

Priprava višesupstituiranih indena i spiroindena

Šterpin, David

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:217:720640>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-20**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

David Šterpin

Priprava višesupstituiranih indena i spiroindena

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 Laboratoriju za biomimetičku kemiju Instituta Ruđer Bošković pod mentorstvom dr. sc. Nikole Topolovčana, zn. sur. Nastavnik imenovan od strane Kemijskog odsjeka je doc. dr. sc. Đani Škalamera.

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

Zahvale

Zahvaljujem svojem mentoru, dr. sc. Nikoli Topolovčanu, na prenesenom znanju i savjetima, iskazanom povjerenju te velikom uloženom trudu i strpljenju. Hvala Karlu, Arbenu, Mateji, Danijelu, Ani i ostalim kolegama u Laboratoriju za biomimetičku kemiju na savjetima i pomoći tijekom rada u laboratoriju. Posebno hvala dr. sc. Ani Čikoš iz Centra za NMR za snimanje i analize silnih NMR spektara te doc. dr. sc. Daniju Škalameri na uloženom vremenu, trudu i razumijevanju.

Također hvala mojim dragim kolegama i prijateljima Filipu, Stjepanu, Silviji, Ivani, Čuligu i Lauri za sve lijepe uspomene, te za pomoć i podršku tijekom cijelog studiranja.

Veliko hvala mojim roditeljima i sestri Nataliji koji su uvijek bili uz mene, gurali naprijed kad je bilo najteže i bili oslonac tijekom mog cijelog studiranja.

Najveće hvala Pauli za sve prekrasne trenutke provedene skupa. Hvala joj na neizmjerne podršci, razumijevanju i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Sadržaj

SAŽETAK.....	XI
ABSTRACT	XIII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Indeni i spiroindeni	3
2.2. Metode i načini priprave višesupstituiranih indena i spiroindena	6
2.2.1. Friedel-Craftsova alkilacija.....	6
2.2.2. Homoalilni alkoholi	7
2.2.3. Baylis-Hillmanovi adukti	8
2.2.4. Nazarova ciklizacija.....	9
2.2.5. Alilni alkoholi.....	10
2.2.6. Aktivacija C-H veze.....	19
2.2.7. Dieni kao supstrat	21
2.2.8. Derivati acetofenona.....	22
2.2.9. Propargilni alkoholi.....	23
2.2.10. Heterobimetalni katalizatori u sintezi višesupstituiranih indena.....	31
2.2.11. Prijelazni metali kao katalizatori u sintezi indena i spiroindena.....	33
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	39
3.1. Materijali i metode.....	39
3.2. Priprava benzofenonskih produkata.....	40
3.2.1. Priprava 1,1,3-trifenilprop-2-in-1-ola (3a)	40
3.2.2. Priprava 3-(3,5-dimetoksifenil)-1,1-difenilprop-2-in-1-ola (3b).....	40
3.2.3. Priprava 1,1-difenil-3-(p-tolil)prop-2-in-1-ola (3c)	41
3.2.4. Priprava 1,1-difenil-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ola (3d).....	42
3.2.5. Priprava 3-(4-metoksifenil)-1,1-difenilprop-2-in-1-ola (3e)	43
3.2.6. Priprava 3-fenil-1,1-di-p-tolilprop-2-in-1-ola (3f).....	43
3.2.7. Priprava 1,1-bis(4-klorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ola (3g)	44
3.2.8. Priprava 1-fenil-1-(4-metoksifenil)-3-(2-metilfenil)prop-2-in-1-ola (3h)	45
3.2.9. Priprava 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ona (4a).....	46
3.2.10. Priprava 3,3-difenil-1-(p-tolil)prop-2-en-1-ona (4b).....	46
3.2.11. Priprava 3,3-difenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-on (4c)	47
3.2.12. Priprava (Z)-3-(4-metoksifenil)-3-fenil-1-(o-tolil)prop-2-en-1-ona (4d).....	48

3.2.13. Priprava 1-(4-metoksifenil)-3,3-difenilprop-2-en-1-ona (4e).....	48
3.2.14. Priprava 1-fenil-3,3-di-p-tolilprop-2-en-1-ona (4f).....	49
3.2.15. Priprava 3,3-bis(4-klorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (4g).....	50
3.2.16. Priprava 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ola (5a).....	50
3.2.17. Priprava 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ola (7a).....	51
3.2.18. Priprava 5,7-dimetoksi-1,1,3-trifenil-1H-indena (8a).....	52
3.2.19. Priprava E-1,1-difenil-3-(2-fenil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil-1H-indena (9a).....	52
3.3. Priprava 9H-fluorenskikh produkata	54
3.3.1. Priprava 2-(9H-fluoren-9-iliden)-1-feniletan-1-ona (11a).....	54
3.3.2. Priprava 2-(9H-fluoren-9-iliden)-1,1-difeniletan-1-ola (12a).....	54
3.3.3. Priprava 3'-fenilspiro[fluoren-9,1'-inden]-a (13a).....	55
3.3.4. Priprava 9-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)-9H-fluoren-9-ola (14a).....	56
3.3.5. Priprava 9-((3,5-dimetoksifenil)etinil)-9H-fluoren-9-ola (14b).....	57
3.3.6. Priprava 9-(o-toliletinil)-9H-fluoren-9-ola (14c).....	58
3.3.7. Priprava 9-((4-metoksifenil)etinil)-9H-fluoren-9-ola (14d).....	58
3.3.8. Priprava 9-(p-toliletinil)-9H-fluoren-9-ola (14e).....	59
3.3.9. Priprava 9-(feniletinil)-9H-fluoren-9-ola (14f).....	60
3.3.10. Priprava 9-(m-toliletinil)-9H-fluoren-9-ola (14g).....	61
3.3.11. Priprava 1-fenilspiro[ciklopenta[a]naftalen-3,9'-fluoren]-5-ola (15a).....	61
3.3.12. Priprava 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (16a).....	62
3.3.13. Priprava 6'-(trifluorometil)-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (17a).....	63
3.3.14. Priprava 5'-metil-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (17b).....	64
3.3.15. Priprava 6'-metoksi-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (17c).....	64
3.3.16. Priprava 6'-metil-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (17d).....	65
3.3.17. Priprava 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (17e).....	66
3.3.18. Priprava 6-(5',7'-dimetoksispiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-ola (18a) 67	
3.3.19. Priprava 6'-metilspiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-ola (19a).....	68
3.4. Priprava izoindolinonskih produkata	69
3.4.1. Priprava 2-metilizoindolin-1,3-diona (21a).....	69
3.4.2. Priprava 3-hidroksi-2-metil-3-(feniletinil)izoindolin-1-ona (22a).....	69
3.4.3. Priprava 2-benzil-3-hidroksi-3-(feniletinil)izoindolin-1-ona (22b).....	70
3.4.4. Priprava (Z)-2-metil-3-(2-okso-2-feniletiden)izoindolin-1-ona (23a).....	71
3.4.5. Priprava (Z)-2-benzil-3-(2-okso-2-feniletiden)izoindolin-1-ona (23b).....	71
3.4.6. Priprava (Z)-3-(2-hidroksi-2,4-difenilbut-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (24a).....	72
3.4.7. Priprava (Z)-3-(2-hidroksi-2-fenil-4-(p-tolil)but-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (24b).....	73

3.4.8. Priprava (Z)-3-(2-hidroksi-2,4-di-p-tolilbut-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (24c).....	74
3.4.9. Priprava (E)-2',6-dimetil-3-(2-(p-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-ona (25a)	75
3.4.10. Priprava (E)-2'-metil-3-(2-(p-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-ona (26a).....	76
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	78
4.1. Sinteza višesupstituiranih indena	78
4.2. Sinteza spirofluoren-indena	90
4.3. Sinteza spiroizoindolinon-indena.....	103
§ 5. ZAKLJUČAK	112
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	113
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	115
§ 8. DODATAK.....	XV
8.1. ¹ H, ¹³ C NMR spektri pripravljenih benzofenonskih produkata	xv
8.2. ¹ H, ¹³ C NMR spektri pripravljenih fluorenonskih produkata	xxxiii
8.3. ¹ H, ¹³ C NMR spektri pripravljenih izoindolinonskih produkata	li
§ 9. ŽIVOTOPIS	LX



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

Priprava višesupstituiranih indena i spiroindena

David Šterpin

U okviru ovog diplomskog rada opisana je regioselektivna i kemoselektivna sinteza višesupstituiranih indena i spiroindena u nekoliko sintetskih koraka počevši od komercijalno dostupnih karbonilnih spojeva: benzofenona, 9-fluorenona i ftalimida. Sintetski put uključuje adiciju acetilida na odgovarajući karbonilni spoj pri čemu su dobiveni propargilni alkoholi prevedeni u željene produkte u sekvencijskim reakcijama Meyer-Schusterove pregradnje, funkcionalizacije dobivenih enona u alilne alkohole te intramolekulske Friedel-Craftsove alkilacije (Nazarov tip ciklizacije) u odgovarajući inden s naglaskom na kemoselektivnost i regioselektivnost reakcije ciklizacije. Također je provedena kemoselektivna i regioselektivna dvokomponentna reakcija između propargilnih alkohola i aromatskih nukleofila u svrhu pripreme spiroindena. Strukture pripremljenih spojeva potvrđene su analitičkim tehnikama i postupcima (NMR, MS).

(117 stranica, 162 slike, 59 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: Brønstedova kiselina, intramolekulska Friedel-Craftsova alkilacija, Meyer-Schusterova pregradnja, spiroindeni, višesupstituirani indeni

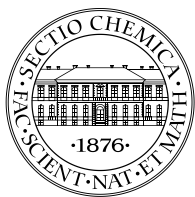
Mentor: dr. sc. Nikola Topolovčan, zn. sur.

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

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Đani Škalamera
 2. prof. dr. sc. Biserka Prugovečki
 3. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
- Zamjena: doc. dr. sc. Željka Car

Datum diplomskog ispita: 16. prosinca 2022.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

Synthesis of multisubstituted indenenes and spiroindenenes

David Šterpin

In this diploma thesis, regioselective and chemoselective synthesis of highly substituted indenenes and spiroindenenes starting from commercially available carbonyl compounds (benzophenone, 9-fluorenone and phthalimide) is described. Synthesis involves nucleophilic addition of various acetylenes, Meyer-Schuster rearrangement of the prepared propargylic alcohols followed by the transformation of the corresponding enones to allylic alcohols, and finally Friedel-Crafts reaction of the allylic alcohols to afford the corresponding indenenes. Furthermore, a regioselective and chemoselective two-component reaction of propargylic alcohols and nucleophilic aromatic compounds affording spiroindenenes is described. Structures of all prepared compounds were confirmed by analytical techniques and procedures (NMR, MS).

(117 pages, 162 figures, 59 references, original in Croatian)

Thesis is 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: Brønsted acid, intramolecular Friedel-Crafts alkylation, Meyer-Schuster rearrangement, multisubstituted indenenes, spiroindenenes

Mentor: Dr. Nikola Topolovčan, Research Associate

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

Reviewers:

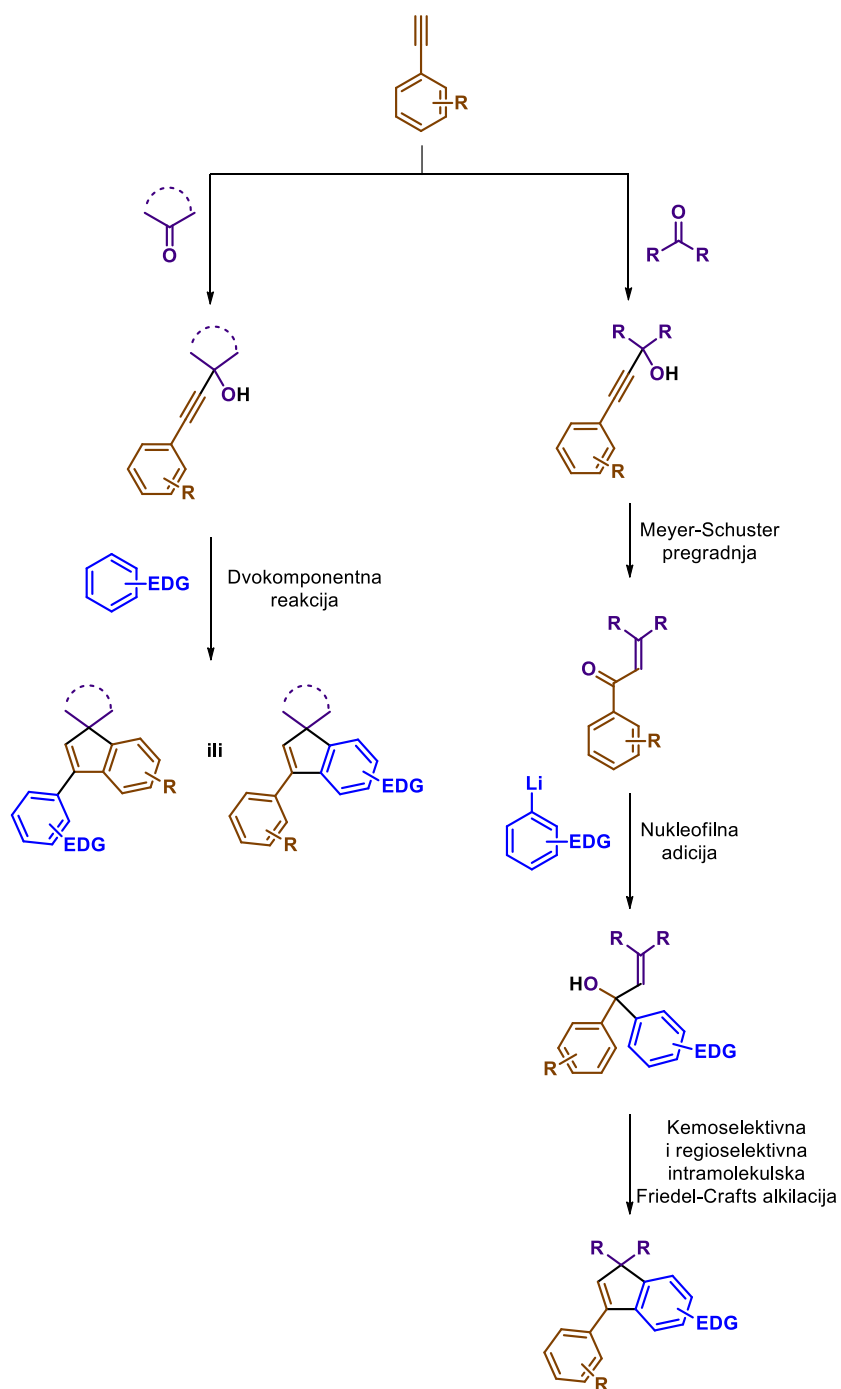
1. Dr. Đani Škalamera, Assistant Professor
 2. Dr. Iva Juranović Cindrić, Professor
 3. Dr. Biserka Prugovečki, Professor
- Substitute: Dr. Željka Car, Assistant Professor

Date of exam: Dec 16, 2022.

§ 1. UVOD

Spojevi koji sadrže indensku podjedinicu široko su rasprostranjeni u prirodi te neki od njih posjeduju biološku aktivnost. Između ostalog, takvu podjedinicu sadrže mnoge strukture prirodnih spojeva¹⁻³ te poneki lijekovi s antiupalnim djelovanjem.⁴ Također, indenski spojevi mogu inhibitorski djelovati na regulatorne enzime u ljudskom organizmu.⁵ Upravo zbog njihove biološke aktivnosti i široke rasprostranjenosti se u proteklom desetljeću razvio čitav niz metoda pripreme i transformacije indena. Neke metode pripreme indena se temelje na aktivaciji C-H veze uz korištenje katalizatora prijelaznih metala te posebne reakcijske procedure, dok se druge metode temelje na intramolekularnoj Friedel-Craftsovoj alkilaciji kataliziranoj Brønstedovim ili Lewisovim kiselinama. Takvom sintezom je omogućeno pozicioniranje određenih funkcijskih skupina oko indenske podjedinice ciljnih molekula što se odražava na njihova steričko-elektronska svojstva.

U okviru ovog diplomskog rada su kroz nekoliko sintetskih koraka iz komercijalno dostupnog benzofenona i ftalimida pripremljeni višesupstituirani indeni i spiroizindolin-indeni. Adicijom acetilena na benzofenon i ftalimid, Meyer-Schusterovom pregradnjom dobivenih propargilnih alkohola te transformacijom nastalih enona nastali su alilni alkoholi čijom su intramolekulskom Friedel-Craftsovom alkilacijom pripremljeni odgovarajući indeni. Spirofluorenon-indeni će se pripremiti Friedel-Craftsovom reakcijom propargilnih alkohola dobivenih adicijom acetilena na 9-fluorenon. Razmatrat će se kemoselektivnost i regioselektivnost reakcija ciklizacije supstituiranih alilnih alkohola u višesupstituirane indene i spiroindene. Sintetski putevi pripreme višesupstituiranih indena i spiroindena prikazani su na shemi 1.

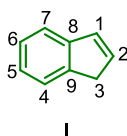


Shema 1. Sintetski putevi priprave višesusptituiranih indena i spiroindena

§ 2. LITERATURNI PREGLED

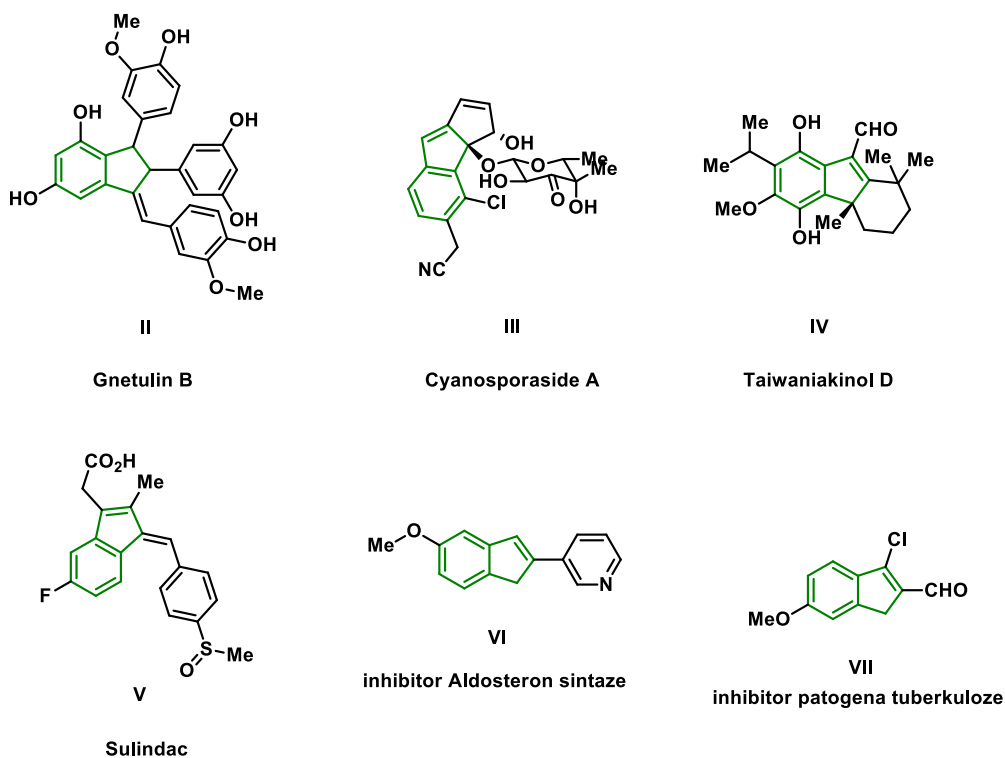
2.1. Indeni i spiroindeni

Indeni su policiklički ugljikovodici molekulske formule C_9H_8 , a sastoje od benzenskog prstena sraštenog s ciklopentenskim prstenom. Primjer indenske podjedinice prikazan je slikom 1.



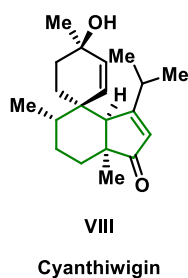
Slika 1. Struktura indena

Indensku podjedinicu posjeduje mnogo prirodnih spojeva, kao što su primjerice Taiwanaiquinol,¹ Gnetulin B² i Cijanosporazid A.³ Lijek *Sulindac* također posjeduje indensku podjedinicu te ima antiupalno djelovanje.⁴ Višesupstituirani indeni mogu inhibitorски djelovati na enzim Aldosteron sintazu⁵ koja regulira krvni tlak te inhibirati patogen *Mycobacterium tuberculosis*, uzročnik tuberkuloze.⁶ Posjeduju antimikrobijalno djelovanje,⁷ a tu podjedinicu posjeduju i neki metalocenski kompleksi.⁸ Ovo su samo neki od primjera koji pokazuju raznovrsnost i rasprostranjenost indena, a strukture spomenutih spojeva prikazane su slikom 2.



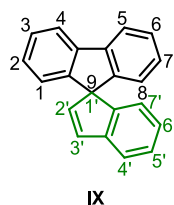
Slika 2. Primjeri indenske podjedinice u strukturama prirodnih spojeva

Spiroindeni su spiro spojevi koji posjeduju indensku podjedinicu. Pronađeni su u molekulama prirodnih spojeva te se nalaze u farmakološkim proizvodima. Primjerice, *Cyanthiwigin*, biološki aktivan spoj prikazan na slici 3, koji posjeduje antitumorsko djelovanje⁹ te spiroizoindolinon inhibitor SYK-kinaze koja djeluje u signalizaciji odgovora imunološkog sustava u ljudskom tijelu.¹⁰



Slika 3. Biološki aktivan spiroinden

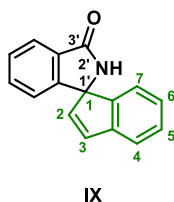
Posebna podvrsta indena jesu spirofluoren-indeni, spiro spojevi koji posjeduju indensku podjedinicu prikazanu slikom 4.



Slika 4. Spiro[fluoren-9,1'-inden]

Takvi spojevi nalaze se u BODIPY bojama, fluorescentnim označivačima proteina i molekula DNA. Naime, oni posjeduju velike molarne apsorpcijske koeficijente, a zbog delokalizacije tih velikih π -sustava uslijed spirokonjugacije dolazi do pomaka apsorpcijskih i emisijskih maksimuma prema većim valnim duljinama.¹¹ Spirofluorenski spojevi pokazuju veliku fluorescenciju, dobra termička svojstva¹² te se koriste kao materijali u proizvodnji izrazito učinkovitih OLED dioda.¹³

Bitno je spomenuti i spiroizoindolinon-indene, čija je struktura prikazana na slici 5. Takvi spojevi mogu poslužiti kao kemijski senzori za određivanje željezovog(III) kationa (Fe^{3+}) u biološkim sustavima¹⁴ te ostalih bioloških signalnih molekula,¹⁵ primjerice vodikovog peroksida (H_2O_2). Osim toga, posjeduju antibakterijska¹⁶ i antitumorska¹⁷ svojstva, te posjeduju antidijabetičko djelovanje inhibicijom enzima aldoza reduktaze.¹⁸ Izoindolinon-indeni se mogu naći i u strukturama nekih prirodnih spojeva.¹⁹



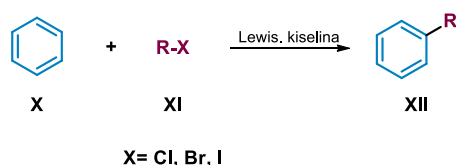
Slika 5. Spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-on

2.2. Metode i načini pripreve višesupstituiranih indena i spiroindena

Spomenuta je raznovrsna uloga višesupstituiranih indena i spiroindena kao i njihova prisutnost u strukturama prirodnih spojeva te će se u ovom poglavlju predstaviti načini pripreve tih spojeva iz različitih supstrata, većinom iz alkohola (homoalilnih, alilnih ili propargilnih) uz različite katalizatore, najčešće Lewisove ili Brønstedove kiseline, te uz katalizatore prijelaznih metala.

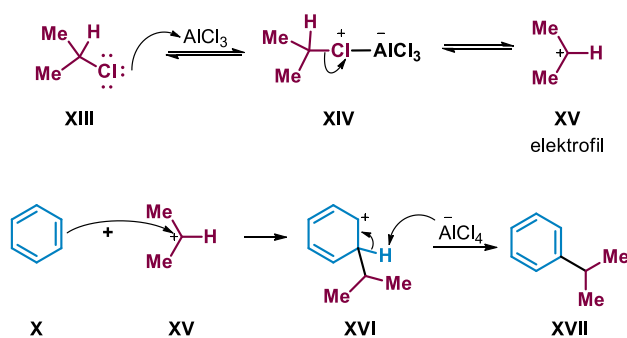
2.2.1. Friedel-Craftsova alkilacija

Najprije treba spomenuti Friedel-Craftsovu alkilaciju, reakciju elektrofilne aromatske supstitucije u kojoj dolazi do alkiliranja aromatskih spojeva, primjerice benzena. U prisutstvu Lewisovih kiselina, npr. željezovog(III) klorida (FeCl_3) ili aluminijevog(III) klorida (AlCl_3), halogenalkani **XI** alkiliraju benzen **X** te nastaju razni alkilsupstituirani benzenski spojevi **XII** (slika 6). Elektrofil u toj reakciji je karbokation koji potječe od halogenalkana.²⁰



Slika 6. Friedel-Craftsova alkilacija

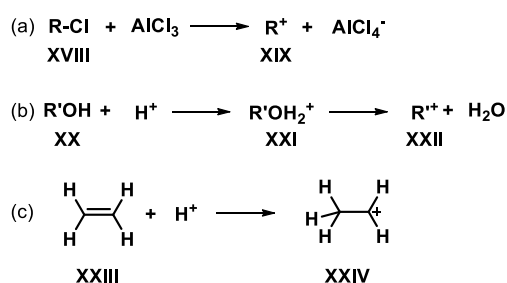
Lewisova kiselina, u ovom slučaju AlCl_3 , ostvaruje vezu s izlazećom halogenom skupinom čineći je boljom izlaznom skupinom i time aktivira elektrofil, sekundarni karbokation **XV**. Aromatski prsten **X** napada sekundarni karbokation i nastaje σ -veza. Potom slijedi rearomatizacija prstena deprotonacijom uz pomoć slabe baze (slika 7).



Slika 7. Mehanizam Friedel-Craftsove alkilacije

Tercijarni karbokationi su najbolji elektrofilni za Friedel-Craftsovu alkilaciju zbog svoje stabilnosti. Sekundarni su manje stabilniji od tercijarnih, dok su primarni karbokationi vrlo često nestabilne vrste i podložni su pregradnji u stabilnije sekundarne i tercijarne karbokatione.²¹ Osim toga može doći do tzv. polialkiranja elektronima bogatih aromatskih spojeva. Naime, alkilna skupina je elektron-donorska skupina i time je aktivirajuća skupina zbog čega je nastali produkt reaktivniji od početnog aromata te su česte dialkilacije i polialkilacije.²¹

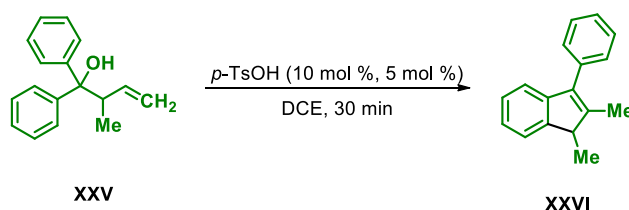
Osim halogenalkana, elektrofilni se mogu generirati iz alkena, uz protičnu kiselinu te iz alkohola, isto najčešće protičnom kiselinom. Naime, alkoholi su reaktivniji od halogenalkana, ali Lewisova kiselina veže hidroksilnu skupinu te je potrebno utrošiti više katalizatora kako bi došlo do alkiliranja.²¹



Slika 8. Elektrofilni u Friedel-Craftsovoj reakciji generirani iz (a) halogenalkana, (b) alkohola, (c) alkena

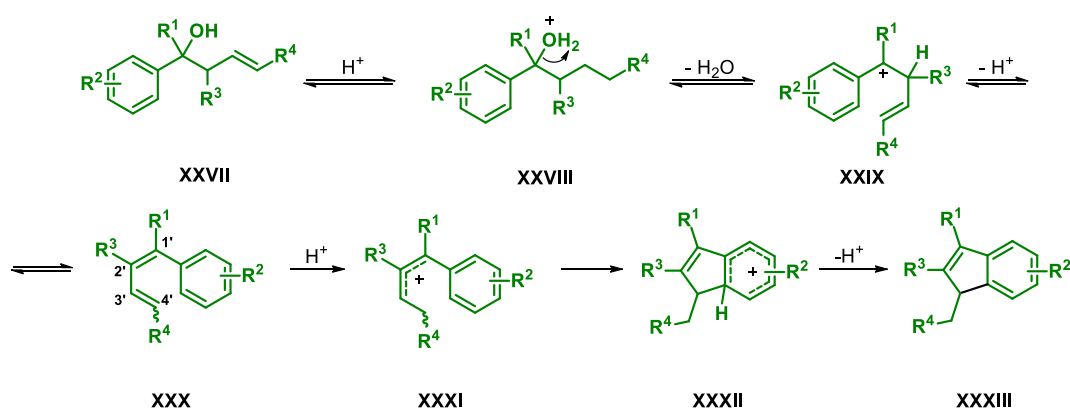
2.2.2. Homoalilni alkoholi

Zhang i suradnici su Friedel-Craftsovom reakcijom kataliziranom Lewisovom kiselinom sintetizirali višesupstituirani inden iz homoalilnog alkohola. Radi se o reakciji cikloizomerizacije, (slika 9) 2-metil-1,1-difenilbut-3-ena **XXV** uz *para*-toluensulfonsku kiselinu (*p*-TsOH) u dikloretanu (DCE).



Slika 9. Priprava višesupstituiranog indena iz homoalilnog alkohola uz Brønstedovu kiselinu

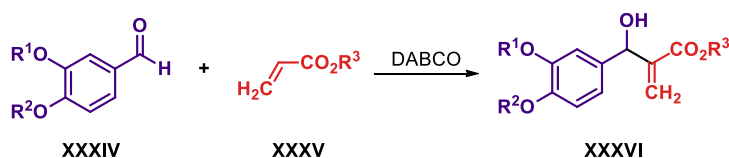
Predloženi mehanizam prikazan je slikom 10. Prvi korak u sintezi indena je aktivacija homoalilnog alkohola **XXVII** protoniranjem hidroksilne skupine. Dehidratacijom protoniranog alkohola nastaje homoalilni karbokation **XXVIII**, a deprotoniranjem istog nastaje 1,3-dien **XXIX**. Protoniranjem na distalnom ugljikovom atomu 4' (struktura **XXX**) nastaje kationski međuprodukt iz kojeg Friedel-Craftsovom alkilacijom nastaje Wheelandov međuprodukt **XXXII** iz kojeg se rearomatizacijom dobije višesupstituirani inden **XXXIII**.²²



Slika 10. Mehanizam sinteze indena cikloizomerizacijom homoalilnog alkohola

2.2.3. Baylis-Hillmanovi adukti

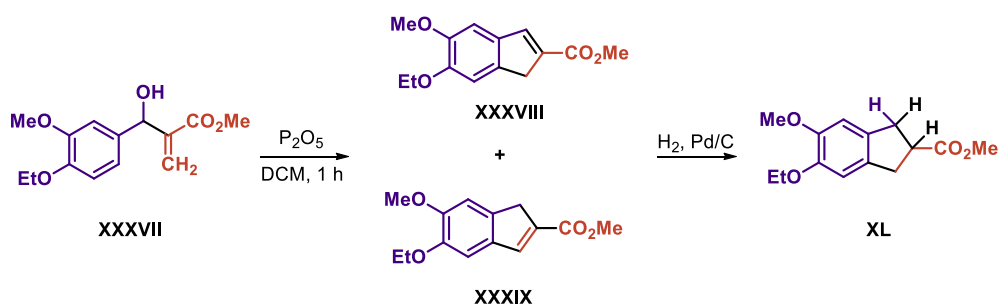
Primjer Baylis-Hillmanove reakcije je reakcija povezivanja aktiviranog alkena **XXXIV** (alkena koji posjeduje elektron-odvlačeću skupinu (EWG)) s aldehidom **XXXV** katalizirana tercijarnim aminom, kao što je primjerice 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO). Primjer takve reakcije prikazan je slikom 11.



Slika 11. Baylis-Hillmanova reakcija

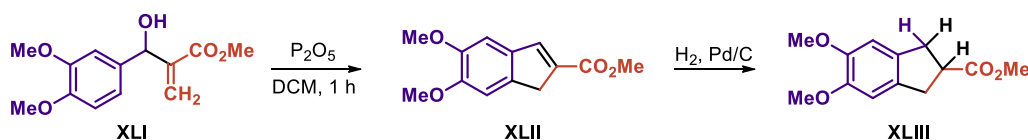
Intramolekularnom Friedel-Craftsovom alkilacijom Baylis-Hillmanovog adukta uz fosforov(V) oksid (P₂O₅) u diklormetanu (DCM) nastaje inden. Kada je benzenski prsten adukta **XXXVII**

različito supstituiran ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$) Friedel-Craftsovom reakcijom nastaju dva regioizomera **XXXVIII** i **XXXIX** (slika 12). Njihovim hidrogeniranjem nastaje indan (**XL**).²³



Slika 12. Sinteza indena i indana iz Baylis-Hillmanovih adukata

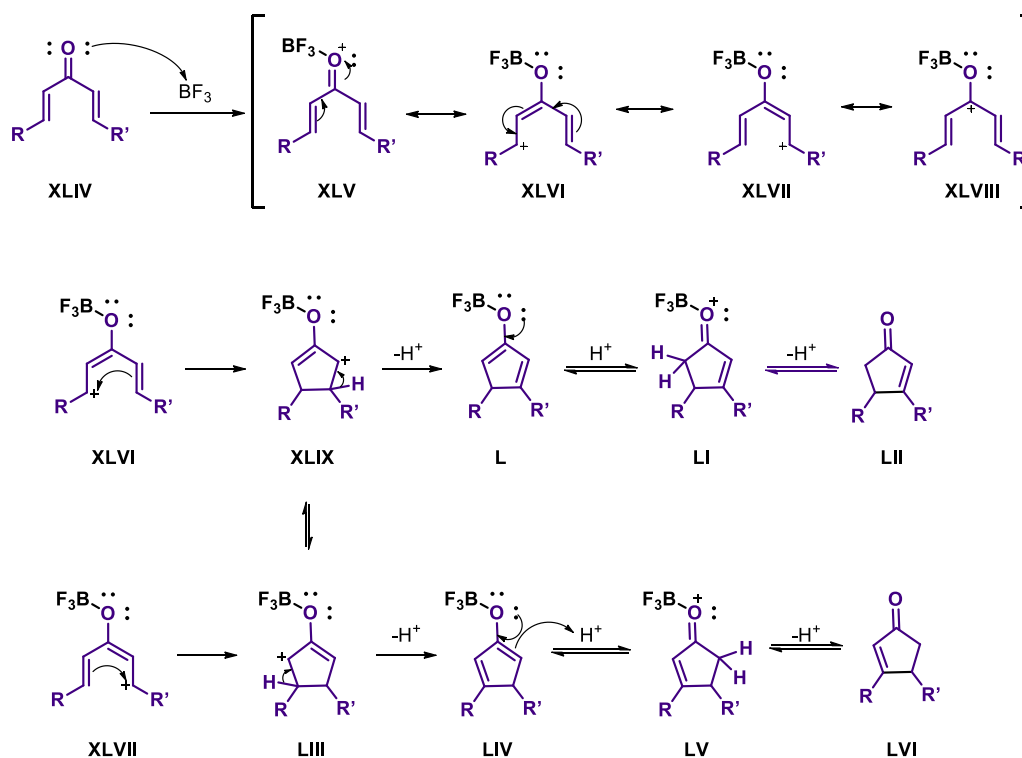
Ipak, kad su na tom benzenskom prstenu prisutna dva ista supstituenta, Friedel-Craftsovom reakcijom nastaje samo jedan indenski regioizomer (slika 13). Hidrogeniranjem tog regioizomera također nastaje indan.²³



Slika 13. Sinteza indena i indana iz trisupstituiranih Baylis-Hillmanovih adukata

2.2.4. Nazarova ciklizacija

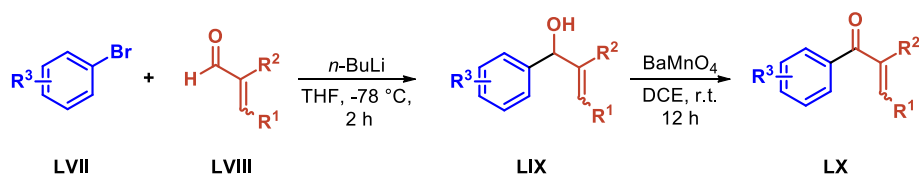
Nazarovom ciklizacijom uz Lewisovu kiselinu (LA), borov trifluorid dietileterat ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) nastaje ciklopentenon iz dienona. Mehanizam reakcije prikazan je na slici 14. Lewisova kiselina ostvaruje vezu s kisikovim atomom karbonilne skupine aktivira dienon **XLIV** i nastaje pentadienilni kation (**XLVI**, **XLVII**) koji 4π konrotatornom elektrociklizacijom daje oksialilni kation (**XLIX**, **LII**). Nakon eliminacije β -vodikovog atoma, enolat (**L**, **LIV**) tautomerizira u ciklopentenon (**LII**, **LVI**).

