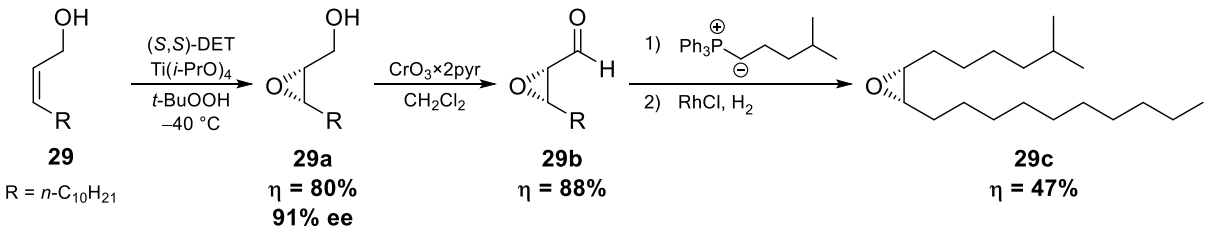
Katalizator **28** u svojem središtu sadrži titanij, a njegova pretpostavljena struktura prikazana je na shemi 20. Difrakcijom rendgenskog zračenja ustanovljeno je da katalizator sadrži dva atoma titanija, dva tartarata kao liganda te četiri alkoksidna liganda. Alilni alkohol se preko jednog atoma kisika veže na titanij, dok se *t*-BuOOH veže preko oba atoma kisika. Tartarati usmjeruju alilni ligand te aktivirani peroksidni atomi kisika mogu s dvostrukom vezom stupiti u reakciju samo s jedne strane čineći reakciju izrazito enantioselektivnom.[32]



Shema 20. Reakcija vezanja supstrata Sharplessove epoksidacije **27** i oksidansa, *tert*-butilhidroperoksida, na katalizator **28**

Primjer sinteze u kojoj se koristi Sharplessova epoksidacija uz dodatne modifikacije jest sinteza feromona *cis*-disparlura, prikazana na shemi 21. Reakcija započinje Sharplessovom epoksidacijom *cis*-alilnog alkohola **29**. Ligand (*S*,*S*)-DET usmjeruje epoksidaciju *cis*-alilnog alkohola **29** s iste strane kao kod *trans*-alilnog alkohola **27** te nastaje epoksialkohol **29a** uz iskorištenje od 80 % i visoki enantiomerni višak od 91 %. Produkt **29a** se vrlo jednostavno

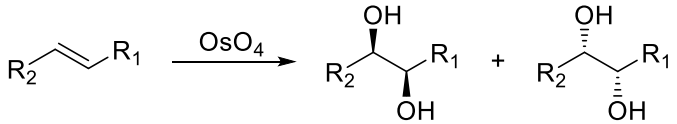
izolira kristalizacijom, stoga kromatografija nije potrebna. Idući je korak oksidacija epoksialkohola **29a** u epoksialdehid **29b** pomoću CrO_3. Konačno, Wittigovom reakcijom te hidrogeniranjem nastalog alkena nastaje željeni produkt, *cis*-disparlur (**29c**).[32]



Shema 21. Sinteza *cis*-disparlura (**29c**) iz *cis*-alilnog alkohola **29**

3.2.2. Sharplessova dihidroksilacija

Sharplessova dihidroksilacija jedna je od najvažnijih reakcija otkrivenih u organskoj kemiji. Poznata još kako asimetrična dihidroksilacija (AD), u stvari je enantioselektivna verzija poznate dihidroksilacije osmijevim tetroksidom (shema 22). Osmijev tetroksid reagira sa svim olefinima i to stereospecifično. Adicijom –OH skupina nastane uvijek *syn*-1,2-diol.[31,33]

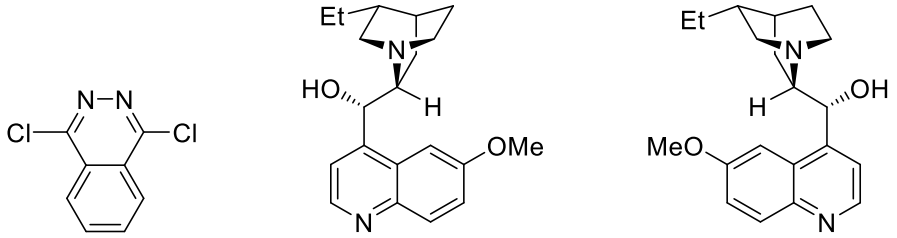


Shema 22. Dihidroksilacija alkena pomoću osmijevog tetroksida

Reakcija s OsO_4 postaje enantioselektivna ako se uvede prikladni kiralni ligand na atom osmija. Ono što Sharplessovu dihidroksilaciju čini izuzetno korisnom reakcijom jest širok spektar supstrata pogodnih za transformaciju. Usporedno sa Sharplessovom epoksidacijom, od pet struktura sa slike 21 samo jedna, alilni alkohol, može biti supstrat za asimetričnu epoksidaciju dok se sve ostale mogu podvrgnuti dihidroksilaciji.[33]

Slika 21. Strukture supstrata pogodnih za Sharplessovu dihidroksilaciju

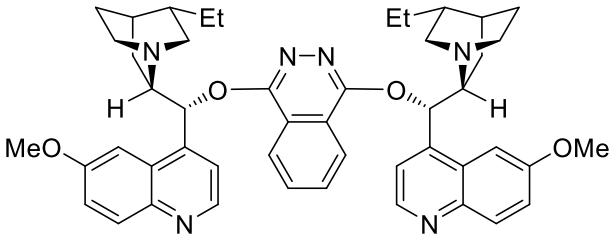
Postoji nekoliko liganada koji se koriste u Sharplessovoj dihidroksilaciji i svi su vrlo složenih struktura. Najčešće se koriste ftalazinski ligandi (PHAL) koji na sebi nose kiralne jedinice poput dihidrokinidina (**30a**) ili dihidrokinina (**30b**) (slika 22). Dihidrokinidin se označava s DHQD, a oznaka za dihidrokinin je DHQ.[31,33] Reakcijom DHQD s 1,4-diklorftalazinom (**30**) dobije se ligand $(DHQD)_2PHAL$, prikazan na slici 23. Analogno nastaje ligand $(DHQD)_2PHAL$.[34]



