

# Sinteza kiralnih tercijarnih alkohola Grignardovom reakcijom

---

**Meštrović, Jerko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:947565>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Jerko Meštrović

# **Sinteza kiralnih tercijarnih alkohola Grignardovom reakcijom**

**Diplomski rad**

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

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka  
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom doc. dr. sc.  
Nikole Cindre i neposrednim voditeljstvom Gregora Talajića, mag. chem.

## Zahvale

*Veliko hvala mojem mentoru Nikoli Cindri što mi je omogućio da radim u njegovom labosu i što sam na taj način, uz njegovu podršku i pomoć, stekao eksperimentalno znanje, a isto tako i teorijsko znanje koje je prenio na mene. Hvala mu što je u meni postavio temelje organskog kemičara.*

*Hvala mom neposrednom voditelju i kolegi Gregoru Talajiću, na svom vremenu koje je zajedno sa mnom proveo u labosu, na zanimljivim raspravama te pomoći i podršci u izradi ovog rada.*

*Hvala kolegici Mariji C. na svim riječima podrške, na ugodnoj suradnji tokom studija i na svakom receptu koji je podijelila sa mnom. Oprosti što smo te nekada znali zasmetati u labosu.*

*Hvala svim djelatnicima Zavoda za fizikalnu kemiju na ugodnoj suradnji i toploj radnoj atmosferi, a ponajviše: Nikoli B., Katarini, Andrei, Marijani, Đurđici, Valentini i profesoru Tomišiću.*

*Također veliko hvala Ivici. Bila je to stvarno luda vožnja!*

*Hvala mojim prijateljima Mariji R., Katarini L, Mavri, Marinu, Vladi, Ivanu.*

*Hvala mom dragom Luji na svim zanimljivim raspravama i podršci. Neopisivo mi je drago što smo bili suputnici na ovom velikom i važnom putovanju.*

*Hvala mom bratu Matku i Sari te baki Mariji što su mi bili podrška.*

*Mojoj Tajani, koja je tu uvijek bila uz mene, hvala na neopisivoj podršci, na svom razumijevanju, čeličnim živicima i svim lijepim trenutcima. Volim te i hvala ti!*

*Na kraju najviše hvala mojem ocu Ernestu i mojoj majci Sanji što su vjerovali u mene, hvala im na svojoj pomoći i podršci.*

***We don't receive wisdom; we must discover it for ourselves after a journey that no one can take for us or spare us. – Marcel Proust***

# 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>
<b>2.1. Stereokemija i stereoselektivna sinteza .....</b>	<b>3</b>
2.1.1. <i>Kratki povijesni pregled .....</i>	3
2.1.2. <i>Izomeri i stereoizomerija .....</i>	5
2.1.3. <i>Stereokemijski ishodi .....</i>	6
2.1.4. <i>Određivanje strukture (apsolutna konfiguracija) .....</i>	8
2.1.5. <i>Stereoselektivnost .....</i>	9
2.1.6. <i>Stereoselektivne reakcije .....</i>	12
2.1.7. <i>Metode rezolucije .....</i>	14
<b>2.2. Sinteza kiralnih tercijarnih alkohola .....</b>	<b>16</b>
2.2.1. <i>Sinteza kiralnih tercijarnih alkohola .....</i>	16
2.2.2. <i>Povijesni pregled Grignardove reakcije .....</i>	18
2.2.3. <i>Reaktivnost Grignardovih reagensa .....</i>	19
2.2.4. <i>Kontrola dijastereoselektivnih reakcija .....</i>	21
<b>2.3. Kiralni tercijarni alkoholi u okviru totalne sinteze derivata peniciklona .....</b>	<b>24</b>
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>26</b>
<b>3.1. Materijali i metode .....</b>	<b>26</b>
<b>3.2. Sinteza spojeva .....</b>	<b>27</b>
3.2.1. <i>Sinteza D-ribolaktona (1) .....</i>	27
3.2.2. <i>Sinteza 2,3-isopropiliden(D-ribolaktona) (2) .....</i>	28
3.2.3. <i>Sinteza 5-kloro-5-deoksi-2,3-O-D-ribonske kiseline (3) .....</i>	29
3.2.4. <i>Sinteza 5-deoksi-2,3-O-D-ribonske kiseline (4) .....</i>	30
3.2.5. <i>Sinteza 4-brombutanola (5) .....</i>	30
3.2.6. <i>Sinteza (4-bromobutoksi)(tert-butil)dimetilsilana (6) .....</i>	31
3.2.7. <i>Sinteza ((4-bromobutoksi)metil)benzena (7) .....</i>	32
3.2.8. <i>Opći postupak priprave Grignardova reagensa .....</i>	32
3.2.9. <i>Opći postupak priprave tercijarnog alkohola .....</i>	32
3.2.9.1. <i>Sinteza (R)-3-((4R,5R)-5-((R)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)heks-5-en-3-ola (8) .....</i>	33

3.2.9.2. Sinteza (R)-1-((4R,5R)-5-((R)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)-1-fenilbut-2-en-1-ola (9).....	34
3.2.9.3. Sinteza (R)-8-((tert-butildimetilsilil)oksi)-4-((4R,5R)-5-((R)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)okt-1-en-4-ola (10).....	35
3.2.9.4. Sinteza (R)-8-(benziloksi)-4-((4R,5R)-5-((R)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)okt-1-en-4-ola (11).....	36
3.2.9.5. Sinteza 4-((4R,5R)-5-((R)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)hept-1,6-dien-4-ola (12).....	37
<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1. Sinteza polaznih intermedijera.....</b>	<b>38</b>
4.1.1. Sinteza intermedijera 4.....	38
4.1.2. Sinteza intermedijera 6 i 7.....	41
<b>4.2. Sinteza tercijarnih alkohola.....</b>	<b>43</b>
4.2.1. Ostale proučavane strategije u sintezi tercijarnih alkohola.....	47
<b>§ 5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>49</b>
<b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA (PREMA POTREBI).....</b>	<b>50</b>
<b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>52</b>
<b>§ 8. DODATAK.....</b>	<b>VIII</b>
<b>§ 9. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>XXII</b>



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

Diplomski rad

## SAŽETAK

### SINTEZA KIRALNIH TERCIJARNIH ALKOHOLA GRIGNARDOVOM REAKCIJOM

Jerko Meštrović

U okviru ovog rada istražena je adicija Grignardovih reagensa na lakton izveden iz D-riboze s ciljem dobivanja kiralnih tercijarnih alkohola. Iako je uvriježeno kako dva ekvivalenta Grignardova reagensa u reakciji s esterom daju tercijarni alkohol s dva ista supstituenta, u okviru ovog rada ispitana je mogućnost uzastopnog dodavanja dva različita Grignardova reagensa unutar iste reakcije. S tim ciljem provedena je sinteza 5-deoksi-2,3-izopropiliden-D-ribonolaktona kroz nekoliko koraka, te je navedeni spoj korišten kao supstrat za generiranje kiralnih tercijarnih alkohola. Također provedena je i sinteza dva funkcionalizirana alkil-bromida za pripremu Grignardovih reagensa, dok su drugi bili komercijalno dostupni. Dobiveni ribonolakton preveden je u različite kiralne alkohole. U prvom stupnju reakcije adiran je alilmagnezijev bromid, dok je u drugom stupnju dodan drugi Grignardov reagens. Na taj način generirana su 4 kiralna tercijarna alkohola. Produkti su izolirani i okarakterizirani spektroskopskim metodama.

Dobiveni rezultati poslužiti će za daljnji razvoj navedene metodologije uvođenja kiralnih tercijarnih alkohola u zahtjevnije molekule što će potencijalno omogućiti efikasniju i jednostavniju pripremu novih djelatnih tvari.

(83 stranica, 44 slika, 1 tablica, 61 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: alilmagnezijev bromid, Grignardova reakcija, Grignardov reagens, kiralan, lakton, stereoselektivna sinteza, tercijarni alkohol

Mentor: doc. dr. sc. Nikola Cindro  
Neposredni voditelj: Gregor Talajić, mag. chem.

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Nikola Cindro
  2. izv. prof. dr. sc. Ivica Đilović
  3. doc. dr. sc. Nikola Bregović
- Zamjena: izv. prof. dr. sc. Josip Požar

Datum diplomskog ispita: 18. ožujka 2022



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

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF CHIRAL TERTIARY ALCOHOLS USING GRIGNARD REACTION

Jerko Meštrović

In this thesis the addition of Grignard reagent on lactones derived from D-ribose was examined with the intention of generating new chiral tertiary alcohols. Although it is known that the addition of two equivalents of a Grignard reagent to an ester will form a tertiary alcohol with two identical substituents, in this thesis the possibility of a sequential addition of two different Grignard reagents in the same reaction was researched. To that end, 5-deoxy-2,3-isopropylidene-D-ribonolactone was synthesized in four steps and used as a substrate for generating chiral tertiary alcohols. Furthermore, synthesis of two functionalized alkyl-bromide derivatives was performed for the preparation of Grignard reagents with others being commercially available. The synthesized ribonolactone was converted into different chiral tertiary alcohols. In the first step of the reaction, allylmagnesium bromide was added and then in the second step the other Grignard reagent was added. With this approach, four chiral tertiary alcohols were generated. The products were isolated and characterized with spectroscopic methods.

The obtained results will be of great use in the further development of this methodology with the purpose of introduction of a new chiral tertiary alcohol group to complex molecules. With this in mind, it is a possibility that this method will provide a more efficient and simpler procedure in the synthesis of new active pharmaceutical ingredients.

(83 pages, 44 figures, 1 table, 61 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: allylmagnesium bromide, chiral, Grignard reaction, Grignard reagents, lactone, stereoselective synthesis, tertiary alcohol

Mentor: Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor  
Assistant mentor: Gregor Talajić, mag. chem.

Reviewers:

1. Dr. Sc. Nikola Cindro, Assistant Professor
  2. Dr. Sc. Ivica Đilović, Associate Professor
  3. Dr. Sc. Nikola Bregović, Assistant Professor
- Substitute: Dr. Sc. Josip Požar, Associate Professor

Date of exam: 18 March 2022

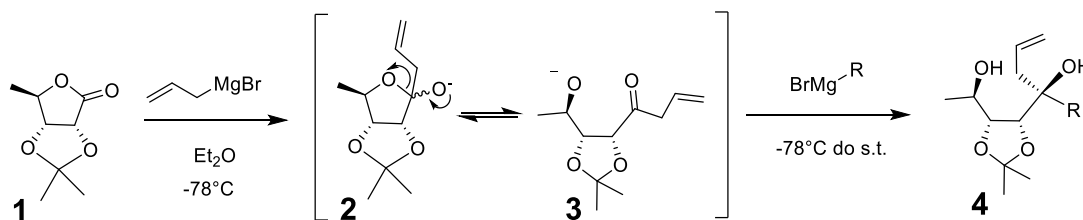


## § 1. UVOD

Totalna sinteza spojeva izoliranih iz prirode jedan je od najvećih i najsloženijih izazova u području organske kemije. U strategiji sinteze tako zahtjevnih molekula, osim izgradnje samog skeleta molekule treba voditi računa i o ispravnoj relativnoj te apsolutnoj konfiguraciji svih kiralnih stereogenih elemenata u molekuli. U sintezi spojeva koji posjeduju kiralni centar najčešće se koriste asimetrična kataliza, kiralno razdvajanje ili enantiomerno čisti polazni spojevi. Danas je dostupan veliki broj kiralnih katalizatora i reagensa, no ponekad njihova cijena, zahtjevnost sinteze, nemogućnost korištenja u određenim uvjetima ili nemogućnost recikliranja ograničavaju njihovu primjenu.<sup>1</sup>

U ovome radu biti će opisan pristup koji se koristi tijekom sinteze potencijalnog novog antibiotika. Peniciklon A najzastupljeniji je spoj iz skupine peniciklnona izoliranih iz gljivice *Penicillium* sp. F23-2.<sup>2</sup> Zbog izrazito niske minimalne inhibitorne koncentracije kod bakterija kao što je MRSA kao i detaljne strukturne karakterizacije opisane u radu izabran je kao ciljna molekula u totalnoj sintezi. Tijekom retrosintetskog razmatranja kao metoda dobivanja asimetričnog tercijarnog alkohola pokazala se i mogućnost adicije Grignardovih reagensa na laktone dobivene sintetskim modifikacijama D-riboze. Kiralne tercijarne alkohole najčešće se priređuje iz asimetrično supstituiranih ketona, no sinteza navedenog spoja zahtjevala je drugačiji pristup. Nadalje, predloženi pristup omogućuje korištenje široko dostupnog i jeftinog polaznog spoja, D-riboze. S druge strane, kako je literaturno poznato, adicijom jednog Grignardovog reagensa na estere nastaje tercijarni alkohol s dva ista adirana Grignardova reagensa, što također nije poželjno.<sup>3</sup>

Reakcija prikazana na slici 1., koja je temelj istraživanja opisanih u ovom radu, koristi dva različita Grignardova reagensa za sintezu tercijarnog alkohola. Opaženo je da pri vrlo niskim temperaturama ne dolazi do reakcije polaznog laktona **1** s dva ekvivalenta alilmagnezijevog bromida, već dolazi do otvaranja nastalog cikličkog poluacetalu **2** pri nešto višim temperaturama.<sup>4,5</sup> Otvorena keto-alkoksidna forma **3** može dalje reagirati s drugim Grignardovim reagensom pri čemu je nukleofilni napad usmjeren zbog prisutnosti koordinirajućeg atoma kisika u  $\alpha$ -položaju.



**Shema 1.** Shematski prikaz stereoselektivne sinteze tercijarnog alkohola iz laktone (s.t. je sobna temperatura).

Danas, kada su kriteriji za odobravanje finalnih formi djelatne tvari znatno stroži nego prije i teško je lansirati lijek u obliku racemične smjese vrlo je bitno što učinkovitije prirediti čiste izomere.<sup>6</sup> Mogućnost sukcesivnog dodavanja dva različita Grignardova reagensa u jednom sintetskom koraku i uvođenje kiralnog centra s preferiranom stereokemijom može imati veliku ulogu u razvoju novih lijekova, a i šire.

U okviru ovog rada sintetiziran je polazni spoj **1** kroz nekoliko sintetskih koraka, te dva funkcionalizirana alkil bromida korištena za pripremu Grignardovih reagensa. Primjenjivost ove nove sintetske metodologije ispitana je koristeći različite Grignardove reagense te je praćen utjecaj strukture Grignardovog reagensa na diastereoselektivnost reakcije. Također isprobana je i obrnuta adicija Grignardovih reagensa u svrhu generiranja produkta obrnute stereokemije. Uz to ispitan je utjecaj brzine dodavanja alilmagnezijevog bromida na ishod reakcije i robusnost same metode. Dobiveni produkti karakterizirani su spektroskopskim metodama.

## § 2. LITERATURNI PREGLED

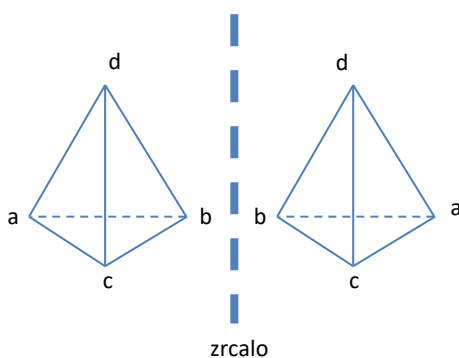
### 2.1. Stereokemija i stereoselektivna sinteza

#### 2.1.1. Kratki povijesni pregled

Otkriće linearno polariziranog svjetla bilo je uvod u stereokemiju. Nekoliko godina nakon začetka iste, točnije 1812. godine Biot otkriva da neki kristali kvarca rotiraju svjetlo u lijevom smjeru, dok neki rotiraju svjetlo u desnom smjeru. Pločice kvarca odrezane pod pravim kutom, ovisno o debljini pločice, zakreću ravnicu linearno polariziranog svjetla. Kasnije je dokazao da to svojstvo nemaju samo kristali, već i organske tvari, kao što su otopina saharoze i tartaratne (vinske) kiseline te tekućine. Bitno je pritom naglasiti da je Biot uvidio sljedeću razliku; svojstvo zakretanja svjetla na kristalima kvarca dolazi od samih kristala (njihove građe, ovisi o smjeru promatranja kristala), dok je kod ostalih spojeva koje je proučavao to svojstvo same molekule pa ga je tako moguće uvidjeti na krutinama, u otopini i tekućem stanju te u plinovitom stanju. Ovdje svakako još valja spomenuti i francuskog mineraloga Haiüya koji je uvidio da na kristalu kvarca postoje hemiedarske plohe. Takve plohe ne dopuštaju da se dva kristala međusobno preklape, no odnose se kao predmet i njegova zrcalna slika. Takva dva kristala nazivamo enantiomerima (od grčke riječi *enantios* = suprotan, *morphe* = oblik). (knjiga *ernest ludwig*)

Nakon Biotovih otkrića prošlo je nešto više od trideset godina prije nego što je Pasteur uspio pronaći poveznicu i pokazati da *dextro*-vinska kiselina zaokreće ravninu svjetlosti u otopini kao i u kristalu. Nakon toga Pasteur je odvojio različite kristale natrijeve amonijeve soli vinske kiseline iz racemične smjese (koja ne zakreće svjetlost) te ih otopio. Dobivene dvije otopine različito su zakretale ravninu svjetlosti. To je bio prvi put da je zabilježena (–)-vinska kiselina. Nakon toga 1860. dolazi do analogije između kristala i molekula. Zaključak je bio da su dvije vrste kristala vinske kiseline bile enantiomorfne, to jest, kristali su bili enantiomeri (grč. *meros* = dio). Molekulske strukture (+)-vinska kiselina i (–)-vinska kiselina moraju se ponašati kao predmet i zrcalna slika. Nažalost Pasteur je odustao od daljnjih istraživanja u kemiji i ostav svoj rad nedovršenim i tu prestaje dvojba da je on „začetnik stereokemije“ takve kakvu danas poznajemo.<sup>7,8</sup>

Usporedno s Pasteurom, Kekulé je razvijao teoriju o tome da ugljik stvara četiri veze i može se povezati s drugim ugljikovim atomima. Kako je sam van't Hoff rekao, nadovezavši se na Kekuléov rad on sam uspijeva 1874. (neovisno istu stvar zaključuje Le Bel) predložiti model razmještaja atoma oko središnjeg ugljikovog atoma tipa  $C_{abcd}$ . U tom modelu atom ugljika nalazi se u središtu tetraedra dok su četiri supstituenta razmješteni u vrhove tetraedra. Zbog takve strukture, moguće je izvesti dva različita razmještaja atoma koji se međusobno odnose kao predmet i zrcalna slika (dva enantiomera).<sup>7</sup>



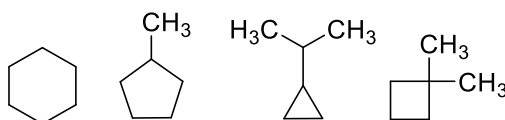
**Slika 1.** Tetraedarski razmještaj tipa  $C_{abcd}$ .

U slučaju kada postoji predmet ili molekula kao na slici 1., kaže se da je predmet kiralan (grč. *cheir* = ruke). Termin kiralan prvi puta je upotrijebio Thomson 1884., zatim Whyte 1957., a 1966. Chan, Ingold i Prelog definiraju da je molekula, to jest model kiralan ako ne posjeduje elemente simetrije.<sup>9</sup>

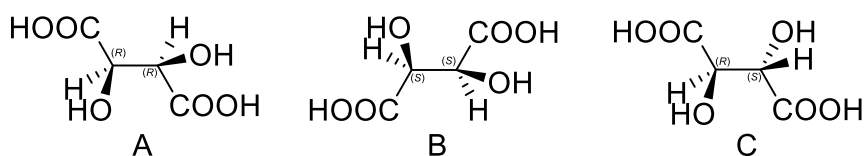
U skladu s ranije navedenim, stereokemija je dobar dio 19. stoljeća bila zapostavljena. Čak i nakon van't Hoffovog i Le Belovog otkrića ideja o stereokemiji nije bila općeprihvaćena, odnosno, zanemarivala se treća dimenzija, koja je vrlo važna. Danas je teško zamislivo ne uzimati u obzir istu.

## 2.1.2. Izomeri i stereoizomerija

Govoreći o stereokemiji teško je zaobići pojam izomer ( grč. *isos* = jednak i *méros* = dio). Izomeri su tvari koje imaju istu molekulsku masu (isti broj i vrsta atoma), a različite su u svojstvima. Ako se radi o razlikama u konstituciji, govorimo o konstitucijskim izomerima (konektivnost je različita), a ako se radi o drugačijem rasporedu atoma u prostoru (a konektivnost je ista) govorimo o stereoizomerima. Stereoizomere dalje možemo podijeliti na one koji se razlikuju u konfiguraciji i one koje se razlikuju u konformaciji. Postoji još jedna podjela, ovdje bitnija, a to je podjela stereoizomera na enantiomere i dijastereomere. Kao što je već ranije rečeno, dva enantiomera se ponašaju kao predmet i zrcalna slika. Zanimljivo je da se može nacrtati mnoštvo struktura gdje su molekule zrcalna slika jedna druge, no pri rotaciji oko neke od osi dolazi se do iste molekule. Kod enantiomera uporabom bilo kakvih rotacija dvije molekule se ne mogu preklopiti. To su dvije zasebne vrste. Dijastereomeri su također stereoizomeri, no kod njih ne postoji poveznica predmeta i zrcalne slike. Kod dijastereomera do konformacijskih ili konfiguracijskih razlika u molekuli može doći na nekoliko mjesta. Jednostavnije rečeno, dijastereomeri su stereoizomeri koji nisu enantiomeri. Također, kada govorimo o enantiomerima, govorimo o jednom paru ( predmet i njegova zrcalna slika), dok kod dijastereomera ne postoji par, nego ih može biti nekoliko.<sup>9</sup>



**Slika 2.** Nekoliko konstitucijskih izomera spoja molekulske formule  $C_6H_{12}$



**Slika 3.** Spoj A i B su enantiomeri. Spoj A i C te B i C su dijastereomeri.

Fischer je uspio dokazati ono što je van't Hoff pretpostavio. Ako postoji lanac od  $n$  kiralnih atoma ugljika oblika  $R-[CXY]_n-R'$ , gdje su R i R' grupe različite, postojat će  $2^n$  stereoizomera

koji su optički aktivni. Nadalje, postoje  $2^{n-1}$  jedinstvena dijastereomera, te svaki dijastereomer ima svoju zrcalnu sliku (postoji također  $2^{n-1}$  enantiomera).<sup>8</sup>

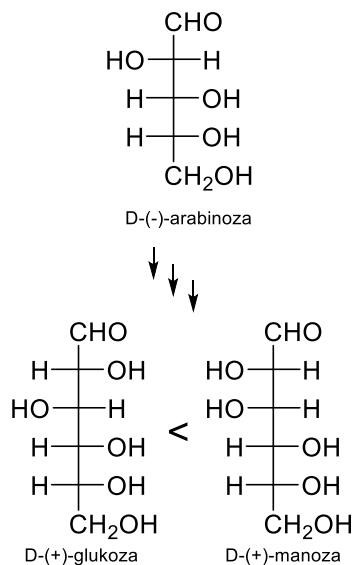
### 2.1.3. Stereokemijski ishodi

Stereokemiju možemo podijeliti na dvije grane, statičku stereokemiju, odnosno stereokemiju molekula i dinamičku stereokemiju. Statička stereokemija se bavi proučavanjem strukture, fizikalnih i spektroskopskih svojstava stereoizomera. Dinamička stereokemija se bavi proučavanjem stereokemijskih ishoda reakcija i usko je je povezana sa reakcijskim mehanizmom.<sup>9</sup>

Fischer je pred kraj 19 stoljeća, u okviru svog rada na šećerima došao do jako bitnog zaključka. Naime, uočio je da od 14 šećera (monosaharida) koje je proučavao, njih samo 4 moguće je fermentirati. D-glukoza, D-galaktoza, D-manoza i D-fruktoza su šećeri koji su bili podložni reakciji, dok D-taloza nije. Fischeru nije bilo jasno kako to da iako taloza u svojoj strukturi ima istu konfiguraciju na kiralnim atomima kao i jedan ili više šećera koji reagiraju, ne sudjeluje u reakciji. Objašnjenje je pronašao u činjenici da je za reakciju potrebna strukturna sličnost cijele molekule, a ne samo pojedinih dijelova, što je i dokazao u kasnijem radu s enzimima i postulirao svoj model „ključ i brava“.

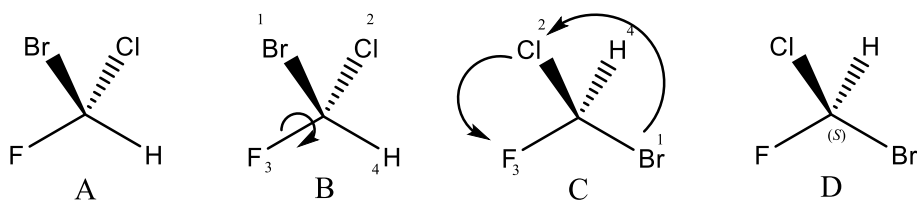
U svom radu Fischer je pokušao od pentoze (arabinoze) uz pomoć nekoliko kemijskih pretvorbi, koristeći akiralne reagense doći do heksoza, glukoze i manoze te je uvidio da je rezultat drugačiji od očekivanog. Manoja je bila produkt u suvišku. Radilo se o stereoselektivnoj reakciji.<sup>8</sup>

Fischer je kasnije odredio strukture svih šećera (monosaharida) poznatih u to vrijeme, a konfiguraciju kiralnih C atoma odredio je prema D-gliceraldehidu koji je usporedio s (prirodnom) desnorotirajućom (D-) vinskom kiselinom. Također, D-glukozu nazvao je + izomerom, a L-glukozu –izomerom. Postojalo je 50% šanse da je Fischerova pretpostavka točna, a potvrdio ju je kao točnu kasnije u svom radu Bijovet.<sup>10,11</sup> Konfiguracija koju je Fischer odredio bila je relativna konfiguracija, dok je Bijvoet odredio apsolutnu konfiguraciju. Razlika između te dvije konfiguracije je u tome što relativna konfiguracija daje uvid u to u kakvom je odnosu stereogeni centar u kiralnoj molekuli s obzirom na neki drugi u istoj molekuli, dok apsolutna konfiguracija daje uvid u prostorni raspored atoma u nekoj kiralnoj molekuli te pripadajuću stereokemijsku oznaku kiralnih atoma.<sup>3</sup>



**Slika 4.** Sinteza heksoza iz pentoza. Rezultat nije jednak omjer diastereoizomera.

Možda jedno od najvećih postignuća za stereokemiju bilo je karakteriziranje kiralnog centra *R* ili *S* oznakom. Chan, Ingold i Prelog su osmislili takozvana CIP pravila po kojima se može opisati konfiguracija kiralnog centra. Zahvaljujući između ostalog i toj ideji Prelog je 1975. godine dobio Nobelovu nagradu za kemiju (kiralnost u kemiji).<sup>12</sup> Prema CIP pravilima konfiguracija kiralnog ugljikovog atoma određuje se na način da se odredi prioritet četiri supstituenta (1-4), tako da atomi s većom atomskom masom imaju prednost pred onima s manjom atomskom masom. U slučaju da su atomi jednake atomske mase gleda se sljedeći u nizu, ako se radi o prstenu situacija je gotovo ista. Nakon što se odredi prioritet, ona skupina koja ima najmanji prioritet postavi se dalje od promatrača, samo rotirajući veze. Gledanjem u udaljenu skupinu, ukoliko su ostale skupine 1, 2 i 3 poredane u smjeru kazaljke na satu radi se o *R* kiralnom centru, a ukoliko su poredane u suprotnom smjeru kazaljke na satu, radi se o *S* kiralnom centru.<sup>3</sup> Proces je također opisan na slici 5. CIP pravila su uvelike olakšala daljnji razvoj stereokemije.