Slika 14. Mehanizam Nazarove ciklizacije²⁴

Zamjenom kisikovog atoma halogenim atomom u pentadienilnom kationu dobiva se manje stabilan, ali reaktivniji međuprodukt za Nazarovu ciklizaciju te je energetska barijera za reakciju ciklizacije niža i time je reakcija energetski povoljnija. Takvi aril- supstituirani pentadienilni kationi su od iznimne koristi u sintezi indena.²⁵

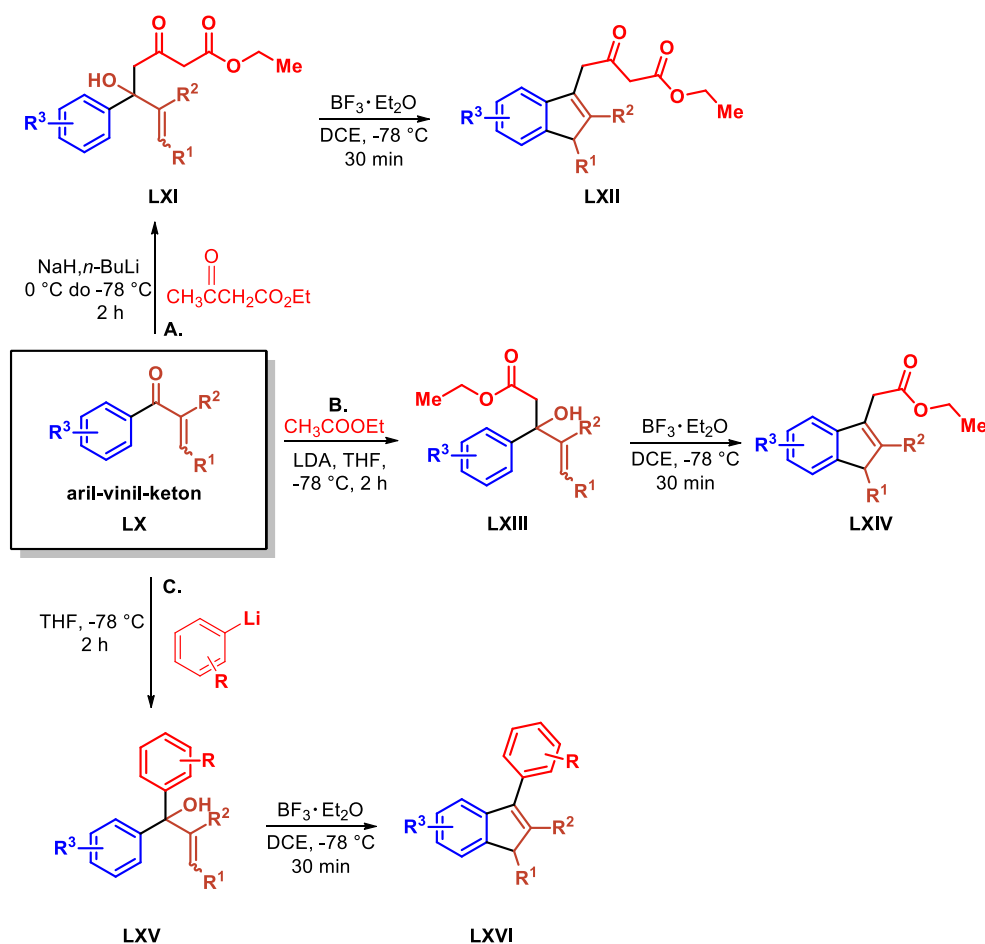
2.2.5. Alilni alkoholi

Jedna od mogućih priprava višesupstituiranih indena je sinteza u dva koraka gdje u prvom koraku dolazi do nukleofilne adicije na aril-vinil-keton, nakon čega slijedi elektrociklizacija u prisutnosti Lewisove kiseline.²⁶ Polazni spojevi u ovoj sintezi (slika 15) su aril-vinil- ketoni **LX** koji se dobivaju reakcijom supstituiranog brombenzena **LVII** s α,β -nezasićenim aldehidima **LVIII** uz *n*-butillitij (*n*-BuLi) te oksidaciju sekundarnog karbinola **LIX** barijevim manganatom (BaMnO₄).



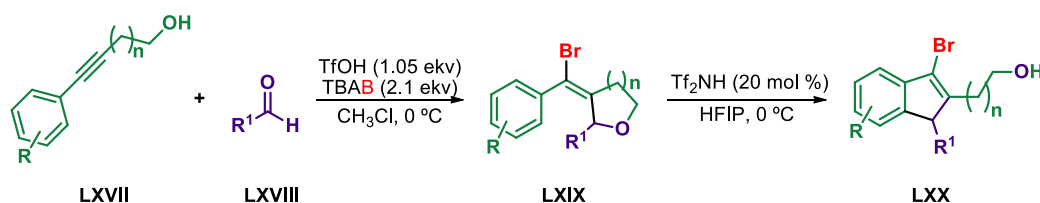
Slika 15. Priprava aril-vinil-ketona

Reakcijska shema dobivanja indena prikazana je slikom 16. Na dobiveni aril-vinil-keton (**LX**) se nukleofilno adiraju etil-acetoacetat (EAA) uz dodatak natrijevog hidrida (NaH) i *n*-BuLi (sintetski put **A**), etil-acetat (EtOAc) uz litijev diizopropilamid (LDA, sintetski put **B**) te aril-litijevi spojevi dobiveni reakcijom *n*-butil-litija i arilbromida (sintetski put **C**). Kombinacija NaH i *n*-BuLi u sintetskom putu **A** generira nukleofilniji primarni karbanion. U drugom koraku dolazi do zatvaranja prstena Nazarovom ciklizacijom uz Lewisovu kiselinu, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.²⁶



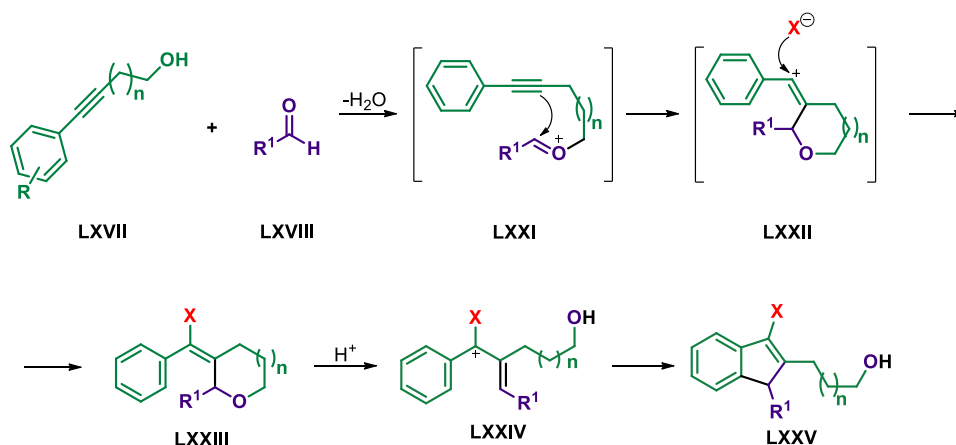
Slika 16. Dobivanje indena elektrociklizacijom aril-vinil-ketona uz Lewisovu kiselinu

Prinsovom reakcijom između homopropargilnog alkohola (**LXVII**) i benzaldehida (**LXVIII**) uz trifluorometansulfonsku kiselinu (TfOH) i tetrabutilamonijev bromid (TBAB) nastaje *halo*-Prins adukt (**LXIX**), prekursor za *halo*-Nazarovu reakciju (slika 17). Taj adukt se *halo*-Nazarovom reakcijom prevodi u *halo*-inden (**LXX**) uz triflimid (Tf₂NH) u heksafluoroizopropanolu (HFIP).²⁵



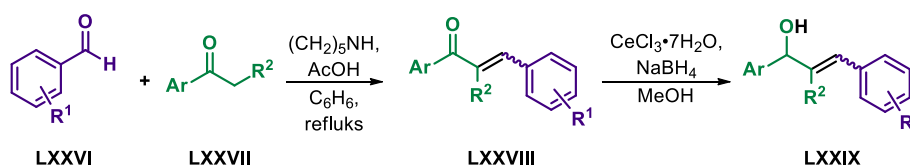
Slika 17. Priprava haloindena iz Prins-adukta

Kondenzacijom alkohola **LXVII** i karbonilnog spoja **LXVIII** nastaje oksokarbenijev međuprodukt **LXXI**. Intramolekulskim napadom alkina na elektrofilni dio nastaje vinilni kation **LXXII**. U ovom slučaju, nakon napada nukleofilnog halida uočen je samo *E*-izomer šesteročlanog prstena **LXXIII**. Ionizacija tog izomera daje kation **LXXIV** koji je u povoljnoj konformaciji za ciklizaciju te nastaje haloinden **LXXV** (slika 18).²⁵



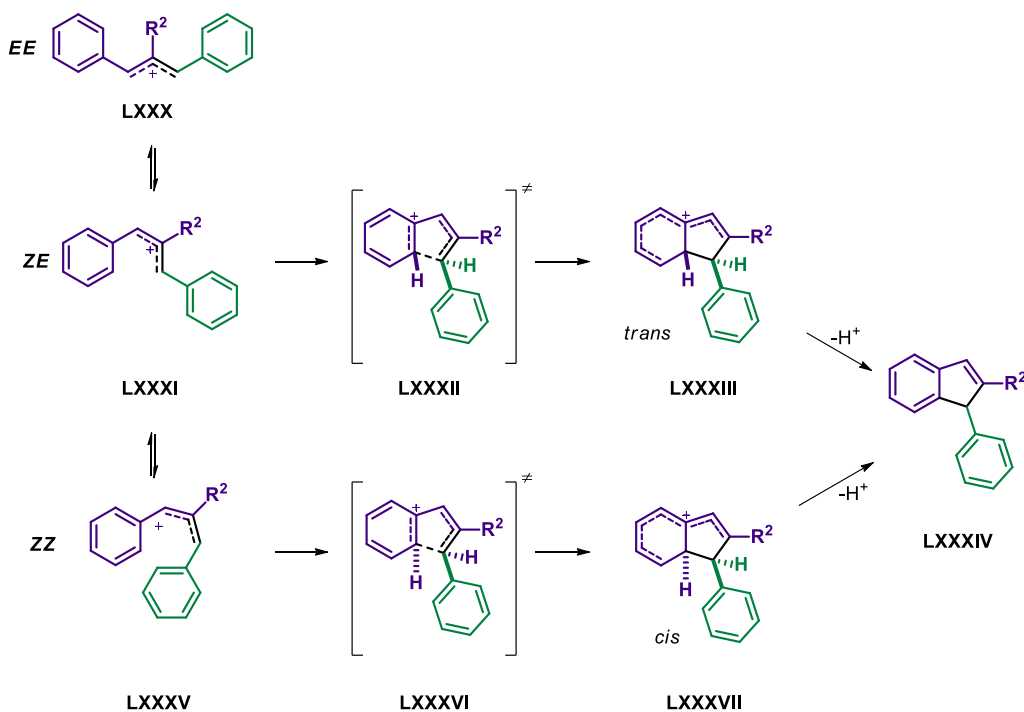
Slika 18. Mehanizam dobivanja haloindena iz propargilnih alkohola i aldehida *halo*-Nazarovom ciklizacijom

Različito supstituirani 1,3-diarilkationi (dobiveni ionizacijom iz alilnih alkohola) kemoselektivnom i regioselektivnom ciklizacijom uz prisutstvo Lewisove kiseline daju odgovarajuće 1-aryl-1-*H*-indene.²⁷ Odgovarajući alilni alkoholi pripremaju se Knoevangelovom kondenzacijom nakon čega slijedi Lucheova redukcija pri čemu nastaju (*E*)-1,3-diarilalkoholi **LXXIX** (slika 19).



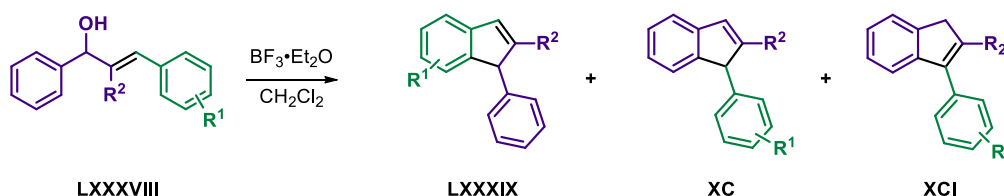
Slika 19. Priprava različito supstituiranih 1,3-diarilalkohola

Simetrično supstituiran 1,3-diaril karbokation može postojati u tri stanja, slika 20, a supstituent na položaju 2 (R^2) je ključan za ciklizaciju.²⁷ Konformacija ***EE*** (**LXXX**) je tako u nepovoljnom rasporedu za ciklizaciju te mora proći izomerizaciju u konformaciju ***ZE*** (**LXXXI**) kako bi uopće došlo do ciklizacije. Uloga supstituenta je u tome da se stvara nestabilnost ***EE*** međuprodukta zbog steričkog efekta supstituenta R^2 i susjednih aromatskih skupina.²⁷



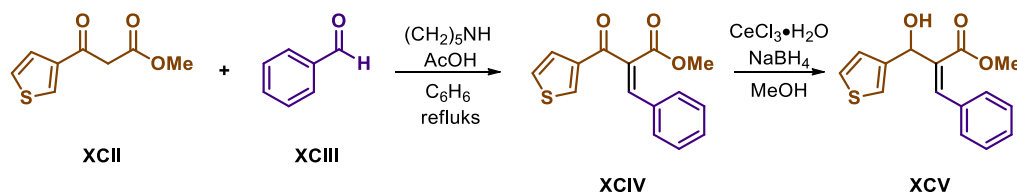
Slika 20. Moguće konformacije 1,3-diarilnog kationa i njihova ciklizacija u inden

Intramolekulskom ciklizacijom 1,3-diaril alilnog alkohola moguća su tri indenska produkta (slika 21), a koji će od njih biti glavni produkt uvelike ovisi o elektronskim utjecajima supstituenata.²⁷ Prisutnost elektron-odvlačećih skupina na pojedinom prstenu ne pogoduje ciklizaciji na taj prsten dok u slučaju elektron-donirajućih skupina najveći utjecaj je na *meta*-supstituiranom položaju te je tada povoljnija ciklizacija preko tog prstena.



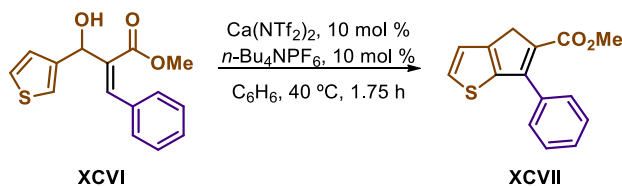
Slika 21. Mogući indenski produkti dobiveni intramolekulskom ciklizacijom 1,3-diarilkationa

Izoestri indena, ciklopenta[*b*]tiofeni, pripravlja se iz alil(hetero)aril- supstituiranih karbinola pseudo-Nazarovom elektrociklizacijom. Ti karbinoli se sintetiziraju iz (heteroaril)- β -ketoestera **XCII**, (slika 22) koji onda u Knoevangelovoj kondenzaciji s aldehidima **XCIII** daju alkiliden- β -ketoestere (**XCIV**). Ti se ketoestri potom Lucheovom redukcijom pretvaraju u željene prekursore **XCV** za Nazarovu ciklizaciju.²⁸



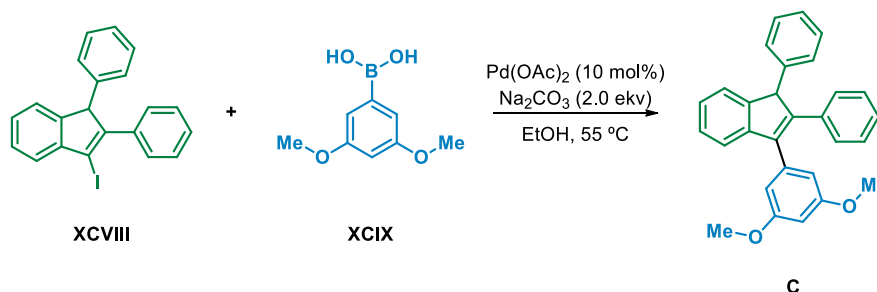
Slika 22. Priprava supstituiranih karbinola

Efikasnost Nazarove ciklizacije (slika 23) u svrhu stvaranja ciklopenta[*b*]tiofena **XCVII** iz 3-tienilkarbinola **XCVI** veća je uz $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ kao katalizator te $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ kao aditiv (Niggemannova kombinacija).²⁸



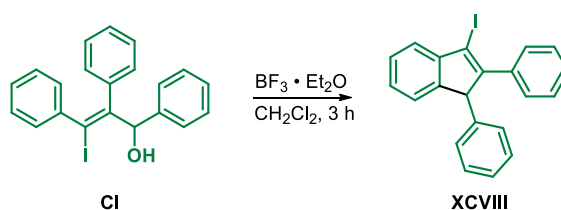
Slika 23. Priprava indena Nazarovim tipom ciklizacije

Triaril-supstituirani indeni mogu se pripraviti iz 3-jodoindena **XCVIII** Suzukijevom reakcijom kataliziranom paladijevim(II) acetatom ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) prikazanoj na slici 24.



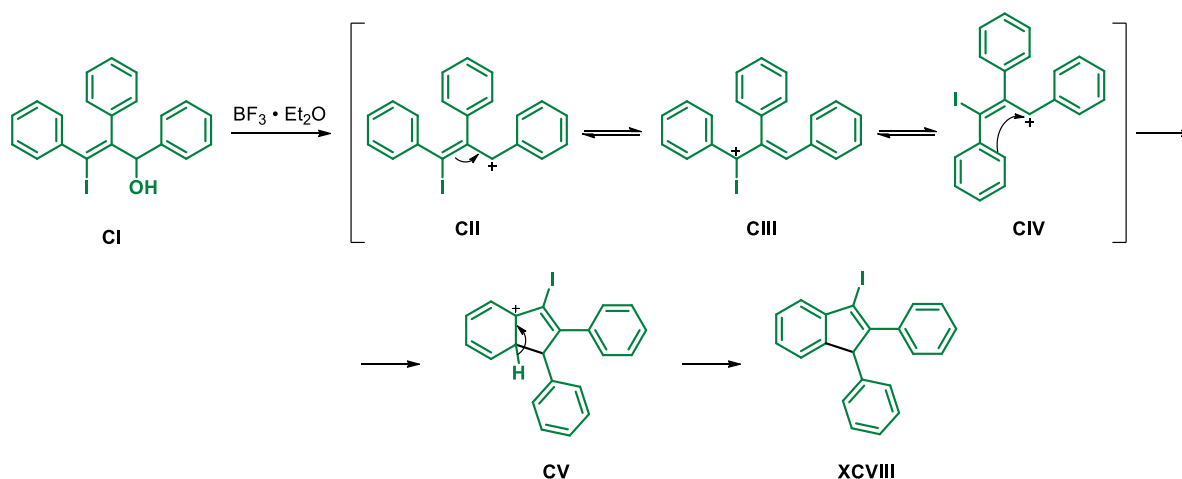
Slika 24. Sinteza višesupstituiranih indena iz 3-jodoindena

Ti se 3-jodoindeni dobivaju dehidratacijom iz jodom supstituiranih alilnih alkohola **CI**, uz katalizator borov(III) fluorid eterat ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) u diklormetanu (DCM).²⁹



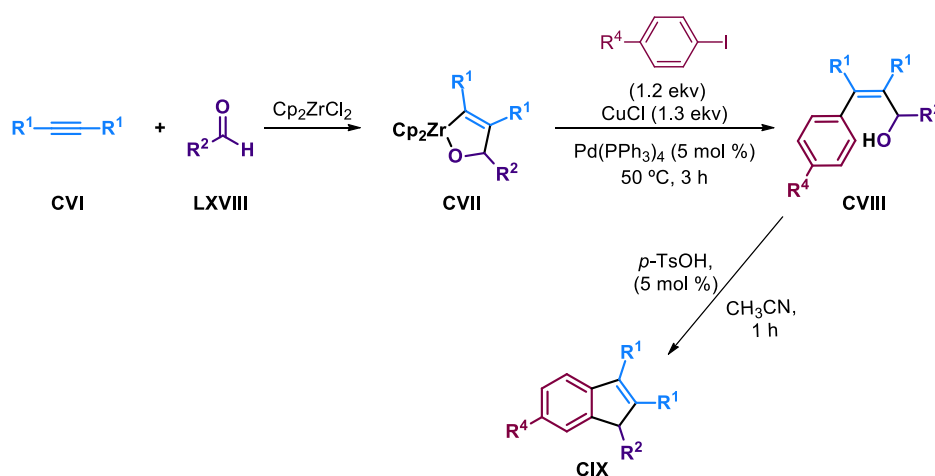
Slika 25. Reakcija priprave 3-jodoindena reakcijom ciklodehidracije alilnih alkohola

Mehanizam te reakcije je prikazan slikom 26. Cijepanjem C-O veze *in situ* u alilnom alkoholu **CI** dolazi do stvaranja alilnog kationa **CII** koji je u ravnoteži s kationom **CIV**, dok su u kationu **CIII** prisutne znatne steričke smetnje između atoma joda i fenilnog prstena. Intramolekularnom Friedel-Craftsovom reakcijom kationa **CIV** dolazi do zatvaranja peteročlanog prstena. Nakon eliminacije protona i rearomatizacije benzenskog prstena nastaje 3-jodoinden (**XCVIII**).



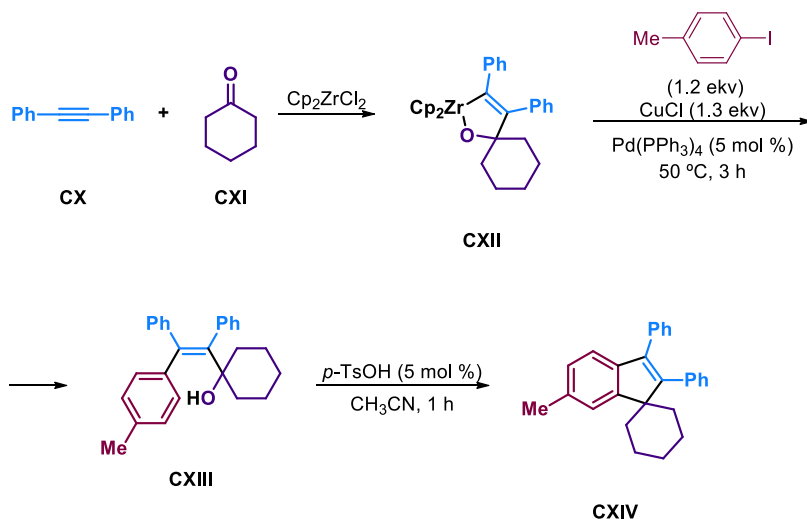
Slika 26. Mehanizam sinteze indena iz jodom supstituiranih alilnih alkohola

Intramolekulskom ciklizacijom alkohola, (*Z*)-eninola uz Brønstedovu ili Lewisovu kiselinu dobivaju se višesupstituirani indeni. Takvi (*Z*)-eninoli dobiveni su u *one pot* procesu, unakrsnim povezivanjem alkina, aldehida ili ketona te aril bromida uz bis(η^5 -ciklopentadienil) cirkonij (Cp_2Zr).³⁰ Reakcijska shema prikazana je slikom 27.

Slika 27. Reakcijska shema dobivanja višesupstituiranih indena iz odgovarajućih (*Z*)-eninola

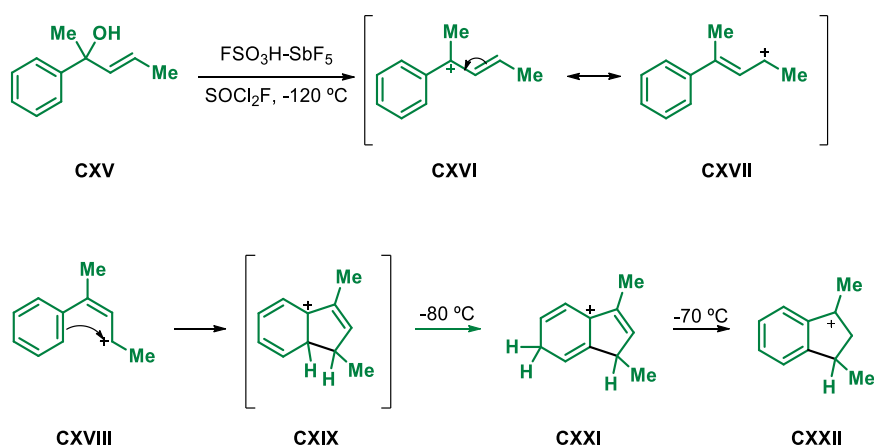
Alkini **CVI** se intramolekularno povezuju s aldehidima **LXVIII** uz bis(η^5 -ciklopentadienil) cirkonij (Cp_2Zr) pri čemu nastaju ciklički oksacirkonijevi spojevi **CVII**. U sljedećem koraku (slika 27) nastaju (*Z*)-eninoli **CVIII**. Prvi korak takve transformacije je transmetalacija Zr-C (sp^2) veze u Cu-C(sp^2) vezu i nastaje alkenil-Cu vrsta koja reagira s arilpaladijevim

međuproduktom dobivenim iz aril-jodida i paladijevog tetra-(trifenilfosfina) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). Iz dobivenih (*Z*)-eninola Friedel-Craftsovom ciklizacijom uz Brønstedovu kiselinu, *p*-TsOH, pripravlja se višesupstituirani inden **CIX**. Ukoliko se u sintezu indena kreće sa cikličkim ketonom **CXI** nastaje spiroinden **CXIV** kao krajnji produkt (slika 28).³⁰



Slika 28. Reakcijska shema dobivanja višesupstituiranih spiroindena iz odgovarajućih (*Z*)-eninola

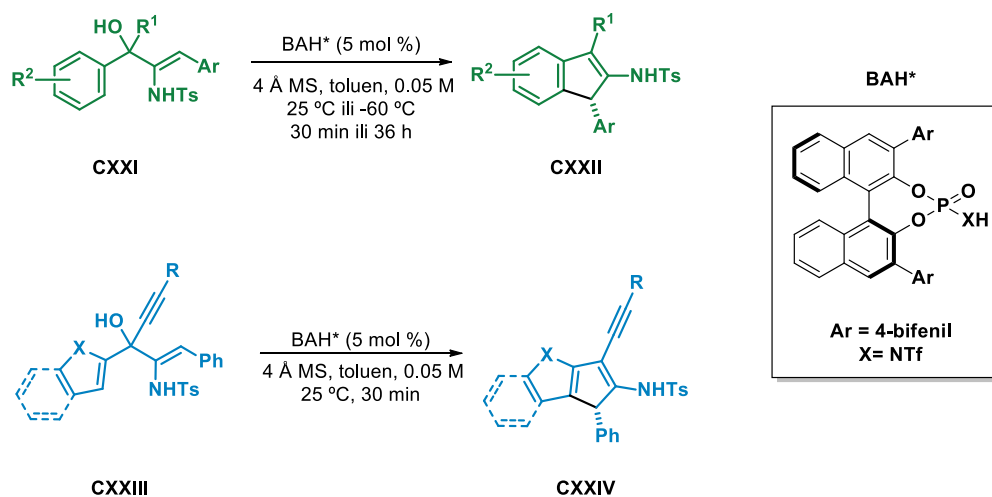
George Olaf je 60-ih godina prošlog stoljeća pripremio tzv. „magičnu“ kiselinu, superkiselinu koja se sastoji od smjese florsumporne kiseline (HSO_3F) i antimonovog pentafluorida (SbF_5) u molarnom omjeru 1:1, iz koje je moguće pripremiti fenilalilni karbokation pri -120°C .³¹ U „superkiselim“ uvjetima i pri niskim temperaturama fenilalilni kationi većinom nisu stabilni te podliježu intramolekularnoj ciklizaciji u indanilne katione (slika 29).



Slika 29. Priprava indanilnog kationa u „superkiselim“ uvjetima

Kad se ohlađena otopina 2-fenil-3-penten-1-ola (**CXV**) u sulfuril-klorid-fluoridu (SO_2ClF) polagano doda u suvišak superkiseline $\text{HSO}_3\text{F-SbF}_5$ u tom istom otapalu pri $-120\text{ }^\circ\text{C}$ pripravi se 2-fenilpent-3-enilni kation (**CXVI,CXVII**) koji je stabilan do $-90\text{ }^\circ\text{C}$. Iz kationa **CXVIII** (Z-konformacije) elektrociklizacijom nastaje benzenijev ion **CXIX** koji 1,2-hidridnim pomakom prelazi u kation **CXX** stabilan pri $-80\text{ }^\circ\text{C}$. Daljnje povišenje temperature na $-70\text{ }^\circ\text{C}$ rezultira nastajanjem indanilnog kationa **CXXI** 1,2-hidridnim pomakom.³¹

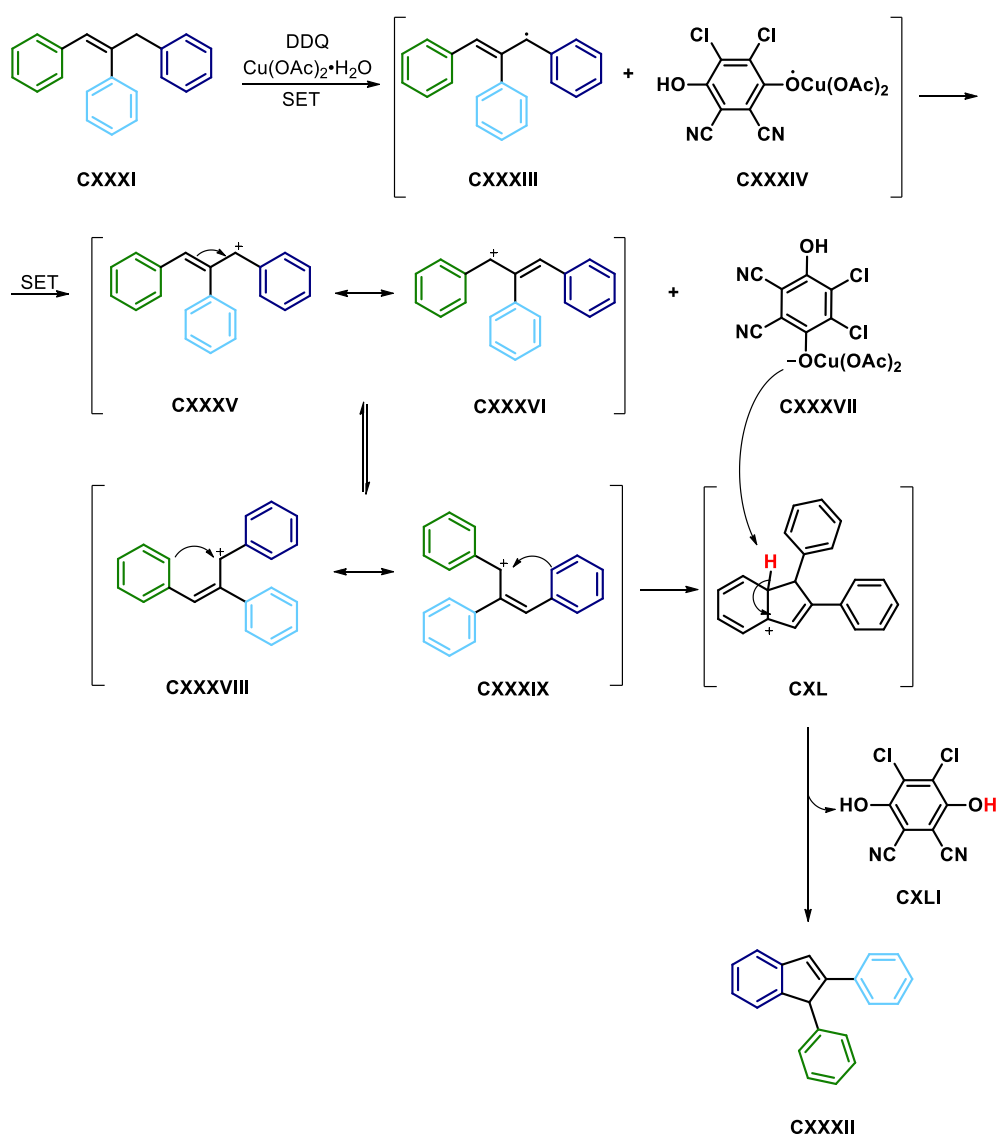
Upotrebom kiralne Brønstedove kiseline (BAH^*) postiže se enantioselektivnost dehidrativne elektrociklizacije Nazarovog tipa na elektron-bogatim supstratima aril- i 2- β -tienilamino-2-en-1-olima (slika 30).³²



Slika 30. Reakcije dehidrativne elektrociklizacije uz kiralnu Brønstedovu kiselinu

Prvi korak u mehanizmu reakcije (slika 31) je protoniranje hidroksilne skupine alkohola **CXXV**. Eliminacijom molekule vode s protoniranog alkohola nastaje karbokation **CXXVI** stabiliziran elektron-donirajućim skupinama. Takav karbokation podliježe 4π -konrotatornoj elektrociklizaciji. Nastali međuproduct **CXXIX** sadrži kiseli vodikov atom koji se nalazi sa iste strane kiralne konjugirane baze Brønstedove kiseline pri čemu je omogućena deprotonacija i rearomatizacija uz nastanak (*R*-) indena **CXXXI**.