30 **30a** **30b**

Slika 22. Strukture 1,4-diklorftalazina (**30**), dihidrokinidina, DHQD, (**30a**) te dihidrokinina, DHQ, (**30b**)

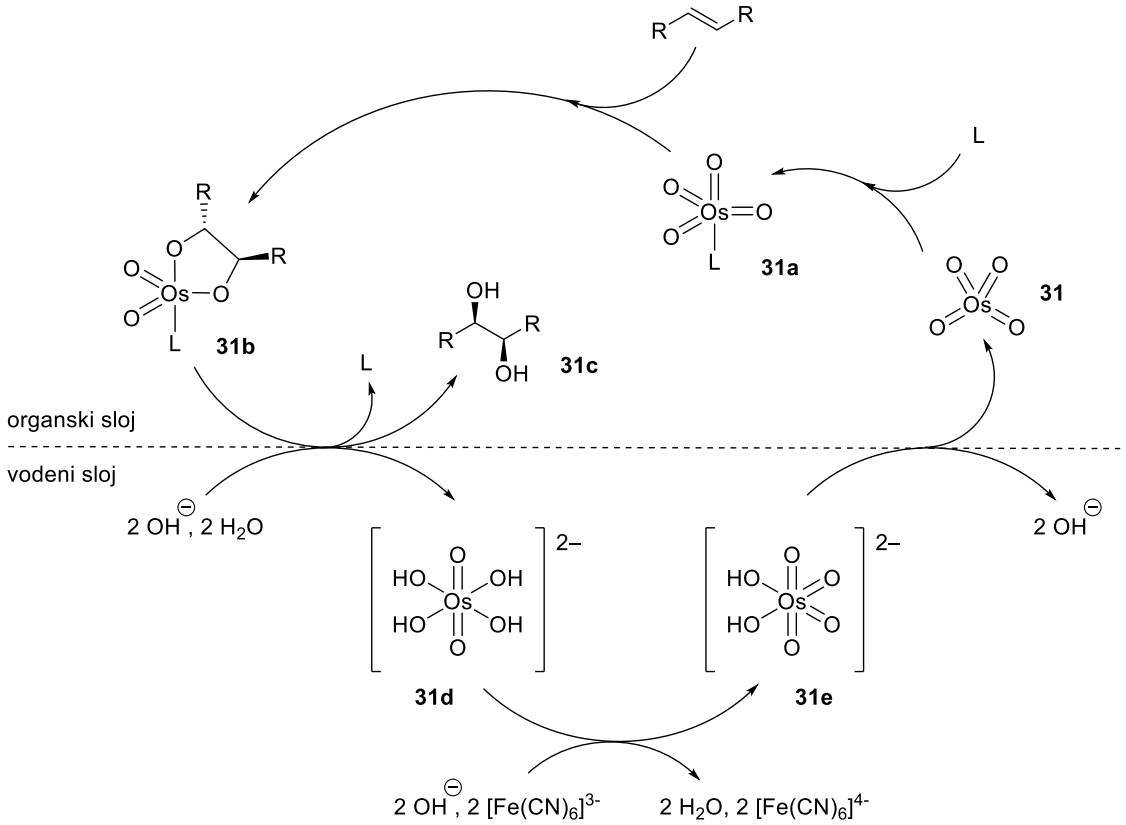
Ftalazinski ligandi $(DHQD)_2PHAL$ i $(DHQ)_2PHAL$ komercijalno su dostupni kao dvije smjese, AD-mix-α te AD-mix-β. Ligandi imaju ključnu ulogu u određivanju apsolutne konfiguracije produkta na način da $(DHQD)_2PHAL$ i $(DHQ)_2PHAL$ usmjeruju vezanje osmija na suprotne strane olefina. Dakle, korištenje smjese AD-mix-α rezultirat će nastankom jednog enantiomera, a korištenje smjese AD-mix-β drugog.[33]



Slika 23. Struktura liganda hidrokinidin-1,4-ftalazindiil dietera, $(DHQD)_2PHAL$, poznatog kao AD-mix-α

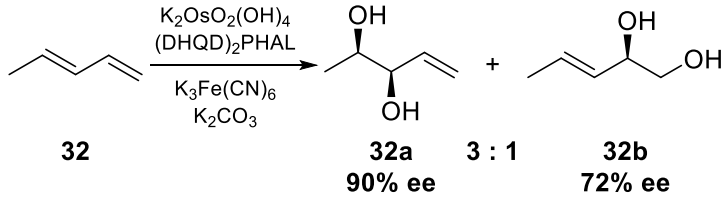
Na shemi 23 prikazan je mehanizam Sharplessove dihidroksilacije. Sustav otapala koji se koristi u reakciji ima značajnu ulogu, a najčešće korištena je dvofazna smjesa vodene otopine K_2CO_3 i *t*-BuOH. Dodatak kalijevog karbonata pospješuje razdvajanje organskog i vodenog sloja. Mehanizam započinje u organskom sloju vezanjem kiralnog liganda L na osmijev tetroksid (**31**) uz nastanak kompleksa **31a**. Međuprodukt **31a** zatim veže na sebe olefin uz nastanak osmatnog(VI) estera **31b**. Adicijom liganda i olefina, osmij se reducira te mu se oksidacijski broj smanji s +VIII na +VI. Osmatni ester ostaje zarobljen u organskom sloju te ne može doći do njegove oksidacije. Na granici faza dolazi do hidrolize osmatnog estera **31b** uz otpuštanje diola **31c** i liganda L te nastanak osmata(VI) **31d**. Spoj **31d** može preći u vodeni sloj, stoga dolazi do njegove oksidacije.