**Slika 5.** Proces određivanja konformacije. A spoj BrClFHC, B supstituentima su dodjeljeni prioriteti, C rotirana struktura, D (*S*)-bromoklorofluorometan

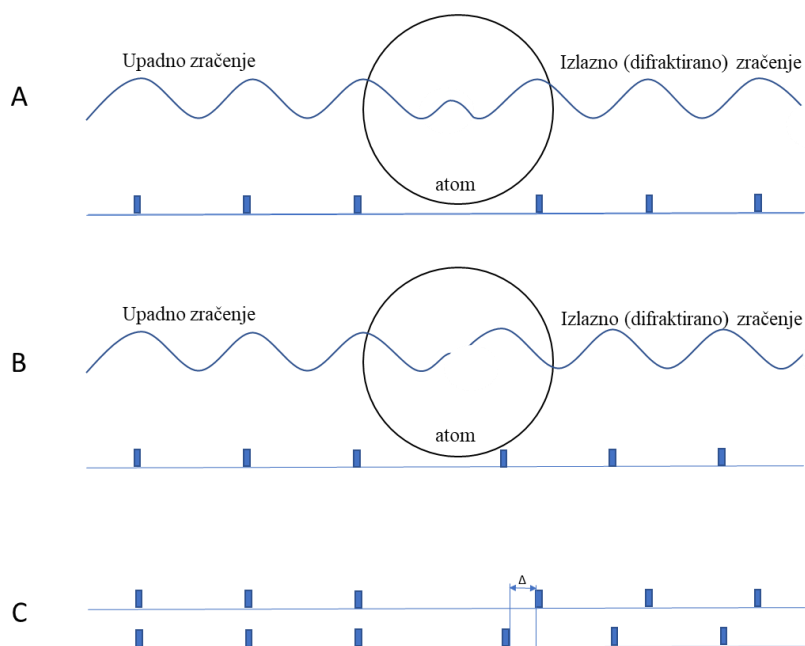
#### 2.1.4. Određivanje strukture (apsolutna konfiguracija)

U potrazi za odgovorom na „fazni problem“ u kristalografiji 1951. Bijvoet, Peerdeman i Bommel odredili su prvu apsolutnu konfiguraciju organskog kiralnog spoja. Radilo se o soli NaRb (+)-vinske kiseline. Anion vinske kiseline imao je *R, R* konfiguraciju. Kako je već rečeno, Fischer je prema (+)-vinskoj kiselini (odnosno (+)-gliceraldehidu) odredio relativne konfiguracije svih šećera pa je upravo radom Bijvoeta, Peerdemana i Bommela utvrđeno da je odabrao točno. Kemičari su stoga mogli odahnuti, zahvaljujući tome gotovo 50 godina rada nije trebalo revidirati. Ovo je bilo jedno od značajnijih postignuća u kemiji do tada.

Naime kod „obične“ difrakcije, intenzitet difraktiranih maksimuma ovisi o udaljenosti između atoma, ali ne ovisi o apsolutnom rasporedu strukture zbog toga što se zračenje reflektira gotovo jednako sa svih atoma. Primjera radi kiralni niz A–B ne možemo razlikovati od kiralnog niza B–A zbog toga što je razlika u apsolutnom putu do neke točke *I* ista  $|AI-BI| = |BI-AI|$ . Isto vrijedi za kompleksnije sustave u 3D prostoru. Dobivene difrakcijske slike su centrosimetrične, neovisno ima li kristal centar simetrije ili ne.

Bijvoet i suradnici, ponukani radom Costera i suradnika na cinkovom sulfidu, su eksperiment proveli tako da su kristal soli ozračili cirkonijevim (Zr)  $K\alpha$  zračenjem. Uvođenjem teškog atoma, u ovom slučaju rubidija, kristal se mogao obasjati zračenjem valne duljine blizu apsorpcijskog praga atoma Rb i time dolazi do male promjene u fazi, to jest do pojave anomalnog raspršenja (slika 6). Ako za primjer ponovo uzmemo niz A–B, neka B predstavlja atom Rb. U tom će slučaju doći do promjene u apsolutnom putu zbog promjene u fazi kod raspršenja na atomu Rb. Nastala difrakcijska slika neće biti centrosimetrična pa je moguće odrediti apsolutnu konfiguraciju. (reff. Knjiga methods in stereochemical analysis na lap i ernest ludwig).<sup>9,13</sup>

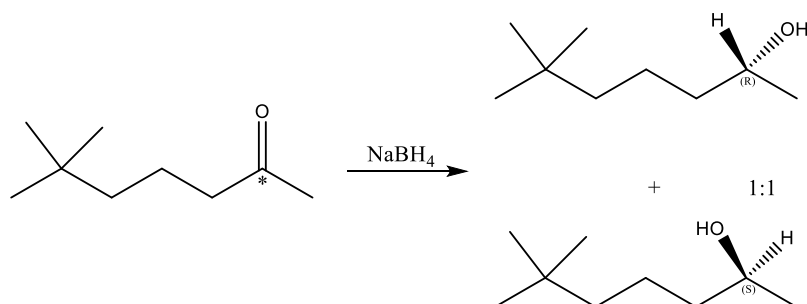




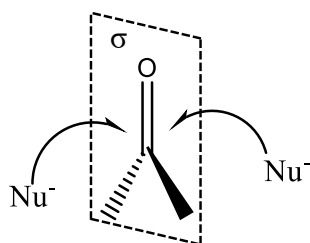
**Slika 6.** Promjena faze kod anomalnog raspršenja. A normalno raspršenje, B anomalno raspršenje, C razlika u promjeni faze.

### 2.1.5. Stereoselektivnost

Jedan od velikih problema kemičara 20. stoljeća bio je sintetizirati kiralni spoj, no ne kao smjesu dva stereoizomera nego kao jedan specifični stereomer. Shema 2 prikazuje jednu nestereoselektivnu redukciju pa je vjerojatnost da će nastati racemična smjesa vrlo velika. Omjer će biti približno 50:50. Racemična smjesa je smjesa dvaju enantiomera u omjeru 1:1. Kako je već spomenuto, ako imamo C atom koji je okružen s četiri različita supstituenta, govorimo o kiralnom centru odnosno kiralnom C atomu. U slučaju kada je C atom planaran i okružen trima supstituentima govorimo o prokiralnom centru ili C atomu. Na slici 7, kod nukleofilnog napada može doći do napada s obje strane planarne ravnine i ne može se utjecati na to koji od enantiomera će nastati. Naime kod sterički neometenih acikličkih spojeva problem je u tome što je dozvoljena rotacija oko jednostruke veze i time se reaktivnost strana izjednačuje.<sup>3</sup>

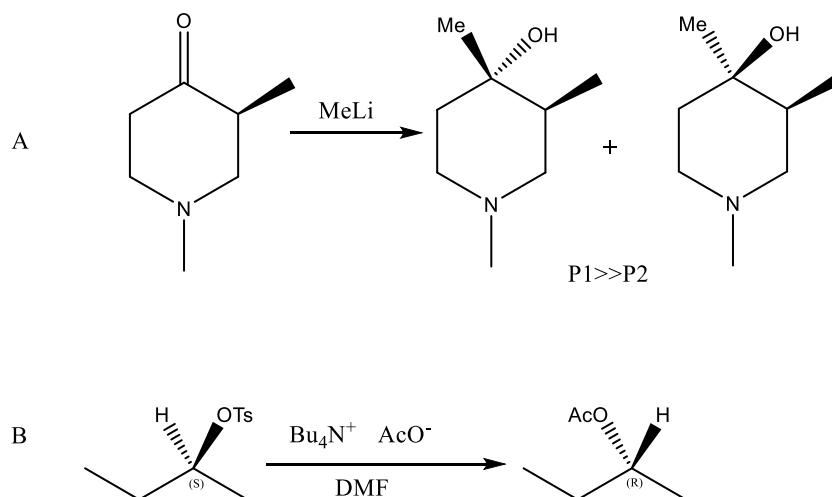


**Shema 2.** Redukcija ketona do sekundarnog alkohola. Prokiralni C atom označen je zvjezdicom



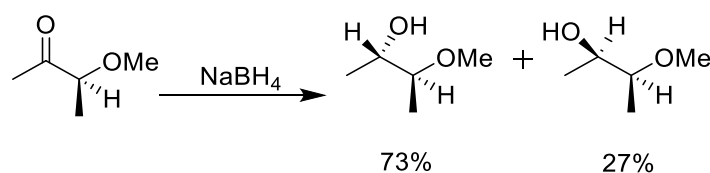
**Slika 7.** Nukleofilni napad s prednje i stražnje strane planarne ravnine.

Kod diastereoselektivnosti razlikujemo dva tipa selektivnosti. Stereoselektivne reakcije su reakcije u kojima je moguće nastajanje dva produkta (različitih konfiguracija), a pritom nastaje u većem (ili potpunom) udjelu jedan od stereoizomera (slika 8A). U tim reakcijama, jedan od produkata je favoriziraniji. S druge strane, stereospecifične reakcije su one reakcije u kojima stereokemija reaktanta ili polaznog spoja određuje stereokemiju produkta, drugim riječima, nema izbora puta, moguć je samo jedan jedini ishod.<sup>14</sup> Jedan od primjera stereospecifične reakcije je na slici 8B. Sredinom 30-tih godina prošlog stoljeća utvrđeno je da se supstitucijske reakcije po mehanizmu  $S_N2$  odvijaju uz inverziju konfiguracije na kiralnim C atomima.<sup>3,15</sup> Iz svega navedenog može se zaključiti da su sve stereospecifične reakcije ujedno i stereoselektivne, no obrnuto ne vrijedi.

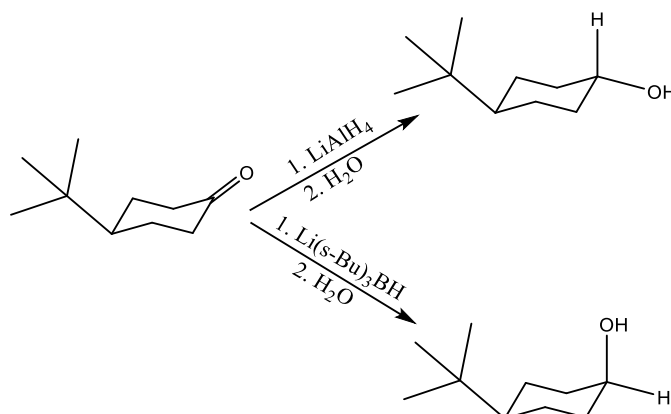


**Slika 8.** **A** Nukleofilna adicija na karbonil. Stereoselektivna reakcija. **B** Nukleofilna supstitucija uz inverziju konfiguracije. Stereospecifična reakcija.

Kod cikličkih spojeva situacija je nešto jednostavnija. Naime, zbog same konfiguracije molekule, limitirana je rotacija oko veza i na taj način molekula ostaje zakočena. Ako se usporede reakcija na shemi 3 i shemi 4, može se vidjeti da je stereokemijski ishod kontroliran u slučaju cikličkog spoja. U slučaju monosupstituiranog cikloheksanona na shemi 4 do nukleofilnog napada hidrida može doći s aksijalne ili ekvatorijalne strane.<sup>16</sup> Utvrđeno je da produkt reakcije uvelike ovisi o veličini nukleofilnog reagensa.<sup>17</sup> Ako se radi o manjem nukleofilu u ovom slučaju litijaluminij hidridu doći će do aksijalnog napada i nastat će preferentno *trans* produkt, odnosno hidroksilna skupina će biti u ekvatorijanom položaju. U slučaju većih, glomaznijih nukleofila, doći će do napada s ekvatorijalne strane i nastat će preferentno *cis* alkohol.



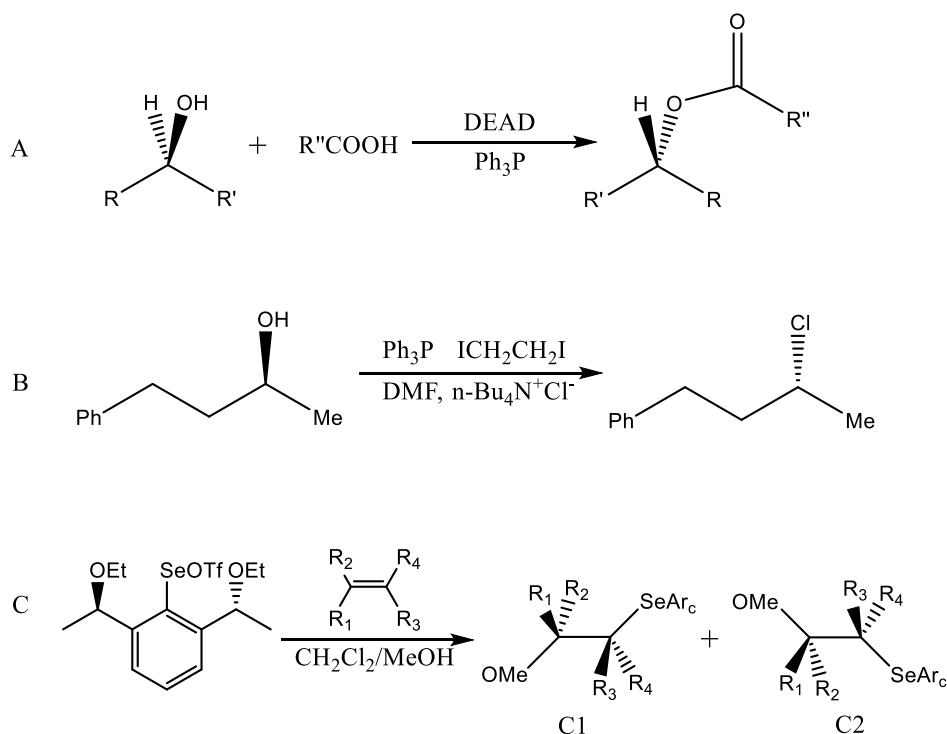
**Shema 3.** Redukcija acikločkog ketona uz ne tako dobar stereokemijski ishod .



**Shema 4.** Razlika u stereokemijskom ishodu ovisno o veličini korištenog reagensa kod cikličkih ketona.

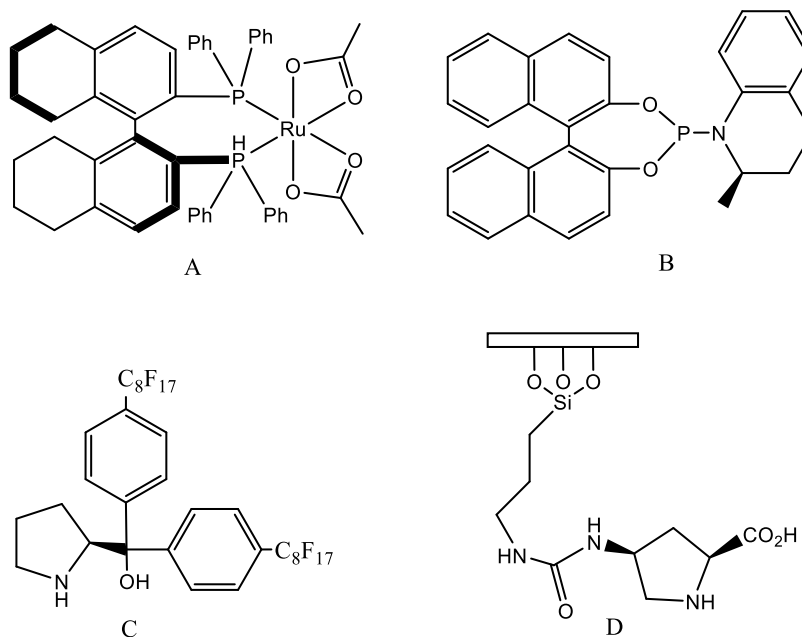
#### 2.1.6. Stereoselektivne reakcije

Kako je već spomenuto, S<sub>N</sub>2 reakcije supstitucije odvijaju se uz inverziju konfiguracije kiralnog centra. Do danas je otkriveno nekoliko reakcija čiji se stereokemijski ishodi znaju i mogu predvidjeti. Među njima može se istaknuti Mitsunobu reakcija (shema 9A). Mitsunobu je znajući za snažnu interakciju koju će tvoriti P=O veza, uz dietilazodikarboksilat (DEAD) i trifenilfosfin (PPh<sub>3</sub>) proveo stereospecifičnu reakciju. U reakciji (*S*)-(+)-2-oktanola s benzojevom kiselinom dobiven je (*R*)-(-)-2-oktilbenzoat.<sup>18</sup> Staudigerova ligacija  $\alpha$ -azido kiselina je također jedan od primjera stereospecifične reakcije u kojoj polazna aminokiselina i finalni peptid imaju istu konfiguraciju  $\alpha$ -C atoma polazne kiseline, bez detekcije drugog enantiomera.<sup>19</sup> Appelova reakcija (shema 9B), u kojoj se tercijarni alkohol prevodi u alkilhalid uz inverziju konfiguracije kiralnog C atoma.<sup>20</sup> Posljednji primjer je reakcija posebnog organoselenijevog reagensa (Ar<sub>c</sub>SeOTf, koji posjeduje C2 simetriju) s kojim je moguće, uz vrlo visoke prinose i izuzetnu diastereoselektivnost, prirediti prekursorne koji se koriste u daljnjim sintetskim koracima. U spomenutim uvjetima, priređeno je nekoliko selenometoksi adukata konformacije C1 i C2, uz značajnu selektivnost nastajanja konformacije C1 (shema 9C).<sup>21,22</sup> Navedene reakcije su samo neki od brojnih primjera postojećih enantio odnosno diastereoselektivnih reakcija.



**Shema 5.** A) Mitsunobu reakcija B) Apellova reakcija C) Stereoselektivna adicija organoselenijevog reagensa na dvostruku vezu olefina. Pri spomenutim uvjetima preferentno nastaje oblika C1

Uz to, danas je također razvijeno mnoštvo stereoselektivnih reagensa, katalizatora i liganada. Njihova upotreba je vrlo široka, kao na primjer asimetričnog hidrogeniranja alkena, asimetričnih cikloadicija, Michaelove adicije, alkenске metateze i brojnih drugih reakcija. Nekoliko takvih katalizatora i liganada prikazano je na slici 9, dok je jedan već spomenut ranije (shema 5C). Spoj (*S*)-Ru(OAc)<sub>2</sub>(BINAP) (katalizator A) koristi se u sintezi α,β nezasićenih karboksilnih kiselina i pruža iznimno visoku enantioselektivnost.<sup>23</sup> Ligand B, koristi se u kombinaciji s Ir za enantioselektivnu alilnu alkilaciju.<sup>24</sup> Kao katalizatori mogu poslužiti i razne organske molekule (katalizator C). Dostupni su kao heterogeni ili homogeni katalizatori, također na nosačima kao što su razni polimeri ili silikagel (katalizator D) i u slobodnoj formi. Iako su prednosti ovih tipova reagensa velike, mane nažalost postoje. Naime cijena i ponekad nemogućnost recikliranja katalizatora ili sama kompleksnost sinteze liganada ne dopuštaju njihovu uporabu.<sup>25</sup>



**Slika 9.** Razni stereoselektivni reagensi i ligandi. **A)** (*S*)-Ru(OAc)<sub>2</sub>(BINAP) **B)** Ligand za alilnu alkilaciju s Ir **C)** Lako reciklirajući organski katalizator, derivat prolina s dva perfluoroalkilnim lanca **D)** Organski heterogeni katalizator vezan na siliku, katalizira aldolnu reakciju

### 2.1.7. Metode rezolucije

Ponekad je nemoguće reakciju provesti uz zadovoljavajuću stereoselektivnost. U slučaju kada u reakciji nastaju oba enantiomera u istom omjeru rezultat je racemična smjesa. Proces razdvajanja tih dvaju enantiomera naziva se rezolucija. Obzirom da je poznato kako se enantiomeri ne razlikuju po kemijskoj reaktivnosti s akiralnim vrstama, kemijskim i fizikalnim svojstvima, njihovo razdvajanje može biti zahtjevno. S druge strane, fizikalna i kemijska svojstva diastereomera se razlikuju. Neke od metoda mogu dati oba enantiomera, dok su neke destruktivne za jedan od njih.

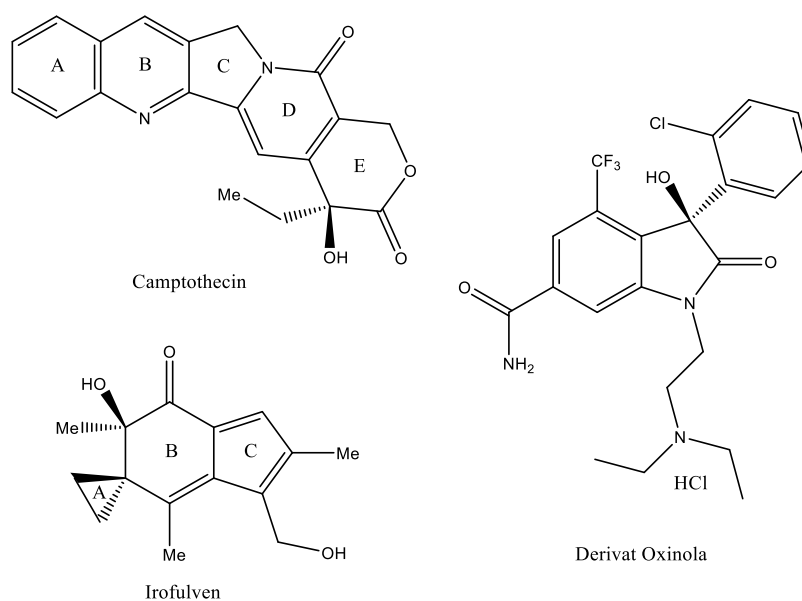
Jedna od najkorištenijih metoda rezolucije je ona u kojoj se enantiomere prevede u diastereomere. Jedan od primjera je mogućnost priređivanja soli s optički aktivnom bazom ukoliko racemat sadrži na primjer karboksilnu skupinu (ili bilo koju drugu skupinu koja se može protonirati) ili kiselinom, ako spoj ima bazične skupine. U tom slučaju dvije soli razlikuju se u topljivosti te pomoću frakcijske kristalizacije moguće je izolirati čisti enantiomer. S druge

strane alkohole se može prevesti u dijastereomere estera.<sup>26</sup> Druga od metoda rezolucije je kromatografija u kojoj se kao stacionarna faza koristi kiralni medij (adsorbent). Weinstein je u svom radu uspio razdvojiti nekoliko aminokiselina pomoću modificirane tankoslojne kromatografije (TLC).<sup>27</sup> Također danas je sve više korištena metoda razdvajanja tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC) s kiralnom stacionarnom fazom.<sup>28</sup> Treća metoda je ona koju je upotrijebio Pasteur kada je odvojio (+) i (-) kristale vinske kiseline a to je mehaničko razdvajanje. Ta metoda je slabo korištena zbog toga što će spojevi rijetko kristalizirati kao vinska kiselina na način da su kristali enantiomera zrcalne slike jedni drugih. Modifikacija metode je da se racematna otopina cijepi nečime što će izazvati rast samo jednog enantiomera. Četvrta metoda zasniva se na korištenju enzima. Bitno je pronaći enzim koji će s nepoželjnim enantiomerom reagirati dok će drugi (onaj poželjan) ostati netaknut zbog same prirode enzima. Posljednja metoda temelji se na takozvanom kiralnom prepoznavanju i funkcionira na način da kiralni domaćin tvori s enantiomerom dijastereomernu inkluziju.<sup>29</sup>

## 2.2. Sinteza kiralnih tercijarnih alkohola

### 2.2.1. Sinteza kiralnih tercijarnih alkohola

Sinteza spirolaktona nije jedini primjer gdje su kiralni tercijarni alkoholi našli svoju uporabu. Danas je poznato nekoliko prirodnih, a i sintetskih djelotvornih tvari s motivom kiralnih tercijarnih alkohola (slika 11). U slučajevima kada tercijarna hidroksilna skupina nije sama po sebi bitna za, na primjer, biološku aktivnost, pogodna je za daljnje modifikacije na molekuli zbog svojeg specifičnog, sterički ometenog položaja. Zbog tih činjenica, u zadnjih nekoliko godina kemičari su ulagali velike napore kako bi pronašli idealne uvjete za sintezu istih.<sup>30</sup>

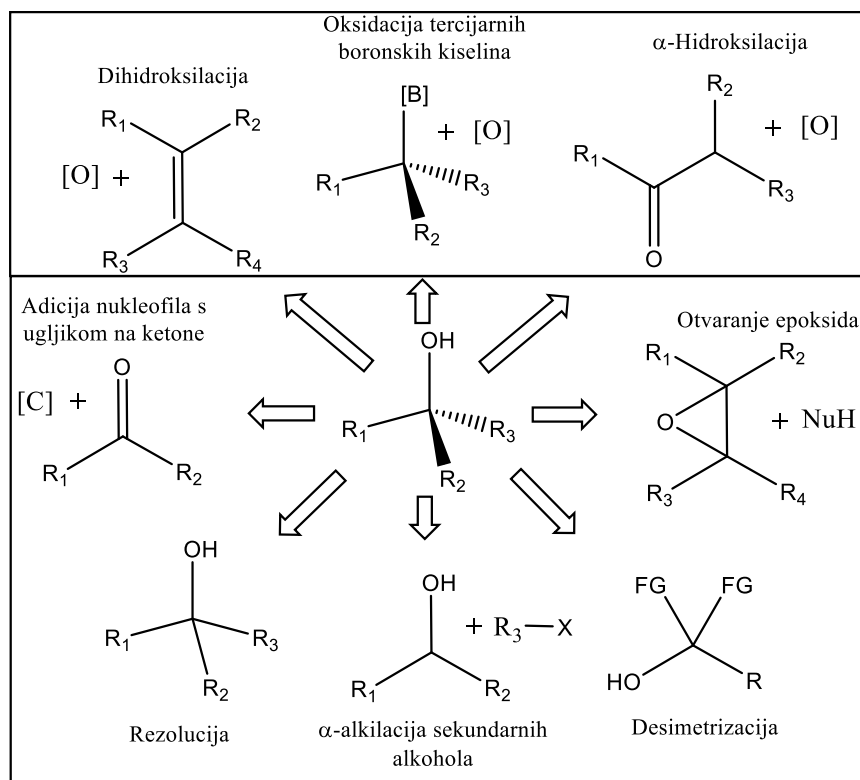


**Slika 10.** Strukture odabranih djelotvornih tvari s motivom kiralnog tercijarnog alkohola

U sintezi Camptothecina korištena je komercijalno dostupna kiselina koja je uz LTMP prevedena u odgovarajući organolitijev reagens koji je u kasnijem koraku adiran kao nukleofil na kiralan keton.<sup>31,32</sup> Kod sinteze Irofluvena kiralni intermedijer dobiven je bakrom kataliziranom aldolnom reakcijom. U reakciji polaznog ketena i metilpiruvata uz kiralni kompleks bakra(II) nastaje kiralni tercijarni alkohol uz vrlo visoko iskorištenje i izrazito visoku enantiomernu čistoću.<sup>33</sup> Kiralni tercijarni centar s hidroksilnom skupinom u derivatu Oxinola pripremljen je Grignardovom reakcijom, također uz dosta visoku enantiomernu čistoću.<sup>34</sup> Navedene reakcije za pripremu kiralnih tercijarnih alkohola samo su neke od primjera.