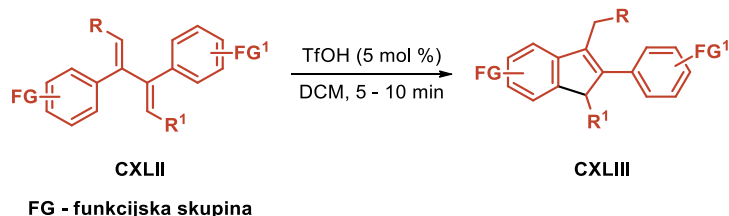
Uz pomoć DDQ-a i $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ dolazi do jednoelektronskog pomaka („*single electron transfer*“, SET) pri čemu iz 1,2,3-triarilpropena **CXXXI** nastaje vrlo reaktivni radikal **CXXXIII** (slika 33). Daljnom oksidacijom (SET) radikala nastaje karbokation **CXXXV** koji je u nepovoljnoj konformaciji za ciklizaciju te izomerizacijom prelazi u konformaciju **CXXXVIII** povoljnu za Friedel-Craftsovu intramolekularnu ciklizaciju i nastaje diarilindenilni kation **CXL**. Nakon intramolekularne ciklizacije dolazi do rearomatizacije sustava eliminacijom protona i nastaje odgovarajući 1,2-diarilinden **CXXXII**.³³



Slika 33. Mehanizam sinteze indena aktivacijom C-H veze

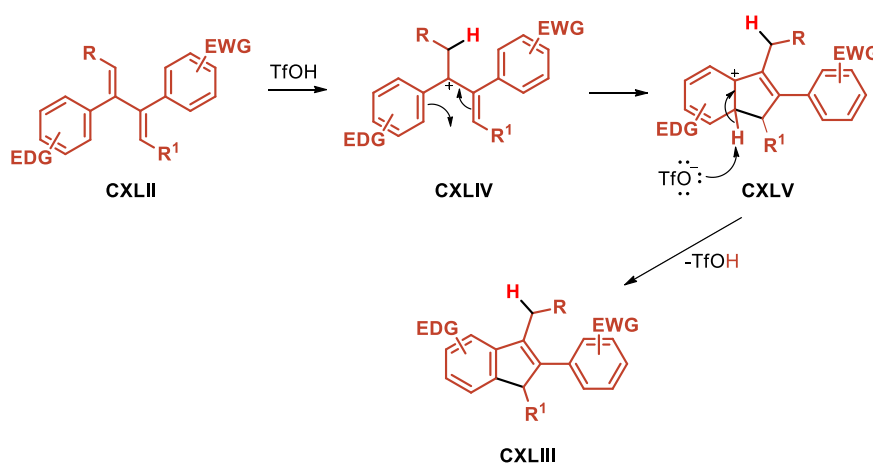
2.2.7. Dieni kao supstrat

Indeni se također mogu pripraviti ciklizacijom simetričnih 2,3-diaril-1,3-diena i asimetričnih diaril- i alkil-aril-1,3-butadiena uz Brønstedovu kiselinu TfOH (slika 34).



Slika 34. Priprava indena iz simetričnih i asimetričnih butadiena

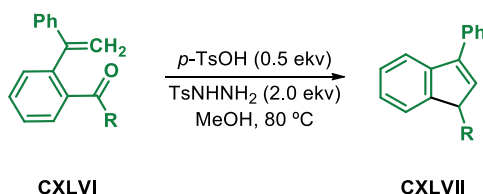
Predložen mehanizam je prikazan slikom 35. U prvom koraku dolazi do Markovnikovljeve adicije atoma vodika na dvostruku vezu i nastaje karbokation **CXLIV** koji je stabiliziran elektron-donirajućim skupinama na benzenskom prstenu. Intramolekulskom ciklizacijom nastaje arenijev karbokation **CXLV**. Arenijev karbokation se deprotonira uz pomoć trifluorometansulfonata (TfO^-), konjugirane baze Brønstedove kiseline te rearomatizacijom prstena nastaje inden **CXLIII**.³⁴



Slika 35. Mehanizam priprave indena iz simetričnih i asimetričnih butadiena

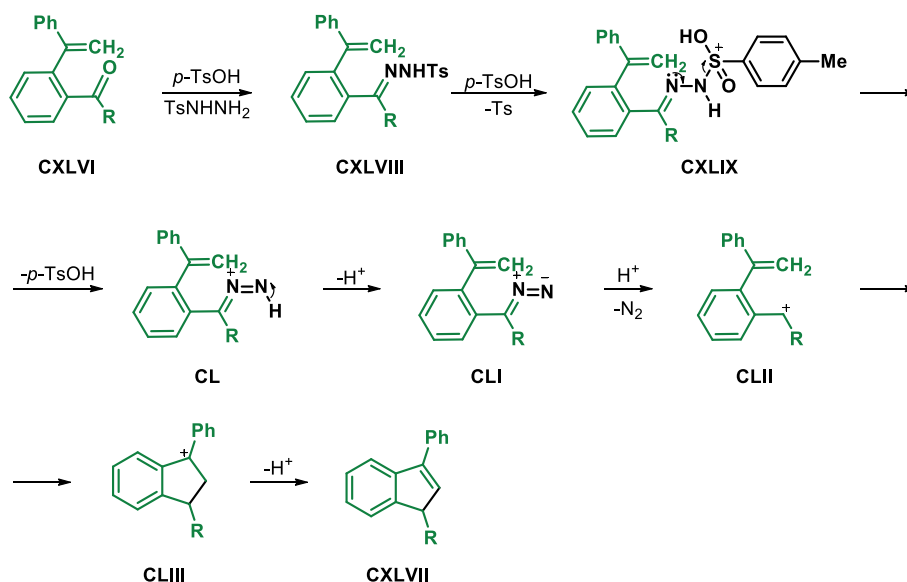
2.2.8. Derivati acetofenona

Višesupstituirani indeni se mogu pripraviti iz *o*-(1-arylvinil)acetofenona intramolekularnom ciklizacijom (slika 36) kataliziranom Brønstedovom kiselinom uz *p*-tosilhidrazid (TsNHNH₂) u metanolu (MeOH).³⁵



Slika 36. Priprava višesupstituiranih indena iz *o*-(1-arylvinil)acetofenona

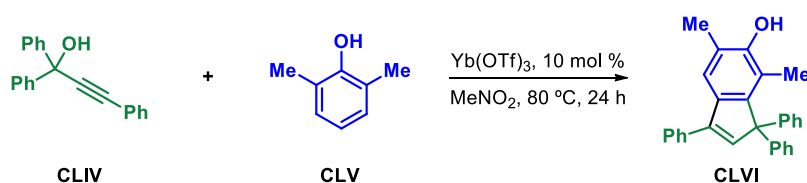
U prvom koraku predloženog mehanizma iz *o*-(1-arylvinil) acetofenona nastaje *N*-tosilhidrazon **CXLVIII** uz hidrazid i *p*-TsOH (slika 37). Daljnjim dodatkom *p*-TsOH nastaje međuprodukt **CXLIX** uz izlazak tosilne skupine (toluensulfonilna skupina, -Ts) s hidrazona **CXLVIII**. Otpuštanjem *p*-TsOH s međuprodukta **CXLIX** nastaje međuprodukt **CL** čijom deprotonacijom nastaje diazo-spoj **CLI**. Zatim se eliminacijom molekule dušika s diazo-spoja dobije karbokation **CLII** čijom se intramolekularnom ciklizacijom i rearomatizacijom pripravlja višesupstituirani inden **CLXLVII**.



Slika 37. Mehanizam priprave višesupstituiranih indena iz *o*-(1-arylvinil)acetofenona

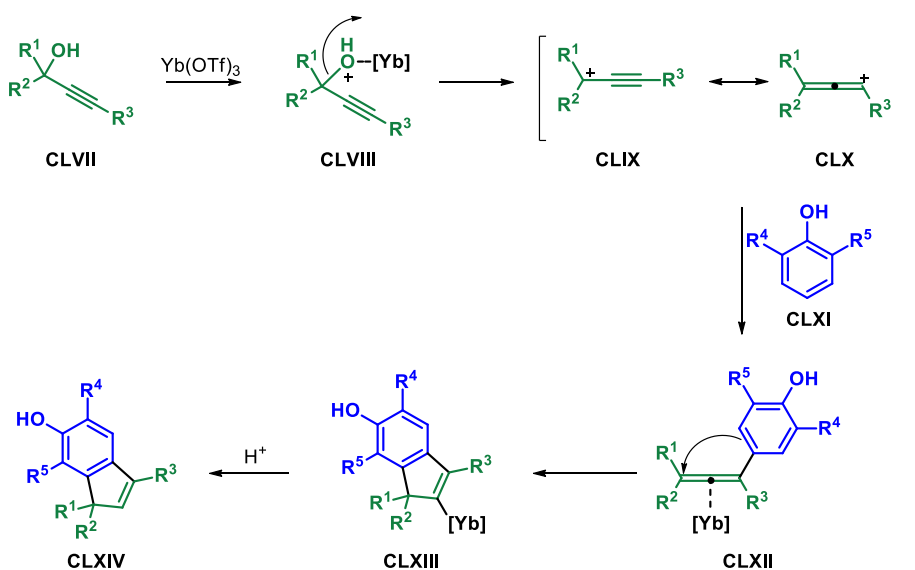
2.2.9. Propargilni alkoholi

Friedel-Craftsovom alkilacijom propargilnih alkohola s fenolima uz iterbijev(III) triflat ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) dobivaju se 6-indenoli, spojevi koji pokazuju potencijalno estrogenu aktivnost. Riječ je o reakciji 1,1,3-trifenilprop-2-inola s 2,6-dimetilfenolom (slika 38) u nitrometanu (MeNO_2), uz Lewisovu kiselinu $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.



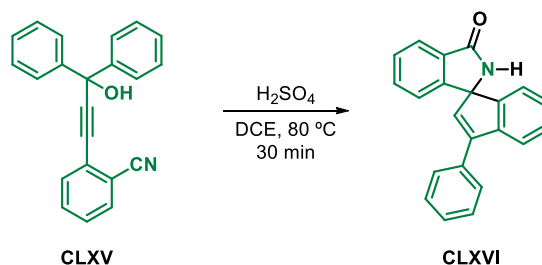
Slika 38. Priprava višesupstituiranih indenola iz propargilnih alkohola

Mehanizam je prikazan slikom 39. Iterbijev triflat ostvaruje vezu s atomom kisika hidroksilne skupine te aktivira propargilni alkohol **CLVII** i nastaje međuprodukt **CLVIII**. Eliminacijom hidroksilne skupine iz tog međuprodukta nastaje alkinilni kation **CLIX** koji rezonancijom prelazi u strukturu alenskog karbokationa **CLX**. Friedel-Craftsovom reakcijom tog karbokationa s fenolom **CLXI** nastaje međuprodukt **CLXII** iz kojeg hidroarilacijom i rearomatizacijom nastaje indenilni kompleks **CLXIII**. U posljednjem koraku indenilni kompleks protoniranjem prelazi u 6-indenol **CLXIV**.³⁶



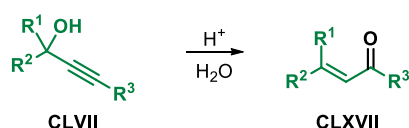
Slika 39. Mehanizam sinteze 6-indenola iz propargilnih alkohola uz iterbijev(III) triflat

Još jedan od primjera sinteze indena koji ne uključuje upotrebu katalizatora prijelaznih metala je reakcija 3,3-diarilsubstituiranog 2-(3-hidroksipropinil)benzonitrila **CLXV** sa sumpornom kiselinom (H_2SO_4) u dikloretanu (DCE) gdje se pri povišenoj temperaturi pripravlja odgovarajući spiroizoindolinon indeni (slika 40).³⁷



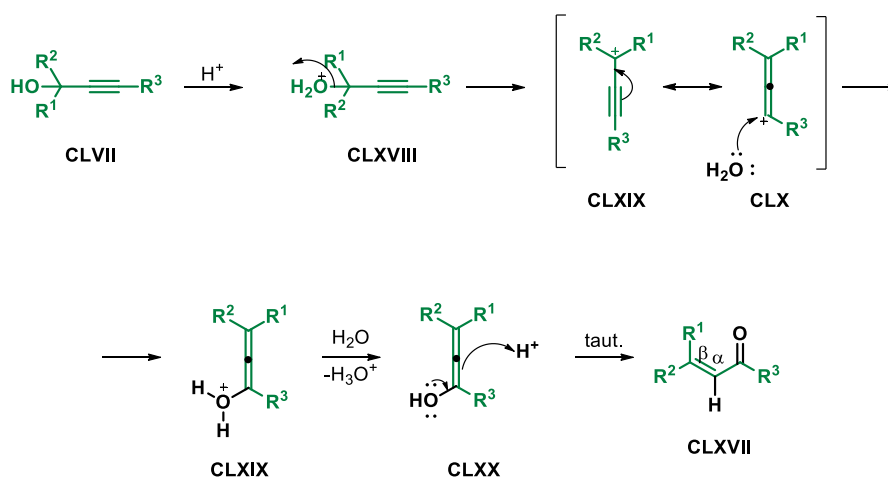
Slika 40. Sinteza spiroizoindolin indena iz propargilnih alkohola uz sumpornu kiselinu

Uz već spomenutu Friedel-Craftsovu alkilaciju potrebno je spomenuti još jednu reakciju, Meyer-Schusterovu pregradnju. Riječ je o kiselinom kataliziranoj reakciji, prikazanoj na slici 41, u kojoj se sekundarni ili tercijarni propargilni alkoholi pregrađuju u α,β -nezasićene karbonilne spojeve, aldehide i ketone.³⁸ Ukoliko je acetilenska skupina terminalna, pregradnjom nastaje aldehyd, a ukoliko nije terminalna, pregradnjom nastaje pripadajući keton.³⁹



Slika 41. Meyer-Schusterova pregradnja

Mehanizam Meyer-Schusterove pregradnje prikazan je slikom 42. Prvi korak pregradnje je protoniranje hidroksilne skupine propargilnog alkohola **CLVIII** koja onda postaje dobra izlazna skupina, dolazi do eliminacije molekule vode, te nastaje alenski karbokation **CLIX** na koji se re-adira molekula vode. Deprotoniranjem međuprodukta **CLXIX** nastaje alenol **CLXX** koji keto-enolnom tautomerijom prelazi u α,β -nezasićeni karbonilni spoj **CLXVII**.³⁹

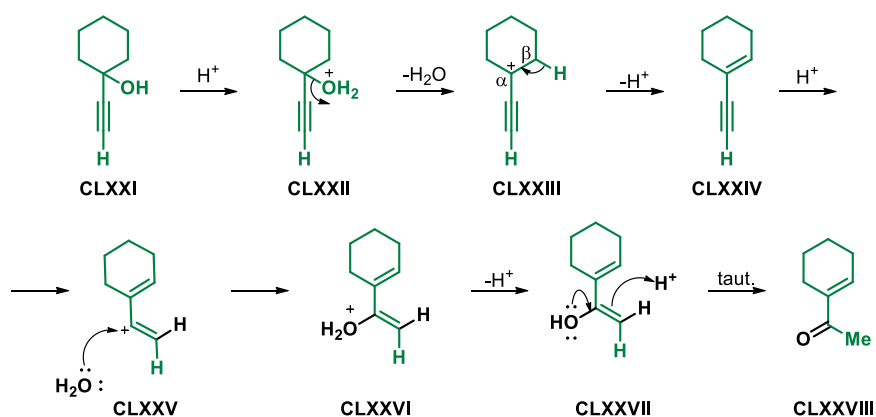


Slika 42. Mehanizam kiselinom katalizirane Meyer-Schusterove pregradnje

Meyer-Schusterova pregradnja može biti katalizirana Brønstedovim i Lewisovim kiselinama te kompleksima prijelaznih metala. Upotreba Brønstedovih kiselina, MsOH ili *p*-TsOH, zahtijeva više temperature, ali su zato efikasni katalizatori u slučaju elektron bogatih propargilnih alkohola,⁴⁰ dok je željezov(III) klorid (Lewisova kiselina, FeCl_3) koristan katalizator u slučaju tercijarnih propargilnih alkohola koji posjeduju terminalnu acetilensku skupinu.⁴¹ Lewisove kiseline kataliziraju Meyer-Schusterovu pregradnju pri sobnim temperaturama ostvarivanjem veze s kisikovim atomom hidroksilne skupine propargilnog alkohola **CLVII** kada je to moguće obzirom na steričke smetnje oko hidroksilne skupine. Brønstedove kiseline se koriste kada su prisutne značajne steričke smetnje oko hidroksilne skupine te one protoniraju hidroksilnu skupinu propargilnog alkohola. Važno je napomenuti da su za supstituente R^1 i R^2 propargilnog alkohola **CLVII** odabrane arilne skupine kako bi izbjegli potencijalnu eliminaciju β -vodikovog atoma, atoma vodika na ugljikovom atomu susjednom karbokationskom ugljikovom atomu,⁴² kako bi se spriječila Rupeova pregradnja. Supstituent R^3 na takvom propargilnom alkoholu može biti vodikov atom, te Meyer-Schusterov pregradnjom takvog alkohola nastaje α,β -nezasićeni aldehid, ili arilna skupina te pregradnjom takvog propargilnog alkohola nastaje α,β -nezasićeni keton.

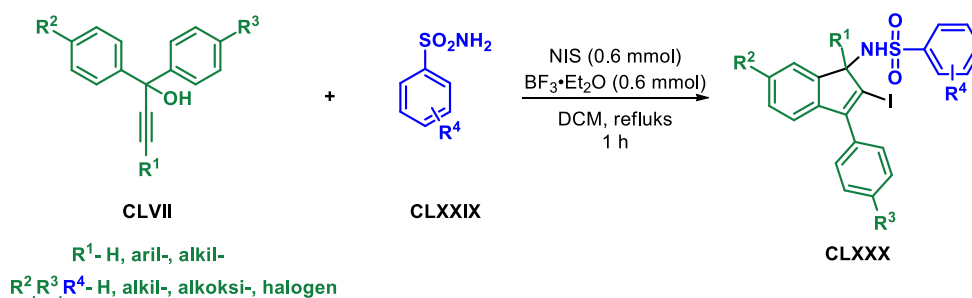
U slučaju postojanja takvog β -vodikovog atoma na propargilnom alkoholu dolazi do Rupeove pregradnje, kompetirajuće reakcije Meyer-Schusterovoj pregradnji.⁴³ Za takve supstrate Rupeova pregradnja je povoljniji reakcijski put zbog toga što je energija prijelaznog stanja niže energije u odnosu na energiju prijelaznog stanja kod Meyer-Schusterove pregradnje. Mehanizam Rupeove pregradnje prikazan je slikom 43. Protoniranjem hidroksilne skupine propargilnog alkohola **CLXXI** i dehidratacijom nastalog karbokationa **CLXXII** nastaje

propargilni karbokation **CLXXIII**. Zatim, β -eliminacijom propargilnog karbokationa **CLXXIII**, adicijom molekule vode i deprotonacijom nastaje eninski međuprodukt **CLXXVII** za razliku od alenola **CLXX** kod Meyer-Schusterove reakcije.⁴⁴



Slika 43. Mehanizam Rupeove pregradnje propargilnih alkohola

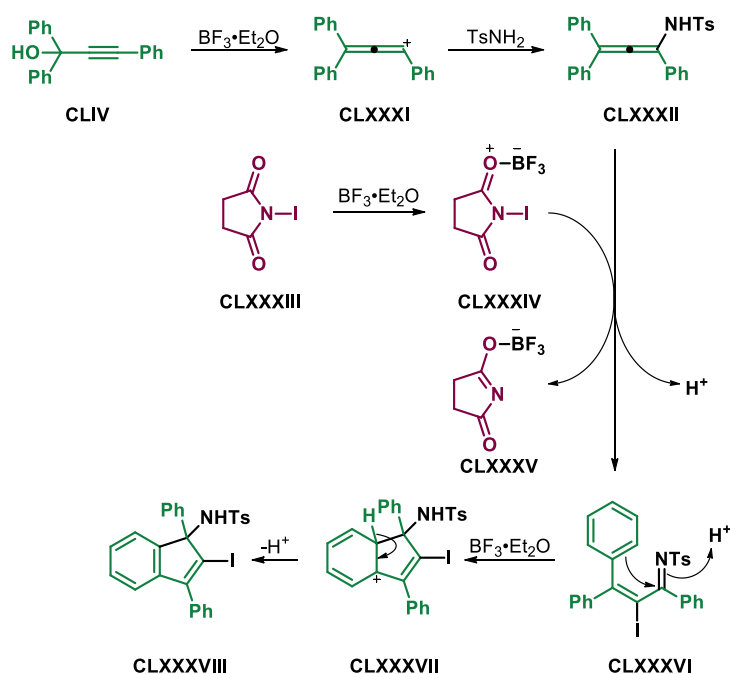
Meyer-Schusterova pregradnja može poslužiti kao korak u sintezi višesupstituiranih indena, primjerice prilikom sinteze *N*-(2-jodoindenil)-arensulfonamida **CLXXX** (slika 44), koje je moguće pripraviti iz odgovarajućih propargilnih alkohola **CLVII** i 4-metilbensulfonamida **CLXXIX** (TsNH₂) uz katalizatore *N*-jodsukcinimid i BF₃·Et₂O.



Slika 44. Priprava višesupstituiranih indena iz propargilnih alkohola uz *N*-jodsukcinimid

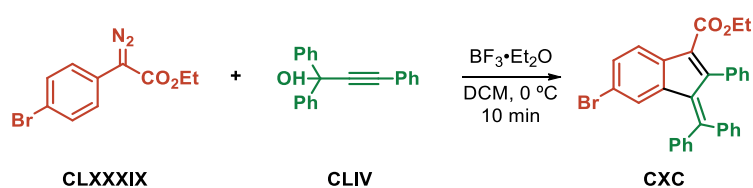
Predložen mehanizam te reakcije prikazan je na slici 45. Iz propargilnog alkohola **CLIV** putem Meyer-Schusterove pregradnjom nastaje alenski karbokation **CLXXXI** koji sa sulfonamidom daje odgovarajući alensulfonamidni međuprodukt **CLXXXII**. Zatim BF₃·Et₂O aktivira *N*-jodsukcinimid **CLXXXIII** time što ostvaruje vezu s kisikovim atomom karbonilne skupine i ta aktivirana vrsta **CLXXXIV** reagira s alenskim međuproduktom **CLXXXII** i daje α -jodo- α,β -nezasićeni sulfonimid **CLXXXVI**. Iz tog sulfonimida intramolekulskom Friedel-

Craftsovom ciklizacijom i ponovnom rearomatizacijom nastaje višesupstituirani inden **CLXXXVIII**.⁴⁵



Slika 45. Predloženi mehanizam priprave višesupstituiranog indena iz propargilnih alkohola uz *N*-jodsukcinimid

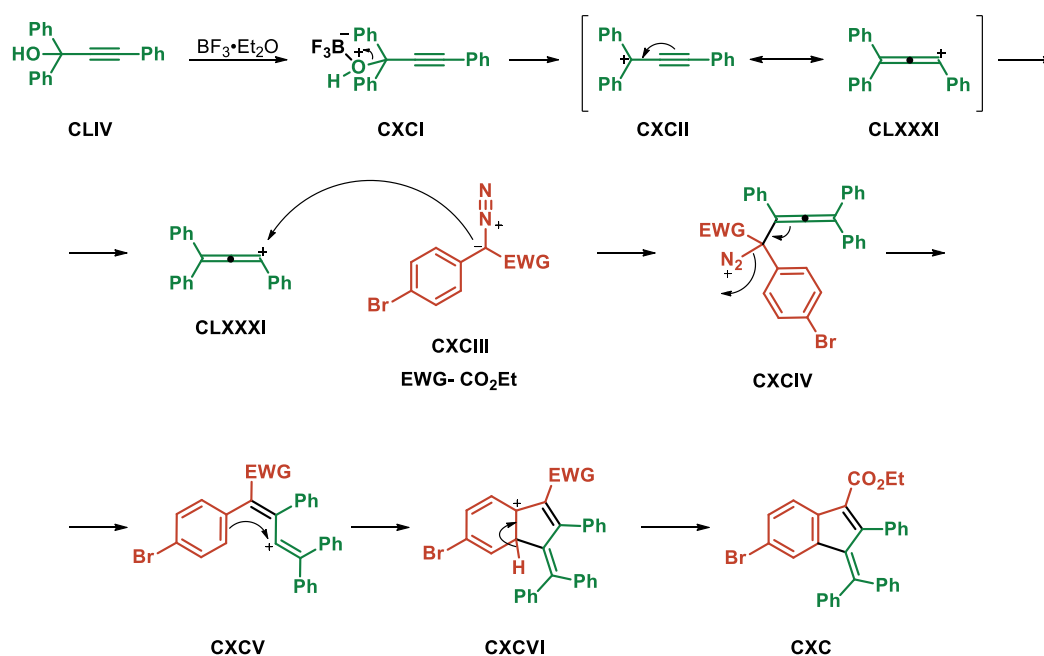
Višesupstituirani indeni se također dobivaju reakcijom tercijarnih propargilnih alkohola **CLIV** s α -diazooesterima **CLXXXIX** koja je katalizirana s $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (slika 46).⁴⁶



Slika 46. Sintaza višesupstituiranog indena iz α -diazooestera uz $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

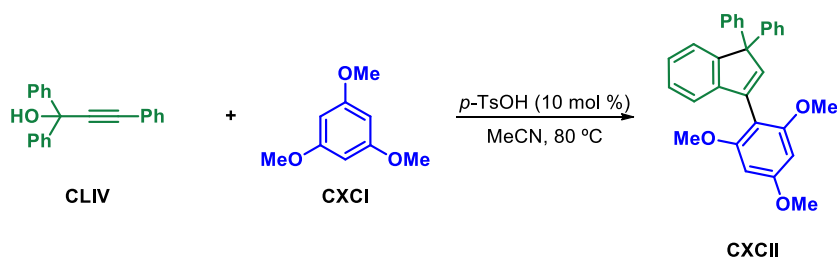
Borov trifluorid veže kisikov atom hidroksilne skupine propargilnog alkohola **CLIV** te eliminacijom hidroksilne skupine s tog propargilnog alkohola nastaje alenski karbokation **CLXXXI** nakon čega slijedi nukleofilni napad diazo-spoja na taj karbokation (slika 47). Nastaje arilalenski međuprodukt **CXCIV** iz kojeg eliminacijom molekule dušika nastaje vinilni kation **CXCV**. Potom dolazi do elektrocikličkog zatvaranjem prstena (Nazarovim tipom

ciklizacije) te deprotoniranjem tog vinilnog kationa **CXCVI** i ponovnom rearomatizacijom prstena nastaje višesupstituirani inden **CXC**.



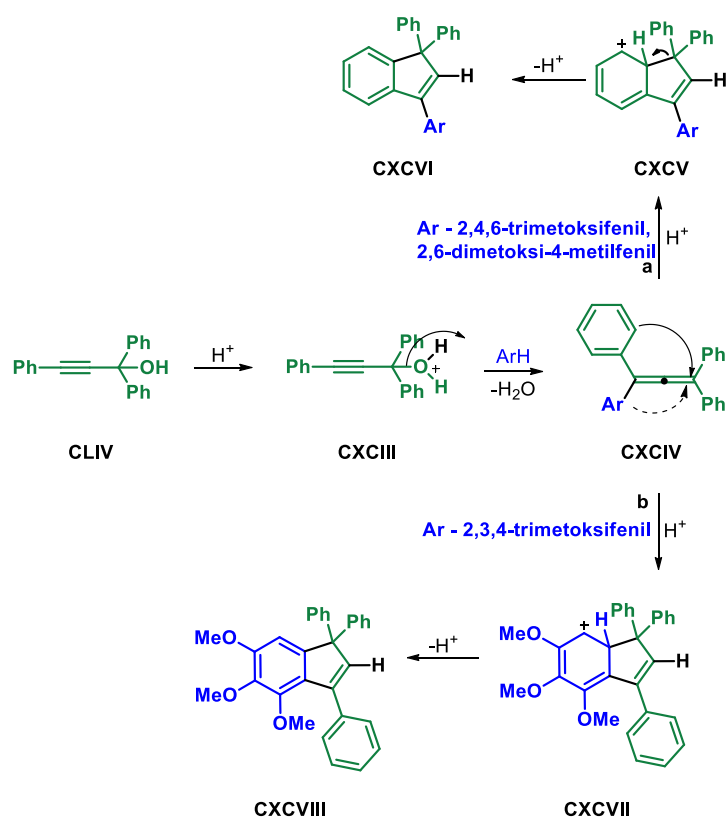
Slika 47. Mehanizam dobivanja višesupstituiranih indena iz α -diazoo estera uz $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Višesupstituirani indeni se mogu sintetizirati u blagim uvjetima iz tercijarnih propargilnih alkohola i elektron-bogatih arena uz *p*-TsOH. Konkretni primjer takve sinteze indena je reakcija 1,1,3-trifenilprop-2-inola **CLIV** s elektron-bogatim arenom 1,3,5-trimetoksibenzonom **CXCI** (slika 48).



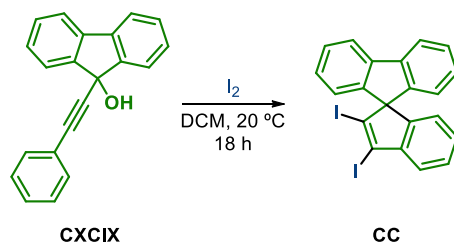
Slika 48. Priprava višesupstituiranih indena reakcijom tercijarnih propargilnih alkohola i 1,3,5-trimetoksibenzena

Protoniranjem hidroksilne skupine propargilnog alkohola **CLIV** pomoć *p*-TsOH i eliminacijom molekule vode nastaje karbokation kojeg nukleofilno napadne aromatski spoj (ArH). Aren napada manje ometan acetilenski ugljikov atom i nastaje alenski međuprodukt **CXCIV**. Intramolekulskom Friedel-Craftsovom ciklizacijom intermedijera **CXCVI** i rearomatizacijom se pripravlja odgovarajući indeni, **CXCVI** ili **CXCVIII**. Naime, ukoliko su oba *ortho*-položaja arena zauzeta zatvaranje prstena i priprava indena ide preko arila propargilnog alkohola (slika 49, put a), a ukoliko je barem jedan *ortho*- položaj nesupstituiran zatvaranje prstena ide preko elektron-bogateg arena (slika 49, put b).⁴⁷



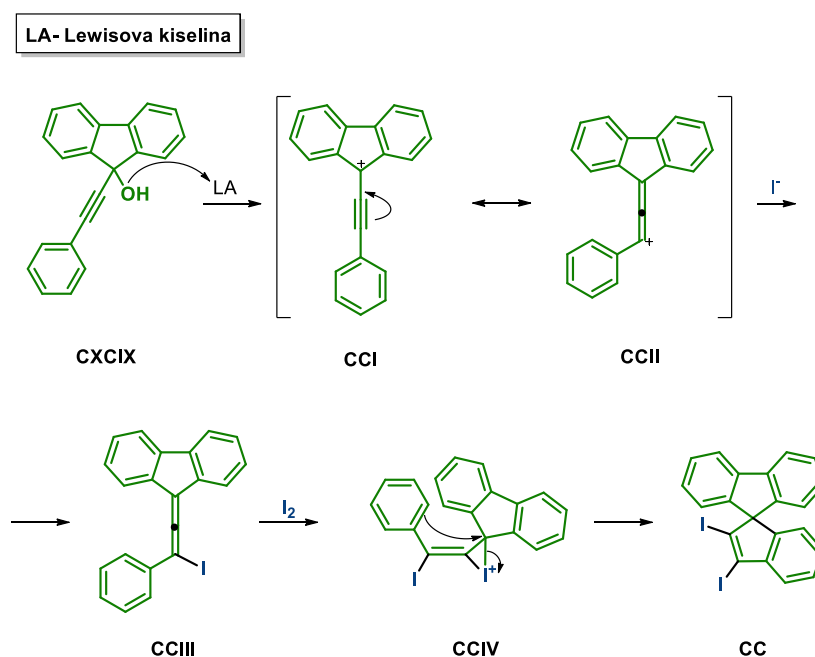
Slika 49. Mehanizam priprave višesupstituiranih indena iz tercijarnih alkohola uz *p*-TsOH

Zhou i suradnici su iz 9-(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (**CXCIX**), elektronima bogatog propargilnog alkohola, uspješno pripravili 2',3'-dijodospiro[fluoren-9,1'-inden] (**CC**, slika 50) uz molekularni jod (I_2).⁴⁸



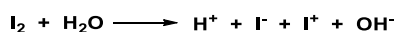
Slika 50. Priprava diiodospiro[fluoren-9,1'-indena] iz 9-fluorenola uz molekularni jod

Predloženi mehanizam reakcije je prikazan slikom 51. Naime, molekularni jod uz mali dodatak vode djeluje kao Lewisova kiselina (LA) i generira propargilni kation **CCI** iz 9-(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ola. Propargilni kation **CCI** se pregradi u alenski karbokation **CCII** na kojeg se nukleofilno adira jodidni anion te nastaje jodoalen **CCIII**. Daljnjim jodiranjem jodoalena **CCIII** na elektronima bogatijoj dvostrukoj vezi nastaje jodonijev međuprodukt **CCIV** koji intramolekulskom Friedel-Craftsovom alkilacijom daje 2,3'-diiodospiro[fluoren-9,1'-inden] **CC**.⁴⁸



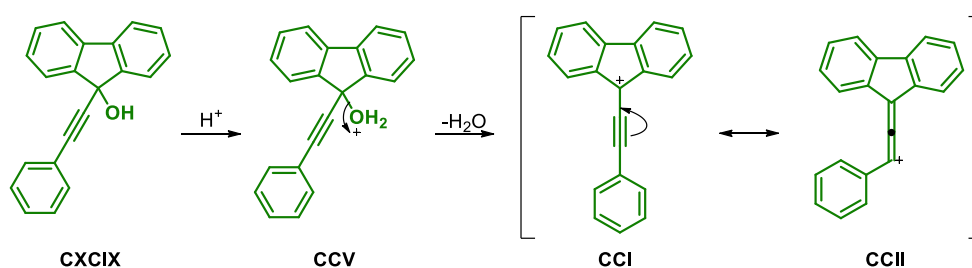
Slika 51. Mehanizam priprave diiodospiro[fluoren-9,1'-indena] iz 9-fluorenola uz molekularni jod

Kao što je rečeno, u DCM-u mali dodatak vode reagira s jodom te nastaju protoni, jodidni anioni i kationi te hidroksilni anioni, slika 52.