Oksidans koji se koristi u reakciji, heksacijanoferat(III), nalazi se u vodenom sloju te oksidira osmat(VI) **31d** u osmat(VIII) **31e** dajući heksacijanoferat(II). Oksidacijom u vodenom sloju regenerira se oksidacijski broj osmija natrag u +VIII te osmat(VIII) **31e** prelazi u organski sloj u obliku osmijevog tetroksida (**31**) čime se završava jedan ciklus i dihidroksilacija nove molekule može početi. Postojanje dvije faze ključno je u mehanizmu jer bi u protivnom dolazilo do višestrukog vezanja olefina na osmijev tetroksid te reakcija ne bi bila tako izrazito enantioselektivna.[33]



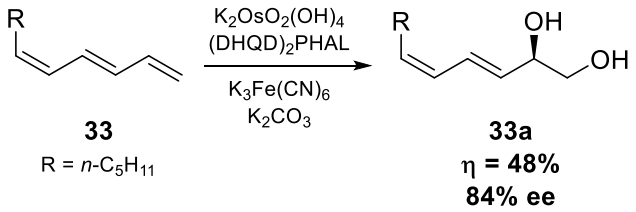
Shema 23. Mehanizam Sharplessove dihidroksilacije[33]

U asimetričnoj dihidroksilaciji višesupstituirane *trans*-dvostruke veze reagiraju brže od monosupstituiranih (terminalnih) ili *cis*-dvostrukih veza. Konjugirani dien **32** reagira regioselektivno na svojoj *trans*-dvostrukoj vezi dajući **32a** i **32b** u omjeru 3:1 (shema 24).[33]



Shema 24. Sharplessova dihidroksilacija konjugiranog olefina **32**

Primjer Sharplessove dihidroksilacije malo složenijeg olefina **33** prikazan je na shemi 25. Trien **33** ima tri vrste dvostrukih veza, a to su *cis*, *trans* i terminalna dvostruka veza. Vodeći se prethodnim pravilnom za očekivati je da će se dihidroksilirati središnja (*trans*) veza, no eksperimentalno je dokazano da olefin **33** regioselektivno reagira na terminalnoj dvostrukoj vezi dajući diol **33a** uz iskorištenje od 48 % i enantiomerni višak od 84 %. Razlog tome je da očuvanje konjugacije ima prednost nad dihidroksilacijom višesuptituiranih *trans*-veza.[33]

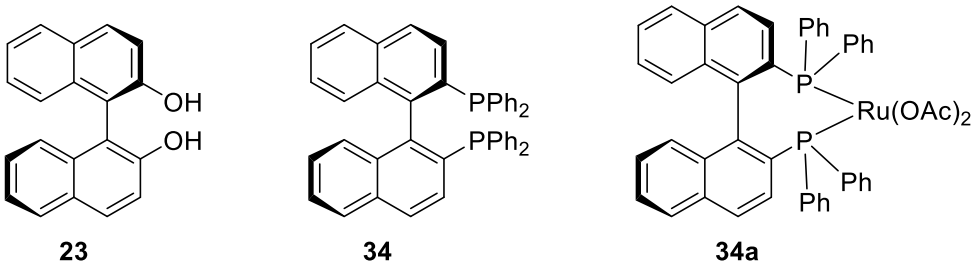


Shema 25. Sharplessova dihidroksilacija konjugiranog olefina **33** s *cis*- i *trans*-dvostrukim vezama

3.2.3. Asimetrična hidrogenacija alkena

Otkriveno je mnogo različitih katalizatora asimetrične hidrogenacije, ali danas se u tu svrhu najviše koriste rodijevi i rutenijevi kompleksi s BINAP-om. BINAP je spoj koji potječe iz već spomenutog BINOL-a te posjeduje aksijalnu kiralnost jer naftalenski prstenovi onemogućuju potpunu rotaciju oko premošćujuće C–C veze. Dakle, BINOL i BINAP postoje u dva komercijalno dostupna stereoizomera, a (*R*)-izomer prikazan je na slici 24.[35]

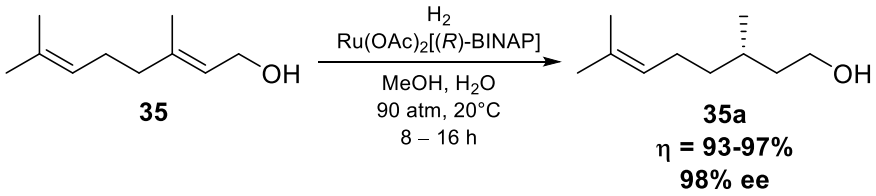
BINAP može hidrogenirati i C=C i C=O veze, a najznačajnija istraživanja u polju asimetrične hidrogenacije proveo je prof. dr. sc. Ryōji Noyori za što je dobio Nobelovu nagradu.[35]



Slika 24. Strukture spojeva (*R*)-BINOL (**23**), (*R*)-BINAP (**34**) te katalizatora $Ru(OAc)_2$[(*R*)-BINAP] (**34a**)