Kod sinteze ovakvih tipova spojeva najčešće se koriste katalitičke reakcije. S jedne strane imaju veću učinkovitost od raznih promotora, a s druge strane njihova jednostavnost primjene daje im prednost pred raznim kiralnim početnim spojevima. Tako, kada se govori o katalitičkoj enantioselektivnoj sintezi, postoji nekoliko najučestalijih reakcija koje se koriste za pripremu kiralnih tercijarnih alkohola (slika 11). U sintezi istih može se razlikovati dva pristupa, formiranje C–C veze i formiranje C–O veze.



**Slika 11.** Pristupi sintezi kiralnih tercijarnih alkohola. ( $R_1, R_2, R_3 \neq H$ )

Od svih metoda prikazanih na slici 11, asimetrična katalizirana adicija ugljikovih nukleofila na ketone stoji kao najpoželjnija opcija u industriji pa tako i u razvoju u laboratoriju. Unazad nekoliko godina ulaže se veliki napor u razvijanje spomenute metode. Stoga, ako reakcije podijelimo na tipove različitih nukleofila, možemo razlikovati šest reakcija formiranja. Radi se o reakciji aldolnog tipa, Friedel-Craftsovoj reakciji, Morita-Baylis-Hillman reakciji, zatim keton-en reakciji i reakciji cijanacije te nukleofilnoj adiciji organometalnih reagensa na ketone.

Nadalje, ustanovljeno je da ukoliko se koriste kiralni intermedijeri, kao polazne supstance za uvođenje kiralnog centra s hidroksilnom skupinom, bolje je odabrati kiralni

elektrofil nego kiralni organometalni intermedijer odnosno reagens. U nekoliko slučajeva se uspostavilo da su kiralni organometalni intermedijeri davali produkte sa znatno manjom stereoselektivnošću, nasuprot kiralnih elektrofila.<sup>35,36</sup>

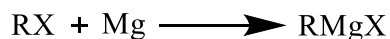
Kod stereoselektivne sinteze s kiralnim ketonima (elektorfilima) situacija je drugačija. Ukoliko se u sintezi kiralnih tercijarnih alkohola kreće iz na primjer prirodnih spojeva kao što su kamfor ili menton, primijećeno je nastajanje samo jednog diastereomera.<sup>37,38</sup> Na taj način pripravljeno je nekoliko liganada koji su korišteni za daljnju asimetričnu sintezu.

Obzirom na prethodno izloženo vidljivo je da je do ovog trenutka razvijeno nekoliko pristupa sintezi kiralnih tercijarnih alkohola. Nažalost i dalje sinteza istih stvara problem organskim kemičarima. Od svih navedenih metoda, za sada se najbolje pokazuje enantioselektivna adicija organometalnih reagensa na ketone. Ponekad sinteza kiralnih tercijarnih alkohola iz ketona može biti otežana zbog slabe reaktivnosti ketona čak i uz prisutnost promotora, katalizatora i liganada. Danas kada su efikasnost, cijena i ekološki prihvatljivija vrlo bitni čimbenici u sintezi, proizvodnji i razvoju novih tvari sve se više traže alternative katalitički potpomognutim reakcijama.<sup>39</sup>

### 2.2.2. Povijesni pregled Grignardove reakcije

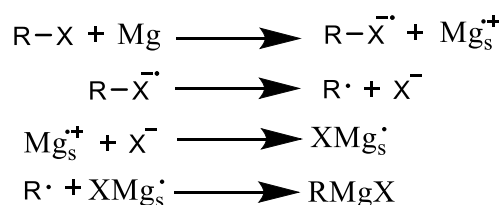
Victor Grignard se pred kraj 19. stoljeća počeo baviti organomagnezijevim spojevima. U svom radu objavio je pripremu prvog organometalnog reagensa, metilmagnezijeva jodida. Kasnijih godina u okviru svoje doktorske disertacije pomoću novootkrivenih organomagnezijevih reagensa sintetizirao je mnoge alkohole, kiseline i ugljikovodike. Za svoja otkrića i rad dobio je i Nobelovu nagradu. Važnost ovog tipa reagensa mogla se vidjeti već vrlo brzo nakon njegovog otkrića. Zbog mogućnosti široke uporabe, do kraja 1935. godine postojalo je više od 6000 referenci na Grignardov rad.<sup>40</sup>

Priprava Grignardovih reagensa može se opisati shemom 6. Reakcijom alkil, vinlin ili arilhalida s elementarnim magnezijem najčešće u suhim eterima (Et<sub>2</sub>O ili THF) nastaje odgovarajući organomagnezijev halid.



**Shema 6.** Reakcija nastajanja Grignardovog reagensa (X=Cl, Br, I).

Nažalost do danas sa sigurnošću mehanizam pripreve Grignardovih reagensa nije u potpunosti razjašnjen. Jedan od predloženih mehanizama prikaza je na shemi 7.



**Shema 7.** Mehanizam pripreve Grignardovog reagensa ( X=Cl, Br, I). Indeks s označava da je specija vezana na površinu magnezija.

Poznato je da do reakcije formiranja reagensa dolazi na površini metala, a ne u otopini. U najčešćim slučajevima koriste se strugotine magnezija zbog toga što je površina samog metala bitna za uspješnost reakcije. Magnezij ponekad može biti presvučen površinskim slojem magnezijevog oksida te se u takvim slučajevima za iniciranje reakcije u reakcijsku smjesu dodaje elementarni jod ili se potakne ultrazvučno kako bi se otklonio sloj MgO.<sup>3,41</sup>

### 2.2.3. *Reaktivnost Grignardovih reagensa*

Danas je primjena Grignardova reagensa u organskoj sintezi doista široka. Shema 8 prikazuje samo neke od brojnih primjera reakcija s Grignardovim reagensom. Iz same slike se može zaključiti zašto je priprevu Grignardova reagensa i korištenje istog u drugim reakcijama, potrebno raditi u inertoj atmosferi. Naime, kisik reagira s Grignardovim reagensima tako da tvori hidroperoksidi ili alkohole. Na ovaj način vrlo lako se mogu prirediti alkoholi iz alkilhalida bez nepoželjenih nusprodukata.<sup>42</sup>



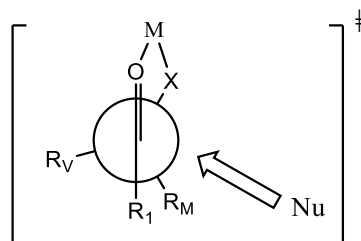
U reakcijama s esterima, adicija na karbonil daje keton, no u gotovo svim slučajevima u takvim uvjetima dolazi do adicije drugog Grignardovog reagensa zbog veće reaktivnosti nastalog ketona te u konačnici nastaje tercijarni alkohol s dvije iste R skupine. Izolacija ketona kao glavnog produkta ponekad je moguća na nižim temperaturama.<sup>44</sup>

Reakcija koja se pokazala dosta korisnom je ona s CO<sub>2</sub>. Grignardov reagens se adira na jednu C=O vezu u molekuli ugljikova dioksida, isto kao i kod aldehida ili ketona, no ovaj put produkt je sol karboksilne kiseline. Ova reakcija je važna zbog mogućnosti uvođenja jednog novog atoma ugljika. Reakcija se provodi tako da se Grignardov reagens dodaje u suhi led (kruti CO<sub>2</sub>). Ukoliko dodatkom suhog leda u reakcijsku smjesu taloži sol karboksilne kiseline, dokaz je da u reakcijskoj smjesi postoji karbanion ili reaktivni organometalni intermedijer.<sup>14,45</sup>

#### 2.2.4. Kontrola dijastereoselektivnih reakcija

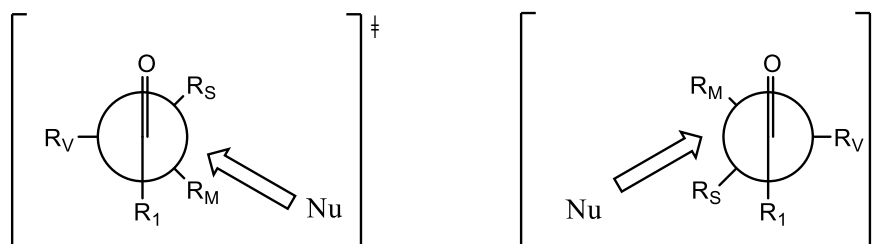
Kako je već ranije spomenuto, kod sinteze kiralnih spojeva poželjno je dobiti ili jedinstveni enantiomer ili dijastereomer, a nije poželjno dobiti smjesu stereoizomera. Kod asimetrične sinteze (uvođenje novog kiralnog centra) poželjno je predvidjeti tijek reakcije. Kako je Fischer zamijetio, dva dijastereomera nužno ne nastaju u istom omjeru. Nastajanje jednog odnosno drugog u većem omjeru ovisi uvelike o okruženju na primjer prokiralnog ugljikovog atoma. Tako je za predviđanje stereokemijskih ishoda razvijeno nekoliko modela.

Kelatna kontrola ili Cramov kelatni model česta je metoda za objašnjavanje dijastereoselektivnosti reakcija adicije organometalnih vrsta na karbonilne spojeve. Vrlo je korisna kod  $\alpha$ -supstituiranih karbonilnih spojeva, osobito kod  $\alpha$ -alkoksi ketona, no kelatiranje je moguće i s udaljenijim skupinama. Aldehidi pokazuju manju selektivnost, vrlo vjerojatno zbog svoje velike reaktivnosti. Na slici 12 nukleofilni napad s jedne strane je ometen zbog prisutnosti sterički velike skupine R<sub>v</sub>, pa tako do napada dolazi s manje sterički ometene strane. Razlika u energiji kod dva prijelazna stanja u reakciji adicije (adicija s jedne strane u odnosu na adiciju s druge) izazvana je razlikom u destabilizaciji prijelaznog stanja, ovisno o steričkoj smetnji.

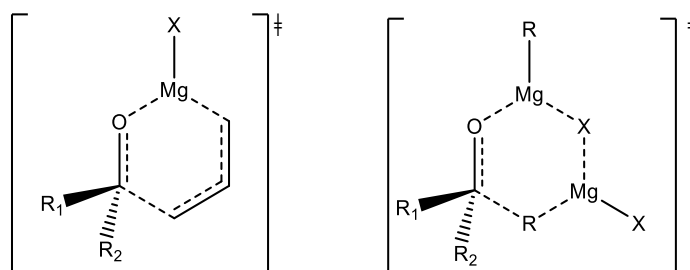


**Slika 12.** Favorizirano prijelazno stanje (kelatna kontrola) kod Grignardove reakcije. ( $R_V$  je sterički velika skupina dok je  $R_M$  mala)

Felkin-Anhov model također uzima u obzir razliku u energiji do koje dolazi zbog destabilizacije ovisno o steričkim smetnjama. Kod nukleofilnog napada na prokiralni atom ugljika na slici 13 (lijevo) dolazi sa suprotne strane sterički najveće skupine. S druge strane, nepovoljan nukleofilni napad je u blizini srednje velike skupine zbog toga što postoji alternativa, sterički još manja skupina. Uz „klasičan“ Felkin-Anhov model razvijen je i polarni, koji u obzir uzima interakcije elektrona te preklapanje i interakcije orbitala.



**Slika 13.** Favorizirano prijelazno stanje (Felkin-Anh) lijevo i nefavorizirano prilazno stanje ( $R_V$  je sterički velika skupina,  $R_S$  je srednje veličine, dok je  $R_M$  mala)



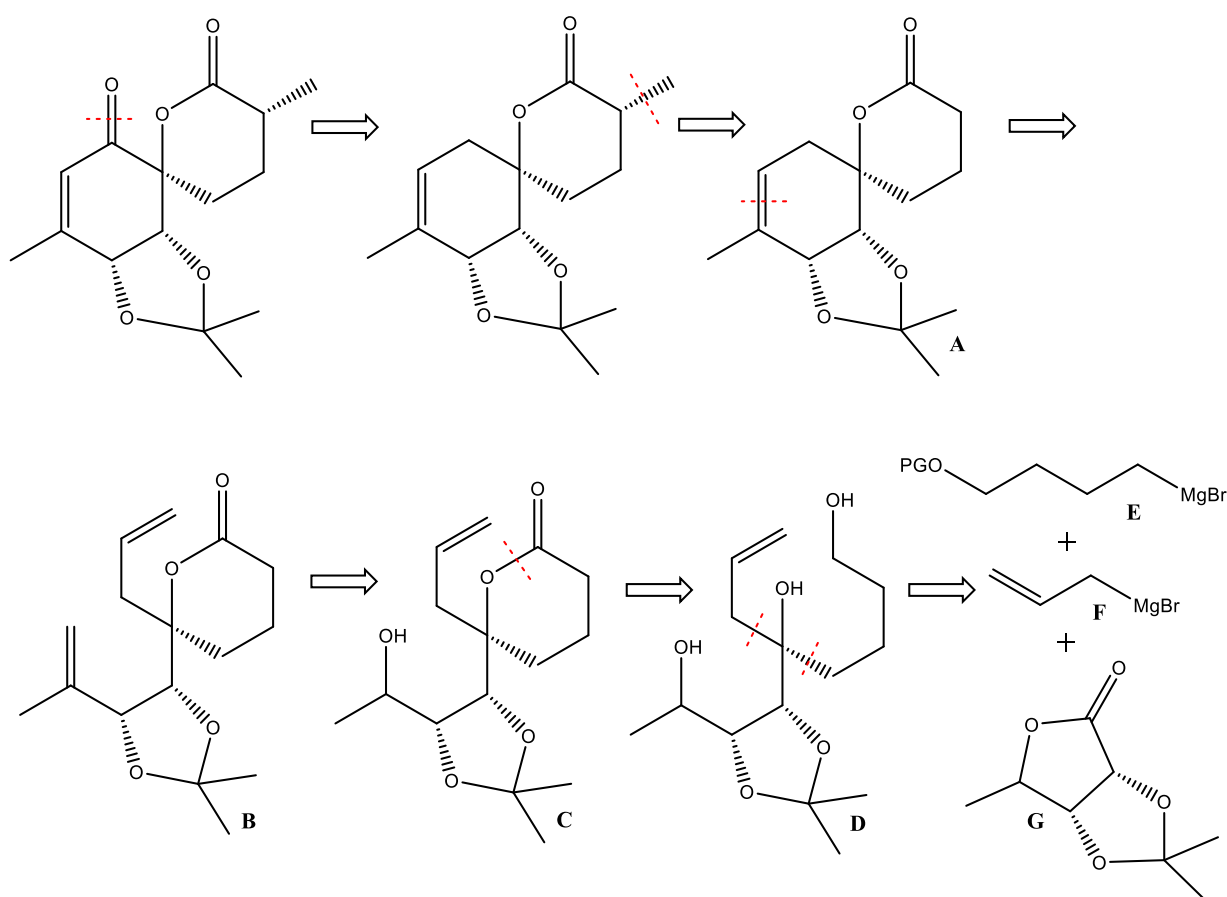
**Slika 14.** Predloženo prijelazno stanje za Grignardovu reakciju s alilnim reagensom (lijevo) i predloženo prijelazno stanje za Grignardovu reakciju s nealilnim reagensom (desno)

Bitno je za naglasiti da iako reakcija daje produkt koji je predviđen i očekivan nekim modelom prijelaznog stanja, ta činjenica nije dovoljan dokaz da se uistinu reakcija odvija baš preko tog prijelaznog stanja. Moguće je da se rezultat podudara s tim predloženim prijelaznim stanjem, no neko drugo prijelazno stanje je također moglo dovesti do istog ishoda.<sup>46,47</sup>

S druge strane, ako ne govorimo o modelima koji objašnjavaju stereokemijski ishod reakcija, isti se može kontrolirati uvođenjem funkcijskih skupina ili sterički.<sup>48</sup> Tako je u slučaju 2,3-O-izopropilidenskih derivata furanoza, D-riboze i L-eritroze, provedena, u nekim slučajevima, vrlo selektivna adicija Grignardova ili organolitijeva reagensa. Korištenje Grignardovog reagensa davalo je bolju stereoselektivnos. Zanimljivo je pak da je u slučaju D-manoze s Grignardovim reagensom (MeMgCl) dobiven samo jedan diastereomer, onaj takozvani *anti*-produkt, dok je s organolitijevim (MeLi) dobiven samo onaj drugi, *sin*-produkt.<sup>49</sup>

### 2.3. Kiralni tercijski alkoholi u okviru totalne sinteze derivata peniciklona

Totalna sinteza spojeva iz prirode sintetski je vrlo zahtjevan i dugotrajan posao. Retrosintetskim analiziranjem dolazi se do potencijalnih fragmenata koji bi mogli biti okosnica za sintezu istih. Ponekad takve analize daju jasne, jednostavne i smislene odgovore, a ponekad su vrlo zahtjevne, čak u praksi i neizvedive. Do odgovora na pitanje je li zamišljeni retrosintetski put ispravan ili moguć dolazi se pretragom literature, iskustveno ili u dosta slučajeva, samim pokušajem sinteze.<sup>50</sup> Nažalost, ponekad je moguće riješiti dobar dio sintetskog pristupa i onda se naći pred nerješivim problemom. Na taj način kemičar je primoran ili se vratiti i razmotriti drugi sintetski put ili pokušati naći rješenje za započeti sintetski pristup. Retrosintetskom analizom derivata peniciklona A pronađen je pristup koji bi se temeljio na dijastereoselektivnoj adiciji dva različita Grignardova reagensa na zaštićeni lakton izveden iz D-riboze (shema 11).



**Shema 11.** Retrosintetski put od modelnog spiro-laktona do riboze.

Retrosintetskom analizom utvrđeno je da bi uvođenje ketona u kasnoj fazi sinteze olakšalo pristup zbog izbjegavanja potencijalne aromatizacije intermedijara uz otvaranje laktonskog



prstena. Također, planirano je i uvođenje alfa metilne skupine laktorskog prstena u kasnoj fazi zbog osjetljivosti prema epimerizaciji u bazičnim uvjetima. Uzimajući u obzir ove diskonekcije razmotreni su pristupi koji bi omogućili sintezu funkcionaliziranog cikloheksena **A**. Nakon detaljnog razmatranja sintetskih pristupa ovoj molekuli olefinska metateza zatvaranja prstena činila se kao najbolja opcija.<sup>51,52</sup> Potreban dien **B** bilo bi moguće dobiti iz sekundarnog alkohola **C** konverzijom alkohola u keton<sup>53</sup> te metilenacijom dobivenog ketona. Alkohol **B** bi bilo moguće dobiti selektivnom oksidacijom triola<sup>54-56</sup> **D**, koji bi bio dostupan diastereoselektivnom dvostrukom adicijom Grignardovih reagensa (**E**, **F**) na zaštićeni lakton **G**, koji je literaturno poznat i dostupan iz D-riboze. Ovom bi Grignardovom reakcijom bilo moguće uvesti cijeli kostur molekule i tri od četiri kiralna centra u jednom koraku.

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali i metode

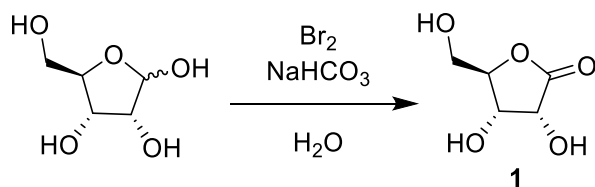
Sve kemikalije i otapala za sintezu spojeva bile su p.a. čistoće. Nabavljene su od proizvođača Aldrich, Alfa Aesar i TCI te su korištene bez dodatnih pročišćivanja, osim ako nije napomenuto drugačije. Izuzetak su bili aceton, diklormetan (DCM), 96% etanol koji su kupljeni tehničke čistoće. DCM je za potrebe sinteze destiliran prije uporabe. Dietileter ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), tetrahidrofuran (THF) i toluen sušeni su na elementarnom natriju.

NMR spektri snimljeni su na spektrometrima Bruker Ascend 400 MHz i Bruker Ascend 600 MHz. Kao otapalo je korišten kloroform-*d*, ili DMSO-*d*<sub>6</sub>, a kao standard prema kojem su izraženi pomaci korišten je tetrametilsilan (TMS). Broj pulseva kod snimanja NMR spektara varirao je ovisno o koncentraciji spoja.

HRMS spektri snimljeni su na Thermo Fisher Scientific Q exactive orbitrap masenom spektrometru metodom direktnog injektiranja u ESI ionizator.

### 3.2. Sinteza spojeva

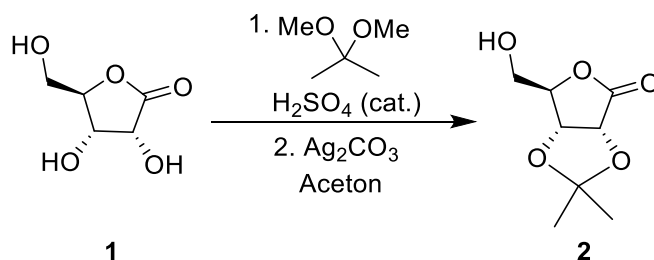
#### 3.2.1. Sinteza D-ribolaktona (**1**)<sup>57</sup>



Shema 12. Sinteza spoja **1**

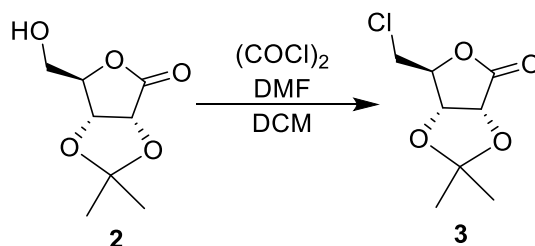
U dvogrloj tikvici od 500 mL otopljena je D-riboza ( 25,0 g, 167 mmol) u vodi ( 150 mL), a potom je dodan NaHCO<sub>3</sub> (28,0 g, 333 mmol). Dobivena suspenzija miješana je 20 minuta do otapanja većine taloga na sobnoj temperaturi. Tikvica je zatim uronjena u ledenu kupelj. Uz snažno miješanje, u reakcijsku smjesu je dokapan brom (9,0 mL 176 mmol) kroz lijevak za dokapavanje (oko 2 kapi po sekundi), tako da temperatura reakcijske smijese ne prijeđe 5 °C. Po završetku dokapavanja, reakcijska smjesa je miješana dodatnih 50 minuta. Natrijev bisulfit (1,6 g) dodan je do potpunog obezbojenja. Dobivena otopina uparena je na rotacijskom uparivaču, uz temperaturu vodene kupelji 70 °C. Mokri sirovi produkt zatim je suspendiran u apsolutnom EtOH ( 100 mL) i toluenu ( 25 mL), a dobivena mutnjikava suspenzija je uparena do vlažnih kristala. Kristali su ponovo otopljeni u apsolutnom EtOH (100 mL) te je suspenzija miješana na refluxu 30 minuta. Suspenzija je profiltrirana na vruće te je polagano ohlađena na sobnu temperaturu što uzrokuje kristalizaciju. Sirovi produkt je zatim ostavljen kristalizirati u hladnjaku. Kristali su odfiltrirani, isprani hladnim apsolutnim EtOH (25 mL) i Et<sub>2</sub>O (25mL), a matičnica je ukoncentrirana u pola te je stavljena u hladnjak. Dobiveni kristali su odfiltrirani te su spojeni s prvima i osušeni na zraku. Dobiveno je 26,5 g sirovog produkta koji je korišten bez daljnjeg pročišćavanja.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 3.53Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 3.6 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 3.6 Hz, 2H);

3.2.2. Sinteza 2,3-isopropiliden(*D*-ribolaktona) (**2**)<sup>57</sup>Shema 13. Sinteza spoja **2**

U tikvici okruglog dna od 250 mL suspendiran je sirovi spoj **1** (26,5 g) u suhom acetonu (116 mL). U suspenziju je dodan 2,2-dimetoksipropan (16,8 mL, 137 mmol) i koncentrirana H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,166 mL, 3,32 mmol). Dobivena otopina zatim je miješana 50 minuta na sobnoj temperaturi i nakon toga je u nju dodan svježe pripremljen srebrov (I) karbonat (3,3g, 12 mmol) odjednom te je suspenzija miješana dodatnih 50 minuta u zamračenoj prostoriji na sobnoj temperaturi. Suspenzija je profiltrirana preko sinter lijevka (4) i celita. Odfiltrirani zeleni talog opran je acetonom, a filtrat je uparen do suha i dobiveni sirovi acetonid je suspendiran u EtOAc (42 mL). Suspenzija je zagrijana do vrenja EtOAc te je profiltrirana kroz sinter lijevak (4), a lijevak je isparn s EtOAc. Otopina je polagano ohlađena na sobnu temperaturu te je preko noći kristalizirao spoj **2**. Talog je odfiltriran, a matičnica je ukoncentrirana do pola volumena. Iz matičnice je ponovo kristalizirao spoj **2**. Kristali su odfiltrirani i spojeni s prvima te su posušeni azeotropnom destilacijom s toluenom. Sveukupno je dobiveno 14,94 g sirovog spoja.