Slika 52. Reakcija I_2 s malim dodatkom vode kojeg sadrži DCM

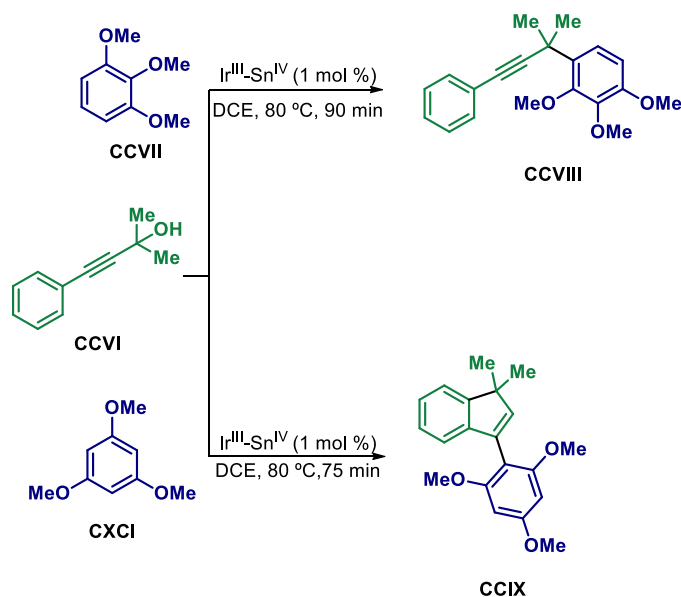
Alternativni prvi korak bio bi protoniranje hidroksilne skupine propargilnog alkohola **CXCIX** te izlazak molekule vode uz nastanak propargilnog karbokationa **CCI** (slika 53).⁴⁹



Slika 53. Alternativni prvi korak u sintezi diiodospiro[fluoren-9,1'-indena] iz 9-fluorenola

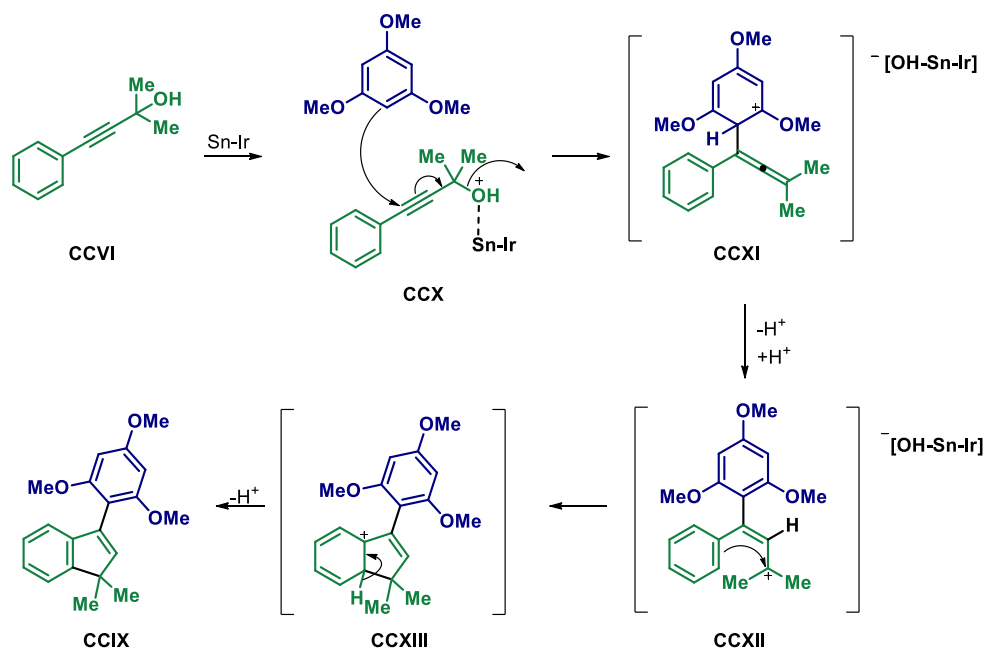
2.2.10. Heterobimetalni katalizatori u sintezi višesupstituiranih indena

Heterobimetalni katalizatori, primjerice Ir-Sn katalizator, omogućuju selektivno vezanje supstrata i veću efikasnost povezivanja kao i aktiviranje različitih elektrofila. Uz hipervalentni $\text{Ir}^{\text{III}}\text{-Sn}^{\text{IV}}$ katalizator dolazi do nukleofilne supstitucije propargilnih alkohola s ugljikovim, dušikovim i kisikovim nukleofilima. Također, moguća je priprava 1,3-supstituiranih indena iz propargilnih alkohola, a ishod reakcije će uvelike ovisiti o steričkom utjecaju. Naime, u reakciji sekundarnih propargilnih alkohola produkt će biti rezultat nukleofilne supstitucije hidroksilne skupine s nukleofilom, a u slučaju tercijarnih alkohola će ovisiti o steričkom utjecaju (slika 54).⁵⁰



Slika 54. Reakcije terciarnog alkohola s nukleofilnim aromatima uz heterobimetalni $\text{Ir}^{\text{III}}\text{-Sn}^{\text{IV}}$ katalizator

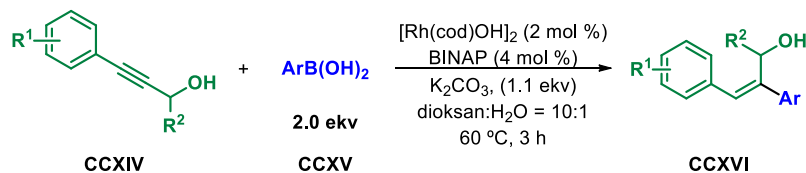
Mehanizam, prikazan na slici 55, uključuje formiranje indena **CCIX** preko alenskog međuprodukta **CCXI**. Koordinacija $\text{Sn}(\text{IV})$ katalizatora na hidroksilnu skupinu propargilnog alkohola **CCVI** aktivira alkohol i nastaje elektrofilniji intermedijer **CCX** kojeg napada 1,3,5-trimetoksibenzen i to na manje sterički ometanom acetilenskom ugljikovom atomu. Hidroarilacijom međuprodukta **CCXII** te rearomatizacijom nastalog međuprodukta **CCXIII** nastaje višesupstituirani inden **CCIX**.⁵⁰



Slika 55. Mehanizam priprave višesupstituiranih indena iz tercijarnih propargilnih alkohola uz Ir^{III} - Sn^{IV} katalizator

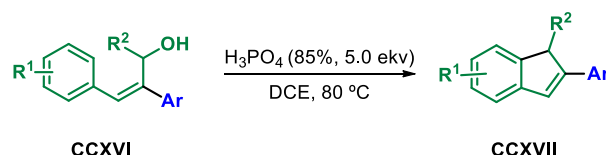
2.2.11. Prijelazni metali kao katalizatori u sintezi indena i spiroindena

Upotrebom kompleksa rutenija zaobilazi se upotreba iznimno reaktivnih organometalnih spojeva. U prvom koraku se provede arilacija propargilnog alkohola **CCXIV** koristeći sustav katalizatora ($[Rh(cod)OH]_2$) i BINAP (ligand, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) te nastane supstituirani alilni alkohol **CCXVI** (slika 56).



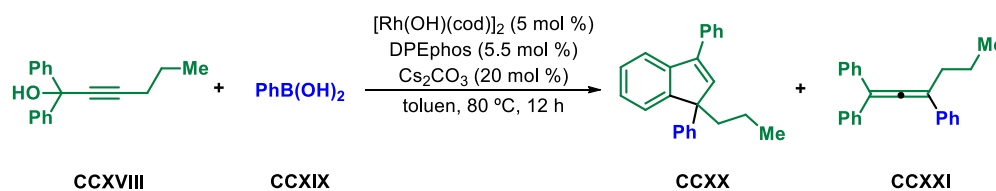
Slika 56. Priprava alilnih alkohola arilacijom propargilnih alkohola arilbornim kiselinama

Višesupstituirani inden **CCXVII** potom nastane intramolekulskom Friedel-Craftsovom alkilacijom alilnog alkohola uz fosforu kiselinu (H_3PO_4) (slika 57).⁵¹



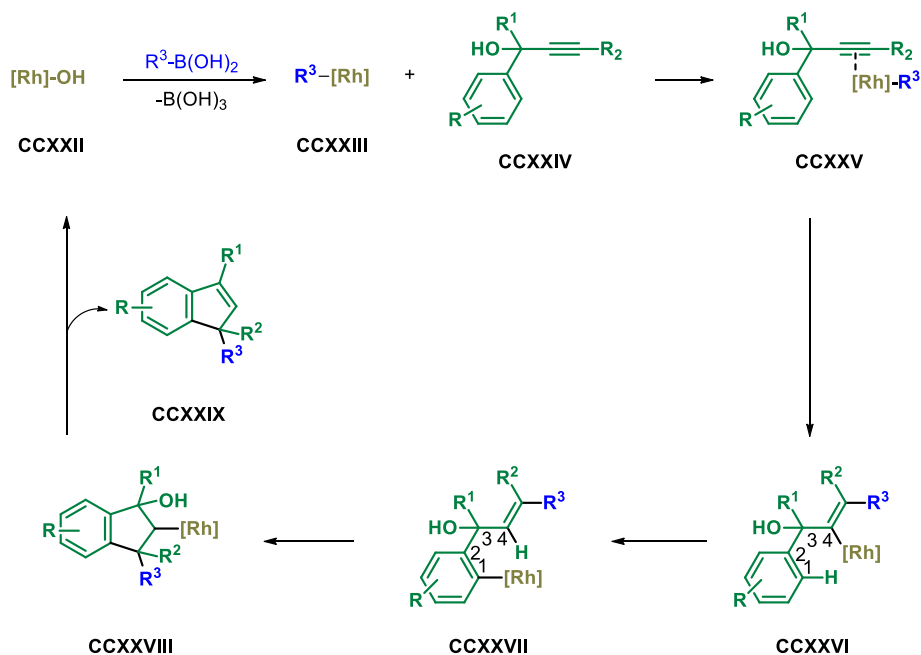
Slika 57. Reakcija priprave višesupstituiranih indena iz alilnih alkohola

Rodijevim katalizatorom kataliziranom reakcijom propargilnih alkohola **CCXVIII** i arilbornih kiselina **CCXIX** sintetiziraju se 1,1-disupstituirani indeni (slika 58). Za tu reakcije je ključan dodatak liganda bis[(2-difenilfosfino)fenil]-etera (DPEphos) koji omogućuje izrazitu selektivnost prema nastajanju indena **CCXX** naspram alena **CCXXI**. Reakcija se odvija u toluenu, a dodatak cezijeveg karbonata (Cs_2CO_3) povećava iskorištenje reakcije.⁵²



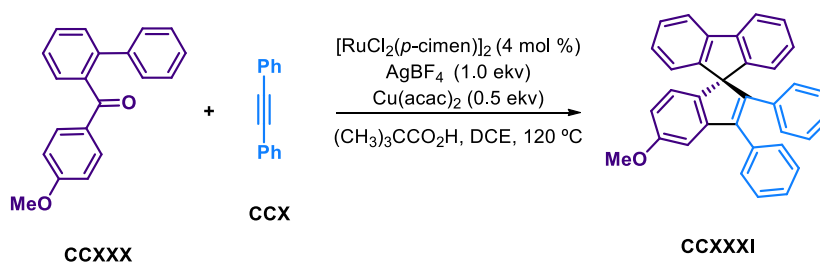
Slika 58. Priprava višesupstituiranih indena reakcijom propargilnih alkohola i arilbornih kiselina

Zanimljivo je da su Liu i suradnici isključili mogućnost da inden nastaje intramolekulskom ciklizacijom alenskog međuprodukta, već je riječ o 1,4-rodijevoj migraciji (slika 59). Aril-rodijev međuprodukt **CCXXIII** nastaje reakcijom transmetalacije između hidroksirodijevog katalizatora **CCXXII** i arilborne kiseline. Zatim slijedi regioselektivna *syn* adicija aril-rodijevog međuprodukta **CCXXIII** na propargilni alkohol **CCXXIV** i nastaje međuprodukt **CCXXVI** koji 1,4-migracijom prelazi u međuprodukt **CCXXVII**. Intramolekulskom ciklizacijom međuprodukta **CCXXVII** potpomognutu rodijem i β -eliminacijom hidroksilne skupine nastaje 1,1-disupstituirani inden **CCXXIX** i regenerira se hidroksirodijev katalizator **CCXXII**.



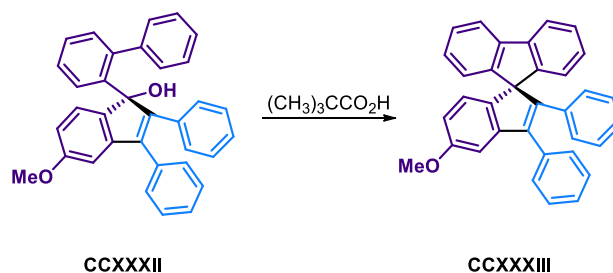
Slika 59. Katalitički ciklus pripreve 1,1-disupstituiranih indena iz propargilnih alkohola uz hidroksirodijev katalizator

Kompleksi rutenija također mogu poslužiti kao katalizatori u sintezi spiroindena. Koristi se $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$ u reakciji arilketona **CCXXX** i alkina **CCX** uz aditive, srebrov tetrafluoroborat (AgBF_4) i bakrov (II) acetilacetonat $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$. Konkretna reakcija prikazana je slikom 60, provodila se pri povišenoj temperaturi. Reakcija je moguća ukoliko je alkin disupstituiran.⁵³

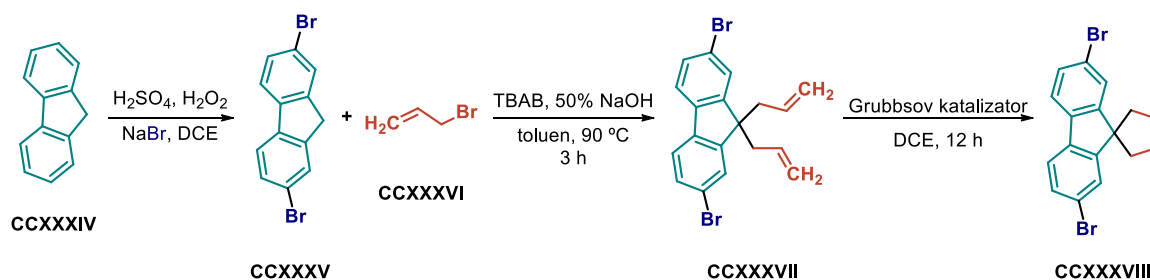


Slika 60. Priprava spiroindena reakcijom arilketona i alkina

Spiroindeni u ovom slučaju nastaju Friedel-Craftsovim alkiliranjem indenola **CCXXXII** koji nastaju *in situ* reakcijom arilketona i alkina uz pivalinsku kiselinu, $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{H}$ (slika 61).

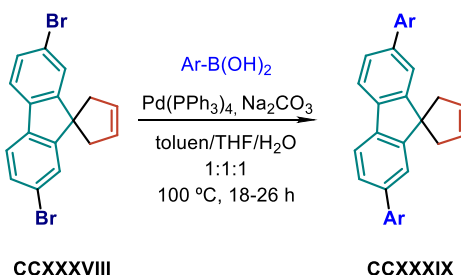
Slika 61. Reakcija priprave spiroindena alkilacijom *in situ* pripravljenih indenola

Spirofluoren se može pripraviti uzastopnim koracima sinteze iz 9-*H*-fluorena **CCXXXIV**, slika 62. U prvom koraku nastaje 2,7-dibromofluoren **CCXXXV** koji prelazi u dibromo-dialil-međuprodukt **CCXXXVII** reakcijom s 3-bromopropenom **CCXXXVI** uz tetrabutilamonijev bromid (TBAB) i natrijev hidroksid (NaOH). Supstituirani spirofluoren **CCXXXVIII** nastaje reakcijom zatvaranja prstena metatezom uz rutenijev karben (Grubbsov katalizator prve generacije).⁵⁴



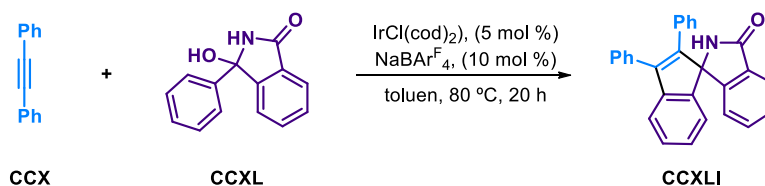
Slika 62. Sintaza dibrom-supstituiranih spirofluorena

Pripravljeni dibromospirofluoren **CCXXXVIII** može biti pogodan za daljnje transformacije. Jedna od takvih je arilacija spirofluorena Suzuki-Miyaurinom reakcijom (slika 63) spirofluorena **CCXXXVIII** s arilbornim kiselinama katalizirana tetrakis(trifenilfosfan) paladijem(0), Pd(PPh₃)₄.



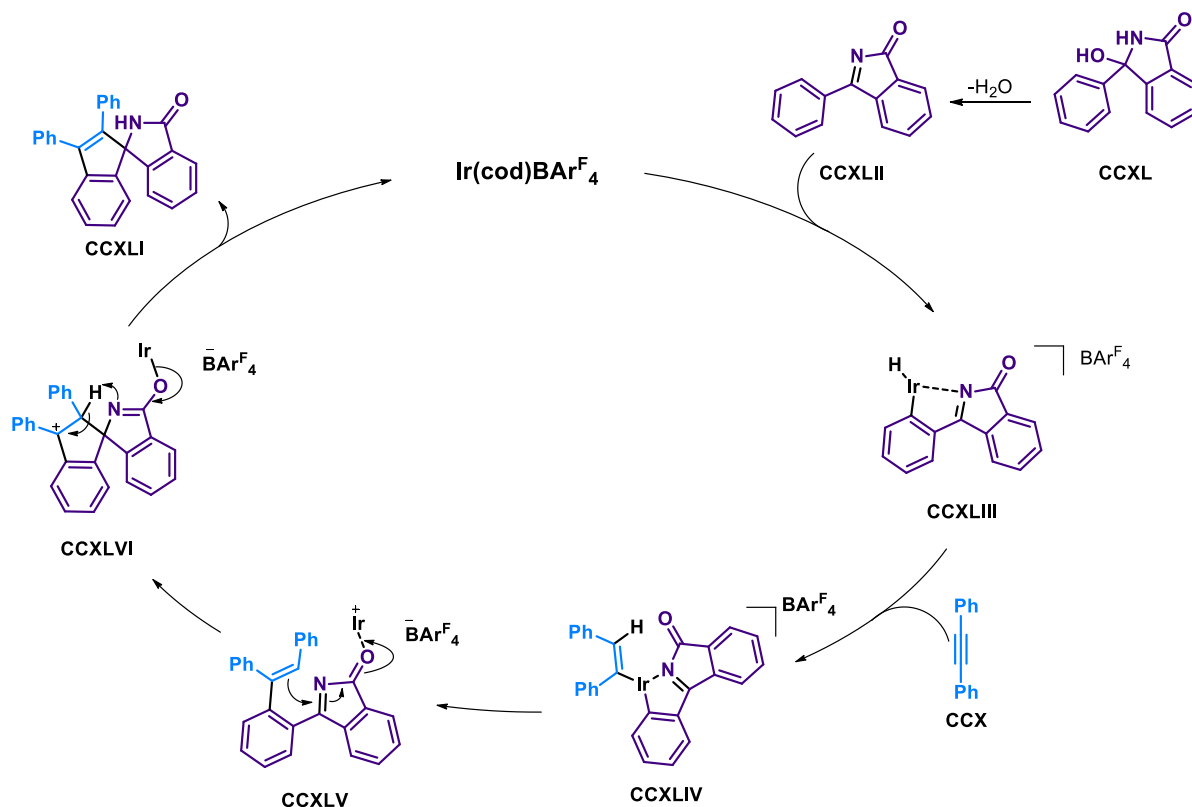
Slika 63. Suzuki-Miyaurina reakcija dibromospirofluorena i arilbornih kiselina

Iridijevi spojevi su katalizatori reakcije pripreve aminoindena, derivata spiroizoindolinon-indena. Aminoinden se tako može pripraviti [3+2] anulacijom ketimina s alkinima uz kationski iridijev kompleks $\text{IrCl}(\text{cod})_2$ ($\text{cod} = 1,5\text{-ciklooktadien}$). Radi se o reakciji prikazanoj na slici 64 u kojoj 3-hidroksi-3-fenilizoindolinon **CCXL**, koji dehidratacijom *in situ* prelazi u ketimin, s difenilacetilenom, uz iridijev katalizator ($\text{IrCl}(\text{cod})_2$) i natrijev tetrasupstituirani arilborat ($\text{NaBAr}^{\text{F}}_4$, gdje je $\text{Ar}^{\text{F}} = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$) daje odgovarajući spiroizoindolinon-inden **CCXLI**.⁵⁵



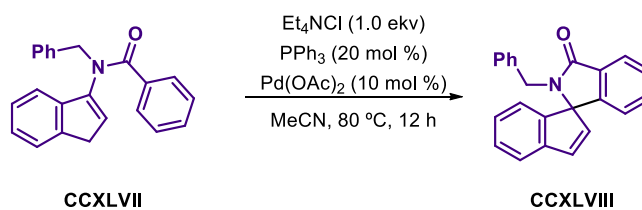
Slika 64. Priprava aminoindena reakcijom difenilacetilena i 3-hidroksi-3-fenilizoindolinona

Prisutnost odgovarajućih usmjeravajućih skupina na aromatskom prstenu omogućava *ortho*-C-H-funkcionalizaciju uz katalizatore prijelaznih metala.⁵⁶ Katalitički ciklus te reakcije prikazan je na slici 65. Nakon dehidratacije 3-hidroksi-3-fenilizoindolinona **CCXL** u ketimin **CCXLII**, dolazi do *ortho*-C-H-aktivacije ketimina oksidativnom adicijom C-H veze na iridij (Ir) te nastaje arilhidridoiridijev međuprodukt **CCXLIII**. Sljedeći korak uključuje reakcije umetanja alkina na Ir-H vezu i nastaje alkeniliridijeva(III) vrsta **CCXLIV** koja reduktivnom eliminacijom prelazi u *ortho*-alkenirani produkt **CCXLV**. U preposljednjem koraku ciklusa, *ortho*-alkenirani produkt aktiviran koordinacijom kationskog iridija prelazi u međuprodukt **CCXLVI** čijom intramolekularnom ciklizacijom nastaje aminoinden **CCXLI**. Iridij je koordiniran s jednim 1,5-cikloktandienom (cod) u cijelom ciklusu.⁵⁵



Slika 65. Katalitički ciklus pripreve aminoindena [3+2] anulacijom ketimina s alkinima uz $\text{IrCl}(\text{cod})_2$

Grigg i suradnici su pripravili spiroizoindolinon-inden 5-*exo-trig* ciklizacijom iz odgovarajućeg enamida koristeći sustav katalizatora paladijevog(II) acetatata i trifenilfosfina (PPh_3) uz tetraetilamonijev klorid (Et_4NCl) i bazu kalijev karbonat (slika 66).^{57,58}



Slika 66. Reakcija pripreve spiroizoindolin-indena iz enamida

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Ukoliko nije drukčije naznačeno, korištena otapala bila su analitičke ili HPLC razine čistoće. Kod smjesa otapala, izraženi omjeri su volumni omjeri. Također, ukoliko nije drukčije naznačeno, sve korištene vodene otopine su bile zasićene. Reagensi su korišteni izravno kako su isporučeni od glavnih dobavljača kemikalija.

Kolonska kromatografija se provodila korištenjem silikagela (Merck, veličine čestica 40-69 μm). Analitička tankoslojna kromatografija provodila se na Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ 0,25 mm presvučenim aluminijskim pločicama. Vizualizacija je ostvarena pod ultraljubičastim zračenjem (254 nm) i zagrijavanjem s otopinom amonijevog molibdata ili kiselim otopinom *p*-anisaldehida. Otopina amonijevog molibdata je pripravljena otapanjem amonijevog molibdata (5,0 g) i cerijevog sulfata (0,2 g) u 5%-tnoj sumpornoj kiselini (100,0 mL), dok je kisela otopina *p*-anisaldehida pripravljena miješanjem 270,0 mL apsolutnog etanola, 10,0 mL koncentrirane sumporne kiseline, 3,0 mL ledene octene kiseline i 7,4 mL *p*-anisaldehida.

NMR spektri su snimljeni s Bruker Avance 600 MHz i 300 MHz spektrometrima, na frekvenciji od 150,92 MHz ili 75,47 MHz za ¹³C i 600,13 MHz ili 300,13 MHz za ¹H jezgru. Kemijski pomaci su izraženi u ppm vrijednostima s obzirom na rezidualni pik nedeuteriranog otapala. ¹H spektri asignirani su na sljedeći način: ¹H NMR (frekvencija spektrometra, otapalo): δ kemijski pomak/ppm (multiplicitet, *J* – konstante sprege, broj protona). ¹³C spektri su prikazani na sljedeći način: ¹³C NMR (frekvencija spektrometra, otapalo): δ kemijski pomak/ppm. Multipliciteti su prikazani skraćenim oznakama: s – singlet; d – dublet; t – triplet; q – kvartet; m – multiplet, dd – dublet dubleta; dt – dublet tripleta i td – triplet dubleta. Multiplieti spojeva zabilježeni su u smjeru smanjenja veličine konstante sprege. Asignacija spektra produkata potpomognuta je korištenjem HSQC i HMBC 2D NMR tehnika. Spektri su snimljeni pri 298 K.

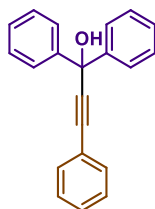
Temperature taljenja (m.p., *melting points*) su određene elektrotermalnim 9100 uređajem u otvorenim kapilarama.

Produkt **22b** je poznat i već okarakteriziran spoj.⁵⁹

3.2. Priprava benzofenonskih produkata

3.2.1. Priprava 1,1,3-trifenilprop-2-in-1-ola (**3a**)

Pod atmosferom argona je u otopinu fenilacetilena (0,12 mL, 1,1 mmol) u THF-u (6,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,44 mL, 1,1 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan benzofenon (0,182 g, 1,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 0,258 g (91%) konačnog spoja **3a** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 87,9 °C – 88,6 °C. **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,65 – 7,58 (m, 4H, Ar), 7,56 – 7,50 (m, 2H, Ar), 7,44 – 7,39 (m, 3H, Ar), 7,37 – 7,31 (m, 4H, Ar), 7,27 – 7,21 (m, 2H, Ar), 6,93 (s, 1H, OH). **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146,32, 131,34, 128,78, 128,74, 128,05, 127,11, 125,64, 122,11, 93,38, 85,35, 73,15. **MS-ESI:** m/z [M-OH]⁺ 267.

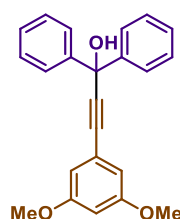


Slika 67. Pripravljeni 1,1,3-trifenilprop-2-in-1-ol (**3a**)

3.2.2. Priprava 3-(3,5-dimetoksifenil)-1,1-difenilprop-2-in-1-ola (**3b**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 1-etinil-3,5-dimetoksibenzena (0,178 g, 1,1 mmol) u THF-u (6,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,44 mL, 1,1 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan benzofenon (0,182 g, 1,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana

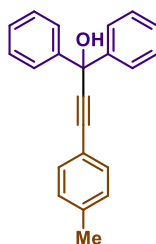
zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 0,331 g (96%) konačnog spoja **3b** u bezbojne krutine. **m.p.** = 84,1 °C – 84,5 °C. **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H, Ar), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H, Ar), 7,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H, OH), 6,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H, Ar), 6,56 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar), 3,76 (s, 6H, OCH₃). **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,43, 146,25, 128,07, 127,13, 125,67, 123,60, 109,06, 101,76, 92,93, 85,30, 73,15, 55,41. **MS-ESI:** *m/z* [M-OH]⁺ 327.



Slika 68. Pripravljene 3-(3,5-dimetoksifenil)-1,1-difenilprop-2-in-1-ol (**3b**)

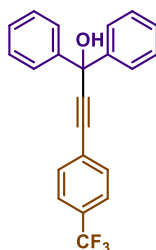
3.2.3. Priprava 1,1-difenil-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-ola (**3c**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 4-etinitoluena (0,14 mL, 1,1 mmol) u THF-u (6,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,44 mL, 1,1 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan benzofenon (0,180 g, 1,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 0,298 g (90%) konačnog spoja **3c** u obliku žutog ulja. **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64 – 7,58 (m, 4H, Ar), 7,44 – 7,39 (m, 2H, Ar), 7,37 – 7,30 (m, 4H, Ar), 7,27 – 7,20 (m, 4H, Ar), 6,89 (s, 1H, OH), 2,33 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146,42, 138,49, 131,26, 129,34, 128,04, 127,08, 125,65, 119,11, 92,71, 85,48, 73,15, 21,01. **MS-ESI:** *m/z* [M-OH]⁺ 281

Slika 69. Pripravljeni 1,1-difenil-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-ol (**3c**)

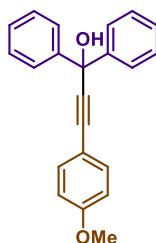
3.2.4. Priprava 1,1-difenil-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ola (**3d**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 4-(trifluorometil)fenilacetilena (0,18 mL, 1,1 mmol) u THF-u (6,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,44 mL, 1,1 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan benzofenon (0,184 g, 1,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etilacetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 0,310 g (88%) konačnog spoja **3d** u obliku žutog ulja. **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 – 7,73 (m, 4H, Ar), 7,65 – 7,59 (m, 4H, Ar), 7,38 – 7,32 (m, 4H, Ar), 7,28 – 7,22 (m, 2H, Ar), 7,04 (s, 1H, OH). **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 145,96, 132,18, 128,85, 128,64, 128,14, 127,27, 126,40, 125,64, 124,86, 123,06, 96,05, 84,01, 73,20. **MS-ESI:** *m/z* [M-OH]⁺ 335, [M+H]⁺ 353.

Slika 70. Pripravljeni 1,1-difenil-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ol (**3d**)

3.2.5. Priprava 3-(4-metoksifenil)-1,1-difenilprop-2-in-1-ola (**3e**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 4-etinilanisola (0,14 mL, 1,1 mmol) u THF-u (6,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,44 mL, 1,1 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan benzofenon (0,184 g, 1,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 0,314 g (96%) konačnog spoja **3e** u obliku smeđeg ulja. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,63 – 7,58 (m, 4H, Ar), 7,49 – 7,43 (m, 2H, Ar), 7,37 – 7,30 (m, 4H, Ar), 7,26 – 7,20 (m, 2H, Ar), 7,00 – 6,94 (m, 2H, Ar), 6,85 (s, 1H, OH), 3,78 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,50, 146,54, 132,90, 128,02, 127,04, 125,67, 114,35, 114,07, 91,89, 85,38, 73,17, 55,26. MS-ESI: *m/z* [M-OH]⁺ 297.

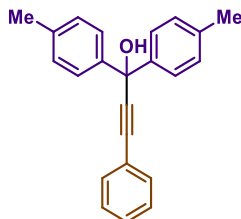


Slika 71. Pripravljeni 3-(4-metoksifenil)-1,1-difenilprop-2-in-1-ol (**3e**)

3.2.6. Priprava 3-fenil-1,1-di-*p*-tolilprop-2-in-1-ola (**3f**)

Pod atmosferom argona je u otopinu fenilacetilena (0,55 mL, 5,0 mmol) u THF-u (20,0 mL) dodan *n*-BuLi (2,0 mL, 5,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan di-*p*-tolilmetanon (1,051 g, 5,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana je zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim

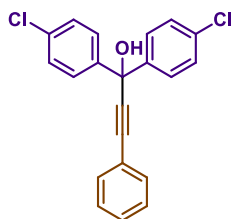
je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 1,443 g (92%) konačnog spoja **3f** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 71,4 °C – 73,1 °C. **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,53 – 7,48 (m, 2H, Ar), 7,47 – 7,44 (m, 4H, Ar), 7,44 – 7,38 (m, 3H, Ar), 7,16 – 7,10 (m, 4H, Ar), 6,76 (s, 1H, OH), 2,26 (s, 6H, CH₃). **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 143,65, 136,18, 131,32, 128,75, 128,71, 128,53, 125,63, 122,25, 93,72, 85,09, 72,89, 20,59. **MS-ESI:** m/z [M-OH]⁺ 295.



Slika 72. Pripravljeni 3-fenil-1,1-di-*p*-tolilprop-2-in-1-ol (**3f**)

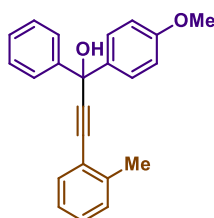
3.2.7. Priprava 1,1-bis(4-klorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ola (**3g**)

Pod atmosferom argona je u otopinu fenilacetilena (0,55 mL, 5,0 mmol) u THF-u (20,0 mL) dodan *n*-BuLi (2,0 mL, 5,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan bis(4-klorofenil)metanon (1,256 g, 5,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 1,375 g (79%) konačnog spoja **3g** u obliku bijele krutine. **m.p.** = 165,8 °C – 167,5 °C. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7,61 – 7,55 (m, 4H, Ar), 7,53 – 7,45 (m, 2H, Ar), 7,40 – 7,30 (m, 7H, Ar), 2,88 (s, 1H, OH). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 143,37, 134,04, 131,93, 129,18, 128,70, 128,58, 127,62, 122,02, 90,73, 88,05, 74,10. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 353.

Slika 73. Pripravljeni 1,1-bis(4-klorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ol (**3g**)

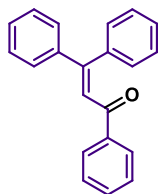
3.2.8. Priprava 1-fenil-1-(4-metoksifenil)-3-(2-metilfenil)prop-2-in-1-ola (**3h**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 2-etiniltoluena (0,25 mL, 2,0 mmol) u THF-u (7,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,80 mL, 2,0 mmol) pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 4-metoksibenzofenon (0,424 g, 2,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i sljedećih 24 h pri $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata ($3 \times 30\text{ mL}$). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 10:1, $R_f = 0,21$) dobiveno je 0,361 g (55%) konačnog spoja **3h** u obliku bezbojnog ulja. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,63 – 7,57 (m, 2H, Ar), 7,54 – 7,48 (m, 2H, Ar), 7,44 (dt, $J = 7,5, 1,1\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7,36 – 7,26 (m, 4H, Ar), 7,26 – 7,17 (m, 2H, Ar), 6,92 – 6,87 (m, 2H, Ar), 6,81 (s, 1H, OH), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 158,29, 146,70, 139,69, 138,56, 131,57, 129,61, 128,64, 127,98, 126,99, 126,95, 125,91, 125,63, 122,02, 113,32, 97,56, 84,09, 73,02, 55,07, 20,39. **MS-ESI**: m/z $[\text{M-OH}]^+$ 311.