Na shemi 26 prikazana je hidrogenacija terpena **35** uz katalizator **34a** koja pokazuje izrazitu kemoselektivnost budući da se reducira samo alilni alkohol, dok C6 dvostruka veza ostaje netaknuta. U mehanizmu dolazi do vezanja vodika na rutenijev kompleks koji može

razlikovati enantiotopne strane geraniola (**35**). Hidrogenira se samo C2 dvostruka veza te (*R*)-BINAP usmjeruje adiciju vodika samo s jedne enantiotopne strane dajući (*S*)-citronelol (**35a**) uz visoko iskorištenje i enantiomerni višak od 98 %.[35]



Shema 26. Asimetrična hidrogenacija geraniola (**35**) u (*S*)-citronelol (**35a**)

3.2.4. Enzimi kao katalizatori

Enzimi su proteini koji kataliziraju reakcije u biološkim sustavima. Postoji mnogo tipova enzima s raznim primjenama, a najčešće su evolucijski nastali na način da kataliziraju specifične reakcije s definiranom stereokemijom te su uz to vrlo enantioselektivni. Djeluju u vodenim otopinama pri temperaturi od 37 °C. Mehanizam kojim se kataliziraju reakcije često je sam po sebi neučinkovit, ali ključ uspjeha enzima jest način vezanja supstrata na enzim i njegova orijentacija u odnosu na katalitičke skupine. Postignuta orijentacija je točno takva da energetska barijera transformacije supstrata bude što manja.

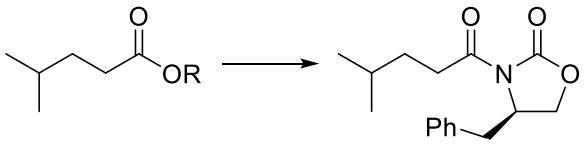
Ipak, većinu kemijskih reakcija kataliziraju kemijski reagensi. Visoka specifičnost u katalizi nije uvijek vrlina. Na primjer, kemičari često trebaju katalizatore koji mogu enantioselektivno reducirati bilo koji keton, a ne samo jedan. Vrijeme reakcije također može biti predugo ako se koriste enzimi budući da su u industriji često potrebni kilogrami ili tone produkta, što nije slučaj u biološkim sustavima. Tako NaOH pri 100 °C hidrolizira estere specifičnom baznom katalizom brže nego i najučinkovitiji enzim. Osim navedenih problema, velika molekulska masa enzima također predstavlja manu. S kemijskim katalizatorima nije zahtjevno rukovati u reakcijama jer obično čine manje od 1 % mase supstrata dok čak i minimalne količine enzima imaju veću ukupnu masu od supstrata.

S druge strane, postoji puno razloga zbog kojih kemičari koriste enzime u organskoj sintezi. Mnogi enzimi nisu specifični za supstrat i mogu enantioselektivno reducirati širok spektar ketona. Uz to, enzimi mogu katalizirati reakcije koje ne može niti jedan drugi kemijski reagens. Enzimi su se pokazali kao rješenje za kataliziranje raznih kemijskih reakcija i njihova primjena u modernoj organskoj kemiji postaje sve raširenija.[36]

3.3. Strategija temeljena na supstratu

U prethodna dva poglavlja opisane su strategije asimetrične indukcije u kojima je supstrat prokiralna molekula s dvije enantiotopne strane, a reagens ili katalizator je nositelj kiralnosti. U strategiji temeljenoj na supstratu, supstrat se modificira kako ne bi više imao dvije enantiotopne strane već dijastereotopne. Primjer takve modifikacije prikazan je na shemi 27.

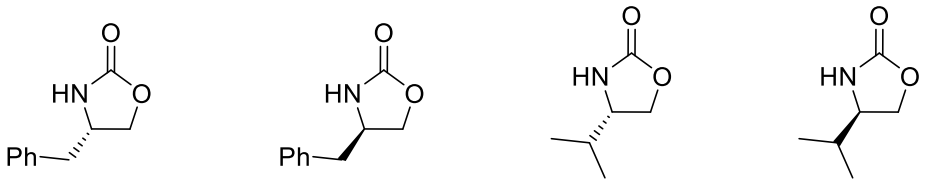
Za modifikaciju supstrata koriste se kiralna pomoćna sredstva koja se na supstrat vežu kovalentnom vezom. Ester **36** ima dvije enantiotopne strane, a nakon uvođenja kiralnog pomoćnog sredstva u molekulu dobiven je produkt **36a** koji posjeduje dvije dijastereotopne strane te ih reagens može razlikovati. Strategija temeljena na supstratu uvjetuje dva dodatna koraka u sintezi – uvođenje kiralnog pomoćnog sredstva te njegovo uklanjanje.[37]



36 **36a**

Shema 27. Vezanje kiralnog pomoćnog sredstva **37b** na ester **36** uz nastanak produkta **36a**

Vrlo često korištena kiralna pomoćna sredstva su takozvani Evansovi oksazolidinoni. Dobili su ime prema prof. dr. sc. Davidu A. Evansu koji ih je koristio u svojim istraživanjima asimetrične sinteze. Najčešće korišteni Evansovi oksazolidinoni prikazani su na slici 25, a jedan od njih, oksazolidinon **15b**, spomenut je ranije u poglavlju 2.2.1. te je njegova sinteza prikazana na shemi 10. Oksazolidinoni **15b** i **37a** dobivaju se iz fenilalanina dok se oksazolidinoni **37b** i **37c** dobivaju iz valina istim načinom kao što je prikazano na shemi 10.[38]