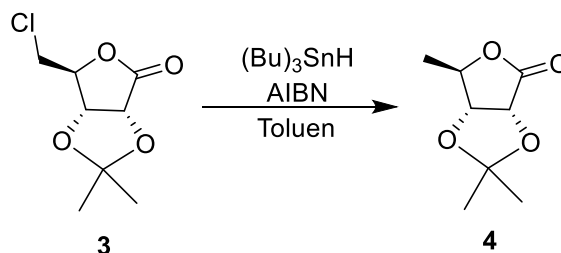
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,81 (dd, J = 5.6, J = 22.3 Hz, 2H), 4,64-4,63 (m, 3H), 2,40-2,38 (m, 2,39), 1,48 (s, 3H), 1,39 (s, 3H);

3.2.3. Sinteza 5-kloro-5-deoksi-2,3-O-D-ribonske kiseline (**3**)<sup>58</sup>Shema 14. Sinteza spoja **3**

U jednogrlu tikvicu okruglog dna od 500 mL, pod argonom, dodan je suhi DCM (240 mL) te 2 M otopina oksalil klorida u DCM (42,7 mL). Tikвица je uronjena u ledenu kupelj te je na 0 °C dokapan DMF (6,75 mL, 87,2 mmol) kroz 45 minuta. Bijela suspenzija je polagano zagrijana na sobnu temperaturu i miješana 20 minuta te je ponovo ohlađena na 0 °C i dodan je spoj **2** (14,94 g) odjednom. Žutozelena suspenzija refluksirana je 4,5 h, ohlađena na sobnu temperaturu i prelivena u lijevak za odjeljivanje u kojem se nalazilo 500 mL zasićene otopine NaCl. Slojevi su promućkani i odvojeni, a vodeni je ekstrahiran 3 puta s DCM (100 mL). Organski slojevi su spojeni, posušeni na bezvodnom natrijevom sulfatu i upareni do suha. Izolirano je 14,74 g sirovog spoja. Dobiveni sirovi produkt je korišten dalje bez dodatnog pročišćivanja.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,88-4,87 (m, 2H), 4,75 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3,89-3.79 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,40 (s, 3H);

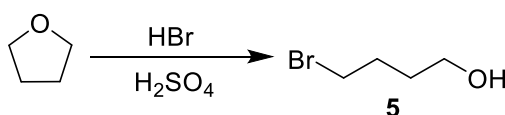
## 3.2.4. Sinteza 5-deoksi-2,3-O-D-ribonske kiseline (4)



Shema 15. Sinteza spoja 4

U tikvici okruglog dna od 250 mL pod argonom otopljen je sirovi spoj 4 (9,0 g) u suhom toluenu (54 mL). U reakcijsku smjesu dodan je odjednom tri-n-butilkositrovhidrid (12,88 mL 48 mmol) i azobisisobutironitril (54 mg 0,33 mmol). Reakcijska smjesa je miješana uz refluks 5h, a tijekom reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC). Po završetku reakcije, u smjesu je dodana svježe pripremljena otopina kalijevog fluorida (15g u 150 mL vode) i smjesa je miješana 30 minuta. Suspenzija je profiltrirana i talog je ispran s dietileterom. Smjesa je prebačena u lijevak za odjeljivanje i slojevi su odvojeni. Organski sloj je posušen na bezvodnom natrijevom sulfatu i uparen do suha. Sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz gradijent 25%EtOAc/heksan do 50%EtOAc/heksan. Dobiveno je 5,27 g čistog spoja. (30% kroz četiri koraka)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,79 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4,7 (q,  $J = 6.96$  Hz, 1H) 4,51 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,40-1,39 (m, 6H);

3.2.5. Sinteza 4-brombutanola (5)<sup>59</sup>

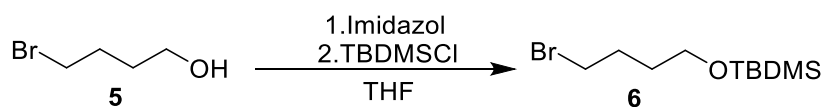
Shema 16. Sinteza spoja 5

U jednogrlu tikvicu okrugla dna od 250 mL dodan je THF (25 mL, 0,31 mol). Tikvica je uronjena u ledenu kupelj. Uz snažno miješanje u THF dokapana je polagano smjesa 47% HBr

(40 mL, 155 mmol) i koncentrirane H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,5 mL,) na 0 °C. Reakcijska smjesa refluksirana je 90 minuta i nakon toga ohlađena na 0 °C. U reakcijsku smjesu polagano je u obrocima dodavan kruti natrijev hidrogenkarbonat do prestanka nastajanja mjehurića (neutralizacije). Smjesa je zatim razrijeđena s vodom (80 mL), prebačena u lijevak za odjeljivanje, slojevi su odvojeni te je vodeni sloj ekstrahiran tri puta s Et<sub>2</sub>O (100 mL). Organski slojevi su spojeni i isprani zasićenom otopinom NaCl te posušeni na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Otopina je profiltrirana i uparena do ulja. Sirovi produkt suspendiran je u toluenu i ponovo uparen do ulja. Dobiveno je 14.38 g sirovog produkta (žućkasto ulje) koji je korišten bez daljnjeg pročišćivanja.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H);

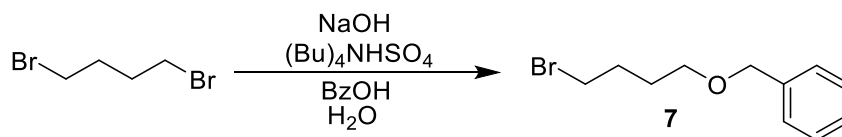
### 3.2.6. Sinteza (4-bromobutoksi)(tert-butil)dimetilsilana (**6**)<sup>59</sup>



**Shema 17.** Sinteza spoja **6**

U jednogroj tikvici okrugla dna od 500 mL koja je inertizirana Ar, otopljen je spoj **5** (14,4 g, 94 mmol) u suhom THF (230 mL). Uz miješanje u reakcijsku smjesu dodan je imidazol (9,6 g, 141 mmol) na sobnoj temperaturi i smjesa je miješana 10 minuta. TBDMSCI (15,6 g, 103 mmol) dodan je u 4 obroka uz propuhivanje s Ar i nakon toga je reakcijska smjesa miješana 2 h. THF je uparen i ostatak reakcijske smjese je otopljen u 300 mL Et<sub>2</sub>O. Otopina je prebačena u lijevak za odjeljivanje te je ispran 2 puta sa zasićenom otopinom NaHCO<sub>3</sub>, te jednom sa zasićenom otopinom NaCl. Organski sloj posušen je na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltriran te uparen do ulja. Sirovi produkt pročišćen je na silika plugu (20 cm silikagela) uz 3% EtoAc/heksan kao eluens. Dobiveno je 8,3 g čistog spoja. ( 10% , kroz dva koraka)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,66 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H);

3.2.7. Sinteza ((4-brombutoksi)metil)benzena (**7**)<sup>60</sup>Shema 18. Sinteza spoja **7**

U tikvici okruglog dna od 100 mL u vodi (26 mL), uz miješanje, otopljen je polagano NaOH (7,2 g, 179 mmol). U otopinu je na sobnoj temperaturi zatim dodan benzilni alkohol (7,4 mL, 72 mmol), 1,4-dibrombutan (19,9 mL, 165 mmol) i tetrabutilamonijev hidrogensulfat (610 mg, 1,79  $\mu$ mol) te je otopina zagrijana na 70 °C i miješana 4h. Reakcijska smjesa je ohlađena i u nju su dodani voda (35 mL) i heksan (35 mL) te je prebačena u lijevak za odjeljivanje. Slojevi su odvojeni, a organski sloj je posušen na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltriran i uparen do suha. Zaostali 1,4-dibrombutan uklonjen je destilacijom pri sniženom tlaku. Destilat je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela. Dobiveno je 5,24 g čistog spoja (35%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,31-7,27 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H);

## 3.2.8. Opći postupak pripreve Grignardova reagensa

U dvogrllu tikvicu okruglog dna od 10 mL, propuhanu argonom, dodan je suhi Et<sub>2</sub>O (5 Vekv), kristalić joda i strugotine magnezija (1,4 eq). U otopinu je uz miješanje, na sobnoj temperaturi, kroz septum dodan alkil/arilbromid. Reakcijska smjesa je zagrijana do vrenja Et<sub>2</sub>O (gubitak narančaste boje joda) i miješana, uz povremeno zagrijavanje.

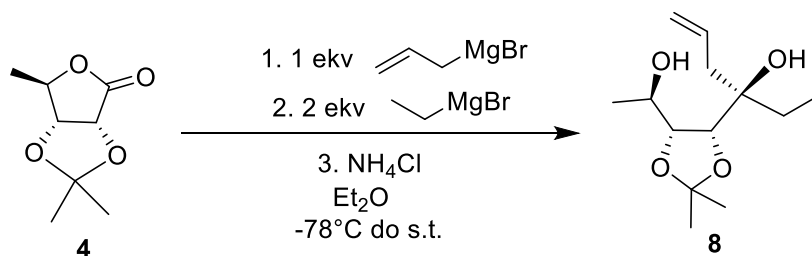
## 3.2.9. Opći postupak pripreve tercijarnog alkohola

U jednogrlu tikvicu okruglog dna od 25 mL, propuhanu argonom, dodan je spoj **4** (1 ekv) i otopljen u suhom Et<sub>2</sub>O (38 Vekv). Reakcijska smjesa je ohlađena na -78 °C pomoću smjese suhog leda i acetona. Uz intenzivno miješanje, kroz septum je dokapan alilmagnezijev bromid (1 ekv) kroz 30 minuta. Tokom dokapavanja s posebnom pozornošću pazilo se da temperatura ne poraste iznad -78 °C. Reakcijska smjesa je miješana dodatnih 30 minuta na -78 °C. U smjesu je zatim dokapan aril/alkilmagnezijev bromid (2 ekv) kroz 10 minuta, reakcijska smjesa



je izvađena iz kupelji i ostavljena da se polagano zagrije na sobnu temperaturu. Miješana je dodatnih 20 minuta na sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu je dodana otopina amonijevog klorida (16 Vekv). Smjesa je prebačena u lijevak za odjeljivanje, slojevi su odvojeni, a vodeni je ekstrahiran s Et<sub>2</sub>O. Organski slojevi su spojeni te su isprani sa zasićenom otopinom NaCl, posušeni na bezvodnom NaSO<sub>4</sub> i uapreni do suha. Sirova smjesa produkta pročišćena je kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela.

3.2.9.1. Sinteza (*R*)-3-((4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)heks-5-en-3-ola (**8**)

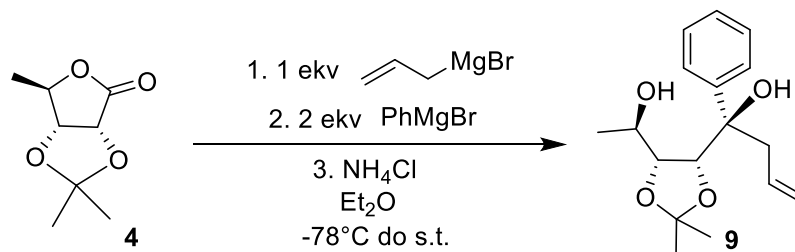


Shema 19. Sinteza spoja **8**

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.2.9. pripremljen je spoj **8** u suhom Et<sub>2</sub>O (5,0 mL) reakcijom spoja **4** (129 mg, 0,8 mmol), jednog ekvivalenta 1 M otopine alil magnezijevog bromida u Et<sub>2</sub>O (740 μL) na  $-78^\circ\text{C}$  i dodatkom dva ekvivalenta otopine etilmagnezijevog bromida u Et<sub>2</sub>O (1,5 mL). Dobiveno je 170 mg sirove smjese produkta. Kromatografijom na stupcu slikagela dobiveno je 129 mg skoro čistog spoja (70%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,83-5,74 (m, 1H), 5,2-5,15 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,53-2,43 (m, 3H), 1,90-1,60 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,27-1,26 (m, 3H), 0,98-0,94 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 133,0, 119,1, 107,0, 81,7, 80,6, 74,5, 65,2, 40,2, 28,2, 27,6, 25,8, 19,7, 7,0;

3.2.9.2. *Sinteza (R)-1-((4R,5R)-5-((R)-1-hidroksielit)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)-1-fenilbut-2-en-1-ola (9)*



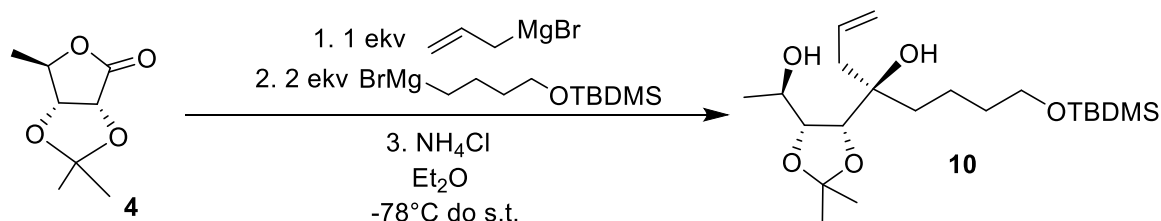
**Shema 20.** Sinteza spoja **9**

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.2.8. pripravljena je otopina fenilmagnezijevog bromida u  $\text{Et}_2\text{O}$ , reakcijom Mg (45 mg, 1,9 mmol), joda, brom benzena (158  $\mu\text{L}$ , 1,5 mmol) u suhom  $\text{Et}_2\text{O}$  (1,5 mL).

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.2.9. pripremljen je spoj **9** u suhom  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) reakcijom spoja **4** (228 mg, 1,3 mmol), jednog ekvivalenta 1 M otopine alil magnezijevog bromida u  $\text{Et}_2\text{O}$  (1,3 mL) na  $-78^\circ\text{C}$  u inertnoj atmosferi Ar i dodatkom dva ekvivalenta netom pripremljene otopine fenilmagnezijskog bromida u  $\text{Et}_2\text{O}$  (2,65 mL). Dobiveno je 334 mg sirove smjese produkta. Kromatografijom na stupcu slikiagela dobiveno 273 mg je skoro čistog spoja (71%)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.46 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 5.51-5.40 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.55 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.01-4.02 (m, 1H), 3.73 (dd,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.62 (d,  $J = 3.8$  Hz), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.2$ , 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142,8, 132,76, 128,5, 127,5, 125,1, 119,7, 107,5, 82,1, 81,2, 75,9, 65,2, 46,1, 27,9, 25,7, 19,8;

3.2.9.3. *Sinteza (R)-8-((tert-butildimetilsilil)oksi)-4-((4R,5R)-5-((R)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)okt-1-en-4-ola (10)*



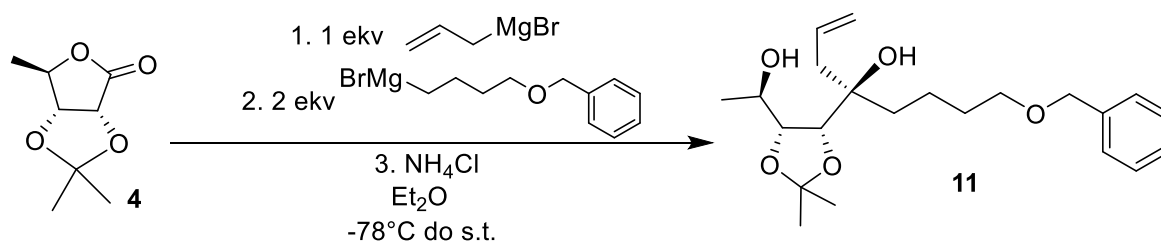
**Shema 21.** Sinteza spoja **10**

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.2.8. pripravljena je otopina (4-bromobutoksi)(tert-butil)dimetilsilanmagnezijevog bromida u Et<sub>2</sub>O, reakcijom Mg (528 mg, 21,7 mmol), joda, 1-*tert*-butildimetilsili-4-bromo-butanola (5,5 g, 20,6 mmol) u suhom Et<sub>2</sub>O (21,0 mL).

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.2.9. pripremljen je spoj **10** u suhom Et<sub>2</sub>O (68 mL) reakcijom spoja **4** (1,77 g, 10,3 mmol), jednog ekvivalenta 1 M otopine alil magnezijevog bromida u Et<sub>2</sub>O (10,3 mL) na -78 °C u inertnoj atmosferi Ar i dodatkom dva ekvivalenta otopine netom pripremljenog Gringardovog reagensa u Et<sub>2</sub>O (6 mL). Sirova smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela te je dobiveno 2,814 g produkta (68%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,84-5,77 (m, 1H), 5,19-5,14 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,53-2,45 (m, 2H), 1,82-1,45 (m, 8H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 138,5, 124,8, 112,4, 87,23, 86,1, 80,0, 70,6, 68,3, 46,8, 40,3, 38,5, 31,4, 31,2, 25,1, 24,5, 23,8, 0,2;

3.2.9.4. Sinteza (*R*)-8-(benziloksi)-4-((4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)okt-1-en-4-ola (**11**)

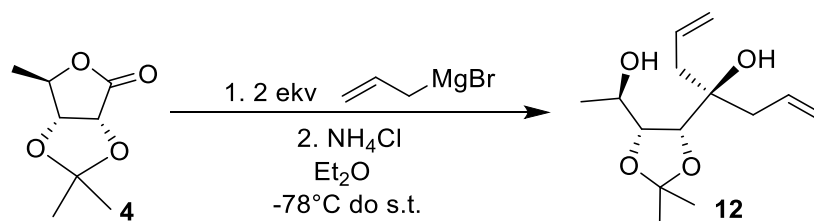


Shema 22. Sinteza spoja **11**

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.2.8. pripravljena je otopina spoja **7** u Et<sub>2</sub>O, reakcijom Mg (149 mg, 6,1 mmol), joda, ((4-brombutoksi)metil)benzena (1,41 g, 5,8 mmol) u suhom Et<sub>2</sub>O (6,0 mL).

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.2.9. pripremljen je spoj **11** u suhom Et<sub>2</sub>O (20 mL) reakcijom spoja **4** (500 mg, 2,9 mmol), jednog ekvivalenta 1 M otopine alil magnezijevog bromida u Et<sub>2</sub>O (2,9 mL) na -78 °C u inertnoj atmosferi Ar i dodatkom dva ekvivalenta otopine netom pripremljenog Gringardovog reagensa u Et<sub>2</sub>O (6,0 mL). Dobiveno je 614 mg čistog produkta (61%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28-7,25 (m, 5H), 5,84-5,73 (m, 1H), 5,18-5,13 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,53-2,43 (m, 2H), 1,84-1,5 (m, 7H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 138,6, 133,1, 128,4, 127,7, 127,5, 119,4, 107,0, 81,8, 80,6, 74,4, 72,9, 70,1, 65,2, 62,7, 41,3, 34,8, 29,9, 28,1, 26,7, 25,8, 19,7, 19,4;

3.2.9.5. Sinteza 4-((4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)hept-1,6-dien-4-ola (**12**)Shema 23. Sinteza spoja **12**

Prema općem postupku opisanom u poglavlju 3.2.9. pripremljen je spoj **12** u suhom  $\text{Et}_2\text{O}$  (2,5 mL) reakcijom spoja **4** (65 mg, 0,38 mmol) i dva ekvivalenta 1 M otopine alil magnezijevog bromida u  $\text{Et}_2\text{O}$  (740  $\mu\text{L}$ ) na  $-78^\circ\text{C}$  u inertnoj atmosferi Ar. Dobiveno je 77,9 mg sirove smjese produkta. Smjesa nije dalje pročišćivana.

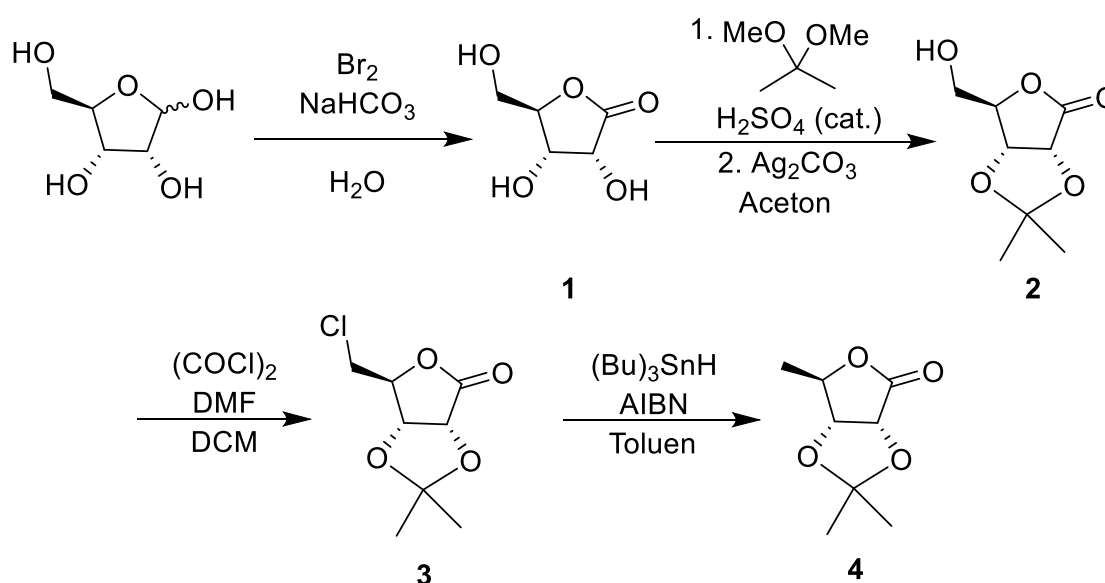
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87-5.80 (m, 2H), 5.20-5.13 (m, 4H), 4.27-4.26 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.63-2.40 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Sinteza polaznih intermedijera

#### 4.1.1. Sinteza intermedijera 4

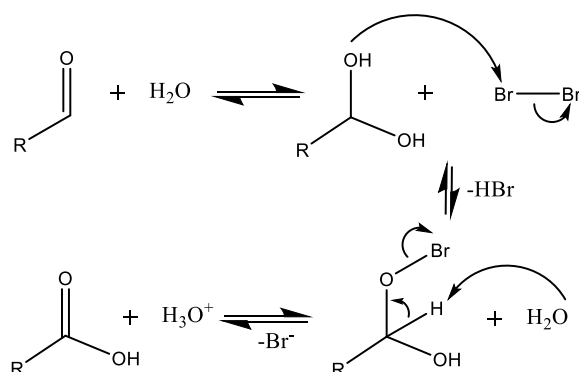
Priprava intermedijera **4** za daljnju sintezu tercijarnog alkohola sastojala se od četiri koraka (shema 25). Kao polazni spoj korištena je optički čista D-riboza. Prvi korak sastojao se od oksidacije hidroksilne skupine na položaju 1 D-riboze elementarnim bromom. Nastali spoj **1** zatim je zaštićen na 2 i 3 cis pozicioniranih hidroksilnih skupina acetonidnom zaštitom. Idući korak kloriranja spoja **2** proveden je s Vilsmeierovim reagensom te nastaje odgovarajući klorid **3**. Spoj **4** pripravljen je dehalogenacijom spoja **3** s tri-n-butilkositrovhidridom i azobisisobutironitrilom.



Shema 24. Sinteza modelnog spoja **4**.

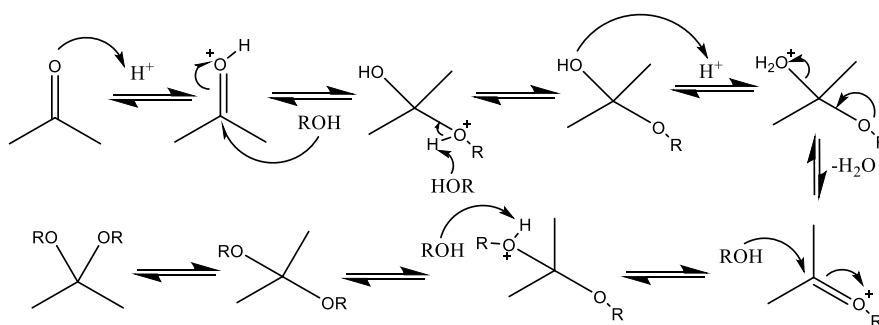
Ribolaktone **1** priređen je oksidacijom s bromom u vodenoj otopini natrijevog hidrogenkarbonata. Višak broma kasnije je neutraliziran natrijevim bisulfitom. Primijećeno je da ukoliko se ne neutralizira narančasta boja broma, ona zaostaje u kristalima. Navedeni uvjeti idealni su za selektivno oksidiranje hidroksilne grupe na položaju 1 riboze. Radi se o klasičnoj oksidaciji laktola bromnom vodom. Ovakav tip oksidacije se često koristio u kemiji šećera za razlikovanje

aldoza od ketoza. Aldehidna skupina dalje se može oksidirati do aldarne kiseline dok se keto skupina ne može oksidirati.



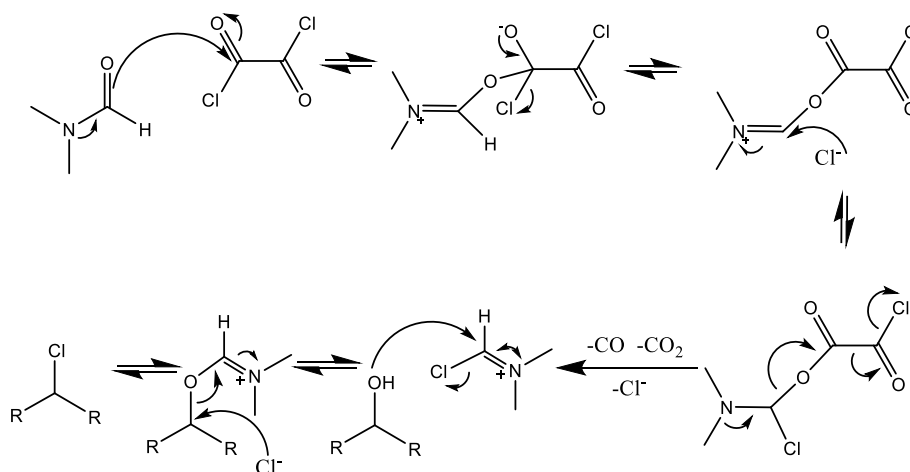
**Shema 25.** Mehanizam oksidacije bromom.

Prinos reakcije povećan je kristalizacijom dodatnih količina sirovog spoja iz matičnice. Kako bi se za potrebe ispitivanja stereoselektivnosti dio kiralnih centara „zakočio“ u početnoj konfiguraciji, za zaštitu 1,2-diola korištena je 1,3-dioksolanska zaštita. Uvođenje acetonidne zaštite provodi se u suhom acetonu uz 2,2-dimetoksiopropan i katalitičku količinu sumporne kiseline. Reakcija je zaustavljena neutralizacijom sumporne kiseline srebrovim (I) karbonatom. U ovom slučaju korištenje bazičnih uvjeta ne bi pogodovalo reakciji zbog toga što bi reakcija u bazičnom stala kod formiranja poluacetalata. Kao i u prošlom koraku, prinos reakcije je povećan kristalizacijom dodatnih količina sirovog spoja **2** iz matičnice.



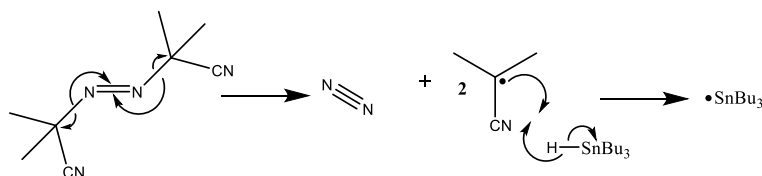
**Shema 26.** Mehanizam nastajanja acetala.