Slika 74. Pripravljeni 1-fenil-1-(4-metoksifenil)-3-(2-metilfenil)prop-2-in-1-ol (**3h**)

3.2.9. Priprava 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ona (4a)

U otopinu 1,1,3-trifenilprop-2-in-1-ola (**3a**) (0,258 g, 0,907 mmol) u acetonitrilu (10,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (20 mol %, 12,0 μ L, 0,181 mmol) i reakcijska smjesa je miješana 24 h na magnetskoj miješalici pri 80 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 \times 20 mL). Organska faza je isprana je zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 0,233 g (90%) konačnog spoja **4a** u obliku žute krutine. **m.p.** = 88,2 °C – 89,6 °C. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (dt, *J* = 7,1, 1,4 Hz, 2H, Ar), 7,63 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 7H, Ar), 7,30 (dd, *J* = 7,3, 3,9 Hz, 4H, Ar, preklapanje s =CH signalom), 7,15 – 7,03 (m, 2H, Ar). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 192,04, 152,52, 140,60, 138,91, 137,67, 132,96, 129,30, 128,60, 128,55, 128,48, 128,23, 128,03, 124,51. **MS-ESI:** *m/z* [M+Na+ACN]⁺ 311.

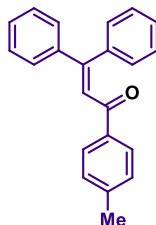


Slika 75. Pripravljeni 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-on (**4a**)

3.2.10. Priprava 3,3-difenil-1-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona (4b)

U otopinu 1,1-difenil-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-ola (**3c**) (0,268 g, 0,898 mmol) u acetonitrilu (10,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (20 mol %, 12,0 μ L, 0,181 mmol) i reakcijska smjesa je miješana 24 h na magnetskoj miješalici pri 80 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 \times 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 0,214 g (80%) konačnog spoja **4b** u obliku žutog ulja. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 5H, Ar uz preklapanje sa signalom =CH), 7,33 – 7,22 (m, 6H, Ar), 7,08

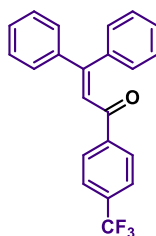
(dd, $J = 6,5, 3,0$ Hz, 2H, Ar), 2,34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 191,58, 151,93, 143,40, 140,68, 138,98, 135,17, 129,27, 129,22, 129,19, 128,65, 128,54, 128,18, 128,04, 127,95, 124,71, 21,16. **MS-ESI:** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.



Slika 76. Pripravljeni 3,3-difenil-1-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on (**4b**)

3.2.11. Priprava 3,3-difenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-on (**4c**)

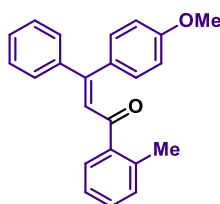
U otopinu 1,1-difenil-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ola (**3d**) (0,310 g, 0,879 mmol) u acetonitrilu (10,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (20 mol %, 0,012 mL, 0,176 mmol) i reakcijska smjesa je miješana 24 h na magnetskoj miješalici pri 80 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3×20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 0,233 g (75%) konačnog spoja **4c** u obliku crvene krutine. **m.p.** = 87,2 °C – 88,0 °C. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 – 7,87 (m, 2H, Ar), 7,57 (ddt, $J = 7,8, 7,0, 1,2$ Hz, 1H, Ar), 7,48 – 7,44 (m, 2H, Ar), 7,44 – 7,38 (m, 4H, Ar), 7,31 (s, 1H, =CH), 7,31 – 7,27 (m, 3H, Ar), 7,12 – 7,05 (m, 2H, Ar). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 192,06, 152,55, 140,61, 138,92, 137,68, 132,98, 129,31, 128,62, 128,57, 128,50, 128,24, 128,05, 124,52. **MS-ESI:** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.



Slika 77. Pripravljeni 3,3-difenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-on (**4c**)

3.2.12. Priprava (Z)-3-(4-metoksifenil)-3-fenil-1-(o-tolil)prop-2-en-1-ona (**4d**)

U otopinu 1-fenil-1-(4-metoksifenil)-3-(2-metilfenil)prop-2-in-1-ola (**3h**) (0,164 g, 0,5 mmol) u acetonitrilu (5,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (3,2 μ L, 0,05 mmol) i reakcijska smjesa je miješana 24 h na magnetskoj miješalici pri 80 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 \times 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 10:1, R_f = 0,25) dobiveno je 0,121 g smjese **Z-4d** i **E-4d** u omjeru 1,4:1. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H, Ar), 7,42 – 7,38 (m, 2H, Ar), 7,32 – 7,29 (m, 2H, Ar), 7,25 (td, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,16 – 7,07 (m, 3H, Ar), 6,99 – 6,92 (m, 4H, Ar), 6,90 (s, 1H, =CH), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 2,31 (s, 3H, CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 160,44, 152,68, 139,13, 138,92, 136,66, 131,11, 130,63, 129,79, 128,97, 128,54, 126,58, 125,40, 125,06, 114,03, 113,36, 55,31, 20,18. **MS-ESI**: m/z [M+H]⁺ 329.

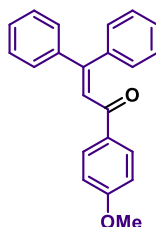


Slika 78. Pripravljeni (Z)-3-(4-metoksifenil)-3-fenil-1-(o-tolil)prop-2-en-1-on (**4d**)

3.2.13. Priprava 1-(4-metoksifenil)-3,3-difenilprop-2-en-1-ona (**4e**)

U otopinu 3-(4-metoksifenil)-1,1-difenilprop-2-in-1-ola (**3e**) (0,314 g, 1,0 mmol) u acetonitrilu (10,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (6,5 μ L, 0,1 mmol) i reakcijska smjesa je miješana 24 h na magnetskoj miješalici pri 80 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 \times 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 10:1, R_f = 0,43) dobiveno je 0,133 g (42%) konačnog spoja **4e** u obliku

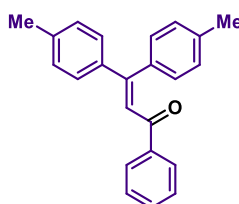
žute krutine. **m.p.** = 96,2 °C – 98,0 °C. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 – 7,86 (m, 2H, Ar), 7,44 – 7,34 (m, 5H, Ar), 7,31 – 7,28 (m, 3H, Ar), 7,27 (s, 1H, =CH), 7,11 – 7,05 (m, 2H, Ar), 7,01 – 6,95 (m, 2H, Ar), 3,81 (s, 3H, CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 190,57, 163,02, 151,32, 140,76, 139,04, 130,88, 130,54, 129,25, 129,09, 128,51, 128,13, 128,00, 127,88, 124,86, 113,84, 55,50. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 315.



Slika 79. Pripravljeni 1-(4-metoksifenil)-3,3-difenilprop-2-en-1-on (**4e**)

3.2.14. Priprava 1-fenil-3,3-di-*p*-tolilprop-2-en-1-ona (**4f**)

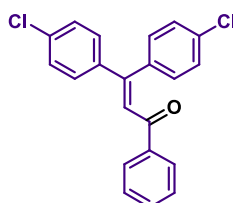
U otopinu 3-fenil-1,1-di-*p*-tolilprop-2-in-1-ola (**3f**) (1,443 g, 4,6 mmol) u acetonitrilu (15,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (32,0 μL , 5,0 mmol) i reakcijska smjesa je miješana 24 h na magnetskoj miješalici pri 80 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 \times 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 0,116 g (8%) konačnog spoja **4f** u obliku bezbojne krutine, R_f vrijednosti 0,29 (petroleter:etil-acetat = 25:1). **m.p.** = 110,6 °C – 112,0 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 – 7,84 (m, 2H, Ar), 7,63 – 7,51 (m, 1H, Ar), 7,46 (t, J = 7,4 Hz, 2H, Ar), 7,33 – 7,16 (m, 5H, Ar, preklapanje sa signalom =CH), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H, Ar), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 2,34 (s, 3H, CH₃), 2,28 (s, 3H, CH₃). **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 313.



Slika 80. Pripravljeni 1-fenil-3,3-di-*p*-tolilprop-2-en-1-on (**4f**)

3.2.15. Priprava 3,3-bis(4-klorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**4g**)

U otopinu 1,1-bis(4-klorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ola (**3g**) (1,375 g, 3,9 mmol) u acetonitrilu (15,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (0,032 mL, 5,0 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 h na magnetskoj miješalici pri 80 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 20:1, $R_f = 0,25$) dobiveno je 0,492 g (36%) konačnog spoja **4g** u obliku žutog ulja. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,93 – 7,87 (m, 2H, Ar), 7,52 (ddt, $J = 7,7, 6,9, 1,2$ Hz, 1H, Ar), 7,44 – 7,37 (m, 2H, Ar), 7,38 – 7,32 (m, 2H, Ar), 7,32 – 7,27 (m, 2H, Ar), 7,27 – 7,24 (m, 2H, Ar, prekriven sa signalom otapala), 7,12 (s, 1H, =CH, referentni signal), 7,12 – 7,09 (m, 2H, Ar). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 192,15, 152,41, 139,56, 138,07, 137,14, 135,85, 134,79, 133,20, 131,15, 129,90, 128,96, 128,82, 128,70, 128,65, 124,61. **MS-ESI**: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.

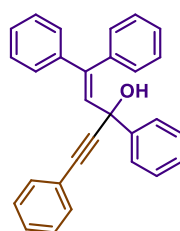


Slika 81. Pripravljeni 3,3-bis(4-klorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (**4g**)

3.2.16. Priprava 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ola (**5a**)

Pod atmosferom argona je u otopinu fenilacetilena (0,11 mL, 1,0 mmol) u THF-u (6,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,4 mL, 1,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-on (**4a**) (0,284 g, 1,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću etil-acetata (5 × 30 ml). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri

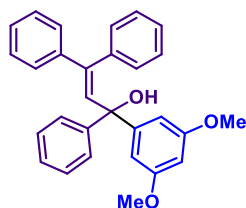
sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,49$) dobiveno je 0,268 g (70%) konačnog spoja **5a** u obliku žutog ulja. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,69 – 7,64 (m, 2H, Ar), 7,35 – 7,32 (m, 4H, Ar), 7,32 – 7,24 (m, 11H, Ar, preklapa se sa signalom otapala), 7,22 (dd, $J = 7,7, 2,1$ Hz, 2H, Ar), 7,20 – 7,17 (m, 2H, Ar, OH signal), 6,56 (s, 1H, =CH, uzet kao referentni signal). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 145,17, 142,59, 142,44, 138,89, 133,15, 131,82, 130,28, 128,53, 128,42, 128,30, 128,26, 128,15, 127,95, 127,82, 127,66, 127,57, 126,27, 122,74, 90,99, 87,59, 72,48. **MS-ESI**: m/z $[\text{M-H}]^-$ 385.



Slika 82. Pripravljeni 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ol (**5a**)

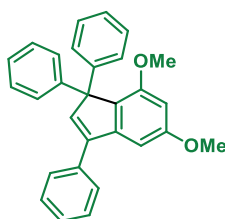
3.2.17. Priprava 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ola (**7a**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 1-brom-3,5-dimetoksibenzena (0,182 g, 1,0 mmol) u THF-u (4,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,40 mL, 1,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-on (**4a**) (0,235 g, 0,83 mmol) te je reakcijska smjesa je miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću etil-acetata (5×20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:dietyl-eter = 10:1, $R_f = 0,16$) dobiveno je 59,5 mg (17%) konačnog spoja **7a** u obliku smeđeg ulja.

Slika 83. Pripravljene 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ol (**7a**)

3.2.18. Priprava 5,7-dimetoksi-1,1,3-trifenil-1H-indena (**8a**)

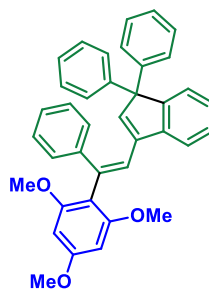
U otopinu 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ola (**7a**) (51,0 mg, 0,12 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodana je *p*-TsOH (3,0 mg, 0,01 mmol) pri 25 °C. Odmah nakon dodatka *p*-TsOH taloži konačni produkt **8a**, R_f vrijednosti 0,29 (petroleter:dietil-eter = 5:1). Dobiveno je 16,7 mg (34%) konačnog produkta **8a** u obliku bijele krutine. **m.p.** = 215,2 °C – 216,4 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 (d, J = 6,9 Hz, 2H, Ar), 7,44 (dt, J = 22,7, 7,1 Hz, 3H, Ar), 7,30 – 7,14 (m, 10H, Ar), 6,91 (s, 1H, =CH), 6,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H, Ar), 6,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H, Ar), 3,79 (s, 1H, OCH₃), 3,59 (s, 3H, OCH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 161,12, 156,03, 144,40, 144,12, 141,38, 140,68, 134,44, 129,56, 128,83, 128,17, 128,05, 127,75, 127,47, 126,36, 99,35, 97,12, 64,59, 55,37, 55,33. **MS-ESI**: m/z [M+H]⁺ 405.

Slika 84. Pripravljene 5,7-dimetoksi-1,1,3-trifenil-1H-inden (**8a**)

3.2.19. Priprava E-1,1-difenil-3-(2-fenil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)-1H-indena (**9a**)

U otopinu 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ola (**5a**) (77,3 mg, 0,2 mmol) i 1,3,5-trimetoksibenzena (33,6 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodana je metansulfonska kiselina (1,3 μL , 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 24 h na magnetskoj miješalici pri

80 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena otopina amonijevog klorida i provedena je ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 10:1, $R_f = 0,26$) dobiveno je 0,011 g (13%) konačnog spoja **9a** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 86,3 °C – 87,9 °C. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Ar), 7,28 – 7,27 (m, 1H, Ar), 7,27 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar), 7,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H, Ar), 7,24 (q, $J = 1,8$ Hz, 1H, Ar), 7,23 – 7,21 (m, 5H, Ar), 7,20 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Ar), 7,18 – 7,14 (m, 3H, Ar), 7,13 – 7,10 (m, 2H, Ar), 6,89 – 6,83 (m, 2H, Ar), 6,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, =CH), 6,21 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, =CH), 6,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar), 5,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,56 (s, 3H, OCH₃), 3,37 (s, 3H, OCH₃), **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 160,69, 158,49, 158,14, 144,89, 143,13, 141,62, 140,68, 139,49, 134,21, 132,20, 130,16, 130,09, 128,21, 127,97, 127,94, 127,86, 127,57, 127,26, 126,88, 126,59, 126,52, 125,99, 125,82, 125,10, 109,18, 90,82, 90,17, 55,67, 55,22, 55,08. **MS-ESI:** m/z [M+Na]⁺ 561.

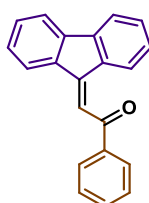


Slika 85. Pripravljeni *E*-1,1-difenil-3-(2-fenil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)-1*H*-inden (**9a**)

3.3. Priprava 9H-fluorenskikh produkata

3.3.1. Priprava 2-(9H-fluoren-9-iliden)-1-feniletan-1-ona (**11a**)

Pod atmosferom argona je u otopinu fenilacetilena (0,60 mL, 5,0 mmol) u THF-u (30,0 mL) dodan *n*-BuLi (2,2 mL, 5,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 9H-fluoren (0,908 g, 5,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Potom je u reakcijsku smjesu dodano 2,0 mL HCl-a (konc.) te je reakcijska smjesa miješana sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 30 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 10:1, $R_f = 0,17$) dobiveno je 1,356 g (96%) konačnog spoja **11a** u obliku bezbojnog ulja. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (dt, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 2H, Ar), 7,55 – 7,52 (m, 2H, Ar), 7,47 (dt, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 2H, Ar), 7,39 – 7,34 (m, 4H, Ar), 7,28 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 2H, Ar), 7,04 (s, 1H), 6,08 (s, 1H).

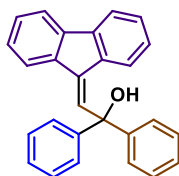


Slika 86. Pripravljeni 2-(9H-fluoren-9-iliden)-1-feniletan-1-on (**11a**)

3.3.2. Priprava 2-(9H-fluoren-9-iliden)-1,1-difeniletan-1-ola (**12a**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 1-brombenzena (0,115 mL, 1,1 mmol) u THF-u (5,0 ml) dodan *n*-BuLi (0,44 mL, 1,1 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 2-(9H-fluoren-9-iliden)-1-feniletan-1-on (**11a**) (0,282 g, 1,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u

reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (5 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela ($R_f = 0,33$) dobiveno je 0,146 g (41%) konačnog spoja **12a** u obliku bezbojne krutine. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,83 – 7,74 (m, 2H, Ar), 7,62 – 7,57 (m, 4H, Ar), 7,38 (td, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H, Ar), 7,34 – 7,26 (m, 5H, Ar), 7,26 – 7,23 (m, 1H, Ar), 7,22 – 7,14 (m, 2H, Ar), 7,03 (ddd, $J = 8,5, 7,4, 1,2$ Hz, 1H, Ar), 6,66 (s, 1H, =CH). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 148,70, 140,95, 139,52, 138,48, 137,35, 136,43, 134,99, 129,45, 128,33, 128,28, 128,03, 127,76, 127,51, 127,13, 126,63, 126,49, 126,39, 125,99, 120,55, 119,57, 119,26, 77,03.

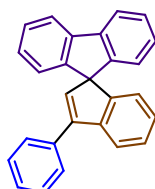


Slika 87. Pripravljene 2-(9*H*-fluoren-9-iliden)-1,1-difeniletan-1-ol (**12a**)

3.3.3. Priprava 3'-fenilspiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**13a**)

U otopinu 2-(9*H*-fluoren-9-iliden)-1,1-difeniletan-1-ola (**12a**) (0,036 g, 0,1 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodana je *p*-TsOH (38,0 mg, 0,02 mmol) pri 25 °C. Potom je reakcijska smjesa zagrijavana u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C uz miješanje magnetskom miješalicom i praćenjem tijeka reakcije tankoslojnom kromatografijom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela dobiveno je 0,031 g (91%) konačnog produkta **13a** u obliku bezbojne krutine. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (dt, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 2H, Ar), 7,77 – 7,70 (m, 2H, Ar), 7,65 (dt, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1H, Ar), 7,57 – 7,49 (m, 2H, Ar), 7,46 – 7,43

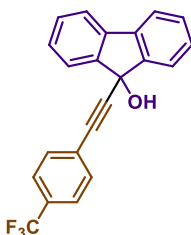
(m, 1H, Ar), 7,41 (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 2H, Ar), 7,33 (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H, Ar), 7,20 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 2H, Ar), 7,07 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H, Ar), 6,87 (dt, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 2H, Ar), 6,56 (dt, $J = 7,4, 0,9$ Hz, 1H, Ar), 6,45 (s, 1H, =CH). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 149,16, 145,13, 144,83, 143,08, 141,53, 136,55, 134,56, 128,83, 128,19, 128,01, 127,79, 127,47, 127,28, 126,34, 123,35, 122,43, 120,63, 120,61, 66,49.



Slika 88. Pripravljeni 3'-fenilspiro[fluoren-9,1'-inden] (**13a**)

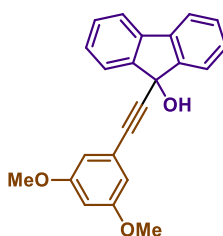
3.3.4. Priprava 9-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)-9H-fluoren-9-ola (**14a**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 1-etnil-4-(trifluorometil)benzena (0,326 mL, 2,0 mmol) u THF-u (5,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,80 mL, 2,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 9H-fluorenol (0,360 g, 2,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3×20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,33$) dobiveno je 0,220 g (31%) konačnog spoja **14a** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = $108,8$ °C – $109,4$ °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ar), 7,66 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ar), 7,53 (s, 4H, Ar), 7,44 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 2H, Ar), 7,38 (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 2H, Ar), 2,59 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146,93, 139,24, 132,31, 130,07, 128,84, 125,28, 125,23, 124,54, 120,48, 91,58, 81,80, 75,33. **MS-ESI:** m/z $[\text{M-OH}]^+$ 333.

Slika 89. Pripravljene 9-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)-9H-fluoren-9-ol (**14a**)

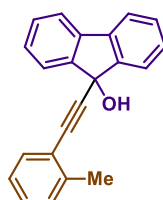
3.3.5. Priprava 9-((3,5-dimetoksifenil)etnil)-9H-fluoren-9-ola (**14b**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 1-etnil-3,5-dimetoksibenzena (0,162 g, 1,0 mmol) u THF-u (5,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,40 mL, 1,0 mmol) pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 9H-fluorenol (0,180 g, 1,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i sljedećih 24 h pri $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata ($3 \times 20\text{ mL}$). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,14$) dobiveno je 0,183 g (53 %) konačnog spoja **14b** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = $143,6\text{ }^{\circ}\text{C} - 144,8\text{ }^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 – 7,67 (m, 4H, Ar), 7,48 – 7,32 (m, 4H, Ar), 6,70 (s, 1H, OH), 6,50 (s, 3H, Ar), 3,71 (s, 6H, OCH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 160,32, 147,91, 138,48, 129,22, 128,38, 124,53, 123,41, 120,28, 108,99, 101,93, 91,05, 81,22, 73,86, 55,35. **MS-ESI:** m/z [M-OH]⁺ 325.

Slika 90. Pripravljene 9-((3,5-dimetoksifenil)etnil)-9H-fluoren-9-ol (**14b**)

3.3.6. Priprava 9-(*o*-toliletinil)-9H-fluoren-9-ola (**14c**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 1-etinil-2-metilbenzena (0,252 mL, 2,0 mmol) u THF-u (8,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,80 mL, 2,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 9H-fluoren (0,360 g, 2,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,34$) dobiveno je 0,209 g (35%) konačnog spoja **14c** u obliku bezbojnog ulja. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ar), 7,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ar), 7,40 (dtd, $J = 25,8, 7,4, 1,2$ Hz, 5H, Ar), 7,22 – 7,13 (m, 2H, Ar), 7,09 (td, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H, Ar), 2,61 (s, 1H, OH), 2,38 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 147,30, 140,77, 139,08, 132,22, 129,69, 129,36, 128,61, 125,43, 124,33, 122,09, 120,27, 92,87, 82,19, 75,34, 20,66. **MS-ESI**: m/z $[\text{M-OH}]^+$ 279.

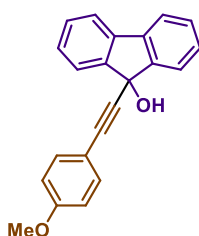


Slika 91. Pripravljene 9-(*o*-toliletinil)-9H-fluoren-9-ol (**14c**)

3.3.7. Priprava 9-((4-metoksifenil)etinil)-9H-fluoren-9-ola (**14d**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 1-etinil-4-metoksibenzena (0,25 mL, 2,0 mmol) u THF-u (8,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,80 mL, 2,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 9H-fluoren (0,360 g, 2,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana

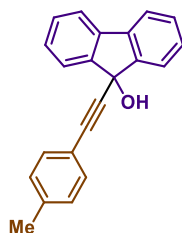
zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,14$) dobiveno je 0,531 g (85%) konačnog spoja **14d** u obliku smeđe krutine. **m.p.** = 122,0 °C – 123,8 °C. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (dd, $J = 21,6, 6,9$ Hz, 4H, Ar), 7,47 – 7,26 (m, 6H, Ar), 6,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar), 6,64 (s, 1H, OH), 3,74 (s, 3H, OCH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 159,40, 148,19, 138,42, 132,99, 129,11, 128,33, 124,44, 120,24, 114,25, 113,83, 89,95, 81,22, 73,92, 55,20. **MS-ESI:** m/z [M-OH]⁺ 295.



Slika 92. Pripravljeni 9-((4-metoksifenil)etnil)-9H-fluoren-9-ol (**14d**)

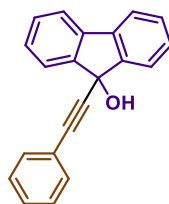
3.3.8. Priprava 9-(p-toliletinil)-9H-fluoren-9-ola (**14e**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 1-etinil-4-metilbenzena (0,25 mL, 2,0 mmol) u THF-u (8,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,80 mL, 2,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 9H-fluorenol (0,360 g, 2,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,31$) dobiveno je 0,503 g (91%) konačnog spoja **14e** u obliku žutog ulja. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ar), 7,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ar), 7,39 (dtd, $J = 26,9, 7,4, 1,1$ Hz, 4H, Ar), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, Ar), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ar), 2,64 (s, 1H, OH), 2,32 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 147,40, 139,20, 138,82, 131,98, 129,79, 129,07, 128,72, 124,53, 120,35, 119,40, 88,28, 83,50, 75,38, 21,61. **MS-ESI:** m/z [M-OH]⁺ 279.

Slika 93. Pripravljeni 9-(*p*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ol (**14e**)

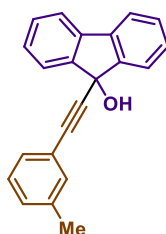
3.3.9. Priprava 9-(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (**14f**)

Pod atmosferom argona je u otopinu etinilbenzena (0,55 mL, 5,0 mmol) u THF-u (20,0 mL) dodan *n*-BuLi (2,0 mL, 5,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 9*H*-fluorenol (0,901 g, 5,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,29$) dobiveno je 0,783 g (55%) konačnog spoja **14f** u obliku žutog ulja. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 – 7,67 (m, 4H, Ar), 7,52 – 7,27 (m, 9H, Ar), 6,70 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 147,99, 138,46, 131,41, 129,21, 128,70, 128,65, 128,37, 124,46, 121,91, 120,28, 91,53, 81,18, 73,88. MS-ESI: m/z [M-OH] $^+$ 265.

Slika 94. Pripravljeni 9-(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ol (**14f**)

3.3.10. Priprava 9-(*m*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (**14g**)

Pod atmosferom argona je u otopinu 1-etinil-3-metilbenzena (0,26 mL, 2,0 mmol) u THF-u (8,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,8 mL, 2,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 9*H*-fluorenol (0,360 g, 2,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza isprana je zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,30$) dobiveno je 0,541 g (91%) konačnog spoja **14g** u obliku bezbojnog ulja. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (dt, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 2H, Ar), 7,64 (dt, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 2H, Ar), 7,40 (dtd, $J = 27,6, 7,4, 1,2$ Hz, 4H, Ar), 7,28 – 7,22 (m, 2H, Ar), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,11 (ddt, $J = 7,7, 2,1, 0,9$ Hz, 1H, Ar), 2,69 (s, 1H, OH), 2,29 (s, 3H, CH_3), spektar sadrži ostatke diklormetana. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 147,34, 139,19, 137,98, 132,64, 129,79, 129,54, 129,11, 128,71, 128,20, 124,52, 122,26, 120,34, 88,67, 83,47, 75,33, 21,25. **MS-ESI**: m/z [M-OH] $^+$ 279.

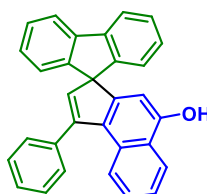


Slika 95. Pripravljeni 9-(*m*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ol (**14g**)

3.3.11. Priprava 1-fenilspiro[ciklopenta[*a*]naftalen-3,9'-fluoren]-5-ola (**15a**)

U otopinu 9-(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (**14f**) (56,5 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodani su 1-naftol (28,8 mg, 0,2 mmol) i *p*-TsOH (3,0 mg, 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 24 h pri temperaturi od 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je

filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:dietil-eter = 5:1, $R_f = 0,36$) dobiveno je 34,8 mg (43%) konačnog spoja **15a** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 68,8 °C – 70,2 °C. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,47 (s, 1H, OH), 8,25 – 8,20 (m, 1H, Ar), 8,03 – 7,98 (m, 1H, Ar), 7,93 (dt, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 2H, Ar), 7,82 – 7,76 (m, 2H, Ar), 7,62 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 7,52 (ddd, $J = 8,4, 6,8, 1,5$ Hz, 1H, Ar), 7,48 (ddd, $J = 8,2, 6,8, 1,3$ Hz, 1H, Ar), 7,42 (td, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 2H, Ar), 7,37 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 2H, Ar), 7,35 – 7,29 (m, 2H, Ar), 7,30 – 7,25 (m, 1H, Ar), 7,26 – 7,21 (m, 2H, Ar), 6,99 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, =CH). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, DMSO- d_6) δ 154,08, 138,26, 136,66, 135,65, 132,44, 129,01, 128,80, 128,43, 128,11, 127,58, 126,95, 126,92, 126,89, 125,36, 125,04, 124,85, 122,87, 122,61, 122,44, 120,74, 115,27, 107,91, 106,64. **MS-ESI:** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.

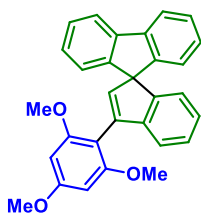


Slika 96. Pripravljeni 1-fenilspiro[ciklopenta[*a*]naftalen-3,9'-fluoren]-5-ol (**15a**)

3.3.12. Priprava 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**16a**)

U otopinu 9-(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (**14f**) (56,5 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 ml) dodani su 1,3,5-trimetoksibenzen (36,6 mg, 0,2 mmol) i *p*-TsOH (3,0 mg, 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 24 h pri temperaturi od 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Produkt je taložio u sustavu otapala petroleter:etil-acetat u omjeru 10:1 ($R_f = 0,28$) i dobiveno je 16,0 mg (18%) konačnog spoja **16a** u obliku bezbojne krutine. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ar), 7,39 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 2H, Ar), 7,28 – 7,10 (m, 3H, Ar), 7,00 – 6,84 (m, 4H, Ar), 6,53 – 6,42 (m, 1H, Ar), 6,39 (s, 2H, Ar), 6,03 (s, 1H, =CH), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,75 (s, 6H, OCH₃). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161,17, 160,97, 158,65, 147,88, 145,69, 145,27, 141,46,

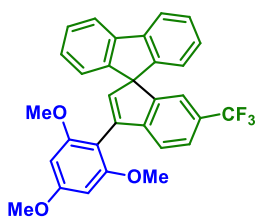
138,14, 138,10, 127,78, 127,65, 126,77, 125,32, 123,35, 121,45, 120,49, 120,43, 104,54, 92,81, 91,28, 67,00, 55,97, 55,32, 55,12.



Slika 97. Pripravljeni 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden] (**16a**)

3.3.13. Priprava 6'-(trifluorometil)-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**17a**)

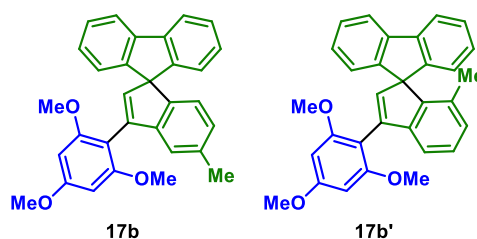
U otopinu 9-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)-9H-fluoren-9-ola (**14a**) (70,1 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodani su 1,3,5-trimetoksibenzen (33,6 mg, 0,2 mmol) i MsOH (1,3 μ L, 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa zagrijavana u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C uz miješanje magnetskom miješalicom i praćenjem tijekom reakcije tankoslojnom kromatografijom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 \times 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (heksan:dietileter = 5:1, R_f = 0,16) dobiveno je 68,1 mg smjese produkta **17a** i neidentificiranog izomera u relativnom omjeru 3:1. **m.p.** = 97,0 °C – 98,3 °C. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (dt, J = 7,7, 0,9 Hz, 2H, Ar), 7,46 (ddt, J = 8,0, 1,7, 0,8 Hz, 1H, Ar), 7,40 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 2H, Ar), 7,31 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,21 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 2H, Ar), 7,07 (dt, J = 7,6, 0,9 Hz, 2H, Ar), 6,91 – 6,85 (m, 1H, Ar), 6,28 (s, 2H, Ar), 6,24 (s, 1H, =CH), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (s, 6H, OCH_3). **MS-ESI:** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501.



Slika 98. Pripravljeni 6'-(trifluorometil)-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden] (**17a**)

3.3.14. Priprava 5'-metil-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**17b**)

U otopinu 9-(*m*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (**14g**) (59,3 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodani su 1,3,5-trimetoksibenzen (33,6 mg, 0,2 mmol) i MsOH (1,3 μ L, 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa zagrijavana u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C uz miješanje magnetskom miješalicom i praćenjem tijekom reakcije tankoslojnom kromatografijom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 \times 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (heksan:dietileter = 5:1, R_f = 0,18) dobiveno je 67,7 mg smjese izomera **17b** i **17b'** u relativnom omjeru 1,3:1. **m.p.** = 96,2 °C – 97,7 °C. **¹H NMR 17b** (600 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (ddt, J = 7,4, 5,5, 0,9 Hz, 4H, Ar), 7,19 (dtd, J = 10,8, 7,4, 1,1 Hz, 4H, Ar), 6,92 – 6,89 (m, 1H, Ar), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 2H, Ar), 6,26 (s, 2H, Ar), 6,02 (s, 1H, =CH), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,77 (s, 6H, OCH₃), 1,35 (s, 3H, CH₃). **¹H NMR 17b'** (600 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (dtd, J = 8,7, 7,4, 1,1 Hz, 4H, Ar), 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,11 (ddt, J = 7,6, 5,0, 0,9 Hz, 4H, Ar), 6,88 – 6,85 (m, 1H, Ar), 6,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 6,29 (s, 2H, Ar), 6,12 (s, 1H, =CH), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 6H, OCH₃), 2,31 (s, 3H, CH₃). **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 447.

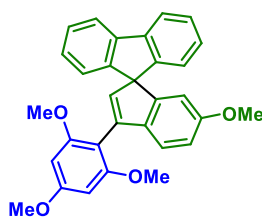


Slika 99. Pripravljene 5'-metil-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden] **17b** i 7'-metil-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden] **17b'** u relativnom omjeru 1,3:1

3.3.15. Priprava 6'-metoksi-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**17c**)

U otopinu 9-((4-metoksifenil)etil)-9*H*-fluoren-9-ola (**14d**) (62,7 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodani su 1,3,5-trimetoksibenzen (33,6 mg, 0,2 mmol) i MsOH (1,3 μ L, 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa zagrijavana u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C uz miješanje

magnetskom miješalicom i praćenjem tijekom reakcije tankoslojnom kromatografijom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3×20 mL). Organska faza isprana je zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,11$) dobiveno je 73,5 mg (79%) konačnog produkta **17c** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 96,2 °C – 98,3 °C. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 1,0 Hz, 2H, Ar), 7,36 (td, $J = 7,4$, 1,1 Hz, 2H, Ar), 7,20 (td, $J = 7,4$, 1,1 Hz, 2H, Ar), 7,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ar), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 6,74 (dd, $J = 8,3$, 2,4 Hz, 1H, Ar), 6,28 (s, 2H, Ar), 6,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, =CH), 6,03 (s, 1H, Ar), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,79 (s, 6H, OCH₃), 3,60 (s, 3H, OCH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 161,11, 159,34, 158,37, 150,06, 146,48, 142,07, 139,26, 137,71, 137,18, 127,60, 124,26, 121,17, 120,05, 112,37, 108,52, 106,39, 91,25, 67,64, 56,20, 56,17, 55,54. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 463.