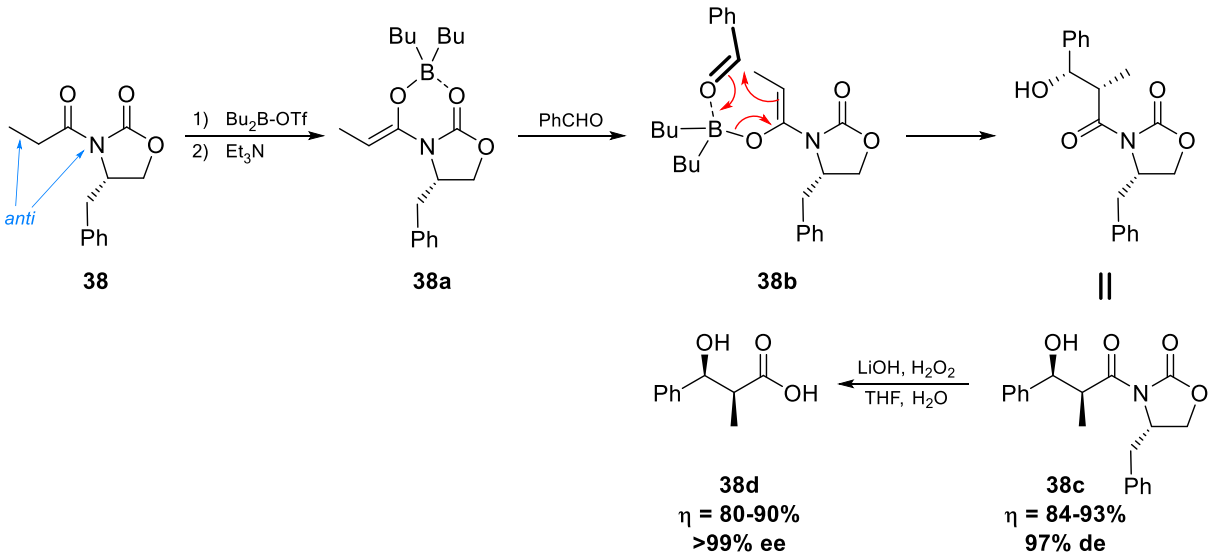
15b **37a** **37b** **37c**

Slika 25. Strukture Evansovih oksazolidinona; (*S*)-4-benziloksazolidin-2-on (**15b**), (*R*)-4-benziloksazolidin-2-on (**37a**), (*S*)-4-izopropiloksazolidin-2-on (**37b**) i (*R*)-4-izopropiloksazolidin-2-on (**37c**)

3.3.1. Evansova aldolna kondenzacija

Prva reakcija na kojoj će biti opisana strategija temeljena na supstratu je asimetrična aldolna kondenzacija. U reakciji se kao kiralna pomoćna sredstva koriste Evansovi oksazolidinoni, stoga se još naziva Evansova aldolna kondenzacija. Razvijene su metode za sintezu *syn*-aldola (shema 28) te *anti*-aldola (shema 29) s obzirom na hidroksi i alkilnu skupinu.[39]

Polazni spoj **38** na sebe ima vezano kiralno pomoćno sredstvo **15b**. Dodatkom Bu_2B–OTf nastaje borov enolat **38a**. Triflat je dobra izlazna skupina te atom bora ima dva mjesta na koja može koordinirati druge atome. Vezanjem za karbonilni kisik spoja **38** potiče nastanak enolata.[39]

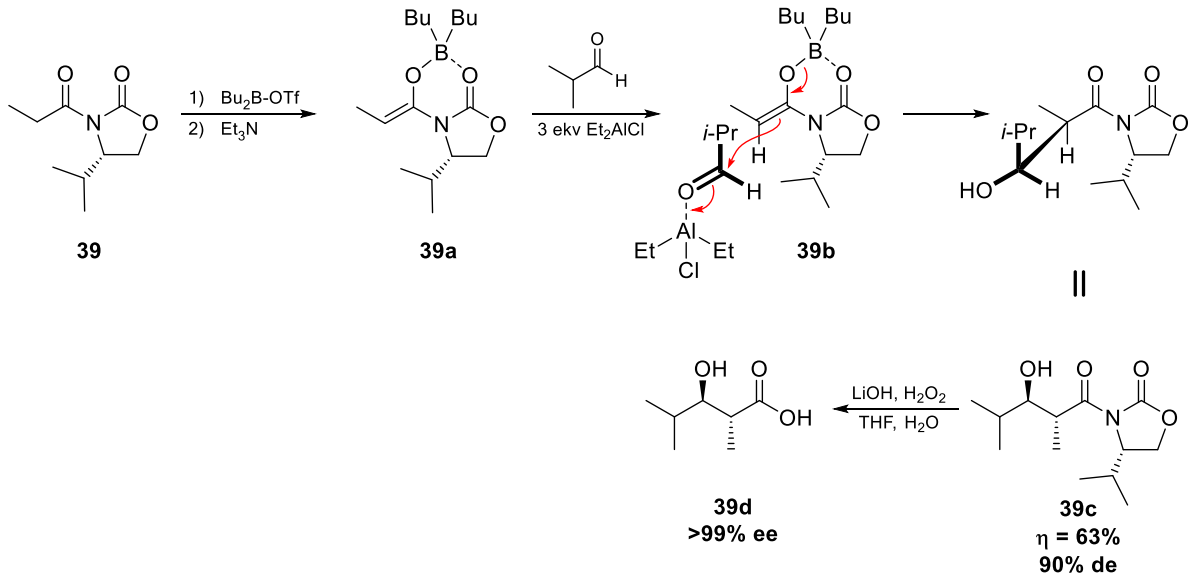


Shema 28. Sinteza *syn*-aldola **38d** pomoću borovog enolata

Benzilna skupina kiralnog pomoćnog sredstva ima tri uloge. Prvo, osigurava *anti*-položaj atoma dušika i alkilne skupine spoja **38**. Zatim, prva uloga direktno utječe na stvaranje *Z*-enolata **38a** i treće, usmjeruje aldehid s gornje strane enolata.[38]