Daljnji korak sinteze kloriranog ribolaktone **3** proveden je u diklormetanu. U inertnoj atmosferi uz oksalil klorid i N,N-dimetilformamid generiran je klorirajući Vilsmeierov reagens. Iako se za kloriranje uobičajeno koristi tionil klorid, prednost oksalil klorida je to što kao nusprodukt ne nastaje SO<sub>2</sub>, selektivniji je i reagira u blažim uvjetima.<sup>61</sup>

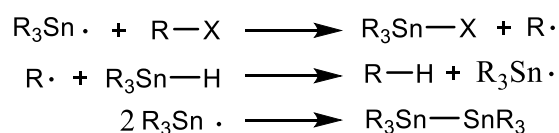


Shema 27. Mehanizam kloriranja.

Sinteza spoja **4** također je poznata literaturno, no napravljena je uz modifikacije. Spoj je pripremljen u inernim uvjetima, tako da se klorid **3** otopio u toluenu i otopini se dodao tri-n-butilkositrovhidrid i azobisisobutironitril, a reakcijska smjesa je miješana uz refluks. Reakcija se pratila TLC-om do završetka. Iskustveno je dokazano da je bitno reakciju dovesti do kraja, u protivnome je teško kromatografski pročistiti sirovu smjesu. U ovoj reakciji koja je radikalnog mehanizma, AIBN se koristi kao radikalni inicijator. Problem kod ove reakcije su njezini nusprodukti.



Shema 28. Mehanizam djelovanja radikalnog inicijatora.



Shema 29. Mehanizam radikalne reakcije s kositrovim hidridom.

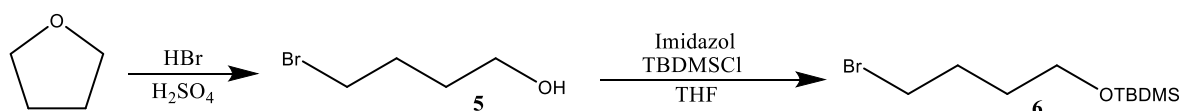
Nastali toksični alkilkositrovi spojevi uklonjeni su u daljnjoj obradi s vodenom otopinom kalijeva fluorida. Na ovaj način kositrovi spojevi izlaze iz otopine te je s njom dalje sigurnije raditi. U izvornoj literaturi, nusprodukti kositra uklanjaju se pranjem sa 150 do 200 volumnih



ekvivalenata ACN-a i heksana što je na većoj skali uz laboratorijsko posuđe gotovo neizvedivo, a financijski i ekološki u potpunosti neprihvatljivo. Dobiveni spoj **4** pročišćen je kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela. Kako su reakcije sinteze spoja **4** ponovljene nekoliko puta, a i dobro su literaturno opisane, intermedijere nije bilo potrebno dodatno čistiti nakon svakog koraka budući da su se koraci pokazali reproducibilnima.

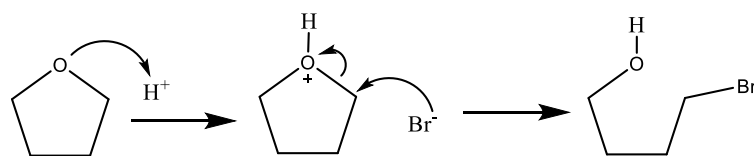
#### 4.1.2. Sinteza intermedijera **6** i **7**

Sinteza dva prekursora Grignardovih reagensa sastojala se od dva koraka za spoj **6** i od jednog koraka za spoj **7**. Dodatkom bromovodične i sumporne kiseline u refluksirajući tetrahidrofuran dobiven je spoj **5**. Nastali bromoalkohol, preveden je u zaštićeni alkohol **6** pomoću *tert*-butildimetilsilil klorida u suhom THF uz imidazol.

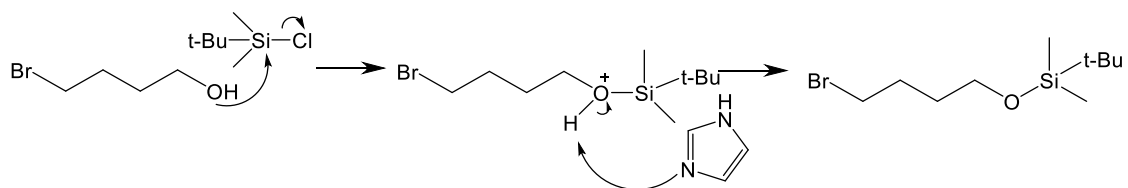


**Shema 30.** Sinteza intermedijera **6**.

Otvaranje eterskog prstena inducirano je protoniranjem kiselinom. U ovoj reakciji, koja je  $S_N2$  karaktera, do nukleofilnog napada bromida dolazi zbog protoniranja kisikova atoma u eterskom prstenu. Zbog same postave eksperimenta, reakcijsku smjesu je potrebno neutralizirati da bi s njom bilo sigurnije raditi, a to se postiže dodavanjem krutog  $\text{NaHCO}_3$ , pri tome nastaje ugljikov dioksid. Neutraliziranje suviška kiseline završeno je kada se reakcijska smjesa prestane pjeniti. Nastali bromirani alkohol zaštićen je *tert*-butildimetilsililom u inertoj atmosferi argona s imidazolom kao bazom. Navedena zaštita korištena je zbog svojeg lakog uvođenja i mogućnosti uklanjanja u specifičnim i relativno blagim uvjetima koji su potrebni u daljnjoj totalnoj sintezi. S druge strane, uvodi dodatnu „glomaznost“ prekursoru.

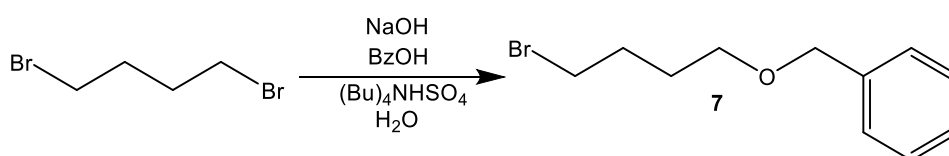


**Shema 31.** Mehanizam reakcije bromiranja THF-a.



**Shema 32.** Mehanizam zaštite hidroksilne skupine TBDMS-om.

U slučaju spoja **7**, 4-brombutanol zaštićen benzilnom skupinom dobiven je alkilaciom benzilnog alkohola 1,4-dibrombutanom.

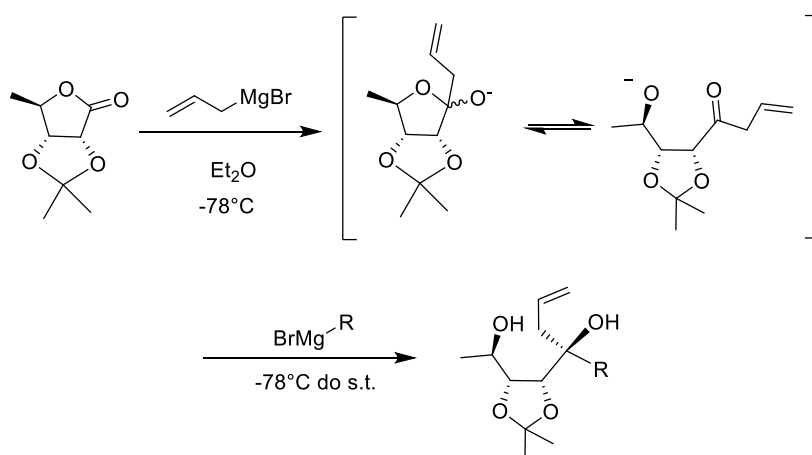


**Shema 33.** Sinteza intermedijera **7**.

Idealna tehnika razdvajanje je destilacija pri sniženom tlaku, zbog prisutnosti neželjenog dibromo spoja koji prvi destilira. Ostatak sirove smjese kromatografiran je na stupcu silikagela. Kod čišćenja spoja **5** od neželjenih nusprodukata, među kojima je također 1,4-dibrombutan, prvotno se koristila kolonska kromatografija te je utvrđeno da je spojeve teško odvojiti. Razlika u polarnosti spoja **5** i dibrombutana je mala te zbog toga kromatografija na stupcu nije pogodno rješenje za čišćenje spoja pa je u kasnijim iteracijama pokusa preskočena.

## 4.2. Sinteza tercijarnih alkohola

Sinteza tercijarnih alkohola **8-11** provedena je u jednom sintetskom koraku, počevši od čistog intermedijera **4**. Prvo je priređena otopina „drugog Gringardovog“ reagensa reakcijom magnezija i odgovarajućeg bromida. Paralelno je otopini spoja **4** na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  polagano dodana otopina alilmagnezijevog bromida (prvog Gringardovog reagensa). Nakon toga u istu reakcijsku smjesu dodana je otopina drugog Gringardovog reagensa. Reakcijska smjesa je zatim polagano zagrijana na sobnu temperaturu.



**Shema 34.** Opći prikaz reakcije pripreme tercijarnog alkohola s poznatim stereokemijskim ishodom.

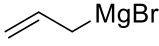
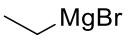
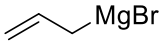
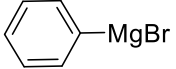
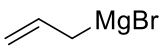
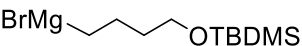
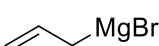
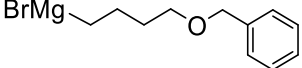
Za pripravu potrebnih Gringardovih reagensa, prvo je u suhi  $\text{Et}_2\text{O}$  dodan kristalić joda i strugotine magnezija. Zatim je pod inertnom atmosferom argona dodan spoj **6,7** ili brombenzen. Reakcija je inicirana zagrijavanjem, što se vidi nakon gubitka narančaste boje joda. Reakcijska smjesa nakon prvotnog zagrijavanja sama producira dovoljno energije da zagrije otapalo do vrenja. Završetak reakcije može se prepoznati po potpunom gubitku strugotina magnezija.

Paralelno je spoj **4** otopljen u suhom  $\text{Et}_2\text{O}$  i pod atmosferom argona te je otopina ohlađena na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pomoću smjese acetona i suhog leda. Zbog vrlo visoke reaktivnosti alilmagnezijevog bromida i prirode intermedijera **4**, reakciju je potrebno provoditi pri niskim temperaturama uz snažno miješanje. Ukoliko se reakcije provode pri nešto višim temperaturama dolazi do otvaranja laktona i neželjene adicije dodatnog alilmagnezijevog reagensa. U tako ohlađeno reakcijsku smjesu polagano je dokapana otopina alilmagnezijevog bromida, 1 kap svake 2 sekunde. Reakcijska smjesa je nakon dokapavanja koje traje između 20

do 30 minuta, dodatno miješana 30 minuta. Nakon toga u reakcijsku smjesu je na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  dokapana otopina drugog, netom pripravljenog Gringardovog reagensa.

Po završetku dokopavanja, reakcijska smjesa je izvađena iz kupelji te je ostavljena da se zagrije na sobnu temperaturu. Na taj se način omogućuje otvaranje laktona i nastajanje keto-alkoksidne forme, a takozvani „drugi Gringardov reagens“ koji je manje reaktivan od alilmagnezijevog, polagano reagira s nastalom formom. Reakcijska smjesa je na sobnoj temperaturi miješana još 20 minuta te je suvišak reagensa uništen dodatkom zasićene otopine  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Uparavanjem organskog sloja dobiven je sirovi produkt koji je pročišćen kromatografijom.

Tablica 1. Rezultati diastereoselektivne sinteze

	Reagens 1	Reagens 2	Produkt	Iskorištenje/%	d.o.*
1	 MgBr	 MgBr****	8	70	1:2.7**
2	 MgBr	 MgBr	9	71	1:9**
3	 MgBr	BrMg- 	10	61	1***
4	 MgBr	BrMg- 	11	68	1***

\* Dijastereomerni omjer

\*\* U korist R dijastereoizomera

\*\*\* Nastaje samo jedan dijastereomer

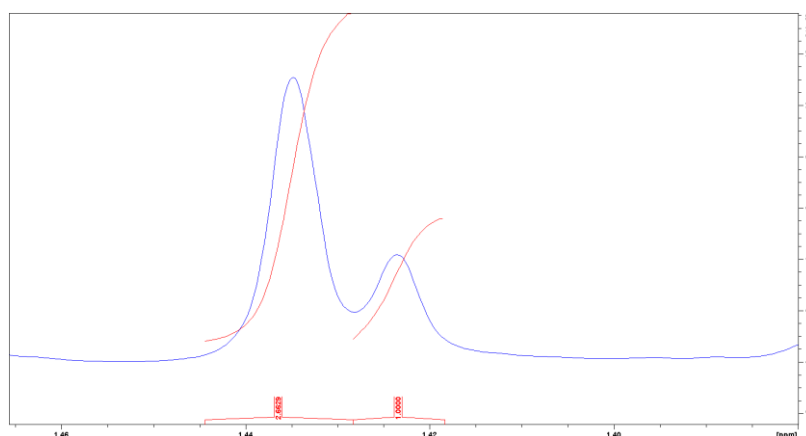
\*\*\*\* Komercijalni reagens

Navedenu reakciju moguće je provesti selektivno zbog prisutnosti acetonidne zaštite. Zbog steričke ometenosti s jedne strane, nukleofilni napad prvog Grignardova reagensa (alilmagnezijevog bromida) moguć je samo s druge strane. Novonastali poluacetal otvara se pri nešto višim temperaturama te se na otvorenu formu adira drugi Grignardov reagens. Tokom sinteze spojeva **8-11** također je primijećeno nastajanje poluacetalne forme (shema 35) u sirovim smjesama. Pritom se sumnjalo u nastajanje dialilnog nusprodukta **12**, no sintezom istog i detaljnim razmatranjem NMR spektara spojeva utvrđeno je da isti ne nastaje niti u jednoj reakciji.

Sirova smjesa prije kromatografije snimljena je spektroskopijom NMR, konkretno, snimljen je  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja. Nakon što je kromatografijom izoliran čisti spoj napravljena je karakterizacija spektroskopijom NMR. Nakon što se čisti spoj okarakterizirao, uspoređen je  $^1\text{H}$  NMR spektar čistog spoja s onim sirove smjese te se iz omjera izoliranih signala odredio dijastereomerni omjer. U slučaju čistih spojeva situacija je jednostavna (tablica 1, reakcije 3 i 4). U reakcijama 3 i 4, nastaje samo jedan od dijastereomera uz visoko iskorištenje za Grignardovu reakciju. Nadalje treba imati na umu da su ovo dva sintetska koraka bez izoliranja međuprodukta.

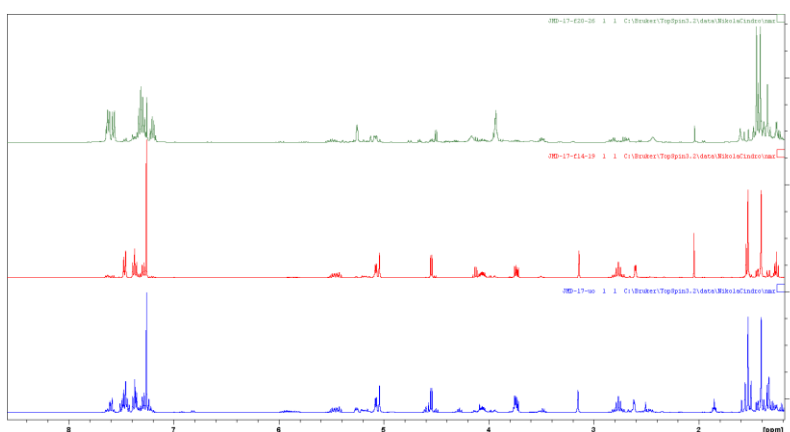
U reakcijama 1 i 2, situacija je kompliciranija, ponajviše kod sinteze spoja **8**. Naime, dijastereoselektivnost se može korelirati s veličinom takozvanog drugog Grignardovog reagensa. Tako u slučaju etilmagnezijevog bromida nastaje omjer 2,7:1 u korist željenog dijastereomera. Omjer se već poboljšava u slučaju fenilmagnetijevog bromida gdje je taj omjer 9:1 u korist željenog dijastereomera (sinteza spoja **9**). No, u oba slučaja sinteze spojeva **8** i **9**, nakon kromatografije nije izoliran čisti željeni dijastereomer, nego smjesa dva dijastereomera.

U slučaju spoja **8**, izolirana je frakcija oba dijastereomera te je iz omjera signala acetonidnih protona određen dijastereomerni omjer (slika 16). Ova dva signala odabrana su iz razloga što se položaj acetonida ne razlikuje značajno u odnosu na ostale spojeve i polazni spoj **4**, a i vrlo su jasni i „čisti“.

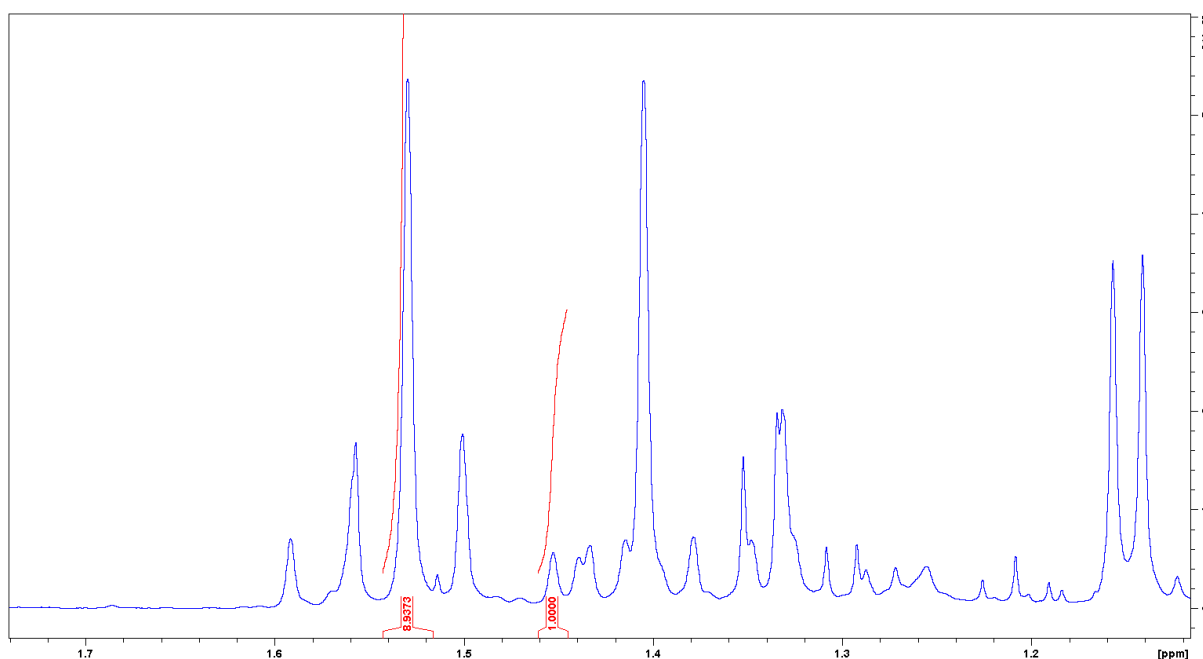


**Slika 15.** Uvećani prikaz  $^1\text{H}$  NMR spoja **8**. Omjer acetonidnih protona iz koji je određen dijastereomerni omjer (d.r. 2,7:1, u korist željenog dijastereomera).

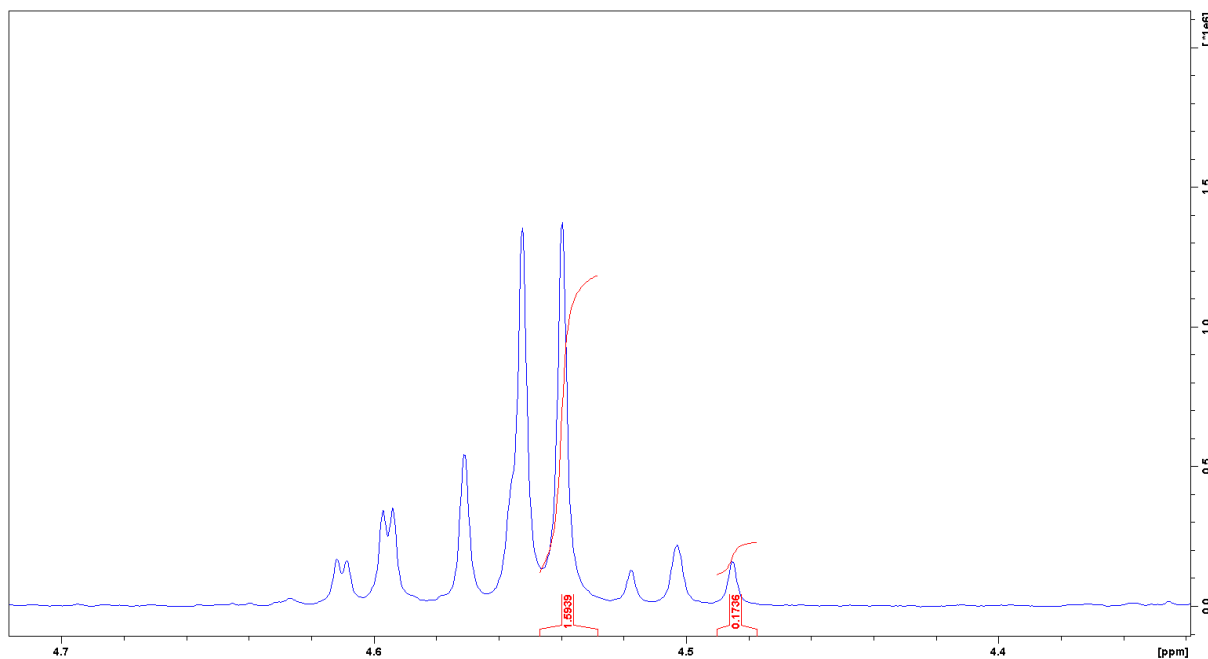
U slučaju spoja **9**, frakcije obogaćene jednim i drugim dijastereomerom nenamjerno su razdvojene pa je usporedbom signala na različitim spektrima utvrđen položaj signala određenih protona jednog i drugog dijastereomera. Zbog kompleksnosti spektra i preklapanja signala, sigurnosti radi, omjer je potvrđen iz dva različita seta protona te su oba dali omjer 9:1 u korist željenog dijastereomera.



**Slika 16.**  $^1\text{H}$  NMR spektri spoja **9**, razdvojenih frakcija (zeleno i crveno) i sirove smjese (plavo).



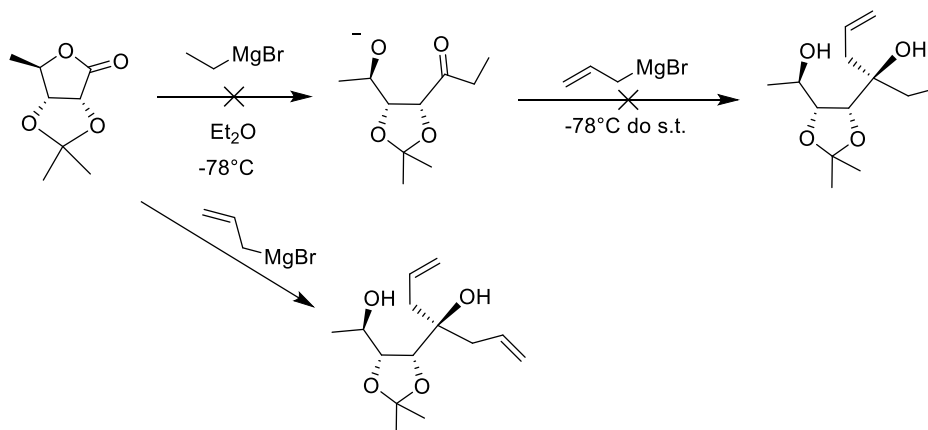
**Slika 17.** Uvećani prikaz  $^1\text{H}$  NMR spoja **9**. Omjer acetonidnih protona iz koji je određen dijastereomerni omjer (d.r. 9:1, u korist željenog dijastereomera).



**Slika 18.** Uvećani prikaz  $^1\text{H}$  NMR spoja **9**. Omjer alifatskih protona iz koji je potvrđen dijastereomerni omjer (d.r. 9:1, u korist željenog dijastereomera).

#### 4.2.1. Ostale proučavane strategije u sintezi tercijarnih alkohola

U okviru ovog rada također je proveden eksperiment u cilju generiranja suprotne konfiguracije novonastalog kiralnog centra. Spoj **4** je otopljen u suhom  $\text{Et}_2\text{O}$  u inertnoj atmosferi argona. Reakcijska smjesa je ohlađena na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  te je u nju polagano dokapana otopina etilmagnezijevog bromida (1 ekv), 2 kapi po sekundi. Smjesa je miješana 30 minuta na sniženoj temperaturi te je u nju polagano dokapana otopina alilmagnezijevog bromida. Reakcijska smjesa je izvađena iz hladne kupelji i ostavljena da se zagrije na sobnu temperaturu i u nju je dodana zasićena otopina  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Slojevi su odvojeni i snimljen je NMR spektar. Utvrđeno je da je došlo do dvostruke adicije alilnog reagensa.



**Shema 35.** Pokušaj obrnute adicije Grignardovih reagensa.

Pretpostavljeno objašnjenje puta ove reakcije je da zbog dosta velike razlike u reaktivnosti alilmagnezijevog bromida i etilmagnezijevog bromida, etilni reagens nije niti reagirao na niskoj temperaturi. Potrebno je dodatno ispitati temperaturni raspon i odrediti okvirnu temperaturu pri kojoj dolazi do reakcije alil Grignardovog reagensa s laktonom kao i samu reaktivnost ostalih Grignardovih reagensa pri nižim temperaturama da bi se sa sigurnošću mogao odrediti razlog.

Uz gore navedeno, provedeno je istraživanje utjecaja brzine dodavanja alilmagnezijevog bromida na stereokemijski ishod. Naime, zbog same vrlo reaktivne prirode alilnog reagensa sumnjalo se na moguće lokalno pregrijavanje pri dodavanju reagensa. Tako je ustanovljeno da brzina dodavanja ne utječe na stereoselektivnost, niti iskorištenje reakcije. Također je ustanovljeno da je jedan od nusprodukata spoj dobiven monoadicijom alilmagnezijeva bromida, već spomenuti poluacetal (shema 35). To upućuje na to da je za uspješnost reakcije bitna reaktivnost drugog Grignardovog reagensa. Nadalje na stereoselektivnost se također pokušalo utjecati dodatkom litijevog bromida, no nije bilo zamijećenih promjena u iskorištenju i stereoselektivnosti



## § 5. ZAKLJUČAK

U sklopu ovog rada proučavana je metodologija uvođenja novog kiralnog terciarnog alkohola. Istražena je reakcija adicije Grignardovih reagensa na lakton izveden iz D-riboze. Provedena je sinteza laktorskog prekursora **4** te dva funkcionalizirana alkil-bromida **6** i **7** za pripremu Grignardovih reagensa i konačno uspješno je provedena sinteza četiri različita kiralna terciarna alkohola **8-11**.