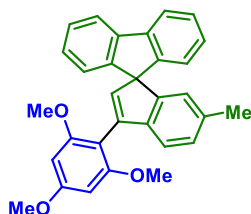


Slika 100. Pripravljeni 6'-metoksi-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden] (**17c**)

3.3.16. Priprava 6'-metil-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**17d**)

U otopinu 9-(*p*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (**14e**) (59,3 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodani su 1,3,5-trimetoksibenzen (33,6 mg, 0,2 mmol) i MsOH (1,3 μ L, 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa zagrijavana u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C uz miješanje magnetskom miješalicom i praćenjem tijekom reakcije tankoslojnom kromatografijom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3×20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (heksan:dietileter = 5:1, $R_f = 0,23$) dobiveno je 76,8 mg

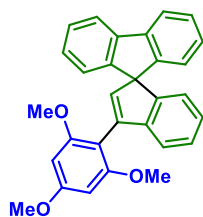
(86%) konačnog produkta **17d** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 165,5 °C – 167,1 °C. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1,0 Hz, 2H, Ar), 7,36 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 2H, Ar), 7,19 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 2H, Ar), 7,10 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar), 6,99 (ddd, *J* = 7,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H, Ar), 6,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 6,46 (s, 1H, =CH), 6,27 (s, 2H, Ar), 6,07 (s, 1H, Ar), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,79 (s, 6H, OCH₃), 2,15 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 161,12, 159,34, 148,53, 146,49, 143,70, 142,10, 138,18, 138,10, 135,13, 127,62, 127,58, 124,23, 122,98, 120,46, 120,05, 106,35, 91,22, 67,57, 56,17, 55,54, 21,44. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 447.



Slika 101. Pripravljeni 6'-metil-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden] (**17d**)

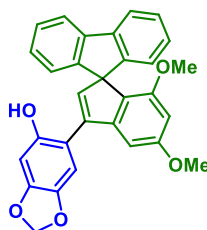
3.3.17. Priprava 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**17e**)

U otopinu 9-(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (**14f**) (56,5 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodani su 1,3,5-trimetoksibenzen (33,6 mg, 0,2 mmol) i MsOH (1,3 μL, 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa zagrijavana u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C uz miješanje magnetskom miješalicom i praćenjem tijeka reakcije tankoslojnom kromatografijom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (heksan:dietileter = 5:1, *R_f* = 0,15) dobiveno je 67,3 mg (78%) konačnog produkta **17e** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 158,2 °C – 159,9 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (dt, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 2H, Ar), 7,37 (td, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 2H, Ar), 7,25 – 7,03 (m, 6H, Ar), 6,98 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H, Ar), 6,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar), 6,29 (s, 2H, Ar), 6,16 (s, 1H, =CH), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 6H, OCH₃). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 161,19, 159,35, 148,37, 146,30, 146,14, 142,16, 139,16, 138,23, 127,64, 127,59, 126,80, 125,42, 124,16, 122,15, 120,83, 120,09, 106,12, 91,19, 67,74, 56,15, 55,55. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 433.

Slika 102. Pripravljeni 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden] (**17e**)

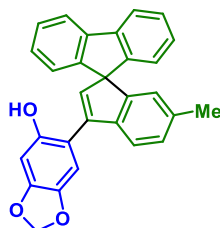
3.3.18. Priprava 6-(5',7'-dimetoksispiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-ola (**18a**)

U otopinu 9-((3,5-dimetoksifenil)etnil)-9*H*-fluoren-9-ola (**14b**) (68,5 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodani su sezamol (27,6 mg, 0,2 mmol) i MsOH (1,3 μ L, 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa zagrijavana u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C uz miješanje magnetskom miješalicom i praćenjem tijekom reakcije tankoslojnom kromatografijom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 \times 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:dietileter = 1:1, R_f = 0,42) dobiveno je 43,5 mg (47%) konačnog produkta **18a** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 159,9 °C – 161,2 °C. **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (s, 1H, OH), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H, Ar), 7,34 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 2H, Ar), 7,16 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 2H, Ar), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H, Ar), 6,86 (s, 1H, Ar), 6,60 (s, 1H, Ar), 6,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H, Ar), 6,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H, Ar), 6,01 (s, 1H, =CH), 5,97 (s, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,16 (s, 3H, OCH₃). **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,79, 154,71, 149,97, 147,51, 147,42, 144,53, 141,76, 141,63, 139,83, 139,17, 127,27, 127,18, 125,83, 122,82, 120,17, 113,45, 109,08, 100,91, 99,71, 98,23, 96,90, 65,04, 55,46, 55,28. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 463.

Slika 103. Pripravljeni 6-(5',7'-dimetoksispiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-ol (**18a**)

3.3.19. Priprava 6'-(6'-metilspiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-ola (**19a**)

U otopinu 9-(*p*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (**14e**) (59,3 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodani su sezamol (27,6 mg, 0,2 mmol) i *p*-TsOH (3,8 mg, 0,02 mmol) pri 25 °C. Potom je reakcijska smjesa zagrijavana u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C uz miješanje magnetskom miješalicom i praćenjem tijekom reakcije tankoslojnom kromatografijom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (heksan:dietileter = 5:1, $R_f = 0,43$) dobiveno je 45,4 mg (55%) konačnog produkta **19a** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 113,9 °C – 114,7 °C. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (dt, $J = 7,5$ Hz, 0,9 Hz, 2H, Ar), 7,54 (dt, $J = 7,5$ Hz, 0,9 Hz, 2H, Ar), 7,40 (td, $J = 7,5$, 1,1 Hz, 2H, Ar), 7,32-7,27 (m, 2H, Ar), 7,24 (td, $J = 7,5$, 1,1 Hz, 2H, Ar), 7,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, Ar), 6,70 (s, 1H, OH), 6,47 (s, 1H, Ar), 5,92 (s, 2H, CH₂), 5,54 (s, 1H, =CH), 2,39 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 150,21, 147,89, 147,01, 141,97, 139,41, 137,92, 137,46, 135,37, 129,96, 129,26, 128,68, 128,41, 125,18, 121,63, 120,22, 115,70, 105,62, 101,30, 99,99, 85,53, 21,36. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 417.

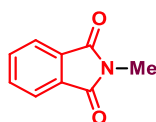


Slika 104. Pripravljeni 6-(6'-metilspiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-ol (**19a**)

3.4. Priprava izoindolinonskih produkata

3.4.1. Priprava 2-metilizoindolin-1,3-diona (**21a**)

U otopinu izoindolin-1,3-diona (2,943 g, 20,0 mmol) u DMF-u (18,0 mL) dodani su kalijev karbonat (5,528 g, 40,0 mmol) i jodometan (2,49 mL, 40,0 mmol) i reakcijska smjesa je zagrijavana u uljnoj kupelji pri 80 °C uz miješanje magnetskom miješalicom sljedećih 18 h. Tankoslojnom kromatografijom je utvrđen potpuni utrošak početne količine izoindolin-1,3-diona nakon čega je DMF uklonjen iz reakcijske smjese uparivanjem na rotacijskom uparivaču. Zatim je u reakcijsku smjesu je dodana destilirana voda i provedena ekstrakcija diklormetanom (10 × 30 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku pri čemu je dobiveno 3,057 g (95%) konačnog produkta **21a** u obliku bezbojne krutine, R_f vrijednosti 0,42 (petroleter:etil-acetat = 5:1). **m.p.** = 137,4 °C – 139,3 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79-7,87 (m, 4H, Ar), 3,03 (s, 3H, -CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 168,01, 134,22, 131,82, 122,86, 23,69. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 162.

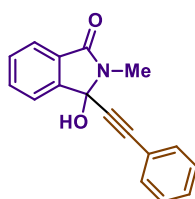


Slika 105. Pripravljeni 2-metilizoindolin-1,3-dion (**21a**)

3.4.2. Priprava 3-hidroksi-2-metil-3-(feniletinil)izoindolin-1-ona (**22a**)

Pod atmosferom argona je u otopinu etinilbenzena (0,55 mL, 5,0 mmol) u THF-u (20,0 mL) dodan *n*-BuLi (2,0 mL, 5,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 2-metilizoindolin-1,3-dion (**21a**) (0,806 g, 5,0 mmol) i reakcijska smjesa je miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida,

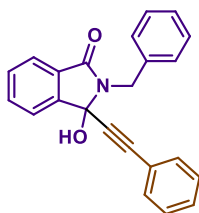
a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku pri čemu je dobiveno 1,203 g (91%) konačnog spoja **22a** u obliku žute krutine, R_f vrijednosti 0,44 (petroleter:etil-acetat = 1:1). **m.p.** = 132,6 °C – 133,7 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 – 7,66 (m, 3H, Ar), 7,65 – 7,53 (m, 1H, Ar), 7,52 – 7,33 (m, 6H, Ar), 3,04 (s, 3H, CH₃)-signal hidroksilnog atoma vodika se preklapa sa signalom multiplleta aromatskih protona. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165,20, 146,41, 132,82, 131,68, 129,96, 129,87, 129,39, 128,74, 122,78, 122,57, 120,77, 86,12, 83,66, 82,74, 23,90. **MS-ESI:** m/z [M-OH]⁺ 246.



Slika 106. Pripravljeni 3-hidroksi-2-metil-3-(feniletinil)izoindolin-1-on (**22a**)

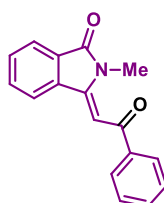
3.4.3. Priprava 2-benzil-3-hidroksi-3-(feniletinil)izoindolin-1-ona (**22b**)

Pod atmosferom argona je u otopinu etinilbenzena (0,11 mL, 1,0 mmol) u THF-u (6,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,40 mL, 1,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 2-benzilizoindolin-1,3-dion (**21b**) (0,237 g, 1,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku pri čemu je dobiveno 0,289 g (85%) konačnog spoja **22b** u obliku žute krutine, R_f vrijednosti 0,66 (petroleter:etil-acetat = 1:1). Prethodno već poznat spoj.⁵⁹

Slika 107. Pripravljeni 2-benzil-3-hidroksi-3-(feniletinil)izoindolin-1-on (**22b**)

3.4.4. Priprava (Z)-2-metil-3-(2-okso-2-feniletiliden)izoindolin-1-ona (**23a**)

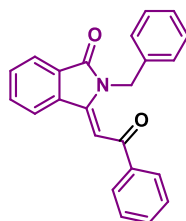
U otopinu 3-hidroksi-2-metil-3-(feniletinil)izoindolin-1-ona (**22a**) (1,264 g, 4,8 mmol) u acetonitrilu (15,0 mL) je dodana MsOH (31,0 μ L, 0,48 mmol) i reakcijska smjesa je zagrijavana sljedećih 24 h u uljnoj kupelji na 80 °C, uz miješanje magnetskom miješalicom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom nakon čega je acetonitril uklonjen iz reakcijske smjese uparivanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter: etil-acetat = 1:1, R_f = 0,64) dobiveno je 0,694 g (53%) konačnog spoja **23a** u obliku žute krutine. **m.p.** = 91,5 °C – 92,7 °C. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,85 – 8,75 (m, 1H, Ar), 8,20 – 8,10 (m, 2H, Ar), 7,87 – 7,52 (m, 6H, Ar), 6,95 (s, 1H, =CH), 3,36 (s, 3H, CH₃). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, DMSO- d_6) δ 189,11, 166,39, 148,25, 138,73, 133,45, 133,31, 133,05, 131,80, 129,84, 128,75, 128,71, 128,41, 126,62, 122,90, 104,12, 26,31. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 264.

Slika 108. Pripravljeni (Z)-2-metil-3-(2-okso-2-feniletiliden)izoindolin-1-on (**23a**)

3.4.5. Priprava (Z)-2-benzil-3-(2-okso-2-feniletiliden)izoindolin-1-ona (**23b**)

U otopinu 2-benzil-3-hidroksi-3-(feniletinil)izoindolin-1-ona (**22b**) (0,290 g, 0,853 mmol) u acetonitrilu (3,0 mL) dodana je MsOH (5,0 μ L, 0,08 mmol) i reakcijska smjesa je zagrijavana

sljedećih 24 h u uljnoj kupelji na 80 °C, uz miješanje magnetskom miješalicom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom nakon čega je acetonitril uklonjen iz reakcijske smjese uparivanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter: etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,37$) dobiveno je 0,114 g (39%) konačnog spoja **23b** u obliku žute krutine. **m.p.** = 119,4 °C – 120,2 °C. **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar), 7,93 (dt, $J = 7,3$ Hz, 1,1 Hz, 1H, Ar), 7,83–7,75 (m, 3H, Ar), 7,74 (td, $J = 7,4$, 1,1 Hz, 1H, Ar), 7,62 (tt, $J = 7,1$, 1,3 Hz, 1H, Ar), 7,51 – 7,47 (m, 2H, Ar), 7,41 – 7,33 (m, 4H, Ar), 7,32 – 7,28 (m, 1H, Ar), 6,86 (s, 1H, =CH), 5,21 (s, 2H, -CH₂). **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 188,92, 166,73, 146,20, 138,45, 136,50, 133,62, 133,45, 133,16, 132,02, 129,42, 128,83, 128,73, 128,13, 127,46, 126,95, 126,64, 123,30, 105,37, 42,35. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 340.

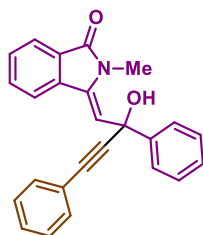


Slika 109. Pripravljene (Z)-2-benzil-3-(2-okso-2-feniletilden)izindolin-1-on (**23b**)

3.4.6. Priprava (Z)-3-(2-hidroksi-2,4-difenilbut-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (**24a**)

Pod atmosferom argona je u otopinu etinilbenzena (0,11 mL, 1,0 mmol) u THF-u (6,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,40 mL, 1,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan (Z)-2-metil-3-(2-okso-2-feniletilden)izindolin-1-on (**23a**) (0,263 g, 1,0 mmol), te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 30 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku pri čemu je dobiveno 0,202 g (55 %) konačnog spoja **13a** (petroleter:dietil-eter = 1:1, $R_f = 0,10$) u obliku bezbojne krutine. Spoj **24a** taloži sa sustavom otapala. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,86 – 7,77 (m,

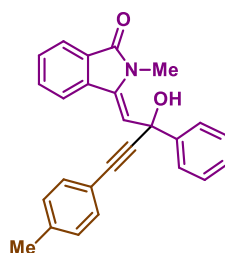
2H, Ar), 7,73 (dd, $J = 6,6$ Hz, 0,8 Hz, 1H, Ar), 7,56 (dtd, $J = 22,4, 7,4, 1,3$ Hz, 2H, Ar), 7,49 – 7,37 (m, 2H, Ar), 7,35 (m, 6H, Ar), 6,94 (s, 1H, OH), 6,01 (s, 1H, =CH), 3,21 (s, 3H, CH₃).



Slika 110. Pripravljeni (Z)-3-(2-hidroksi-2,4-difenilbut-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-on (**24a**)

3.4.7. Priprava (Z)-3-(2-hidroksi-2-fenil-4-(p-tolil)but-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (**24b**)

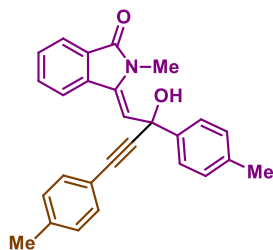
Pod atmosferom argona je u otopinu 4-etinitoluena (0,25 mL, 2,0 mmol) u THF-u (8,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,80 ml, 2,0 mmol) pri -78 °C i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan (Z)-2-metil-3-(2-okso-2-feniletiliden)izoindolin-1-on (**23a**) (0,527 g, 2,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri -78 °C i sljedećih 24 h pri 25 °C. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 × 30 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:dietil-eter = 1:1, $R_f = 0,28$) dobiveno je 0,282 g (37%) konačnog produkta **24b** u obliku smeđe krutine. **m.p.** = 168,5 °C – 170,4 °C. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 7,86 – 7,76 (m, 2H, Ar), 7,77 – 7,68 (m, 1H, Ar), 7,55 (dtd, $J = 20,7, 7,4, 1,2$ Hz, 2H, Ar), 7,42 (td, $J = 6,6, 1,6$ Hz, 2H, Ar), 7,37 – 7,29 (m, 1H, Ar), 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Ar), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, Ar), 6,91 (s, 1H, OH), 6,00 (s, 1H, =CH), 3,21 (s, 3H, CH₃), 2,28 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,32, 145,94, 138,48, 138,07, 133,07, 131,28, 131,11, 130,18, 129,50, 129,30, 128,35, 127,71, 127,50, 125,92, 122,17, 118,93, 117,25, 91,81, 84,38, 69,21, 25,80, 20,96. **MS-ESI:** m/z [M-OH]⁺ 362.



Slika 111. Pripravljeni (Z)-3-(2-hidroksi-2-fenil-4-(p-tolil)but-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-on (**24b**)

3.4.8. Priprava (Z)-3-(2-hidroksi-2,4-di-p-tolilbut-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (**24c**)

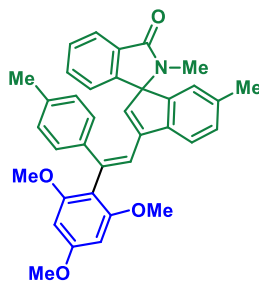
Pod atmosferom argona je u otopinu 1-etinil-4-metilbenzena (0,139 mL, 1,0 mmol) u THF-u (6,0 mL) dodan *n*-BuLi (0,44 ml, 1,0 mmol) pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i reakcijska smjesa je miješana sat vremena na magnetskoj miješalici. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan (Z)-2-metil-3-(2-okso-2-(p-tolil)etiliden)izoindolin-1-on (0,277 g, 1,0 mmol) te je reakcijska smjesa miješana još 15 minuta pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i sljedećih 24 h pri $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata ($3 \times 20\text{ mL}$). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela dobiveno je 0,128 g (33%) konačnog produkta **24c** u obliku žute krutine. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (dt, $J = 7,9, 0,9\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7,72 (dt, $J = 7,5, 1,1\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7,69 – 7,66 (m, 2H, Ar), 7,57 (td, $J = 7,6, 1,3\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7,51 (td, $J = 7,4, 1,0\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7,26 – 7,19 (m, 4H, Ar), 7,18 – 7,13 (m, 2H, Ar), 6,83 (s, 1H, OH), 6,00 (s, 1H, =CH), 3,20 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,28 (s, 3H, CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 165,31, 143,04, 138,43, 137,90, 136,87, 133,08, 131,27, 131,08, 130,17, 129,45, 129,29, 128,86, 127,51, 125,88, 122,14, 118,99, 117,49, 92,00, 84,19, 69,06, 25,79, 20,96, 20,64.



Slika 112. Pripravljeni (*Z*)-3-(2-hidroksi-2,4-di-*p*-tolilbut-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-on (**24c**)

3.4.9. Priprava (*E*)-2',6-dimetil-3-(2-(*p*-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-ona (**25a**)

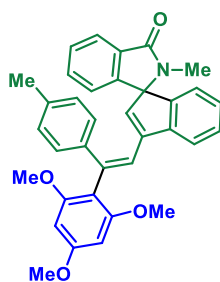
U otopinu (*Z*)-3-(2-hidroksi-2,4-di-*p*-tolilbut-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (**24c**) (0,078 g, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodan je 1,3,5-trimetoksibenzen (0,036 g, 0,02 mmol) i MsOH (1,4 μ L, 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa zagrijavana u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C uz miješanje magnetskom miješalicom i praćenjem tijeka reakcije tankoslojnom kromatografijom. Acetonitril je uparen nakon završetka reakcije. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter: etil-acetat = 2:1, R_f = 0,28) dobiveno je 23,6 mg (22%) konačnog produkta **25a**. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (dt, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H, Ar), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,39 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H, Ar), 7,34 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 2H, Ar), 7,31 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H, =CH), 7,15 – 7,10 (m, 3H, Ar), 6,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar), 6,55 – 6,51 (m, 1H, Ar), 6,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar), 6,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar), 5,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H, =CH), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,58 (s, 3H, OCH_3), 3,57 (s, 3H, OCH_3), 2,54 (s, 3H, CH_3), 2,35 (s, 3H, CH_3), 2,23 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 168,87, 161,34, 158,33, 157,96, 145,15, 143,19, 143,08, 142,41, 139,74, 138,52, 137,71, 136,83, 132,59, 131,50, 129,51, 129,19, 128,28, 126,22, 123,51, 123,25, 121,84, 119,83, 118,73, 110,24, 91,23, 91,10, 56,05, 55,98, 55,39, 31,73, 22,80.



Slika 113. Pripravljeni (*E*)-2',6-dimetil-3-(2-(*p*-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-on (**25a**)

3.4.10. Priprava (*E*)-2'-metil-3-(2-(*p*-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-ona (**26a**)

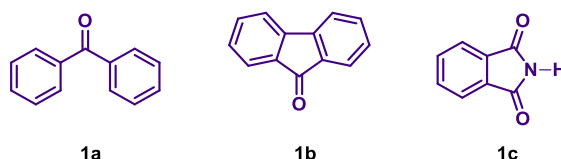
U otopinu (*Z*)-3-(2-hidroksi-2-fenil-4-(*p*-tolil)but-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (**24b**) (75,9 mg, 0,2 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL) dodani su 1,3,5-trimetoksibenzen (33,6 mg, 0,2 mmol) i MsOH (1,3 μ L, 0,02 mmol) te je reakcijska smjesa zagrijavana u uljnoj kupelji na temperaturi od 80 °C uz miješanje magnetskom miješalicom i praćenjem tijeka reakcije tankoslojnom kromatografijom. Završetak reakcije je utvrđen tankoslojnom kromatografijom te je u reakcijsku smjesu dodana zasićena vodena otopina amonijevog klorida i provedena ekstrakcija pomoću etil-acetata (3 \times 20 mL). Organska faza je isprana zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, a zatim je sušena na natrijevom sulfatu nakon čega je filtrirana i koncentrirana pri sniženom tlaku. Kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 1:1, R_f = 0,31) dobiveno je 35,2 mg (34%) konačnog produkta **26a** u obliku bezbojne krutine. **m.p.** = 116,9 °C – 118,4 °C. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (dt, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H, Ar), 7,54 (dt, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H, Ar), 7,39 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H, Ar), 7,36 – 7,33 (m, 3H, Ar), 7,33 – 7,29 (m, 1H, Ar), 7,18 (d, J = 1,3 Hz, 1H, Ar), 7,15 – 7,09 (m, 3H, Ar), 6,78 (dt, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H, Ar), 6,73 (dt, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H, Ar), 6,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar), 6,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H, =CH), 5,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H, =CH), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,58 (s, 3H, OCH₃), 3,57 (s, 3H, OCH₃), 2,54 (s, 3H, CH₃), 2,35 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 168,87, 161,36, 158,31, 157,94, 145,02, 144,80, 143,14, 142,98, 139,96, 138,47, 137,75, 132,59, 131,52, 130,50, 129,19, 128,92, 128,34, 126,84, 126,22, 123,55, 122,37, 121,75, 120,14, 118,52, 110,16, 91,21, 91,08, 56,01, 55,94, 55,38, 24,98, 21,35. **MS-ESI:** m/z [M+H]⁺ 530.



Slika 114. Pripravljeni (*E*)-2'-metil-3-(2-(*p*-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-on (**26a**)

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

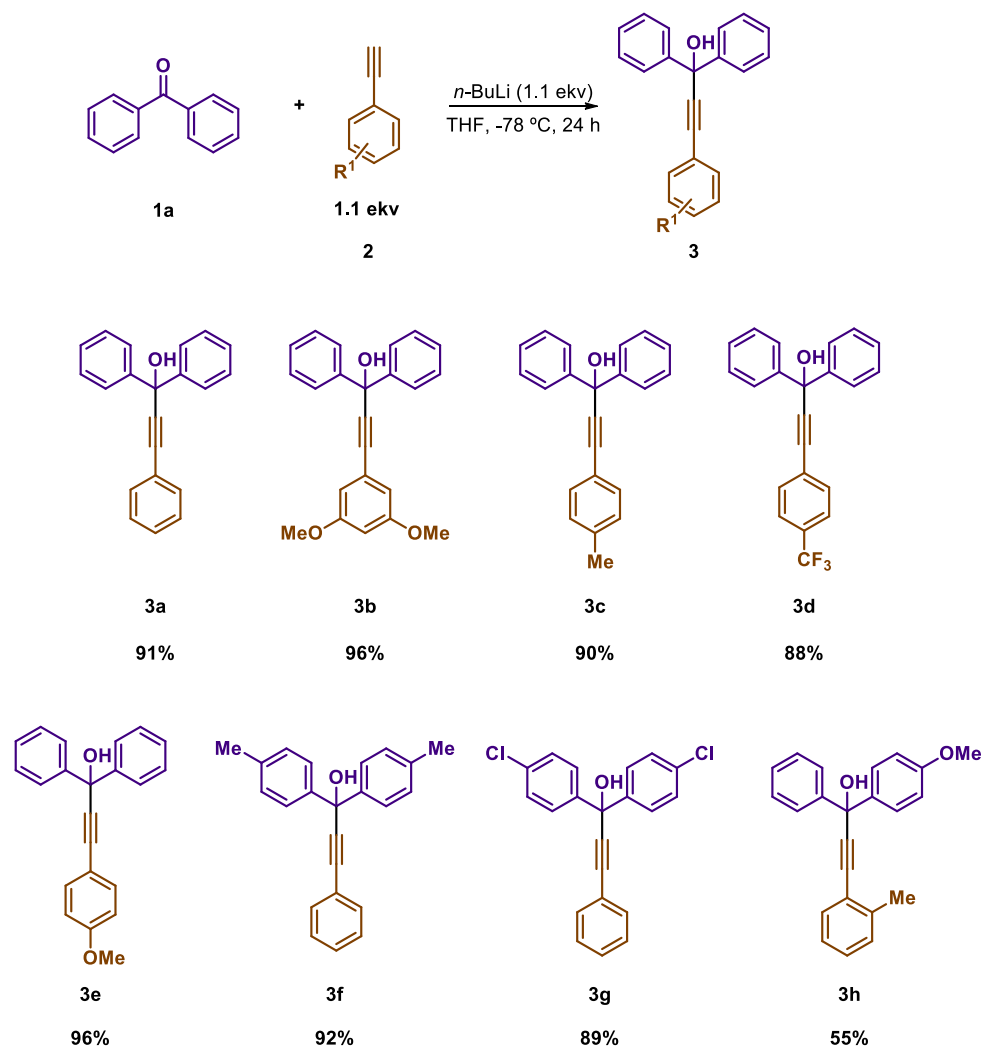
Predmet ovog istraživanja je priprava višesupstituiranih indena i spiroindena putem Meyer-Schusterove pregradnje i intramolekulskog Friedel-Craftsovog alkiliranja korištenjem Brønstedovih kiselina i odgovarajućih nukleofila, pritom zaobilazeći metode aktivacije C-H veze koje uključuju upotrebu nerijetko skupih katalizatora prijelaznih metala. Dobiveni višesupstituirani indeni i spiroindeni rezultat su nekoliko uzastopnih koraka sinteze iz komercijalno dostupnih polaznih spojeva-ketona prikazanih na slici 115. Tijekom sintetskih koraka uvode se pojedine alkilne skupine čijim transformacijama se dobivaju krajnji produkti te je proučavana kemoselektivnost i regioselektivnost reakcije ciklizacije supstituiranih tercijarnih alkohola u višesupstituirane indene i spiroindene.



Slika 115. Polazni ketoni korišteni u sintezi višesupstituiranih indena i spiroindena

4.1. Sinteza višesupstituiranih indena

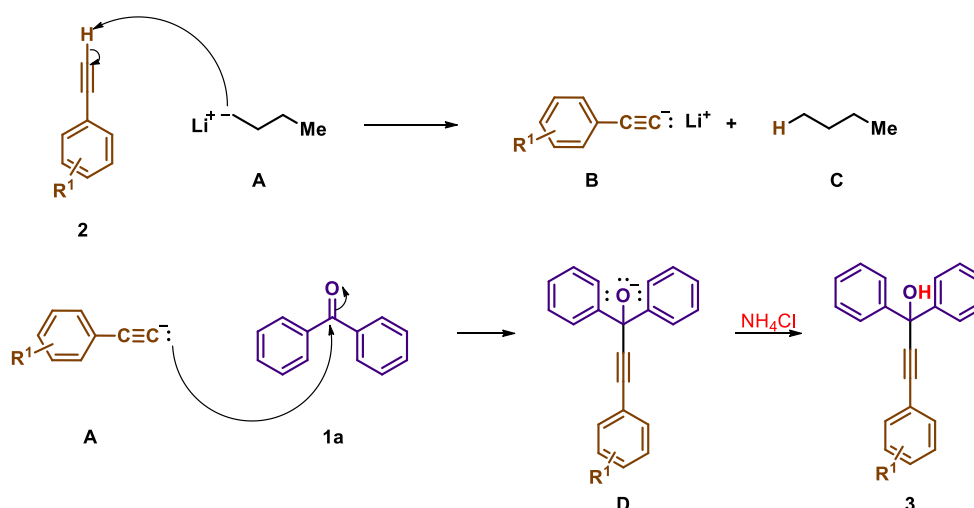
Polazni spoj za sintezu višesupstituiranih indena je komercijalno dostupan benzofenon (**1**). U prvom koraku sinteze adicijom različito supstituiranih terminalnih alkina **2** na benzofenon uz *n*-butillitij (*n*-BuLi), jaku bazu koja je poslužila kao deprotonacijsko sredstvo, pripremljeni su propargilni alkoholi **2**. Reakcija je prikazana na slici 116, a provedena je pri sniženoj temperaturi jer u suprotnom slučaju *n*-BuLi može deprotonirati THF umjesto odgovarajućih acetilena ili termalnim raspadom dati odgovarajući alken, but-1-en.

Slika 116. Reakcija pripreve benzofenonskih propargilnih alkohola **3**

Pripravljene propargilni alkoholi **3** koji sadrže različito supstituiran alkilni aromatski prsten dobiveni su u jako dobrim iskorištenjima. Zbog položaja supstituenata i njihovih elektron-donirajućih ili elektron-odvlačećih karakteristika, moguće je istražiti steričko-elektronski utjecaj na uspješnost daljnje reakcije ciklizacije u spiroindenski prsten.

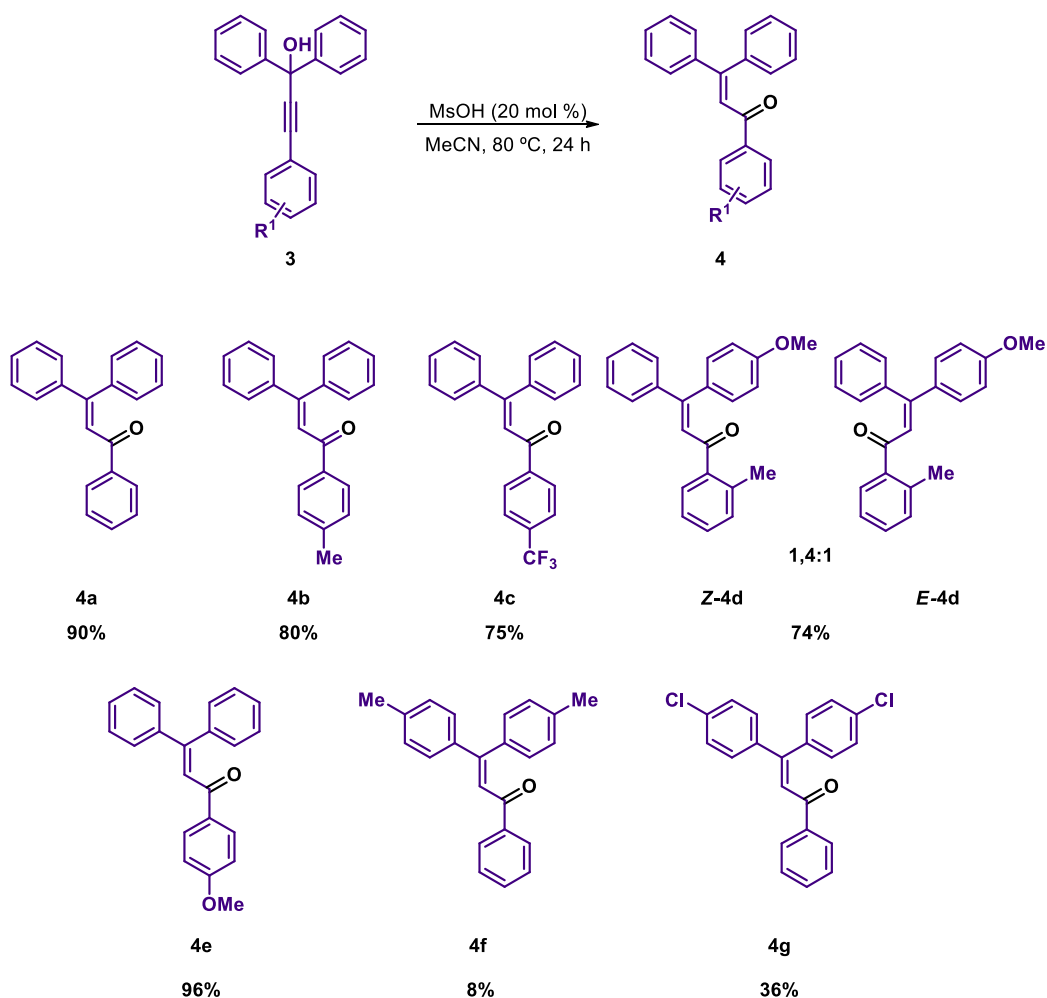
U slučajevima **3a** i **3c**, tankoslojnom kromatografijom (TLC) se utvrdilo da se radi o „*spot to spot*” reakciji u kojoj je sva količina početnog benzofenona potrošena prilikom pripreve odgovarajućeg propargilnog alkohola. U preostalim slučajevima razdvajanje zaostalog, neizreagirano benzofenona i dobivenih propargilnih alkohola je postignuto kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela. Jednostavnost reakcije i visok stupanj pretvorbe čine ovu reakciju jako efikasnom.

Mehanizam reakcije pripreve propargilnih alkohola **3** je prikazan na slici 117. U prvom koraku *n*-BuLi **A** deprotonira terminalni alkin **2** te nastaje acetilidni anion **B**, koji je stabiliziran litijevim kationom (Li^+), i butan **C**. Nastali acetilidni anion **B** potom nukleofilno napada ugljikov atom karbonilne skupine ketona **1a** pri čemu se jedan elektronski par dvostruke veze pomiče na atom kisika i nastaje alkoksidni anion **D**. Propargilni alkohol **3** se potom generira protoniranjem uz pomoć zasićene vodene otopine amonijevog klorida.