Dodatkom aldehida u smjesu, atom bora koordinira aldehidni kisik sa suprotne strane od benzilne skupine. Kondenzacija aldehida i enolata događa se preko prijelazne strukture sa šesteročlanim prstenom **38b** uz odbacivanje bora i nastanak *syn*-aldola **38c**. Konačno, hidrolizom aldola **38c** uklanja se kiralno pomoćno sredstvo **15b** i nastaje željeni produkt, *syn*-aldol **38d**, uz visoko iskorištenje, enantiomerni višak od skoro 100 % te regeneraciju kiralnog pomoćnog sredstva.[39]

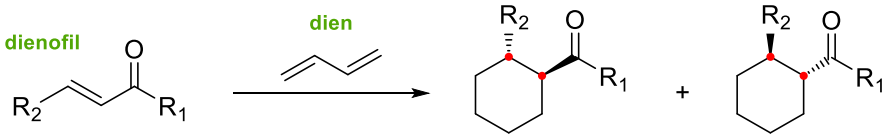
Sinteza *anti*-aldola vrlo je slična, a razlika je dodatak Lewisove kiseline poput Et_2AlCl u smjesu što rezultira drukčijim mehanizmom. Prvi korak reakcije prikazane na shemi 29 isti je kao prvi korak reakcije na shemi 28 uz nastanak borovog enolata **39a**, jedino što polazni spoj **39** na sebe ima vezano drugo kiralno pomoćno sredstvo, oksazolidinon **37b**. Dodatak Lewisove kiseline u drugom koraku mijenja mehanizam na način da se aldehid preferira vezati na Et_2AlCl umjesto na bor (struktura **39b**). Kiralno pomoćno sredstvo usmjeruje aldehid s prednje strane, ali zbog postojane koordinacije s atomom bora, supstrat je drukčije orijentiran nego što je prikazano na shemi 28 te u kondenzaciji s aldehidom nastaje *anti*-aldol **39c**. Hidrolizom aldola **39c** nastaje željeni produkt, *anti*-aldol **39d**, uz dobro iskorištenje i enantiomerni višak preko 99 %.[39,40]



Shema 29. Sinteza *anti*-aldola **39d** pomoću borovog enolata uz Lewisovu kiselinu

3.3.2. Asimetrična Diels-Alderova reakcija

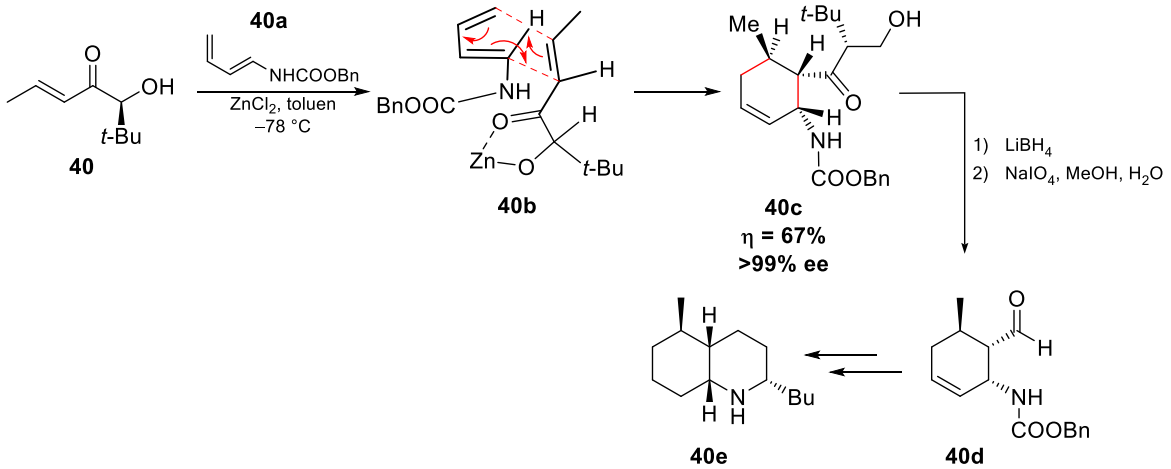
Diels-Alderova reakcija vrsta je pericikličkih reakcija koja se često koristi u sintezi šesteročlanih prstenova te nerijetko generira nastanak novih kiralnih C-atoma (shema 30).[41] Reakcija ima dva supstrata od kojih se jedan zove dien, a drugi dienofil. U kontekstu asimetrične indukcije i strategije temeljene na supstratu, jasno je da bilo koji supstrat može nositi kiralno pomoćno sredstvo. Ipak, češće je kiralno pomoćno sredstvo vezano za dienofil i jedan primjer takve reakcije prikazan je na shemi 31.[42]



Shema 30. Diels-Alderova reakcija uz nastanak dva nova kiralna centra označena crveno

Pumilitoksin C je otrov koji se može pronaći u koži nekih žaba. Dio njegove strukture je šesteročlani prsten, stoga se može prirediti u laboratoriju asimetričnom Diels-Alderovom reakcijom. Za početni spoj uzet je enon **40** na koji je vezano kiralno pomoćno sredstvo s –OH i *tert*-butilnom skupinom. Spoj **40** ima ulogu dienofila, a kao dien je korišten karbamat **40a**.