Spoj **4** pripremljen je kroz četiri koraka, počevši od optički čiste D-riboze. Ovaj spoj korišten je zbog svoje dostupnosti te dijastereomerne čistoće. Iz polaznog šećera, oksidacijom anomerne hidroksilne skupine s elementarnim bromom nastaje ribolakton **1**. Nastali ribolakton preveden je u acetonidno 2,3-O zaštićeni derivat **2** u acetonu uz 2,2-dimetoksiopropan i katalitičku količinu sumporne kiseline. Kloriranje acetonidnog derivata provedeno je uz Vilsmeierov reagens koji se *in-situ* generira iz DMF-a i oksalil klorida. Zadnji korak dehalogenacije proveden je radikalnom reakcijom s tri-n-butilkositrovhidridom i azobisisobutironitrilom kao radikalnim inicijatorom.

Spoj **6** pripremljen je u dva koraka počevši od tetrahidrofurana. Dodatkom bromovodične i sumporne kiseline THF preveden je u spoj **5** koji je pak preveden u zaštićeni alkohol **6** s *tert*-butildimetilsilil uz imidazol. Spoj **7** pripremljen je alkilacijom benzilnog alkohola 1,4-dibrombutanom

Spojevi **8-11** pripremljeni su u jednoj reakciji koja se odvijala u dva stupnja. U prvom stupnju reakcije adiran je alilmagnezijev bromid, a u drugom stupnju dodan je drugi Grignardov reagens. Na taj način generirani su kiralni terciarni alkoholi uz različit stereokemijski ishod i visoka iskorištenja. Dobiveni rezultati poslužit će za daljnji razvoj metodologije uvođenja kiralnih terciarnih alkohola u zahtjevne molekule.

U nastavku istraživanja, posvetit će se pažnja na obrnutu adiciju Grignardovih reagensa i stereokemijski ishod reakcije te će se ispitati mogućnost provedbe ovakvog tipa reakcije na različitim supstratima.

Naposljetku, valja istaknuti vrlo veliku važnost razvoja asimetričnih metoda za pripremu optički aktivnih terciarnih alkohola zbog mogućnosti sinteze sve kompleksnijih sustava.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

ACN	acetonitril
AIBN	azobisisobutironitril
BAIB	[bis(acetoki)jodo]benzen
Bz	benzil
BzOH	benzilni alkohol
CIP	Chan, Ingold i Prelog
CDCl <sub>3</sub>	deuterirani kloroform
DEAD	dietilazodicarboksilat
DCM	diklormetan
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-sulfoksid
DMSO-d <sub>6</sub>	deuterirani dimetil-sulfoksid
Et	etil
Et <sub>2</sub> O	dietil eter
EtOAc	etilacetat
HPLC	tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (eng. <i>high performance liquid chromatography</i> )
LTMP	litijev tetrametilpiperidin
Me	metil
MeLi	metillitij
NMR	spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije
PG	zaštitna skupina
Ph	fenil
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilil

---

TBDMSCl	<i>tert</i> -butildimetilsilil klorid
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oksil
Tf	triflat
THF	tetrahidrofuran
TLC	tankoslojna kromatografija (eng. <i>thin-layer chromatography</i> )
TMS	tetrametilsilan

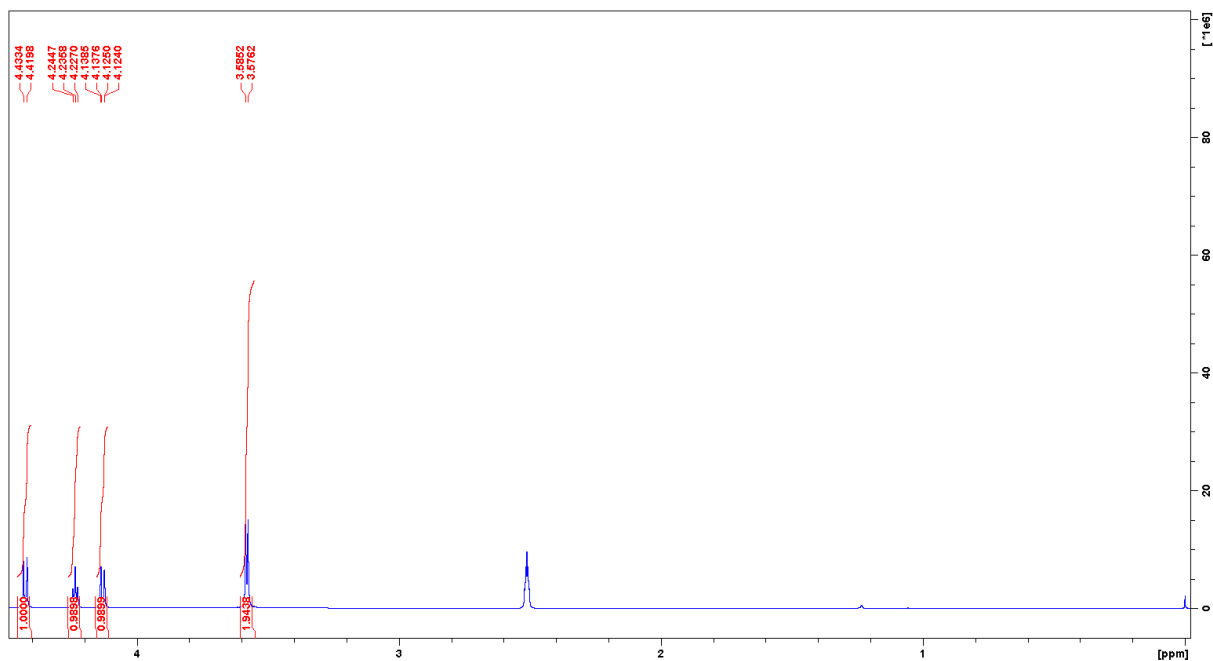
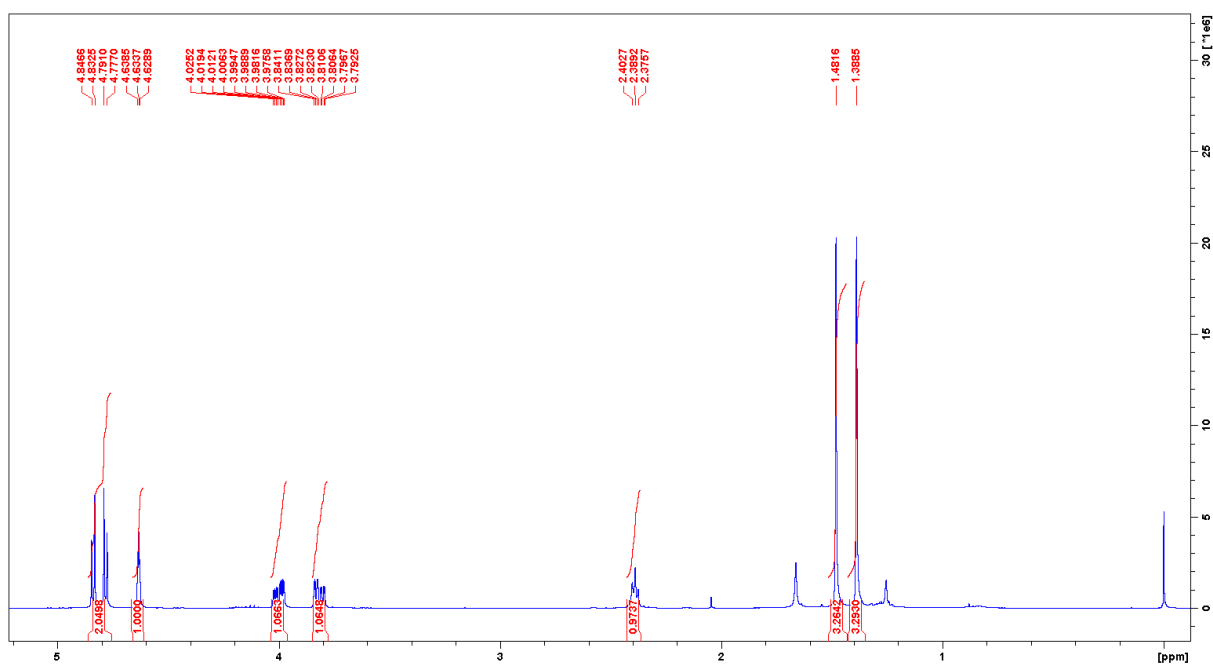
## § 7. LITERATURNI IZVORI

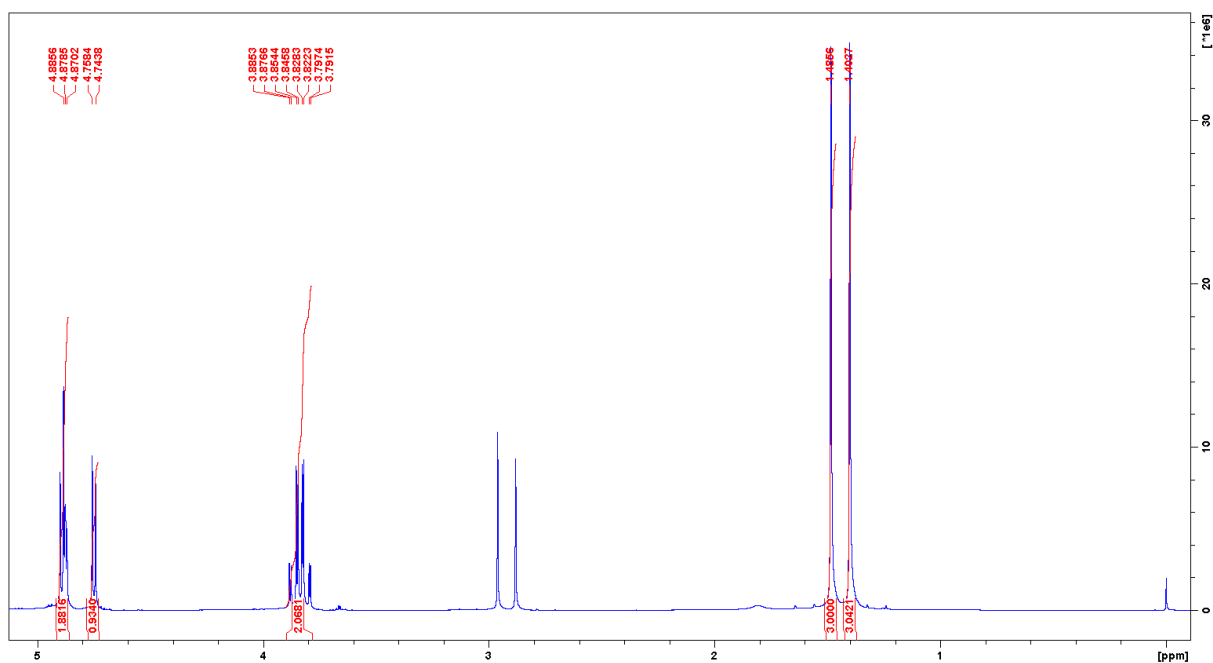
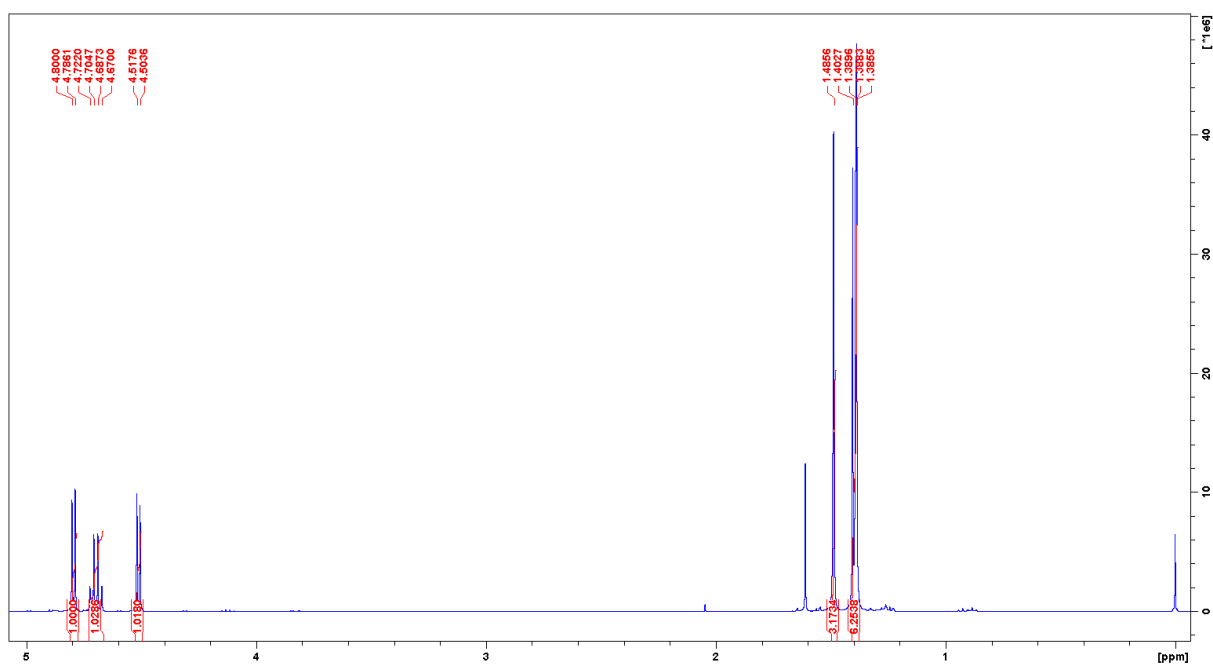
1. A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **109** (2009), 418–514.
2. W. Guo, Z. Zhang, T. Zhu, Qianqun Gu, and D. Li, *J. Nat. Prod.* 2015, **11** (2015) 2699–2703.
3. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2012.
4. S. R. Schow, J. D. Bloom, A. S. Thompson, K. N. Winzenberg, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 2662-2674.
5. N. D. Bartolo, J. A. Read, E. M. Valentín, K. A. Woerpel, *Chem. Rev.* **3** (2020) 1513–1619.
6. R. Shimazawa, N. Nagai, S. Toyoshima, H. Okuda, *Journal of Health Science*, **54** (2008) 23-29.
7. S. F. Mason, *Topics in Stereochemistry*, **9** (1976).
8. S. F. Mason, *Chirality* **1** (1989) 183-191.
9. E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, New York, 1994.
10. J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. Bommel, *Nature* **168** (1951) 271-272.
11. A. Stoddart, *Nature* **511** (2014).
12. Nobel Lecture, 12. prosinca 1975., <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/prelog-lecture.pdf> (datum pristupanja 15. siječnja 2022).
13. J. D. Dunitz, *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*, VHCA, Basel, 1995.
14. M. B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley New Jersey, 2013.
15. W. A. Cowdrey, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *Nature* **138** (1936) 759-759.
16. S. R. Neufeldt, G. Jimenez-Ose, D. L. Comins, K. N. Houk, *J. Org. Chem* **79** (2014) 11609-11618.
17. A. G. Brook, W. Harris, *J. Org. Chem* **98** (1976) 3383-3384.
18. O. Mitsunobu, *Synthesis* **1** (1981) 1-28.
19. M. B. Soellner, B. L. Nilsson, R. T. Raines, *J. Org. Chem* **67** (2002) 4993-4996.
20. J. Chen, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **54** (2018) 7034-7037.
21. T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 3740-3749.

22. R. Deziel, S. Goulet, L. Grenier, J. Bordeleau, J. Bernier, *J. Org. Chem* **58** (1993) 3619-3621.
23. T. Uemura, X. Zhang, K. Matsumura, N. Sayo, H. Kumobayashi, T. Ohta, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 5510-5516.
24. Q.-F. Wu, H. He, W.-B. Liu, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 11418-11419.
25. A.-F. Trindade, P.-M.-P. Gois, C.-A.-M. Afonso, *Chem. Rev.* **109** (2009) 418-514.
26. B. A. Klyashchitskii, V. I. Shvets, *Russ. Chem. Rev.* **41** (1972) 592-602.
27. S. Weinstein, *Tetrahedron Lett.* **25**(1984) 985-986.
28. I. Ali, S. D. Alam, Z. A. Al-Othman, J. A. Farooqi *J. Chromatogr. Sci.* (2013) 1-10.
29. P. H. Boyle, *Rev. Chem. Soc.* **25** (1971) 323-341.
30. Y.-L. Liu, X.-T. Lin, *Adv. Synth. Catal.* **10** (2018) 1-38.
31. S. Yu, Q-Q. Huang, Y. Luo, W. Lu, *J. Org. Chem.* **77** (2012) 713-717.
32. K. Li, J. Ou, S. Gao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55** (2016) 14778 –14783.
33. M. Movassaghi, G. Piizzi, D. S. Siegel, G. Piersanti, *Angew. Chem.* **118** (2006) 5991-5955.
34. T. Tokunaga, W. E. Hume, T. Umezome, K. Okazaki, Y. Ueki, K. Kumagai, S. Hourai, J. Nagamine, H. Seki, M. Taiji, H. Noguchi, R. Nagata, *J. Med. Chem.* **44** (2001) 4641-4649.
35. A. Bachki, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron: Asymm.* **7** (1996) 2997-3008.
36. M. Garcia-Valverde, R. Pedrosa, M. Vincentem, *Tetrahedron: Asymmetry* **6**, (1995) 1787-1794.
37. G. Chelucci, F. Soccolini, *Tetrahedron: Asymm.* **3** (1992) 1235-1238.
38. S. Panev, V. Dimitrov *Tetrahedron: Asymmetry* **11** (2000) 1517-1526.
39. P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 5969-5994.
40. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1912/grignard/biographical/> (datum pristupa 20. siječnja 2022.).
41. H. W. H. J. Bodewitz, C. Blomberg, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **31** (1975) 1053-1063.
42. T. Harada, E. Kutsuwa, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 6716-6719.
43. D. G. Peters, *J. Chem. Educ.* **83** (2006) 290-291.
44. J. Deskus, D. Fan, M. B. Smith, *Syn. Comm.* **28** (2006) 1649-1659.
45. G. S. Silverman, P. E. Rakita, *Handbook of Grignard Reagents*, M. Dekker, New York, 1996.

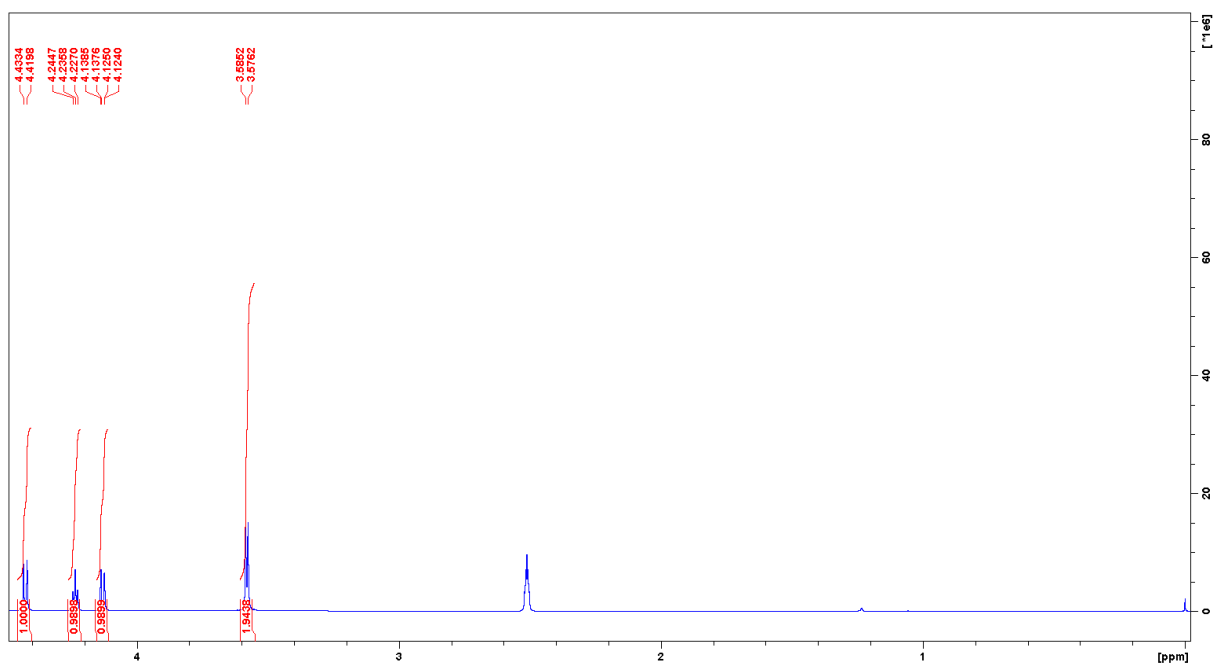
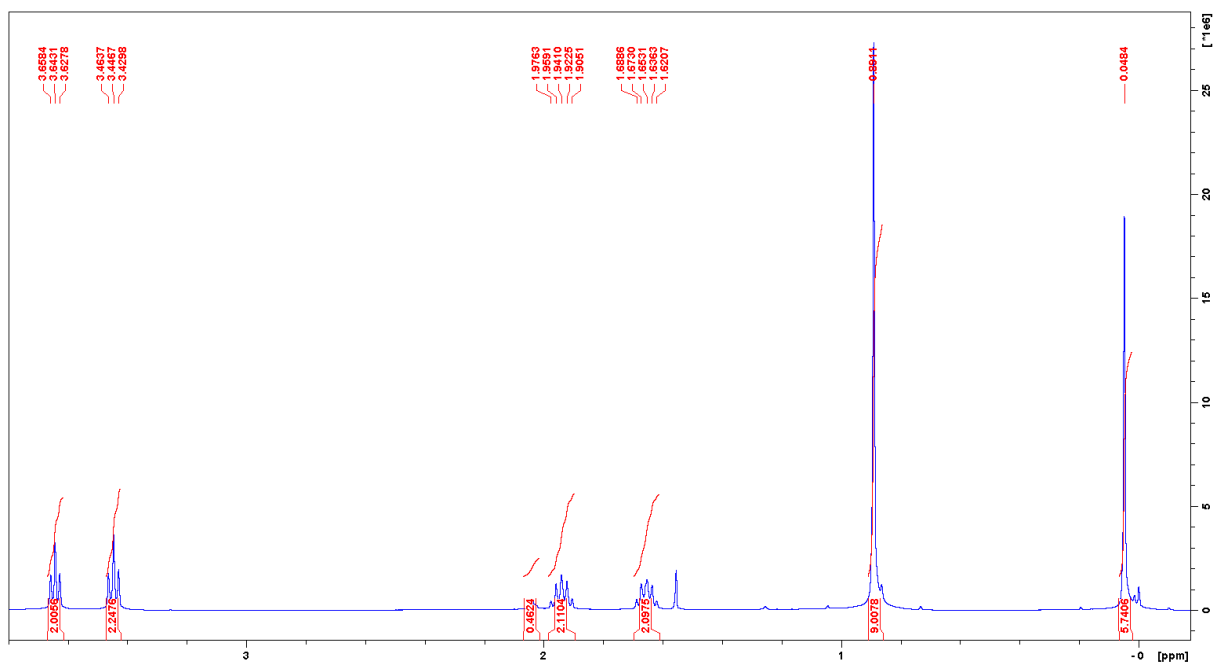
46. N. D. Bartolo, J. A. Read, E. M. Valentin, K. A. Woerpel, *Chem. Rev.* **120** (2020) 1513-1619.
47. D. A. Evans, S. J. Siska, V. J. Cee, *Angew. Chem.* **115** (2003) 1803-1807.
48. J. R. Hwu, N. Wang, *Chem. Rev.* **89** (1989) 1599-1615.
49. B. Mekki, G. Singh, R. H. Wightman, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 5143-5146.
50. K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 44-122.
51. A. Gradillas, J. Perez-Castells, *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts*, Wiley-VCH, New Jersey, 2010.
52. J. C. Mol, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **213** (2004) 39-45.
53. S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 7549-7552.
54. H. Albright, A. J. Davis, J. L. Gomez-Lopez, H. L. Vonesh, P. K. Quach, T. H. Lambert, C. S. Schindler, *Chem. Rev.* **121** (2021) 9359-9406.
55. M. Fetizon, M. Golfier, J.-M. Louis, *Tetrahedron* **31** (1975) 171-176.
56. T. M. Hansen, G. J. Florence, P. Lugo-Mas, J. Chen. J. N. Abrams, C. J. Frolyth *Tetrahedron Lett.* **44** 2003 57-59.
57. J. D. Williams. V. P. Kamath, P. E. Morris, L. B. Townsend *Organic Syntheses*, **82** (2005) 75-79.
58. H. Suh, C. S. Wilcox *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 470-481.
59. S. Jana, V. A. Sarpe, S. S. Kulkarni *Org. Lett.* **21** (2018) 6938-6942.
60. R. M. Versteegen, D.J.M. van Beek, R. P. Sijbesma, D. Vlassopoulos, G. Fytas, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 4262-4265.
61. M. Movsisyanm, R. Dams, C. V. Stevens *ChemSusChem* **9** (2016) 1-9.