Slika 117. Mehanizam pripreve benzofenonskih propargilnih alkohola **3**

Pripravljene propargilne alkohole mogu ponovno transformirati u karbonilni spoj na koji će biti moguće ponovno adirati terminalni alkin. Takva je transformacija moguća putem Meyer-Schusterove pregradnje pripremljenih propargilnih alkohola **3** u α,β -nezasićene ketone **4** uz Brønstedovu kiselinu. Korištena je metansulfonska kiselina (MsOH) pri povišenoj temperaturi od $80\text{ }^\circ\text{C}$ (slika 118).



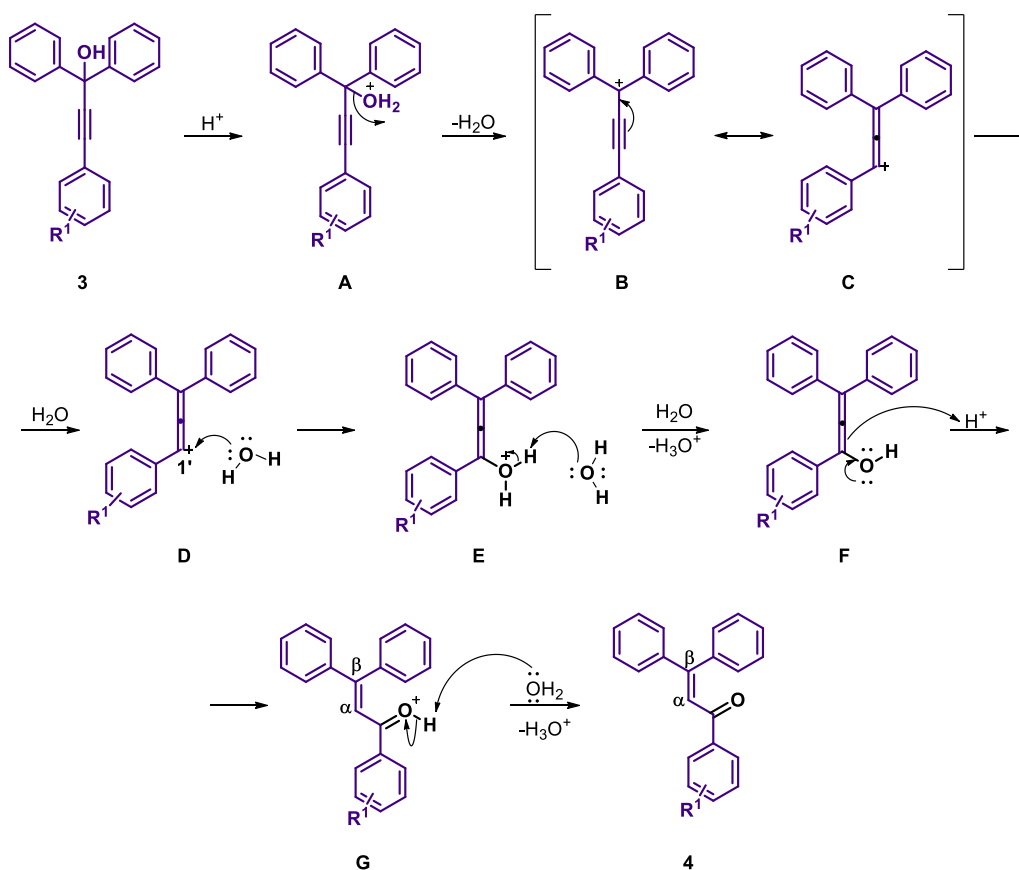
Slika 118. Meyer-Schusterova pregradnja dobivenih propargilnih alkohola u α,β -nezasićene ketone

Propargilni alkoholi **3** pregrađeni su u odgovarajuće α,β -nezasićene ketone **4** u jako dobrim iskorištenjima. Nešto manja iskorištenja su zabilježena u prisutnosti elektron-odvlačće trifluorometilne ($-\text{CF}_3$) skupine, **4c**, 75%, a još niža u slučaju kod alkohola disupstituiranih benzofenonskih prstena, **4g** (36%) i **4f** (tek 8%). Prilikom pripreve ketona **4d** nastaju **Z-4d** i **E-4d** izomeri u relativnom omjeru 1,4:1. Reakcijom propargilnog alkohola **3e** s MsOH, *p*-TsOH ili klorovodičnom kiselinom (HCl) nije pripremljen odgovarajući produkt Meyer-Schusterove pregradnje već je dobivena kompleksna smjesa produkata (slika 119).

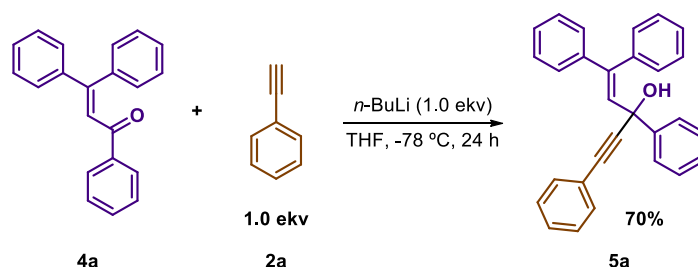


Slika 119. Neuspješna reakcija Meyer-Schusterove pregradnje

Mehanizam Meyer-Schusterove pregradnje propargilnih alkohola **3** u α,β -nezasićene ketone **4** prikazan je na slici 120. Naime, metansulfonska kiselina protonira hidroksilnu skupinu dobivenog propargilnog alkohola **3** koja time postaje dobra izlazna skupina te njenom eliminacijom nastaje propargilni kation **B** koji rezonancijom prelazi u alenski karbokation **C**. Zatim se ponovno adira molekula vode na karbokationski ugljikov atom **1'** alenskog karbokationa **C** te deprotonacijom iste nastaje alenol **F** koji keto-enolnom tautomerijom prelazi u odgovarajući triarilprop-2-en-1-on, α,β -nezasićeni keton **4**.

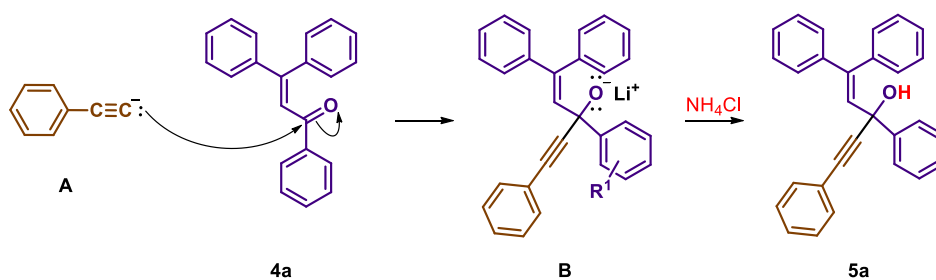
Slika 120. Mehanizam Meyer-Schusterove pregradnje propargilnih alkohola **3** u α,β -nezasićene ketone **4**

Reakcijom nukleofilne adicije fenilacetilena **2a** na pripravljeni α,β -nezasićeni keton 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-on (**4a**) (slika 121) se pripravi alilni alkohol 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ol (**5a**).



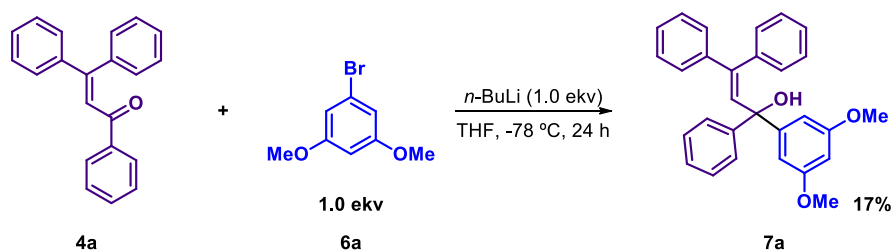
Slika 121. Reakcije priprave 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ola (**5a**) adicijom acetilena na produkt Meyer-Schusterove pregradnje

Mehanizam priprave tog nezasićenog tercijarnog alkohola prikazan je slikom 122 te je analogan mehanizmu prvog koraka sinteze i uključuje nastanak acetilidnog aniona **A** deprotonacijom fenilacetilena *n*-butil-litijem, koji potom napada ugljikov atom karbonilne skupine α,β -nezasićenog ketona **4a**. Elektronski par dvostruke veze se pomiče na kisikov atom tog ketona te nakon protoniranja alkoksidnog aniona **B** s NH_4Cl (aq) nastaje 1,1,3,5-tetraarilpent-1-en-4-in-3-ol, odnosno supstituirani α,β -nezasićeni tercijarni (*tert*-) alkohol **5a**.

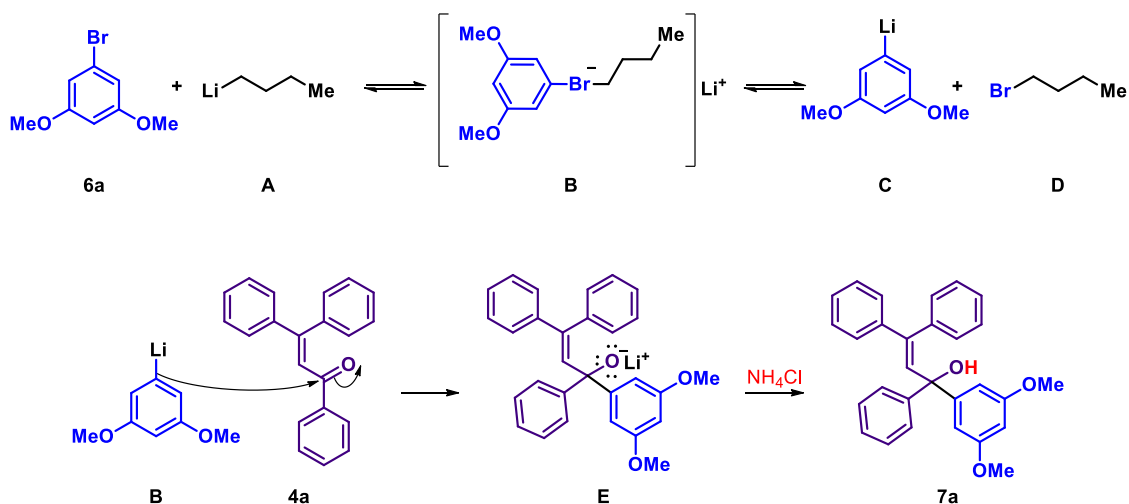


Slika 122. Mehanizam priprave alilnog alkohola **5a** nukleofilnom adicijom fenilacetilena na trifenilprop-2-en-1-on **4a**

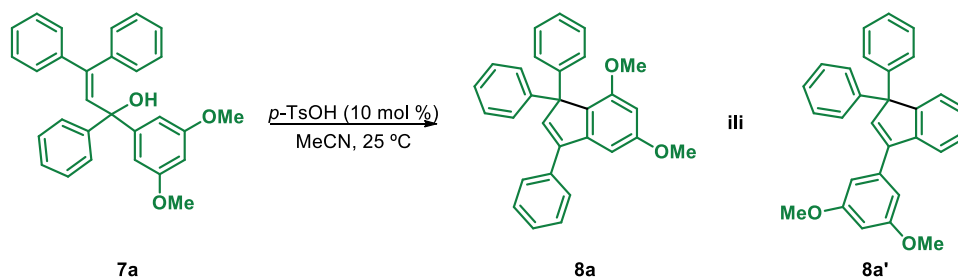
Osim nukleofilnom adicijom acetilena, nezasićeni tercijarni alkohol se može pripraviti i adicijom aril-halogenida na dobiveni α,β -nezasićeni keton **4**, dobiven Meyer-Schusterovom pregradnjom, također uz *n*-BuLi pri sniženoj temperaturi, iako u manjem iskorištenju nego što je to slučaj kod nukleofilne adicije terminalnih alkina na Meyer-Schusterov produkt. Konkretno se radi o reakciji između 3,5-dimetoksibrombenzena (**6a**) i 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ona (**4a**) pri čemu se dobiva 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ol (**7a**) (slika 123).

Slika 123. Reakcija priprave 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ola (**7a**)

U prvom koraku mehanizma reakcije (slika 124) 3,5-dimetoksibrombenzen (**6a**) litij-halogenom izmjenom (uz *n*-BuLi, **A**) preko tzv. „ate kompleksa“ **B** prelazi u organolitijev spoj **C** koji je dobar nukleofil. Zatim organolitijev spoj **C** nukleofilno napada ugljikov atom karbonilne skupine ketona **6a** uz nastanak alkoksida **E** koji uz dodatak zasićene otopine NH_4Cl (aq) prelazi u tercijarni alilni alkohol 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-triarilprop-2-en-1-ol (**7a**).

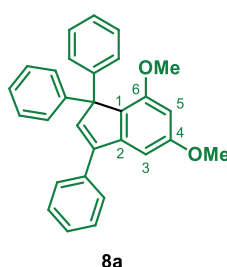
Slika 124. Mehanizam nukleofilne adicije aril-halogenida **6a** na produkt Meyer-Schusterove pregradnje **4a**

Takvi α,β -nezasićeni tercijarni alkoholi mogu ciklizirati u višesupstituirani inden intramolekulskom Friedel-Craftsovom ciklizacijom uz pomoć Brønstedovih kiselina (*p*-TsOH ili MsOH). Reakcija ciklizacije je bila uspješna u slučaju 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ola (**7a**), gdje je gotovo odmah nakon dodatka 10 mol% *para*-toluensulfonske kiseline (*p*-TsOH) pri sobnoj temperaturi nastao talog indenskog produkta. Intramolekulskom Friedel-Craftsovom ciklizacijom 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-triarilprop-2-en-1-ola (**7a**) mogu nastati dva različita indenska produkta, **8a** ili **8a'** (slika 125).



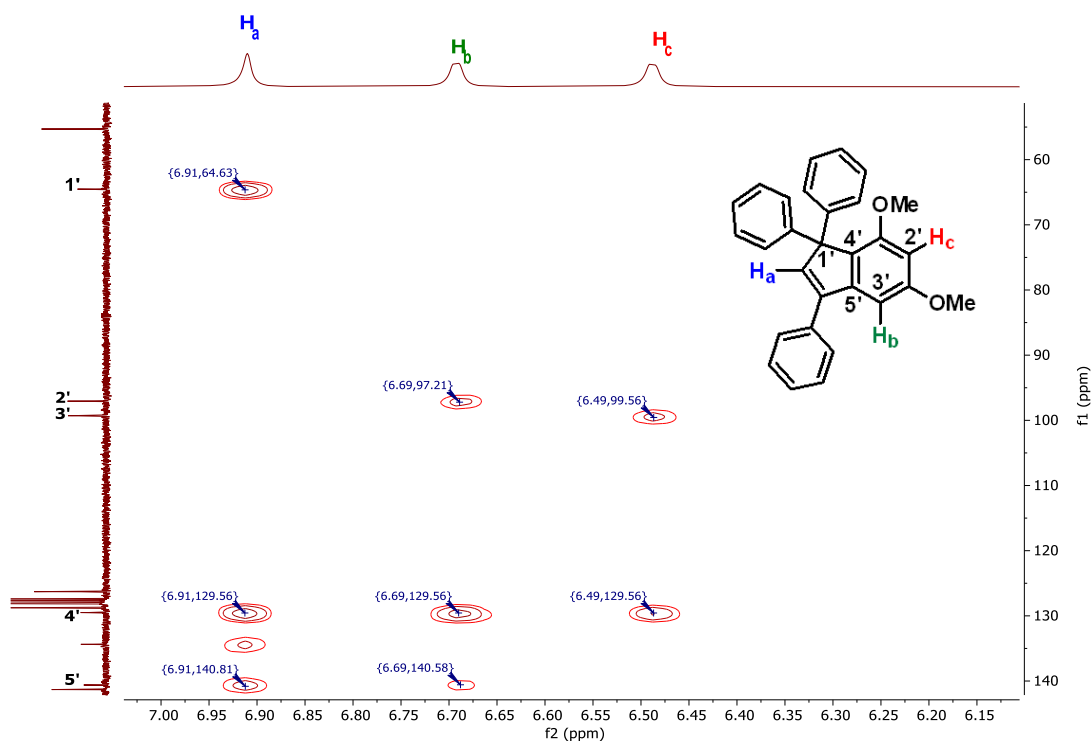
Slika 125. Mogući indenski produkti intramolekulske ciklizacije 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-triarilprop-2-en-1-ola (**7a**)

Uočeno je da se intramolekulska Friedel-Craftsova alkilacija, odnosno ciklizacija, odvila preko dimetoksifenilnog prstena, prstena koji je disupstituiran elektron-donirajućim metoksi-skupinama (-OMe) te je elektron-bogatiji u odnosu na nesupstituirani fenilni prsten i time nukleofilniji. Osim toga, metoksidne skupine utječu i na regioselektivnost reakcije intramolekulske Friedel-Craftsove ciklizacije. Naime, one su *orto*- i *para*- usmjeravajuće skupine te će kombiniranim usmjeravajućim utjecajem tih dviju metoksi-skupina najpogodniji položaj za ciklizaciju alkohola u indenu biti na C-1 atomu (slika 126).



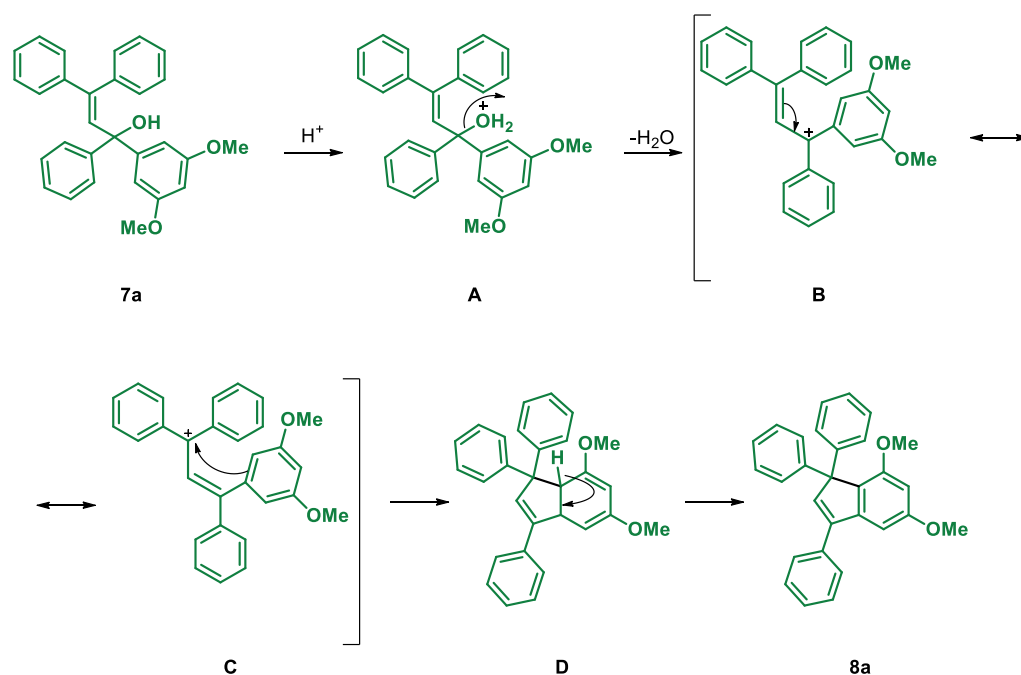
Slika 126. Pripravljene višesupstituirani inden **8a**

Takva je struktura potvrđena dvodimenzionalnom NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) tehnikom HMBC (*Homonuclear Multiple Bond Correlation*) nakon je HSQC (*Homonuclear Single Bond Correlation*) NMR tehnikom utvrđena korelacija između pojedinih ugljika i protonskih spinskih sustava kroz jednu vezu. Uvećani dio HMBC spektra pripremljenog indena je prikazan na slici 127. Vidi se korelacija vodika **H_a** s tetrasupstituiranim ugljikovim atomom **1'** kao i sa ugljikovim atomima **4'** i **5'** koji se nalaze na mostu indenske jezgre. Također se vidi korelacija kroz tri veze vodikovih atoma **H_a**, **H_b**, **H_c** i ugljikovog atoma **4'**. Isto tako postoji korelacija kroz dvije veze između ugljikovog atoma **5'** i vodika **H_b**. Posljednja bitna korelacija je ona kroz tri veze između protona **H_b** i **H_c** te ugljikovih atoma **2'**, **3'**s kojima su povezani čime je potvrđena pretpostavljena struktura indena **8a**.



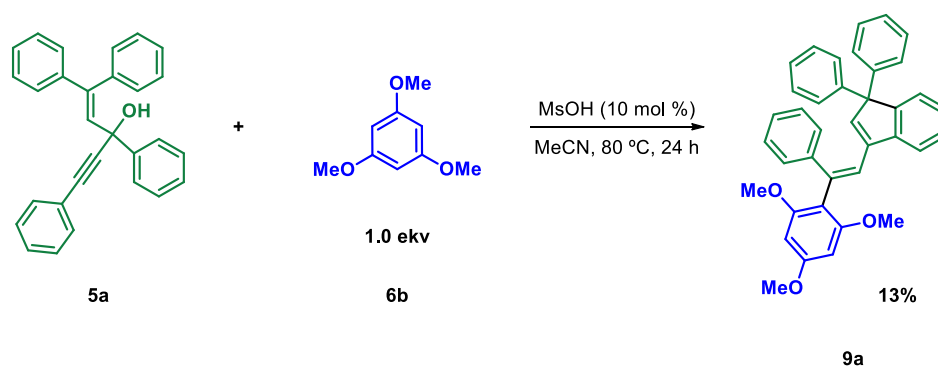
Slika 127. Uvećani dio HMBC spektra 5,7-dimetoksi-1,1,3-trifenil-1*H*-indena (**8a**)

Mehanizam ciklizacije prikazan je slikom 128. U prvom koraku *p*-TsOH protonira hidroksilnu skupinu nezasićenog tercijarnog alkohola **7a** i čini je boljom izlaznom skupinom. Eliminacijom te molekule vode s međuprodukta **A** nastaje alilni kation **B** koji rezonancijom prelazi u 1-(3,5-dimetoksifenil)-1,3,3-trifenilprop-1-enilni kation **C**. Intramolekulskom Friedel-Craftsovom ciklizacijom tog alilnog kationa **C** se zatvara peteročlani prsten te rearomatizacijom nastaje višesupstituirani inden **8a**.



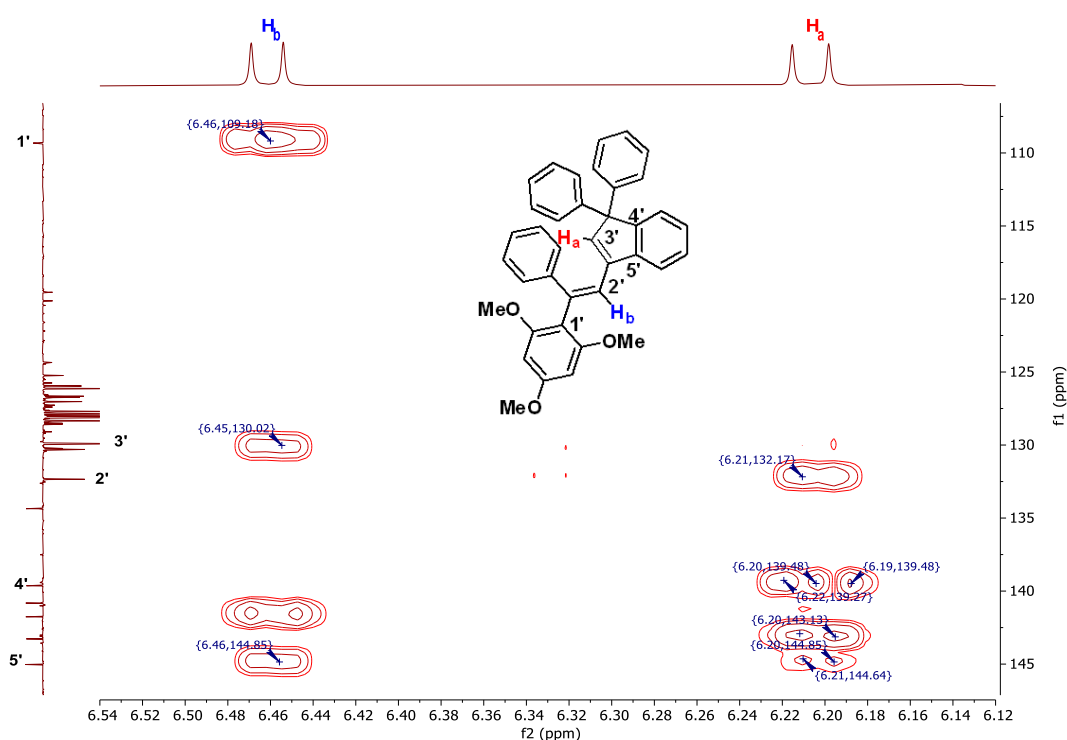
Slika 128. Mehanizam ciklizacije supstituiranog α,β -nezasićenog terciarnog alkohola **7a** u višesupstituirani inden **8a**

Reakcijom intramolekulske Friedel-Craftsove ciklizacije drugog pripravljenog alilnog alkohola 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ola (**5a**), prikazanoj na slici 129, uz MsOH (10 mol %) nastaje višesupstituirani inden, (*E*)-1,1-difenil-3-(2-fenil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil-1*H*-inden (**9a**).



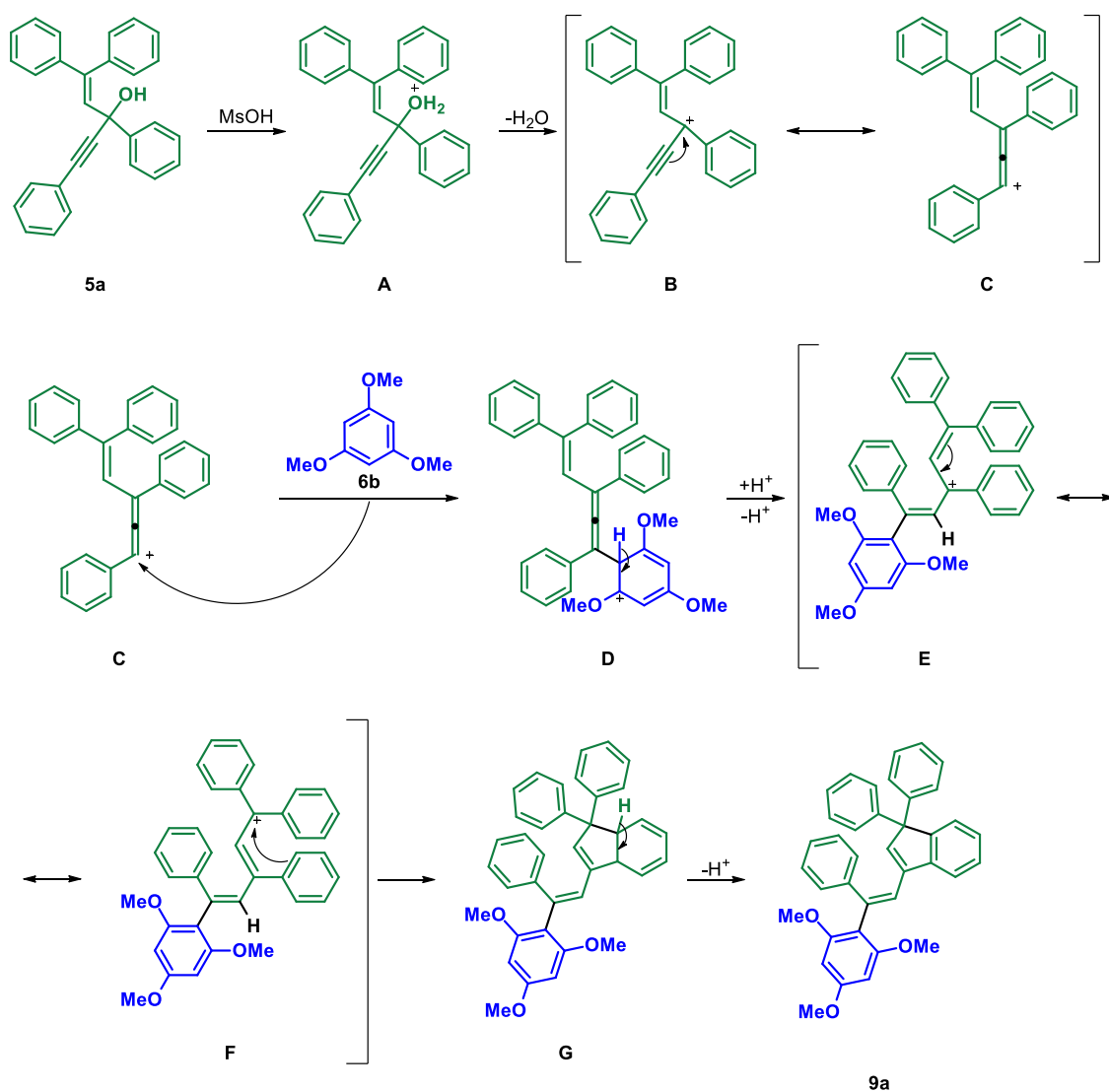
Slika 129. Reakcija priprave (*E*)-1,1-difenil-3-(2-fenil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil-1*H*-indena (**9a**)

Struktura tog spoja je potvrđena analizom HMBC spektra, a uvećani dio tog spektra je prikazan slikom 130. Vidi se korelacija kroz tri veze između ugljikovog atoma **1'** i vodikovog **H_b** te **H_b** i ugljikovog atoma **3'** na koji je vezan vodik **H_a** i obrnuto, **H_a** ostvaruje korelaciju kroz tri veze s **2'** na kojeg je vezan vodikov atoma **H_b**. Oba vodikova atoma ostvaruju korelaciju s ugljikovim atomom **5'**, dok samo **H_a** ostvaruje korelaciju kroz tri veze s **4'** što odgovara strukturi pretpostavljenog indena.



Slika 130. HMBC spektar (*E*)-1,1-difenil-3-(2-fenil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)-1*H*-indena (**9a**)

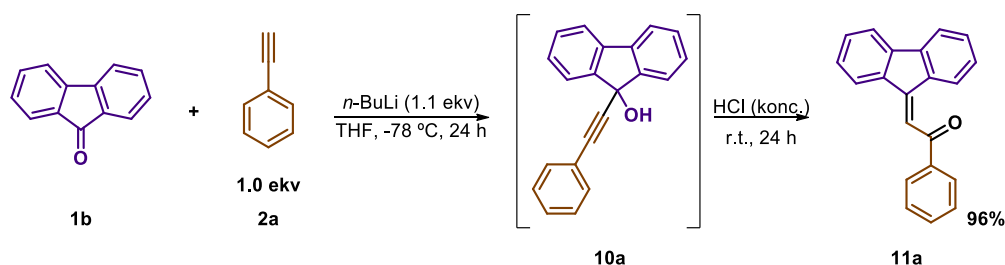
Mehanizam intramolekulske Friedel-Craftsove ciklizacije 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ola (**5a**) u višesupstituirani inden prikazan je na slici 131. Prvo MsOH protonira hidroksilnu skupinu alkohola **5a** nakon čega dolazi do eliminacije molekule vode s međuproducta **A** uz nastanak propargilnog kationa **B** koji rezonancijom prelazi u alenski karbokation **C**. Zatim dolazi do nukleofilnog napada 1,3,5-trimetoksibenzena (**6b**) na alenski karbokation **C**. Nastali alenski međuproduct **D** se potom ponovno rearomatizira i protonira te nastaje međuproduct **E**. Međuproduct **E** je alilni karbokation koji rezonancijom prelazi u karbokation **F** čijom intramolekulskom Friedel-Craftsovom alkilacijom i rearomatizacijom nastaje (*E*)-1,1-difenil-3-(2-fenil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)-1*H*-inden (**9a**).



Slika 131. Mehanizam sinteze (*E*)-1,1-difenil-3-(2-fenil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)-1*H*-indena (**9a**) intramolekulskom Friedel-Craftsovom alkilacijom 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ola (**5a**)

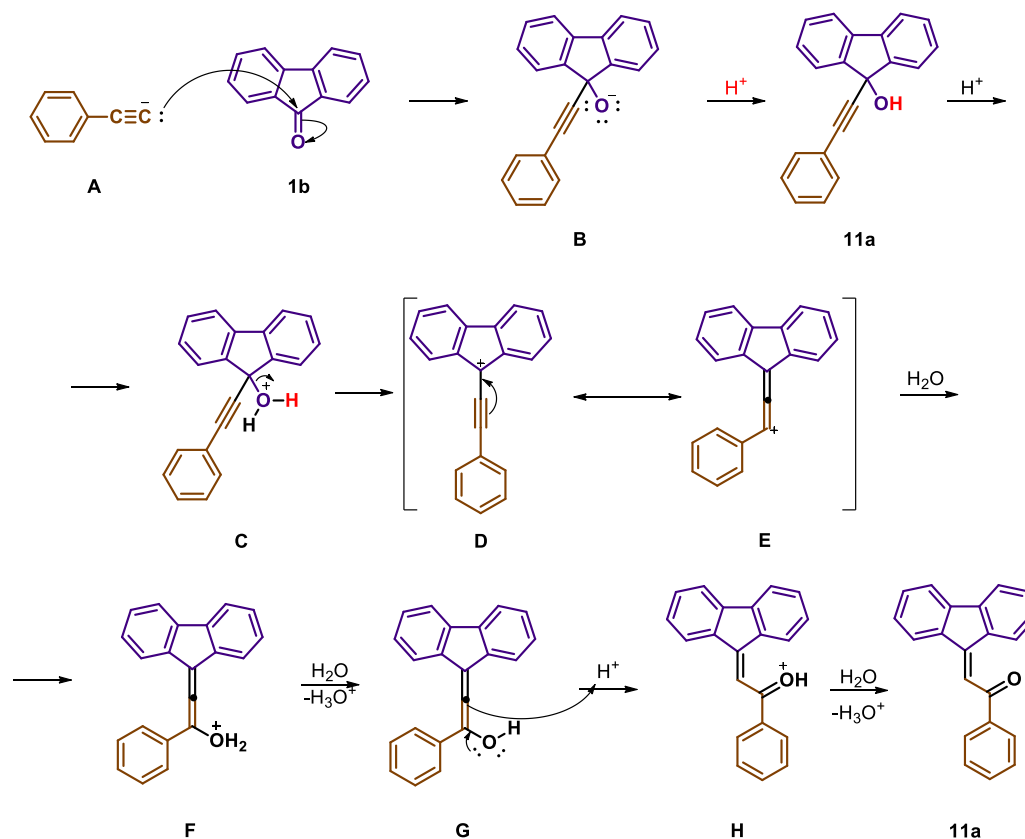
4.2. Sinteza spirofluoren-indena

Sintezi spirofluoren-indena se pristupilo na dva načina. U prvom načinu sinteze spiroinden se pripravi u nekoliko uzastopnih koraka iz 9*H*-fluorenona, analogno sintezi višesupstituiranih indena iz benzofenona u prethodnom poglavlju. U prvom koraku, slika 132., se fenilacetilen (**2a**) nukleofilno adira na 9*H*-fluorenon (**1b**) uz *n*-BuLi pa se zatim provede Meyer-Schusterova pregradnja *in situ* pripravljenog alkohola 9-(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (**10a**) te je dobiven 2-(9*H*-fluoren-9-iliden)-1-feniletan-1-on (**11a**).