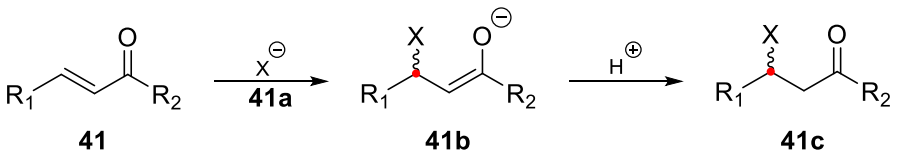
Reakcija se odvija uz dodatak $ZnCl_2$ kako bi cink koordinatno vezao karbonilnu i hidroksi skupinu spoja **40**. Na taj se način *tert*-butilna skupina orijentira s *donje* strane (struktura **40b**). Voluminozna *t*-Bu skupina usmjeruje dien sa suprotne (*gornje*) strane i nastaje prijelazna struktura **40b**. Cikličkim tokom elektrona formira se šesteročlani prsten uz nastanak spoja **40c**. Ciklizacija se događa uz jako visoku enantioselektivnost. U idućem se koraku reducira karbonilna skupina i pocijepa nastali diol uz nastanak spoja **40d**. Tim korakom se uništi kiralno pomoćno sredstvo i nije ga moguće regenerirati kao u slučaju Evansovih oksazolidinona. Međuprodukt **40d** podvrgne se Horner-Wadsworth-Emmonsovoj olefinaciji te hidrogenaciji uz nastanak konačnog produkta, pumilitoksina C (**40e**).



Shema 31. Sinteza pumilitoksina C (**40e**) asimetričnom Diels-Alderovom reakcijom

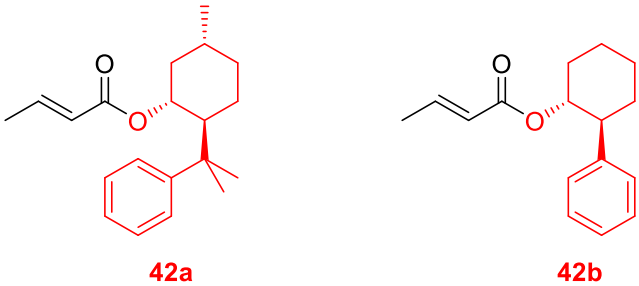
3.3.3. Asimetrična Michaelova adicija

Michaelova adicija vrsta je konjugirane adicije u kojoj nukleofil **41a** napada *α*,*β*-nezasićeni karbonil **41** (shema 32). Vrsta **41a** naziva se Michaelov donor i uglavnom sadrži elektron-odvlačeće skupine, a vrsta **41** naziva se Michaelov akceptor. Reakcija je vrlo korisna za formiranje novih C–C veza, za što se kao nukleofili koriste enolati ili organometalni spojevi.[43]



Shema 32. Michaelova adicija uz nastanak novog kiralnog centra označenog crvenom bojom

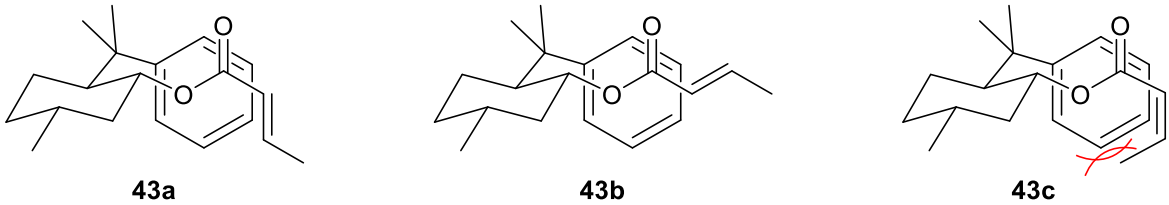
Tijekom formiranja novih C–C veza može doći do nastanka novog kiralnog centra, stoga je reakcija vrlo zanimljiva u kontekstu asimetrične sinteze. Kao i u Diels-Alderovoj reakciji, kiralno pomoćno sredstvo može biti vezano za različita mjesta u molekuli, ali najčešće je vezano za karbonilni ugljik Michaelovog akceptora.[44]



Slika 26. Kiralna pomoćna sredstva često korišena u Michaelovoj adiciji; 8-fenilmentol **42a** te 2-fenilcikloheksanol **42b**

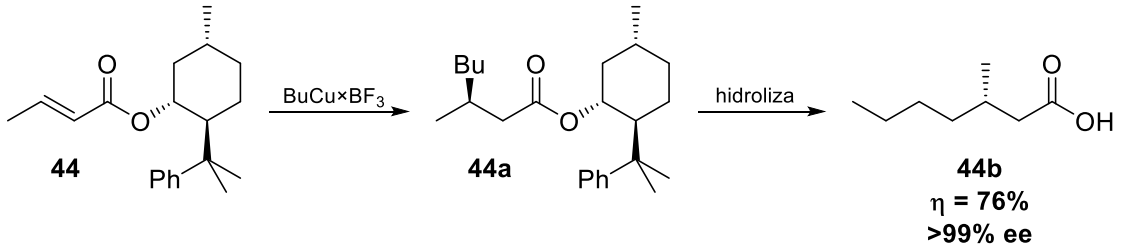
Evansova kiralna pomoćna sredstva (slika 25) mogu se koristiti u Michaelovoj adiciji, ali puno bolje rezultate daju kiralna pomoćna sredstva koja sadrže fenilnu skupinu (slika 26). Moguće objašnjenje stoji iza konformacije koju potiče fenilna skupina. Između benzenskog prstena i *α*,*β*-nezasićenog karbonila postoje π-π interakcije te benzenski prsten sterički ometa jednu stranu dvostruke veze dok je druga strana otvorena za nukleofilni napad.[44]