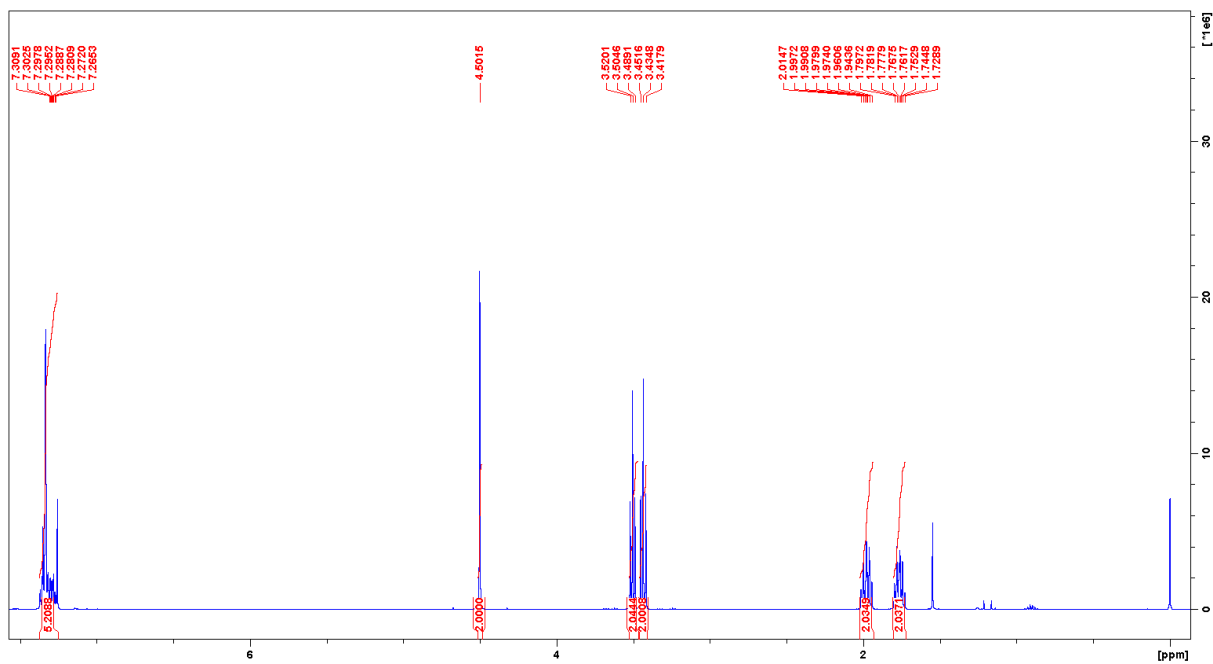
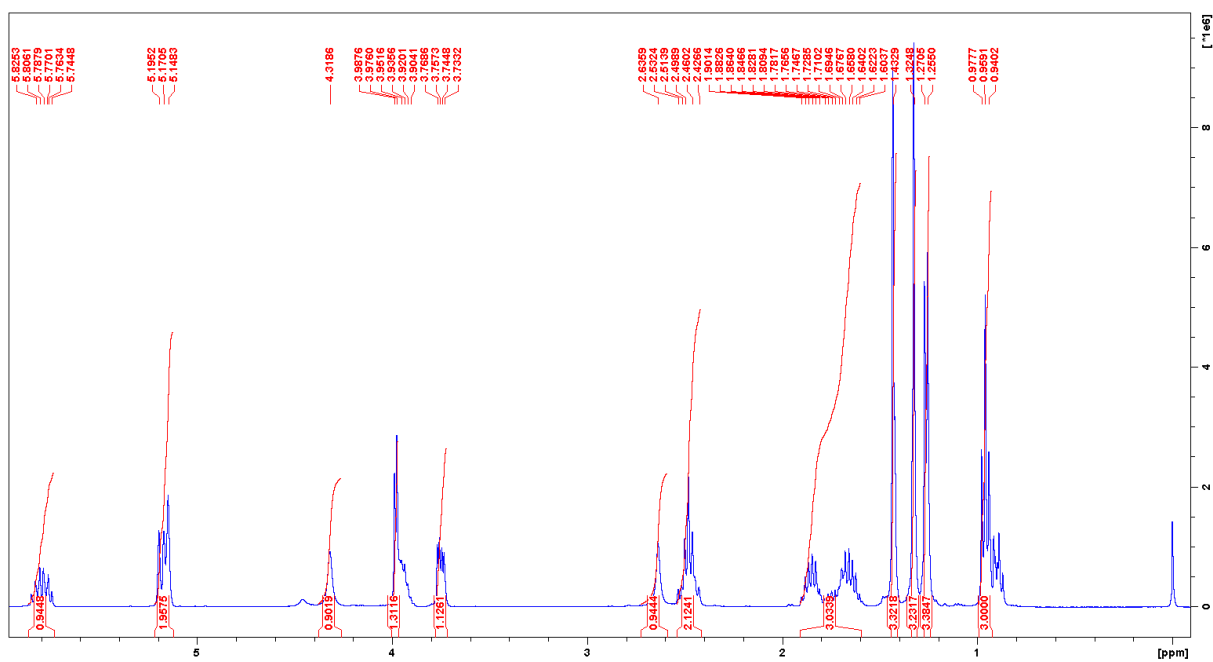
## § 8. DODATAK

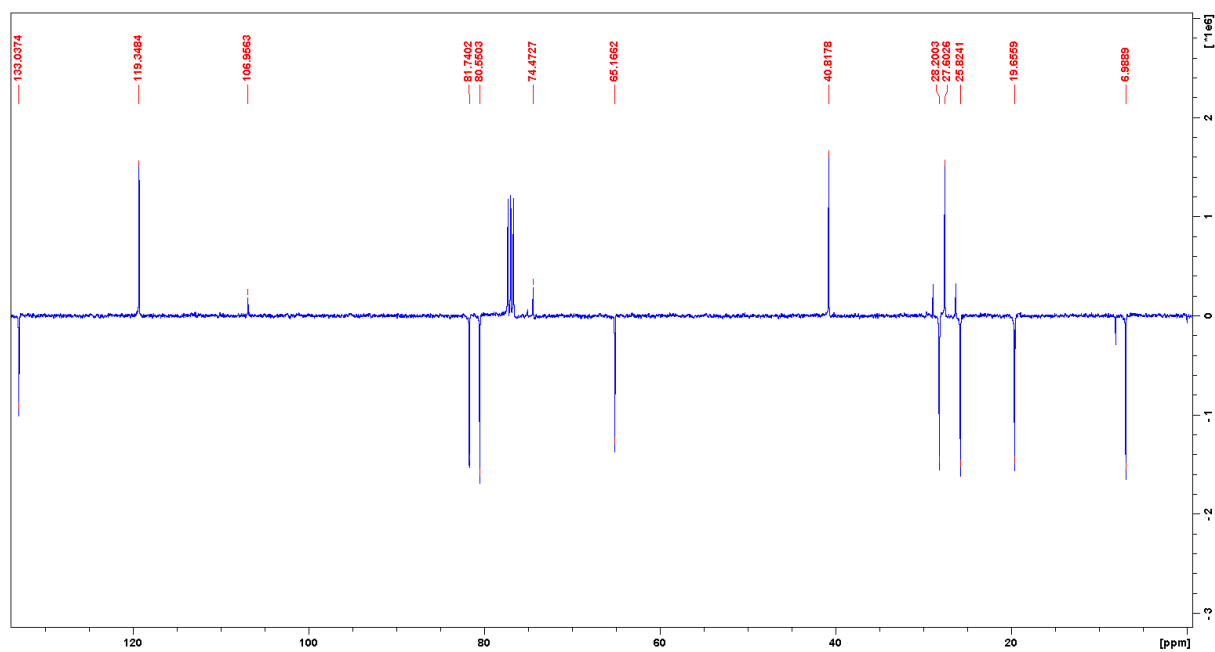
Slika D1.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 1  $\text{DMSO-}d_6$ .Slika D2.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 2  $\text{CDCl}_3$ .

Slika D3.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 3  $\text{CDCl}_3$ .Slika D4.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 4  $\text{CDCl}_3$ .

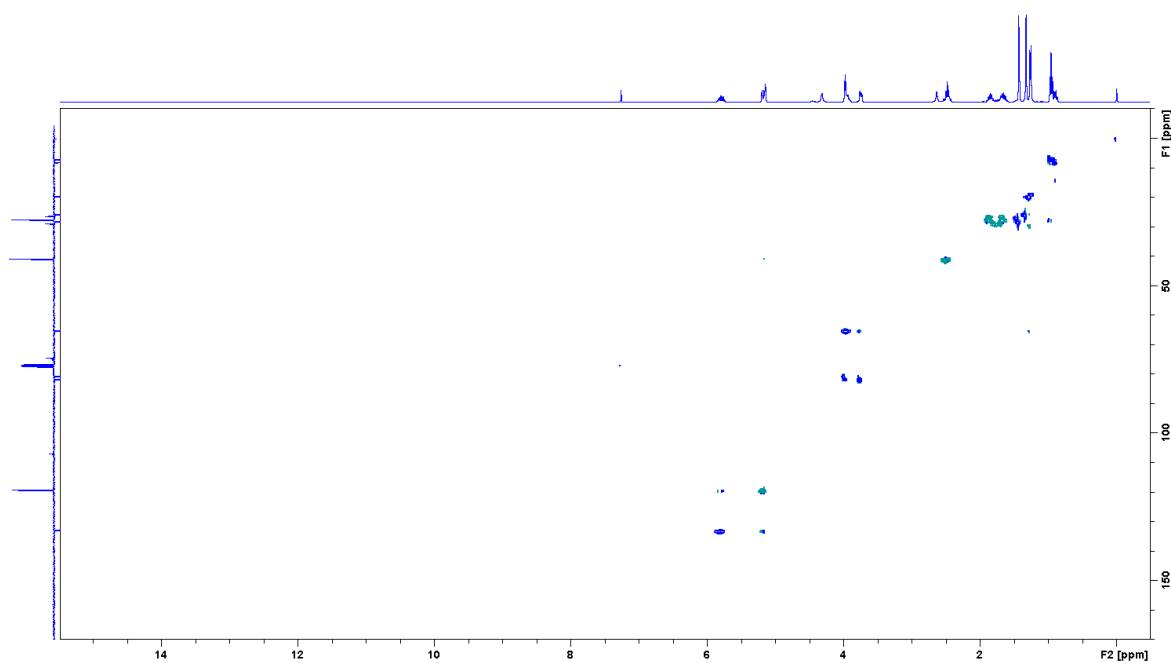


Slika D5.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **5** u  $\text{CDCl}_3$ .Slika D6.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **6** u  $\text{CDCl}_3$ .

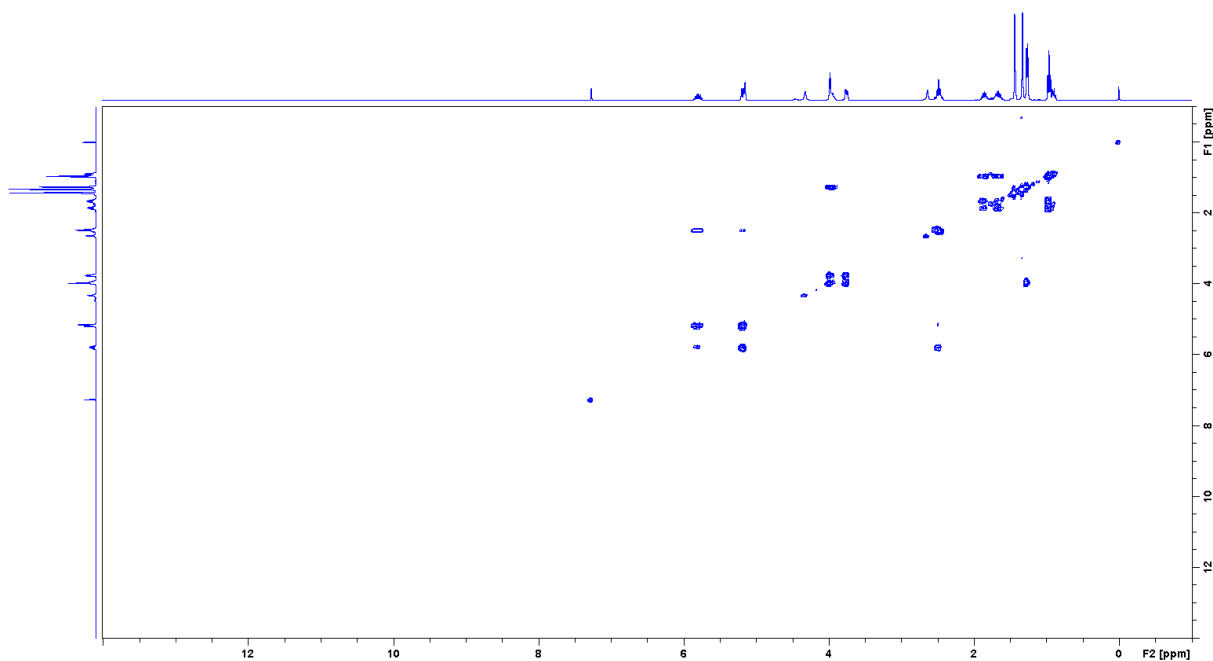
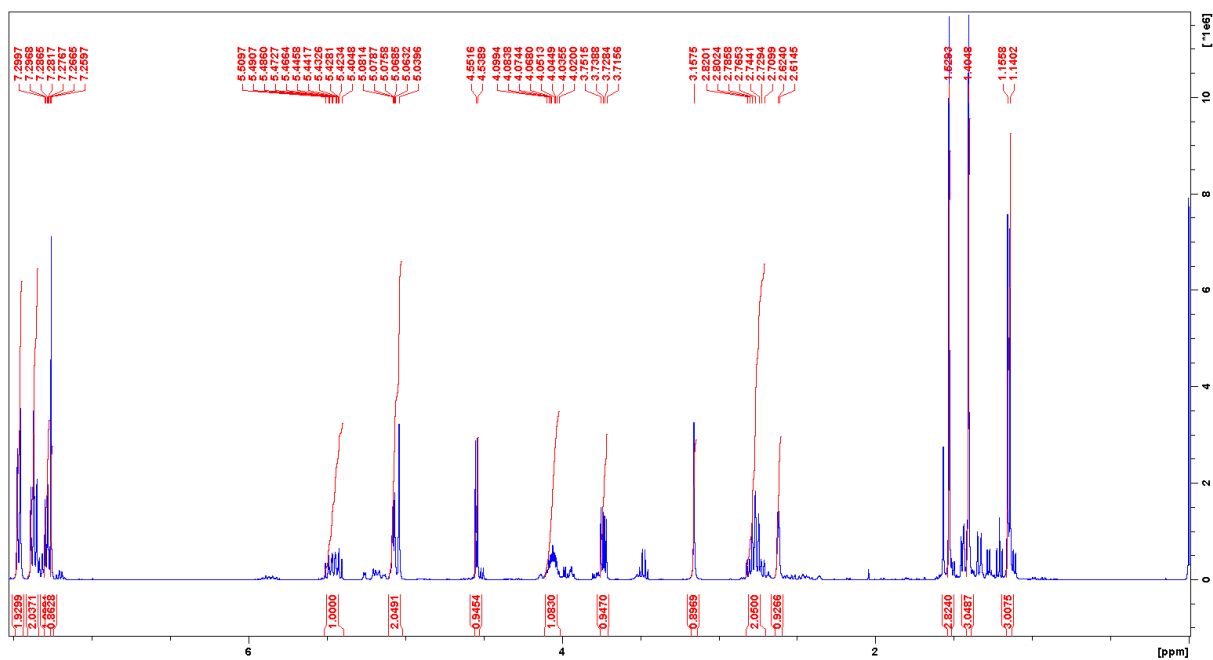
Slika D7. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **7** u CDCl<sub>3</sub>.Slika D8. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **8** u CDCl<sub>3</sub>.

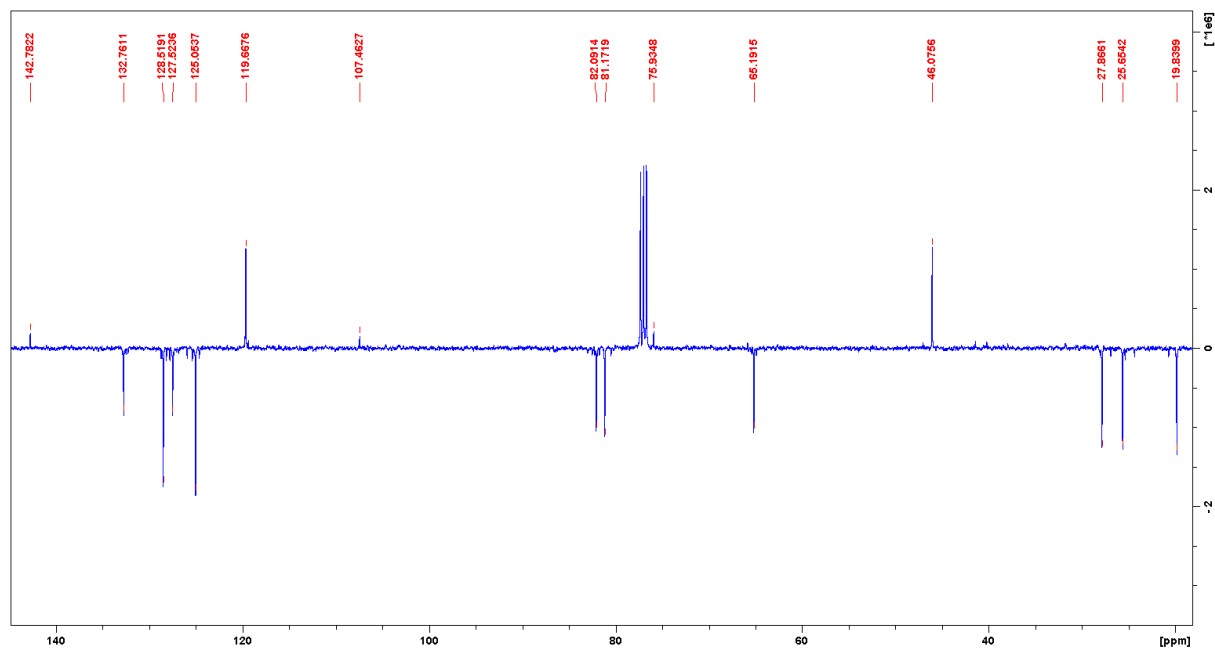


Slika D9. DEPTQ ( $^{13}\text{C}$ ) NMR spektar spoja **8** u  $\text{CDCl}_3$ .

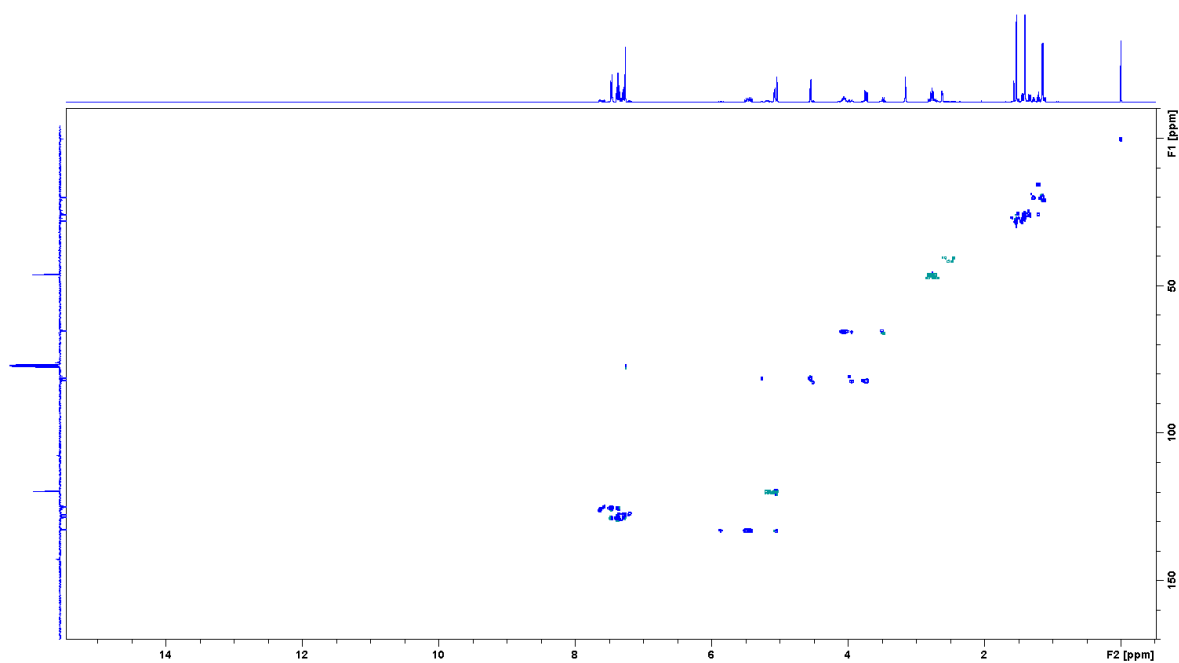


Slika D10. HSQC NMR spektar spoja **8** u  $\text{CDCl}_3$ .

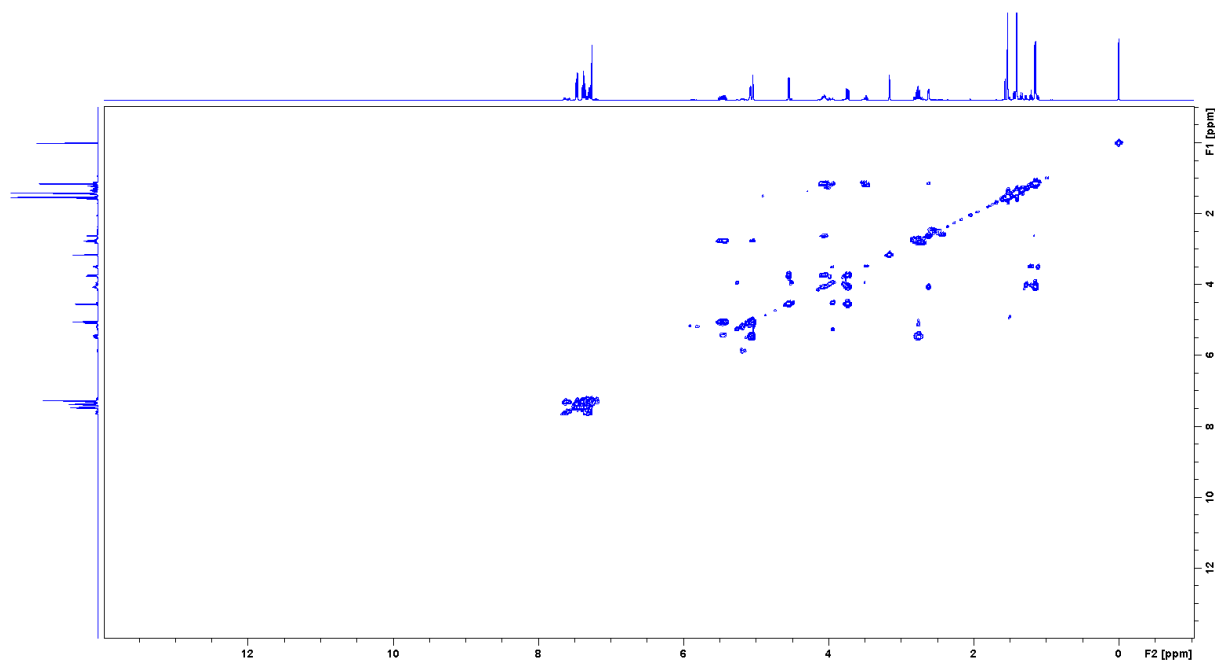
Slika D11. COSY NMR spektar spoja 8 u CDCl<sub>3</sub>.Slika D12. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 9 u CDCl<sub>3</sub>.



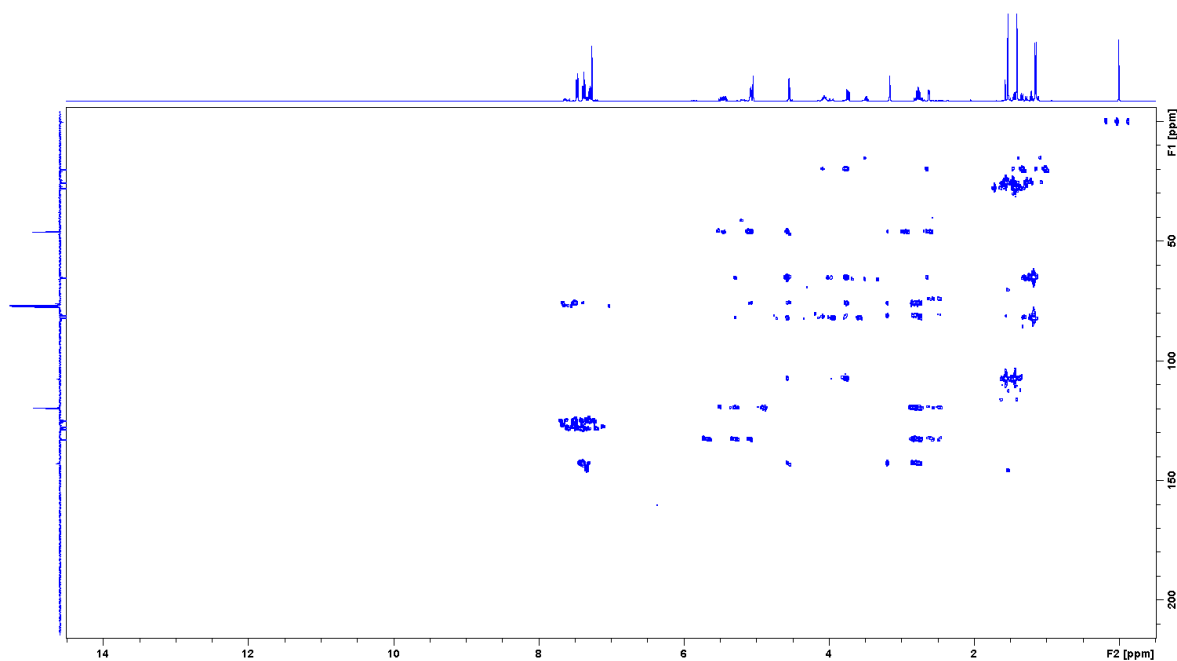
Slika D13. DEPTQ ( $^{13}\text{C}$ ) NMR spektar spoja **9** u  $\text{CDCl}_3$ .



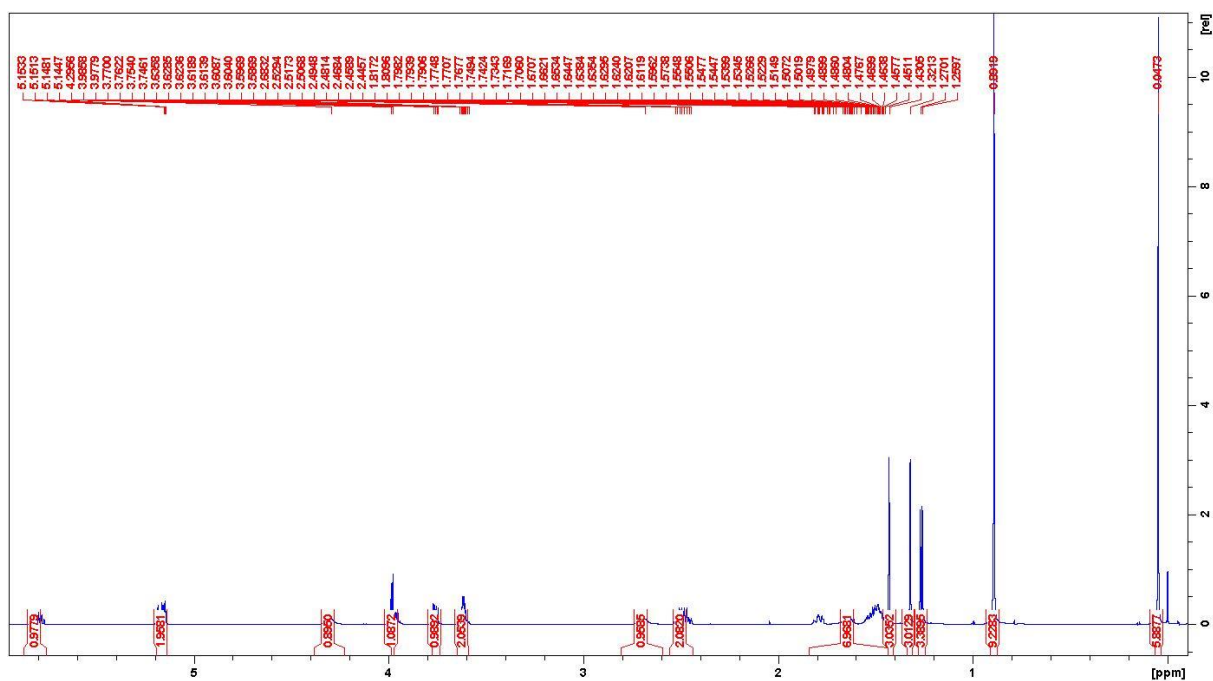
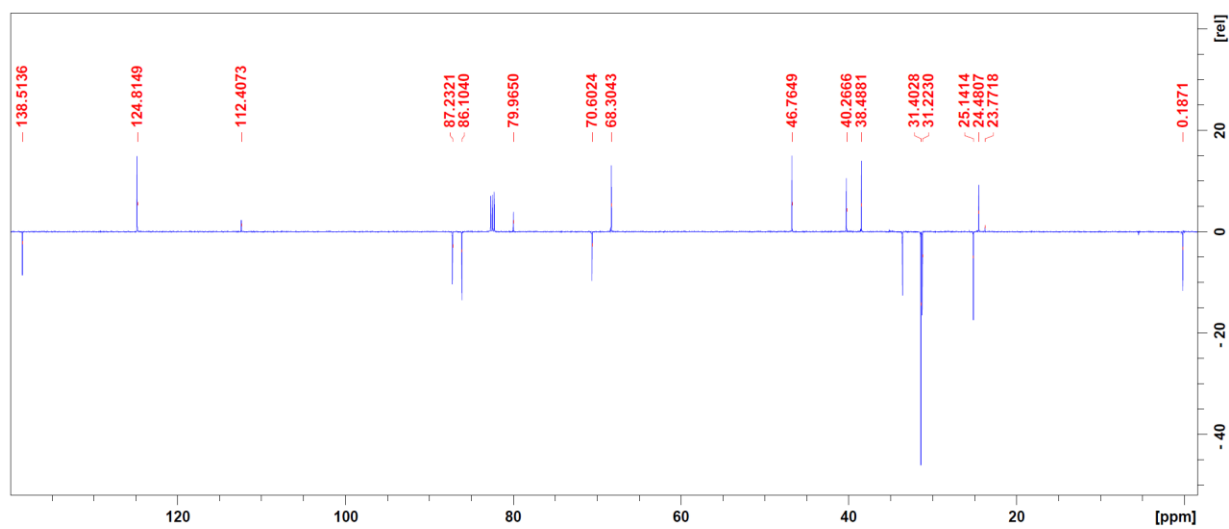
Slika D14. HSQC NMR spektar spoja **9** u  $\text{CDCl}_3$ .