Na slici 27 prikazane su moguće konformacije Michaelovih akceptora. Struktura **43a** prikazuje konformaciju *trans*-Michaelovog akceptora u kojem su ostvarene π-π interakcije, dok u strukturi **43b** nisu. Zanimljivo je da *cis*-Michaelovi akceptori pokazuju manju dijastereoselektivnost, a razlog tome je nestabilnost konformacije **43c**. U strukturi **43c** vidljivo je da u slučaju ostvarivanja π-π interakcija između benzena i konjugiranog karbonila dolazi istodobno do steričke napetosti između alkilnog lanca i benzenske jezgre, stoga se *cis*-Michaelovi akceptori nalaze u konformaciji u kojoj fenilna skupina slabije prekriva jednu stranu dvostruke veze.[44]



Slika 27. Potencijalne konformacije *trans*-konjugiranog karbonila **43a** i **43b** te *cis*-konjugiranog karbonila **43c** za koje je vezano kiralno pomoćno sredstvo **42a**

Na shemi 33 prikazana je sinteza (*S*)-3-metilheptanske kiseline (**44b**) kao primjer korištenja Michaelove adicije u asimetričnoj sintezi. Reakcija započinje iz Michaelovog donora **44** koji na sebe ima vezano kiralno pomoćno sredstvo **42a**. Kao nukleofil je korišten organobakrov spoj, BuCu×BF_3, koji dijastereoselektivno napada **44** budući da se nalazi u konformaciji **43a**. Nakon protoniranja nastaje ester **44a** koji hidrolizom daje željeni produkt **44b**. Ukupna reakcija ide uz visoko iskorištenje i izrazito visoku enantioselektivnost.[44]



Shema 33. Sinteza (*S*)-3-metilheptanske kiseline (**44b**)

§ 4. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Ac	acetilna skupina; etanoilna skupina
AD	asimetrična dihidroksilacija
Ar	arilna skupina
BINAL-H	litijev 2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftiletoksialuminijev hidrid
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINOL	1,1′-bi-2-naftol
Bn	benzilna skupina
Bu	butilna skupina
Cby	2,2,5,5-tetrapirolidin-1-karbonilna skupina
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
de	dijastereomerni višak (engl. *diastereomeric excess*)
DET	dietil-tartarat
DHQ	dihidrokinin
DHQD	dihidrokinidin
DIPT	diizopropil-tartarat
DMT	dimetil-tartarat
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)
DOPA	3,4-dihidroksifenilalanin
ee	enantiomerni višak (engl. *enantiomeric excess*)
Et	etilna skupina
Glu	glutaminska kiselina
HPLC	tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (engl. *high performance liquid chromatography*)
i-Pr	izopropilna skupina
IUPAC	Međunarodna unija za čistu i primijenjenu kemiju (engl. *International Union for Pure and Applied Chemistry*)
LDA	litijev diizopropilamid
Me	metilna skupina

Ms	metansulfonilna skupina
Ph	fenilna skupina
PHAL	ftalazinska skupina
Phe	fenilalanin
Pro	prolin
pyr	piridin
S_N1	nukleofilna supstitucija prvog reda
S_N2	nukleofilna supstitucija drugog reda
t-Bu	*tert*-butilna skupina
Tf	triflilna skupina
THF	tetrahidrofuran
Val	valin

§ 5. LITERATURNI IZVORI

1. D. E. Lewis, *Organic Chemistry – A Modern Perspective*, Times Mirror Higher Education Group, Inc., Dubuque, 1996, str. 183–188.
2. V. Šušnjić, K. Kovačević, *Organic Stereochemistry in Croatia and Prelog School*, Croatian Academy of Sciences and Arts, Zagreb, 2020, str. 18–22.
3. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 383–384.
4. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 436–437.
5. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 466.
6. G. P. Moss, *Basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996), Pure & Appl. Chem.* **68** (1996) 2200.
7. https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/ (datum pristupa 27. kolovoza 2021.)
8. Slike su preuzete s web adresa http://www.flowers.org.uk/flowers/flowers-names/q-t/rose/ (datum pristupa 5. srpnja 2021.) i https://animals.howstuffworks.com/marine-life/do-snails-get-shells.htm (datum pristupa 5. srpnja 2021.) te prilagođene.
9. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2012, str. 1102–1104.
10. Slika je preuzeta s web adrese https://newatlas.com/interstitium-new-organ-discovery/53981/ (datum pristupa 5. srpnja 2021.) te prilagođena.
11. D. E. Lewis, *Organic Chemistry – A Modern Perspective*, Times Mirror Higher Education Group, Inc., Dubuque, 1996, str. 161.
12. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2012, str. 302–327.
13. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 372–376.
14. R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5856–5858.
15. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2012, str. 1107–1113.

16. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 389–393.
17. G. P. Moss, *Basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996), Pure & Appl. Chem.* **68** (1996) 2219.
18. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 441.
19. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 446–448.
20. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2012, str. 1104–1106.
21. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 497–501.
22. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 466–469.
23. D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, Macmillan Higher Education, Basingstoke, 2017, str. 241–261.
24. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 473–475.
25. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 487–493.
26. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 505–507.
27. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 507–511.
28. J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **107** (2007) PR1–PR45.
29. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 521–523.
30. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 528.
31. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2012, str. 1114–1126.
32. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 528–533.

33. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 537–550.
34. K. Barry Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. Jeong, H. Kwong, K. Morikawa, Z. Wang, D. Xu, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 2768–2771.
35. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 570–573.
36. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 652.
37. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 600.
38. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 609–610.
39. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 611–612.
40. M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 5747–5750.
41. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2012, str. 877–886.
42. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 614–618.
43. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2012, str. 498–510.
44. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 619–620.