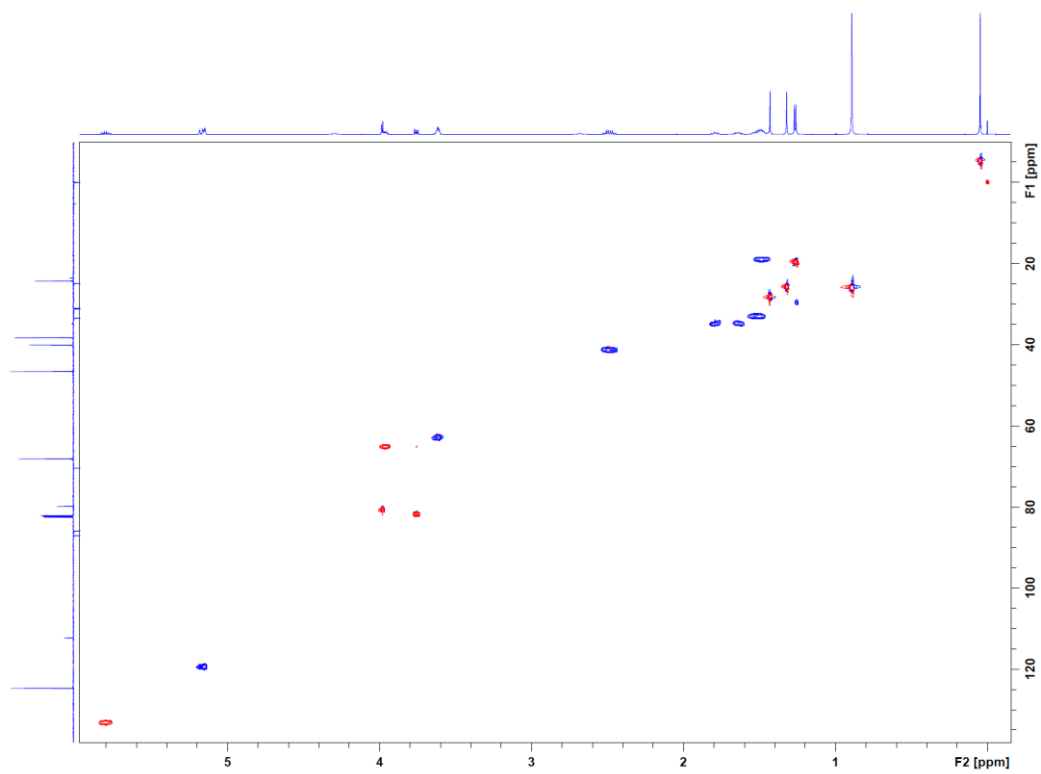


Slika D15. COSY NMR spektar spoja **9** u  $\text{CDCl}_3$ .

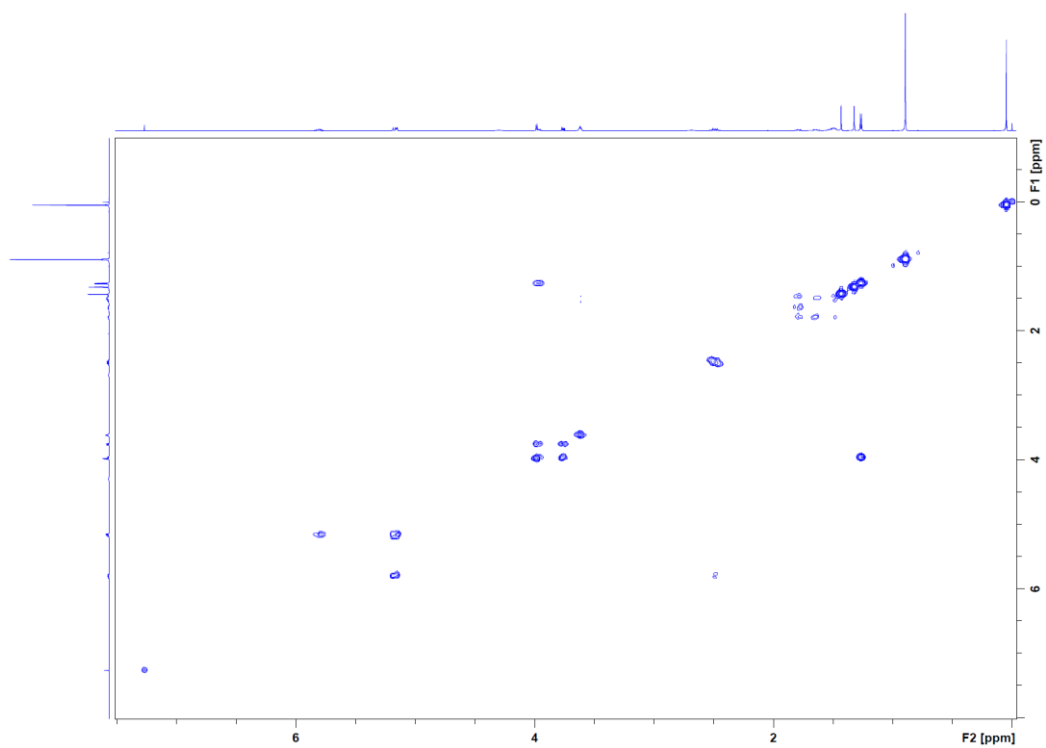


Slika D16. HMBC NMR spektar spoja **9** u  $\text{CDCl}_3$ .

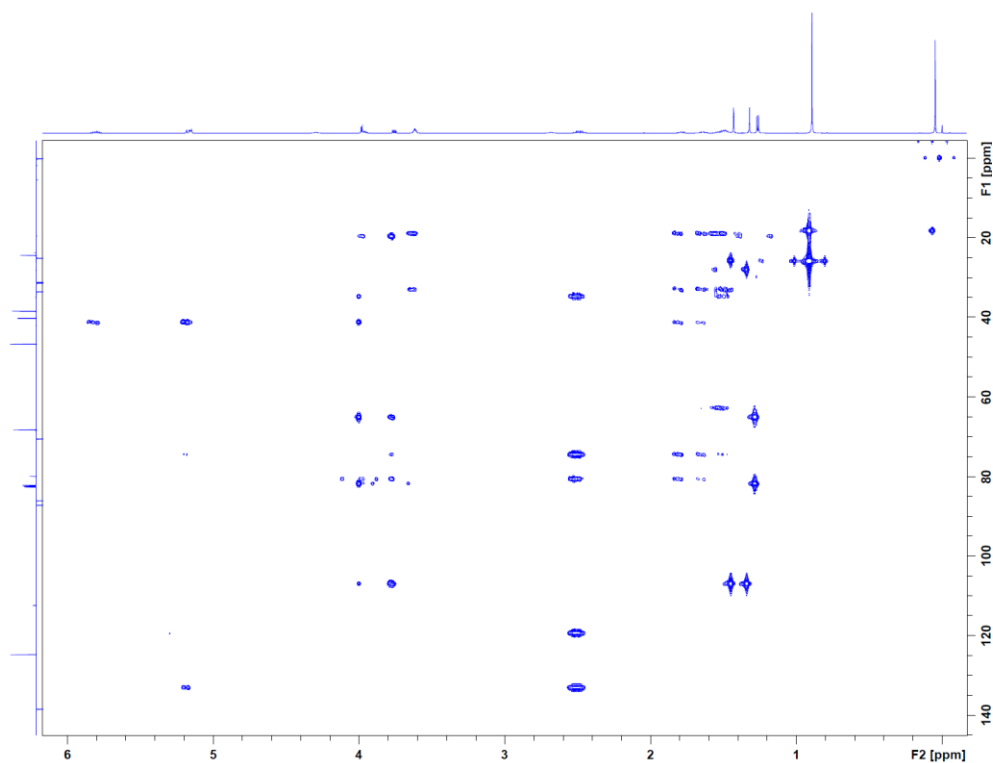
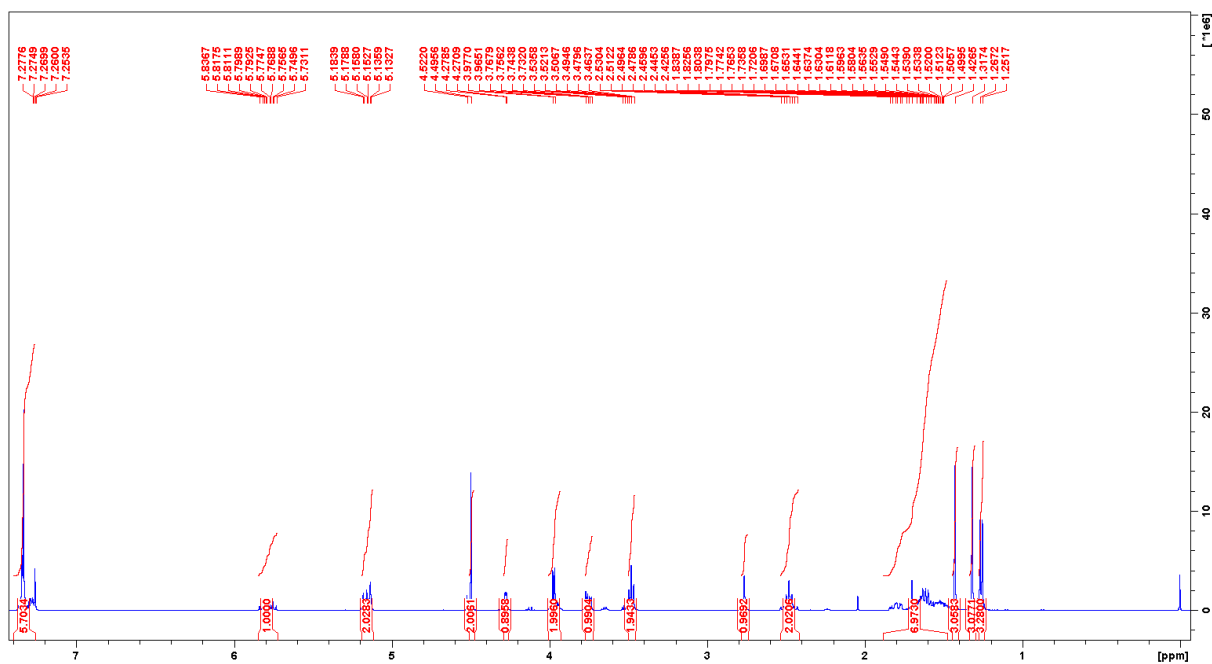
Slika D17.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **10** u  $\text{CDCl}_3$ .Slika D18. DEPTQ ( $^{13}\text{C}$ ) NMR spektar spoja **10** u  $\text{CDCl}_3$ .

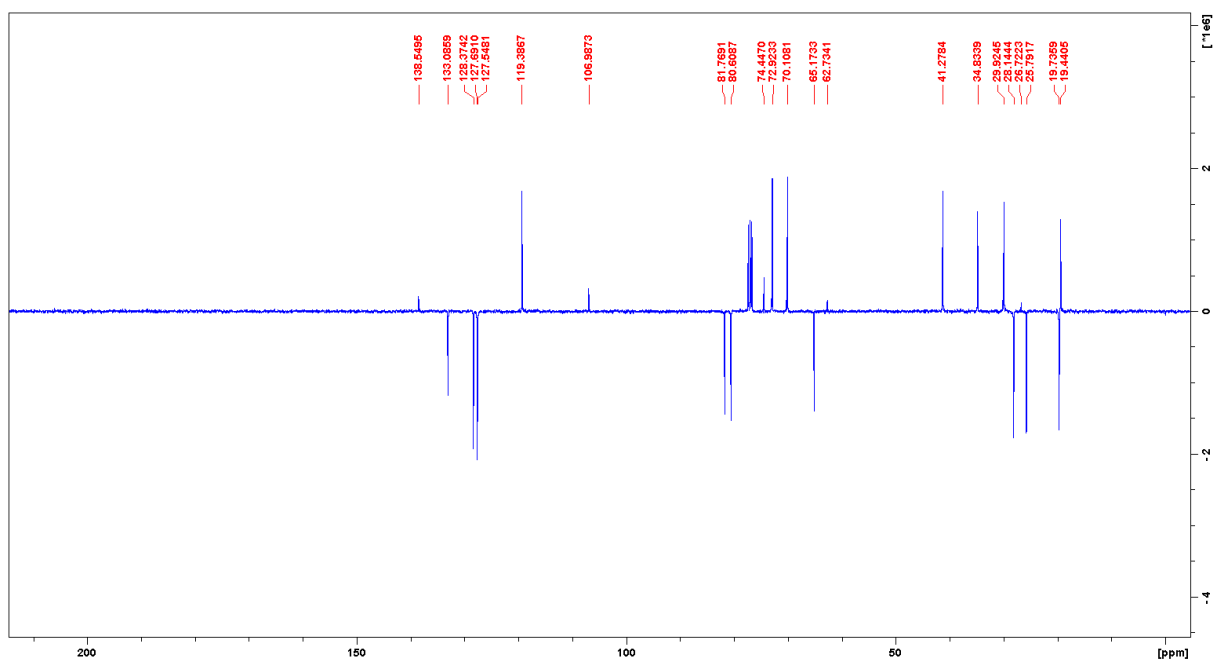
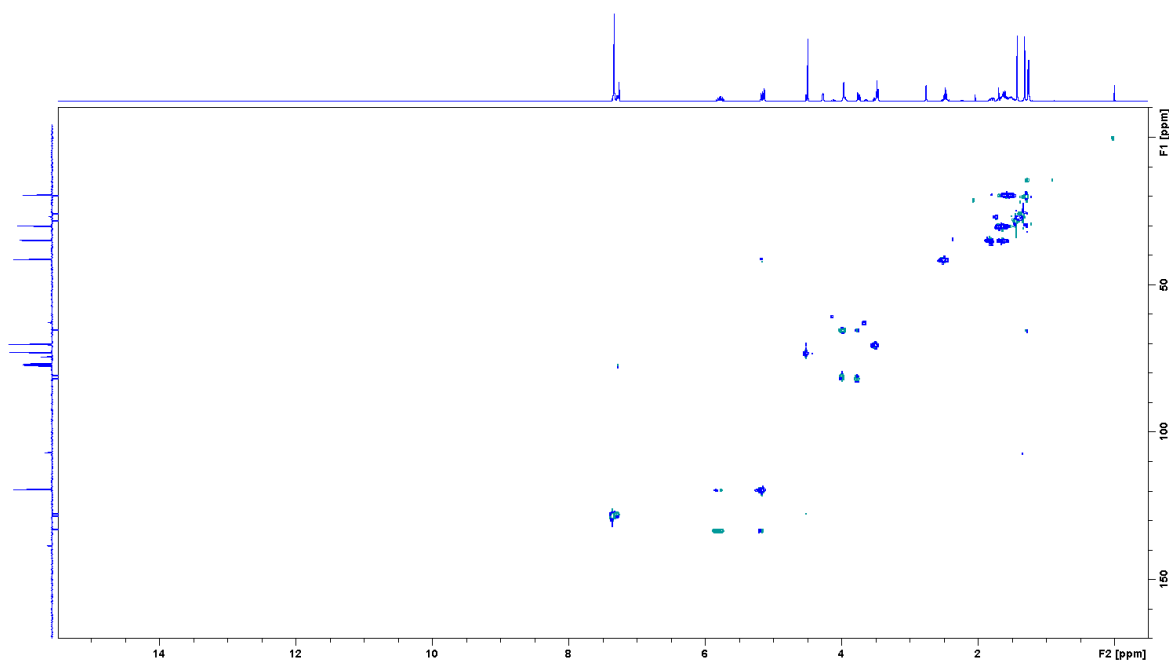


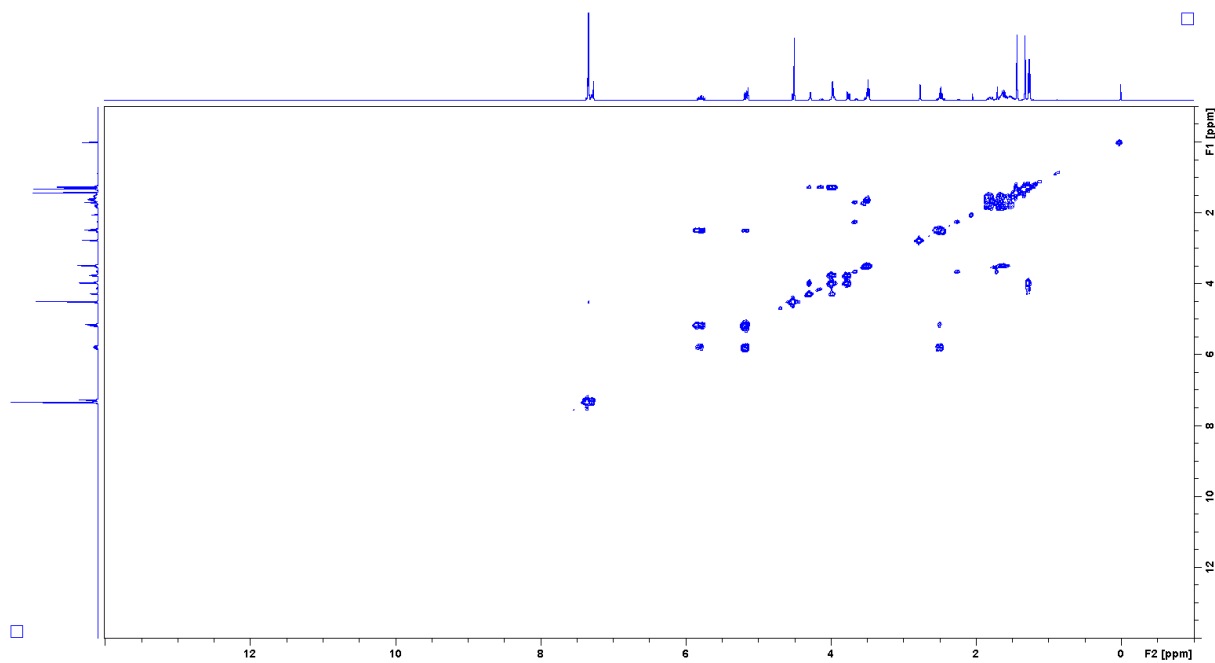
Slika D19. HSQC NMR spektar spoja **10** u  $\text{CDCl}_3$ .



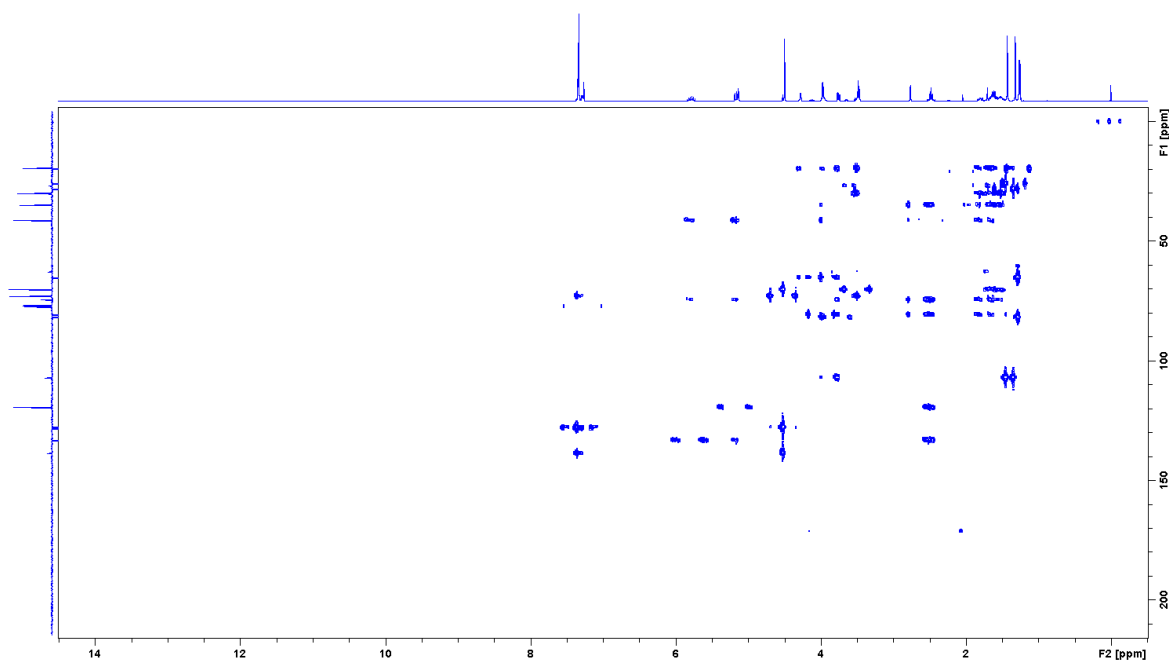


Slika D20. COSY NMR spektar spoja **10** u  $\text{CDCl}_3$ .Slika D21. HMBC NMR spektar spoja **10** u  $\text{CDCl}_3$ .

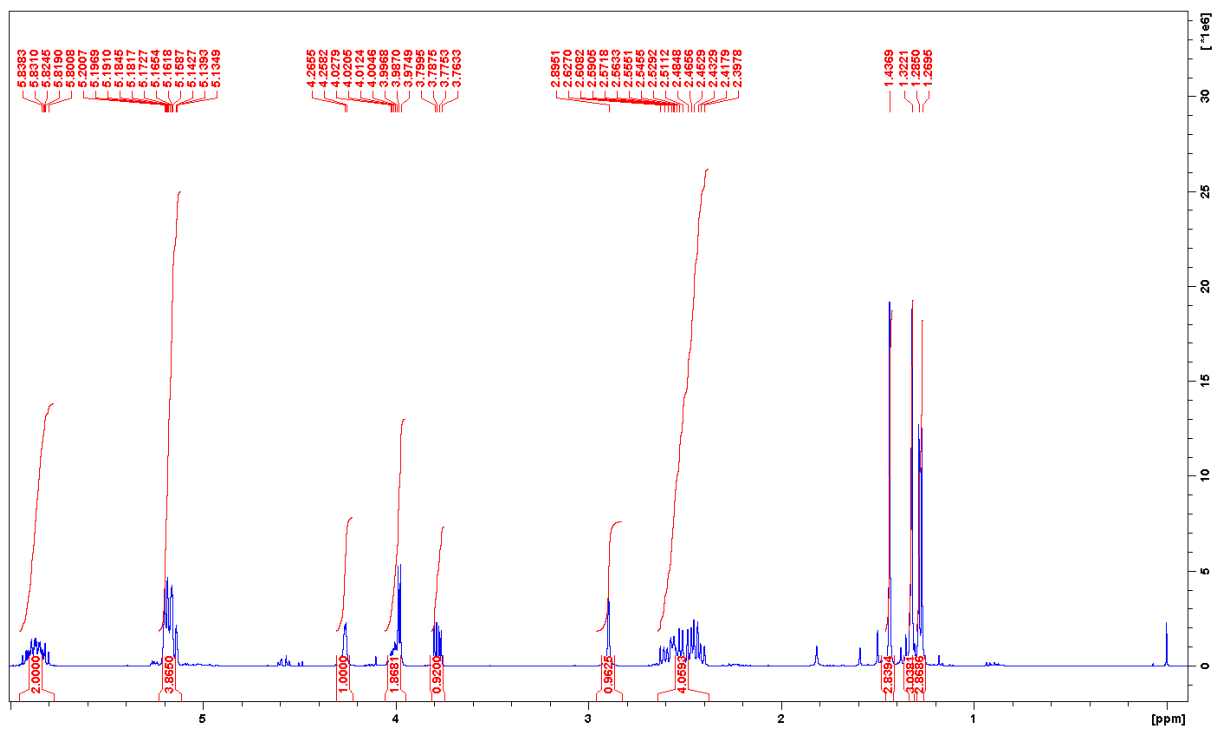
Slika D22.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **11** u  $\text{CDCl}_3$ .Slika D23. DEPTQ ( $^{13}\text{C}$ ) NMR spektar spoja **11** u  $\text{CDCl}_3$ .Slika D24. HSQC NMR spektar spoja **11** u  $\text{CDCl}_3$ .



Slika D25. COSY NMR spektar spoja **11** u  $\text{CDCl}_3$ .



Slika D26. HMBC NMR spektar spoja **11** u  $\text{CDCl}_3$ .



Slika D27.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **12** u  $\text{CDCl}_3$ .

## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Jerko Meštrović

Datum rođenja: 6. srpnja 1996.

Mjesto rođenja: Zagreb

### Obrazovanje

2003.–2011. Prva osnovna škola Bjelovar, Bjelovar

2011.–2015. Gimnazija Bjelovar, Bjelovar

2015.–2020. Preddiplomski studij kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Nagrade i priznanja

2018. Rektorova nagrada

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2016.–2019. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka (Dan i noć na PMF-u)

2015.–2019. Čarolije u kemiji

2017. Znanstveni piknik

2016./2017. Smotra sveučilišta

### Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. M. Cvetnić, J. Meštrović, N. Cindro, J. Požar, K. Leko, V. Tomišić, *Sinteza glukoznog derivata kaliks[4]arena i njegovo kompleksiranje alkalijskih kationa*, XII. susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 2018, Knjiga sažetaka str. 153.
2. J. Meštrović, N. Cindro, V. Tomišić, *Sinteza glukoznog konjugata kaliks[4]arena*, 6. simpozij studenata kemičara, Zagreb, 2019