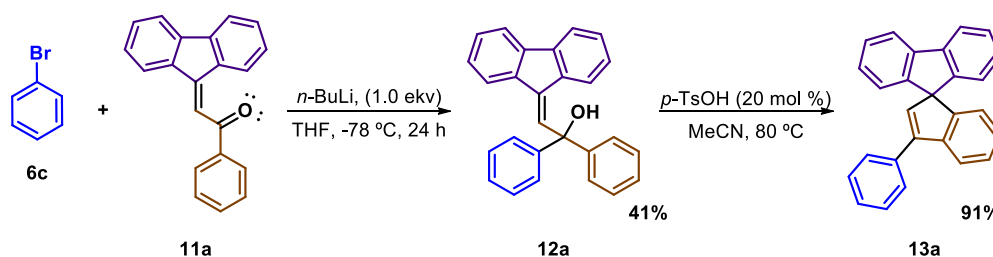
Slika 132. Priprava 2-(9*H*-fluoren-9-iliden)-1-feniletan-1-ona (**11a**) Meyer-Schusterovom pregradnjom *in situ* pripravljenog propargilnog alkohola **10a**

Pripravljen je keton u jako dobrom iskorištenju, mehanizam je već poznat iz prethodnog poglavlja, a prikazan je slikom 133. Acetilidni anion **A**, nastao deprotonacijom fenilacetilena uz *n*-BuLi, nukleofilno napada karbonilnu skupinu 9*H*-fluorenona (**1b**) i dolazi do pomicanja elektronskog para dvostruke veze na atom kisika karbonilne skupine te nastaje alkoksidni anion **B**. Protoniranjem alkoksidnog iona nastaje odgovarajući propargilni alkohol **11a**. Zatim se uz pomoć HCl-a protonira hidroksilna skupina alkohola čijom eliminacijom nastaje propargilni kation **D** koji rezonanancijom prelazi u alenski karbokation **E**. Readiranjem molekule vode na karbokationski ugljikov atom međuprodukta **E** i deprotoniranjem adirane molekule vode nastaje alenol **F** koje keto-enolnom tautomerijom prelazi u 2-(9*H*-fluoren-9-iliden)-1-feniletan-1-on (**11a**).



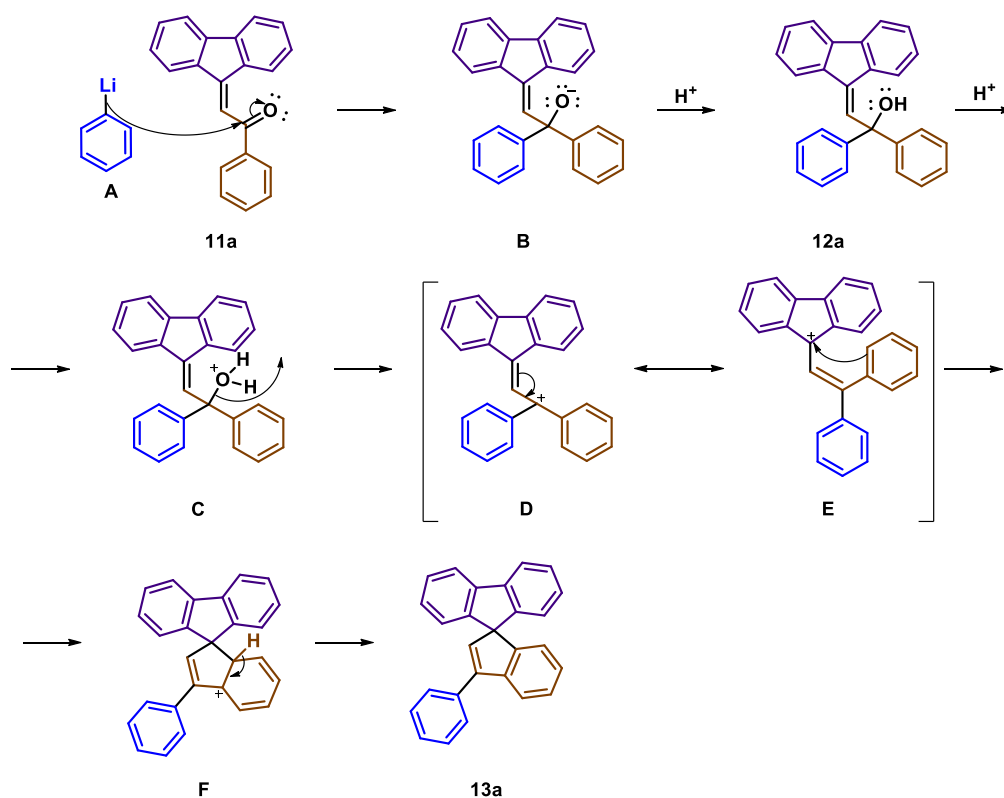
Slika 133. Priprava 2-(9*H*-fluoren-9-iliden)-1-feniletan-1-ona Meyer-Schusterovom pregradnjom *in situ* dobivenog propargilnog alkohola

Nukleofilnom adicijom arilbromida **6c** uz na pripravljen 2-(9*H*-fluoren-9-iliden)-1-feniletan-1-on (**11a**) uz *n*-BuLi, po uzoru na metodu sinteze indena iz prethodnom odlomku, dobiva se α,β -nezasićeni alkohol, 2-(9*H*-fluoren-9-iliden)-1,1-difeniletan-1-ol (**12a**), koji uz dodatak Brønstedove kiseline daje odgovarajući spiroinden **13a**, 3'-fenilspiro[fluoren-9,1'-inden] (slika 134).



Slika 134. Reakcije priprave spiroindena iz 2-(9*H*-fluoren-9-iliden)-1,1-difeniletan-1-ola (**12a**)

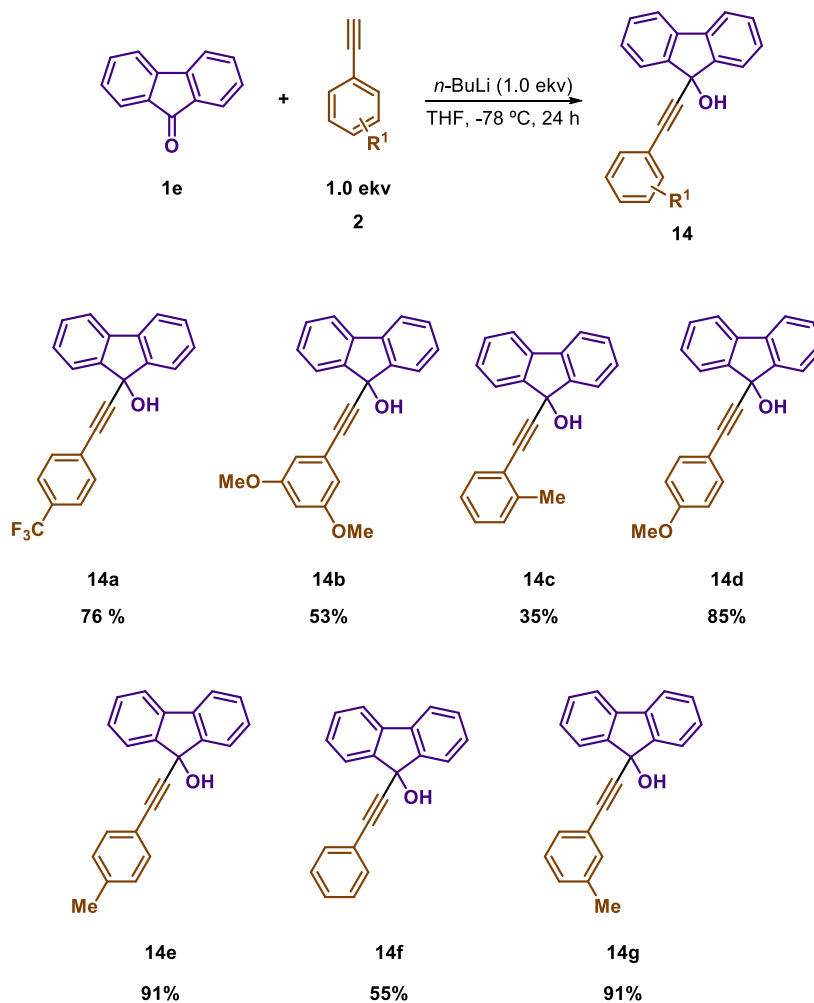
Mehanizam dobivanja 3'-fenilspiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**13a**) prikazan je na slici 135. Organolitijev spoj **A**, nastao reakcijom organolitijeve izmjene brombenzena i *n*-butilitija, nukleofilno napada pripravljeni Meyer-Schusterov keton **11a** te nastaje alkoksidni anion **B**. Protoniranjem alkoksidnog aniona s NH₄Cl (aq) nastaje odgovarajući alkohol **12a**. Daljnjim protoniranjem hidroksilne skupine alkohola **12a** te eliminacijom molekule vode s protoniranog međuprodukta **C** nastaje karbokation **D** koji rezonancijom prelazi u alilni karbokation **E** čijom intramolekulskom Friedel-Craftsovom alkilacijom i rearomatizacijom nastaje 3'-fenilspiro[fluoren-9,1'-inden] (**13a**).



Slika 135. Mehanizam pripreve spiroindena **13a** intramolekulskom ciklizacijom α,β - nezasićenog alkohola dobivenog nukleofilnom adicijom arilbromida na Meyer-Schusterov keton

S obzirom na to da su oba fenilna prstena nesupstituirana, moguć je samo jedan indenski produkt jer u oba slučaja se intramolekulska ciklizacija provodi preko nesupstituiranog fenilnog prstena.

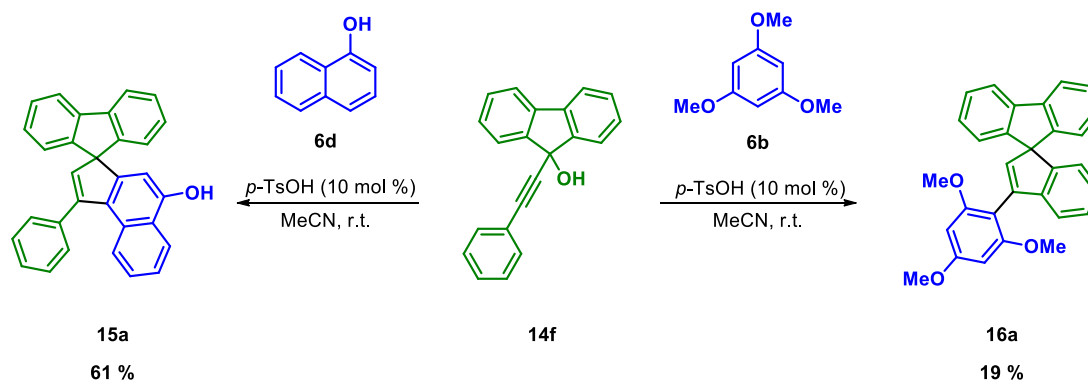
Drugi način priprave spirofluoren-indena je sinteza u dva koraka. Ponovno je prvi korak sinteze priprava propargilnog alkohola (slika 136). Reakcijom 9*H*-fluorenona (**1e**) i supstituiranih acetilena **2** uz *n*-BuLi, pri sniženoj temperaturi, pripravljeni su različito supstituirani 9-(ariletinil)-9*H*-fluoren-9-oli **14**.



Slika 136. Reakcija priprave različito supstituiranih 9-fluorenonskih propargilnih alkohola

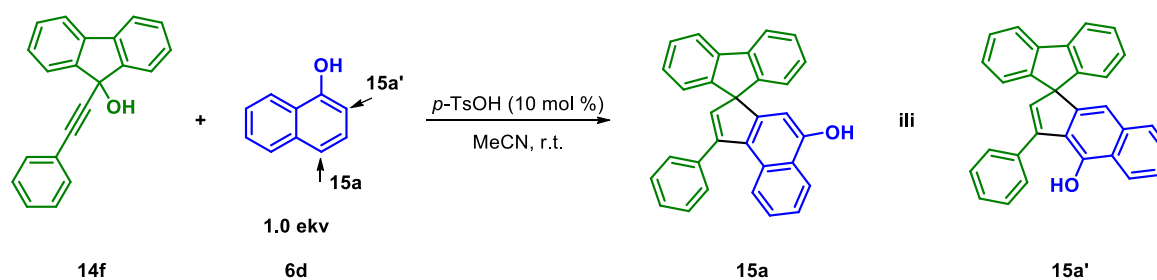
Za razliku od benzofenonskih propargilnih alkohola prikazanih u prethodnom poglavlju, priprava fluorenonskih alkohola nije bila “*spot to spot*” reakcija te su dobiveni alkoholi izolirani kolonskom kromatografijom, u iskorištenjima 35%-91%. Najniže iskorištenje je zabilježeno u reakciji 9*H*-fluorenona s *o*-metilfenilacetilenom (35%) dok su iskorištenja reakcije 9*H*-fluorenona s *m*- i *p*-metilfenilacetilenom bila jako dobra.

Reakcijom dobivenog propargilnog alkohola **14f** i elektron-bogatih arena (nukleofila) 1-naftola (**6d**) i 1,3,5-trimetoksibenzena (**6b**) kataliziranom Brønstedovom kiselinom (*p*-TsOH) pri sobnoj temperaturi od 25 °C pripravljeni su odgovarajući spirofluoren-indeni, **15a** i **16a** (slika 137).



Slika 137. Priprava spirofluoren-indena iz propargil-supstituiranih fluorena uz *p*-TsOH pri sobnoj temperaturi

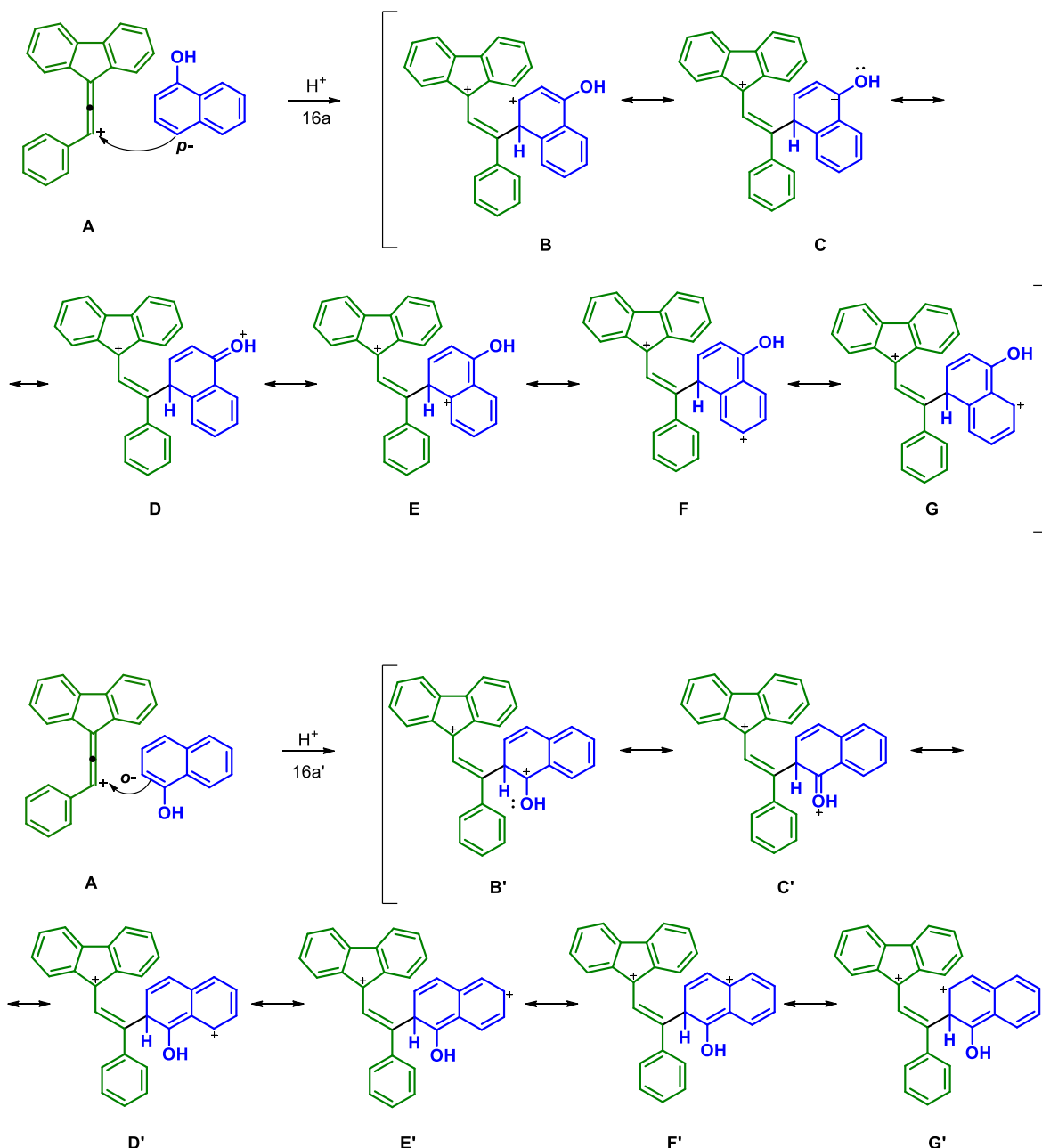
Kemoselektivnost intramolekulske Friedel-Craftsove ciklizacije u smjeru priprave indena **15a** ogleda se u tome da ciklizacijski produkt nastaje preko nukleofilnijeg prstena odnosno 1-naftola naspram nesupstituiranog fenilnog prstena alkohola **14f**. Na regioselektivnost te reakcije, slika 138, znatno utječe usmjeravajući utjecaj hidroksilne skupine u *orto*- i *para*- položaje 1-naftola (**6d**) te sukladno tome ciklizacijom mogu nastati indeni **15a** ili **15a'**, s podjednakom vjerojatnošću.



Slika 138. Regioselektivnost intramolekulske Friedel-Craftsove ciklizacije s obzirom na aktivirajući položaj 1-naftola (**6d**)

Bitan korak u razmatranju regioselektivnosti ove reakcije je razmatranje nukleofilne adicije 1-naftola (**6d**) na alenski karbokation **A** (slika 139) nastao eliminacijom molekule vode s

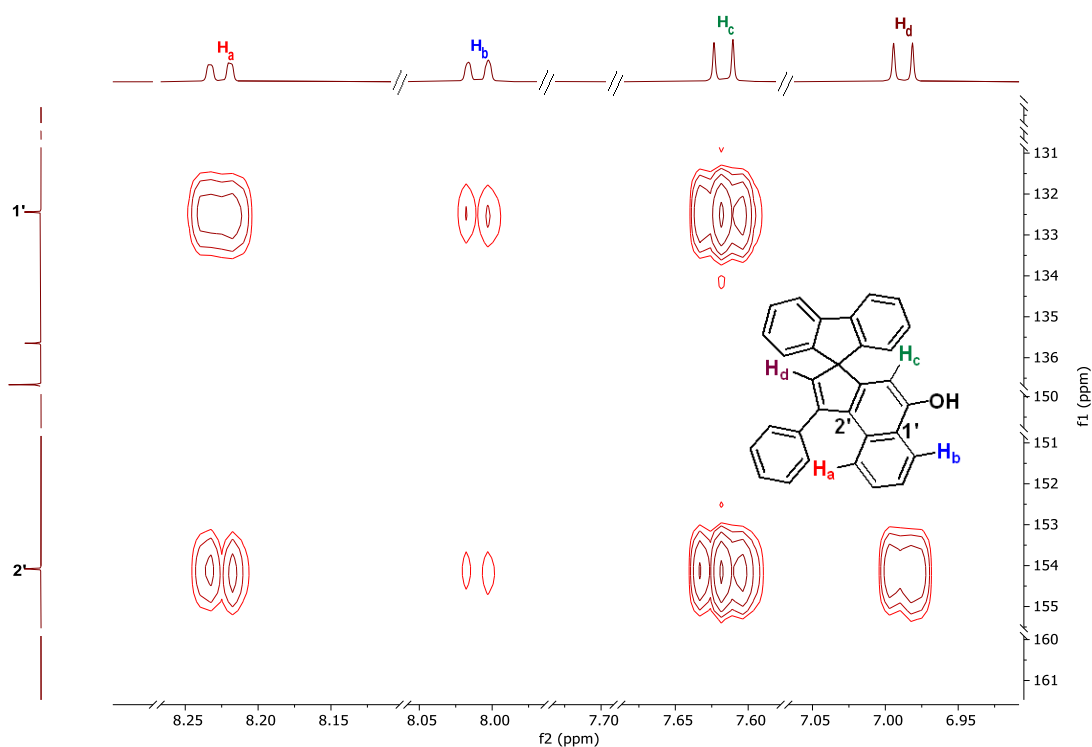
protoniranog fluorenola **14f**. Kao što je spomenuto, i *orto*- i *para*-položaj 1-naftola su aktivirani položaji za nukleofilnu adiciju na alenski karbokation. Adicija preko *para*-položaja 1-naftola će ipak biti povoljnija zbog bolje rezonancijske stabilizacije jer posjeduje više rezonancijskih struktura koje zadržavaju aromatičnost prstena.



Slika 139. Rezonancijske strukture mogućih predciklizijskih struktura nastalih adicijom 1-naftola na alenski karbokation

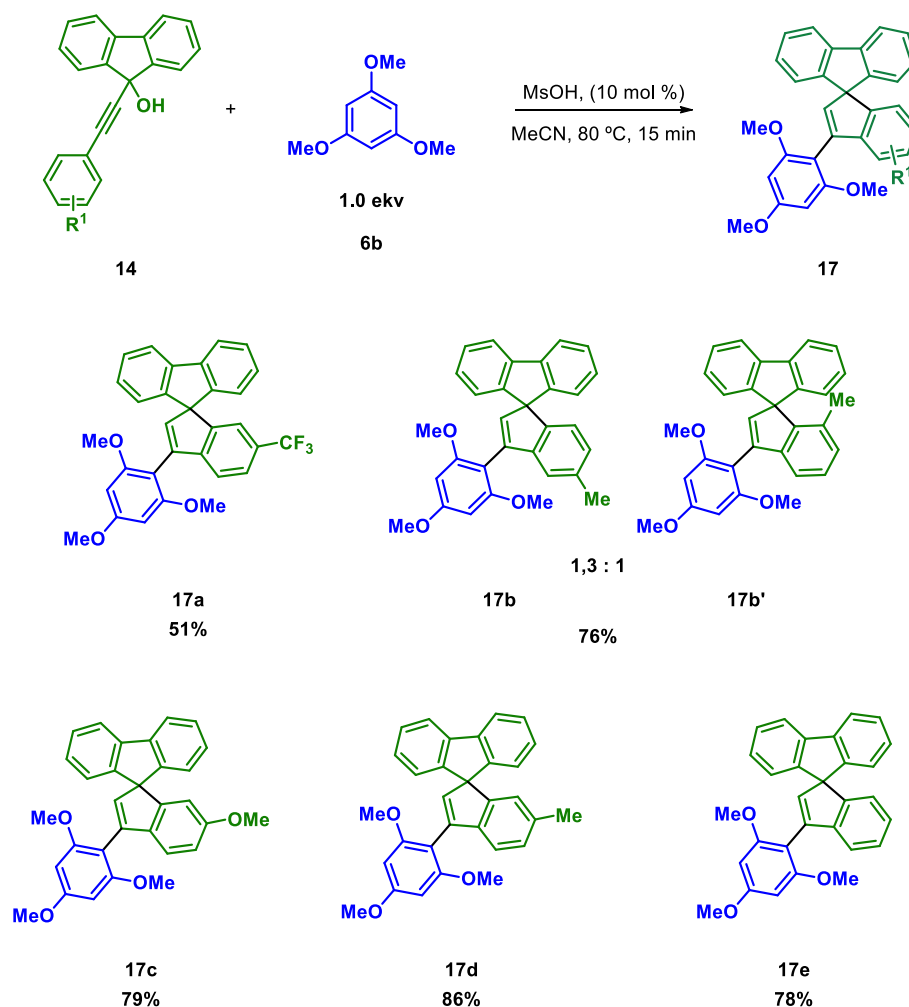
Pretpostavljena struktura potvrđena je HMBC spektrom, a uvećani dio tog spektra prikazan je slikom 140. Vodikovi atom H_a i H_b ostvaruju korelaciju s ugljikovim atomima $1'$ i $2'$. Također,

ugljikov atom 2' ostvaruje korelaciju s **H_a**, **H_c** i **H_d** i slabiju korelaciju s **H_b** što je u skladu s pretpostavljenom strukturom indena **15a** gdje je taj ugljikov atom 2' udaljen tri veze od vodikovih atoma **H_a**, **H_c** i **H_d**, čime je potvrđena struktura indena **15a** i pretpostavka da se adicija 1-naftola na alenski karbokation **A** (prikazanog na slici 139.) odvija preko *p*-položaja.



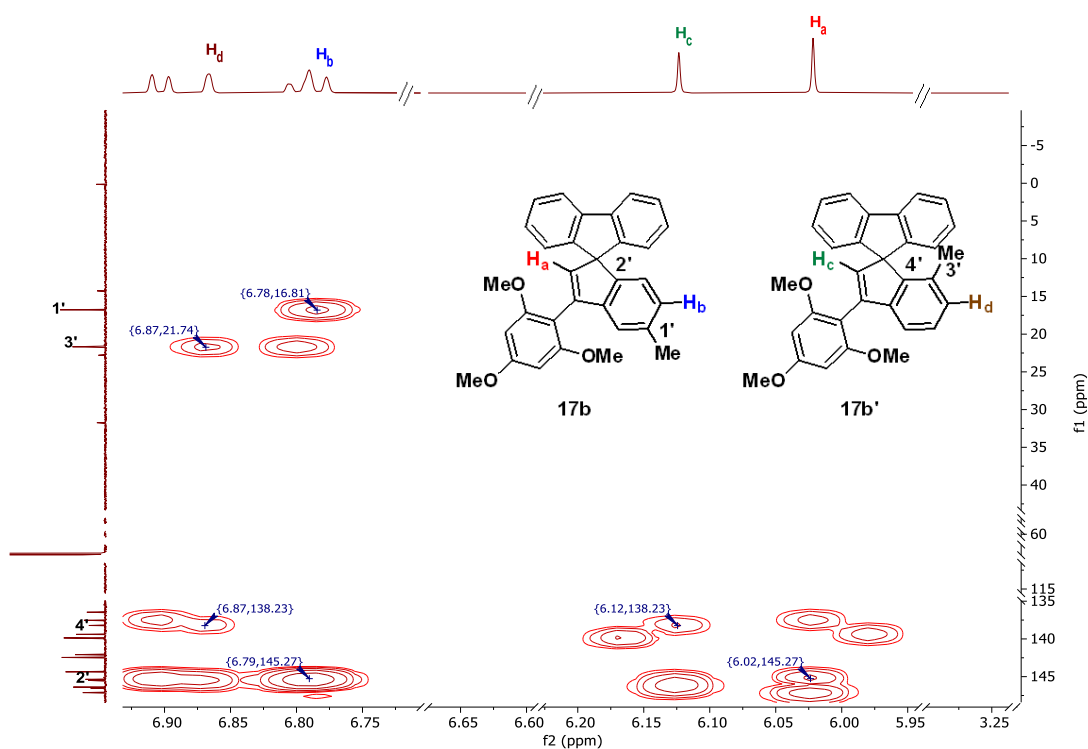
Slika 140. HMBC spektar pripravljenog 1-fenilspiro[ciklopenta[*a*]naftalen-3,9'-fluoren]-5-ola (**15a**)

U slučaju priprave indena **16a** ciklizacije je moguća samo preko fenilnog prstena jer su *ortho*-položaji već adiranog trimetoksibenzena zauzele metoksi skupine te je ciklizacija preko trimetoksibenzenskog prstena onemogućena. S obzirom na poznatu kemoselektivnost **16a**, pripravljena je serija 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)-supstituiranih spirofluoren-indena **17** (slika 141) reakcijom propargilnih fluorenola **14** s 1,3,5-trimetoksibenzenom (TMB, **6b**) povišenjem temperature na 80 °C i promjenom Brønstedovog kiselinskog katalizatora iz *para*-toluensulfonske (*p*-TsOH) u metansulfonsku kiselinu (MsOH).



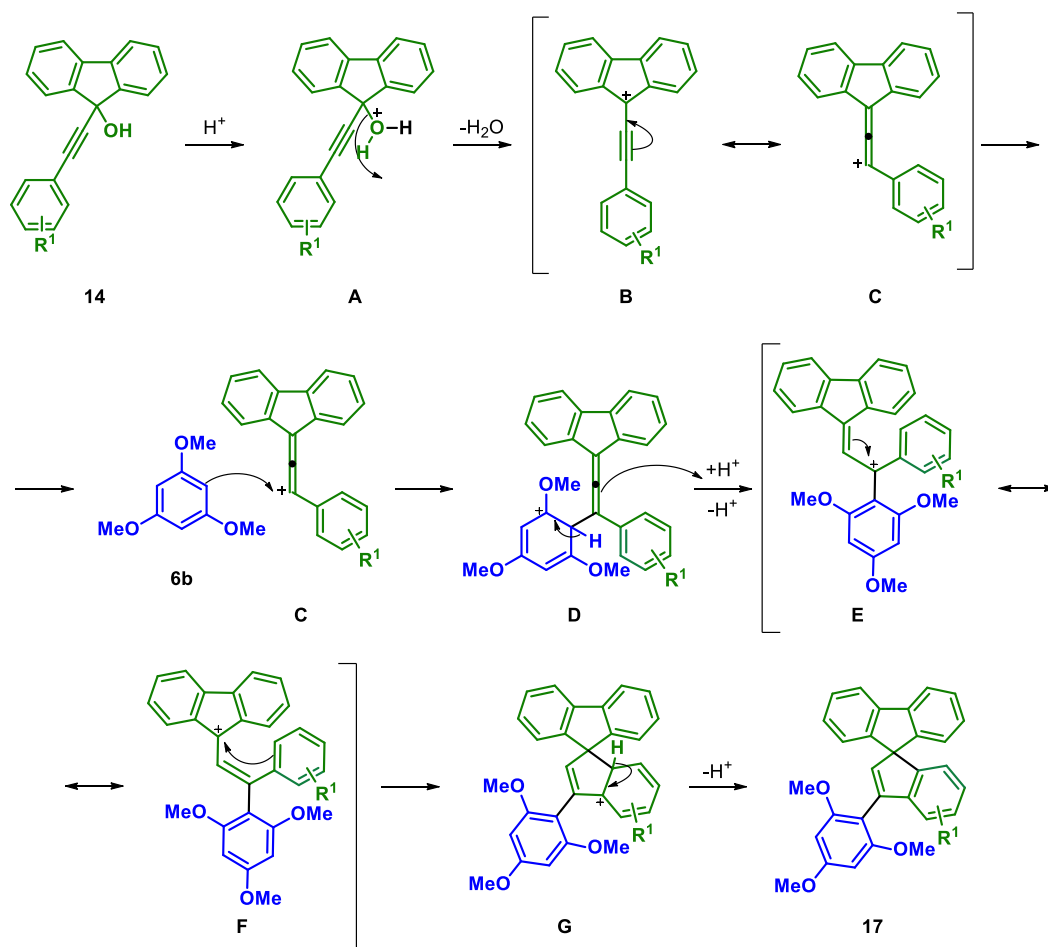
Slika 141. Priprava spirofluoren-indena iz propargilnih fluorenola i 1,3,5-trimetoksibenzena

Povišenjem temperature reakcije i upotrebom MsOH kao Brønstedovog kiselinskog katalizatora povećana su iskorištenja reakcije priprave spirofluoren-indena i iznose 68%-86% nakon izolacije spirofluoren-indena kolonskom kromatografijom. Uspješno su izolirani **17c**, **17d** i **17e**, dok je u slučaju priprave spiroindena **17a** dobivena je smjesa spiroindena **17a** i neidentificiranog produkta u omjeru 3:1, dok je u drugom slučaju dobivena smjesa produkata **17b** i **17b'** u relativnom omjeru 1,3:1. Relativni omjer izomera utvrđen je HMBC spektrom prikazanim na slici 142. Spiroinden **17b** je potvrđen korelacijom vodikovih atoma **H_b** i **H_a** s ugljikovim atomom **2'**, dok je u HMBC spektru također utvrđena korelacija ugljikovog atoma **4'** s vodikovim atomima **H_c** i **H_a** čime je potvrđen spiroinden **17b'**. Naime, metilna skupina je elektron-donorska te *o*- i *p*- usmjeravajuća skupina i mogu nastati spiroindeni **17b** i **17b'** s podjednakom vjerojatnošću. Ipak je utvrđeno da Friedel-Craftsova ciklizacija alinog alkohola preko *p*- položaja ima blagu prednost.



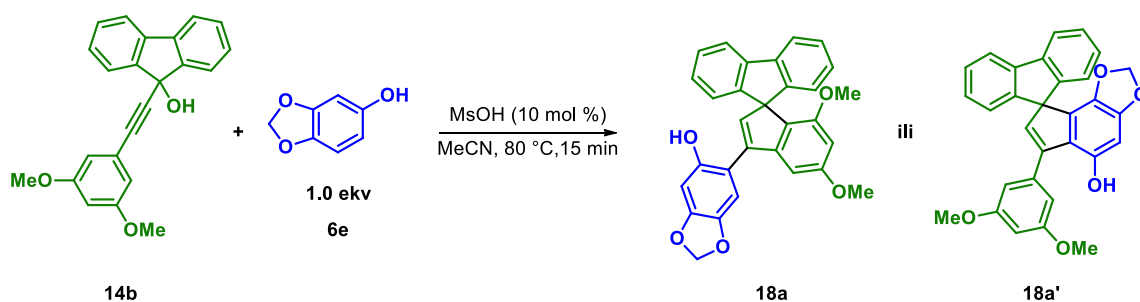
Slika 142. Uvećani dio HMBC spektra smjese pripremljenih spiroindena **17b** i **17b'**

Mehanizam pripreve spirofluoren-indena prikazan je na slici 143. U prvom koraku reakcijskog mehanizma metansulfonska kiselina (MsOH) protonira hidroksilnu skupinu fluorena **14** te nastaje međuprodukt **A**. Eliminacijom molekule vode s tog međuprodukta nastaje propargilni kation **B** koji je u rezonanciji sa alenskim karbokationom **C** te se na njega nukleofilno adira 1,3,5-trimetoksibenzen (**6b**), nakon čega dolazi do rearomatizacije sustava i protoniranja međuprodukta **D**. Potom, uslijed protoniranja dvostruke veze dolazi do intramolekulske Friedel-Craftsove ciklizacije pri čemu dolazi do zatvaranja peteročlanog prstena sraštenog s fenilnim prstenom. Rearomatizacijom sustava nastaje 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)-supstituirani spirofluoren-inden **17**.



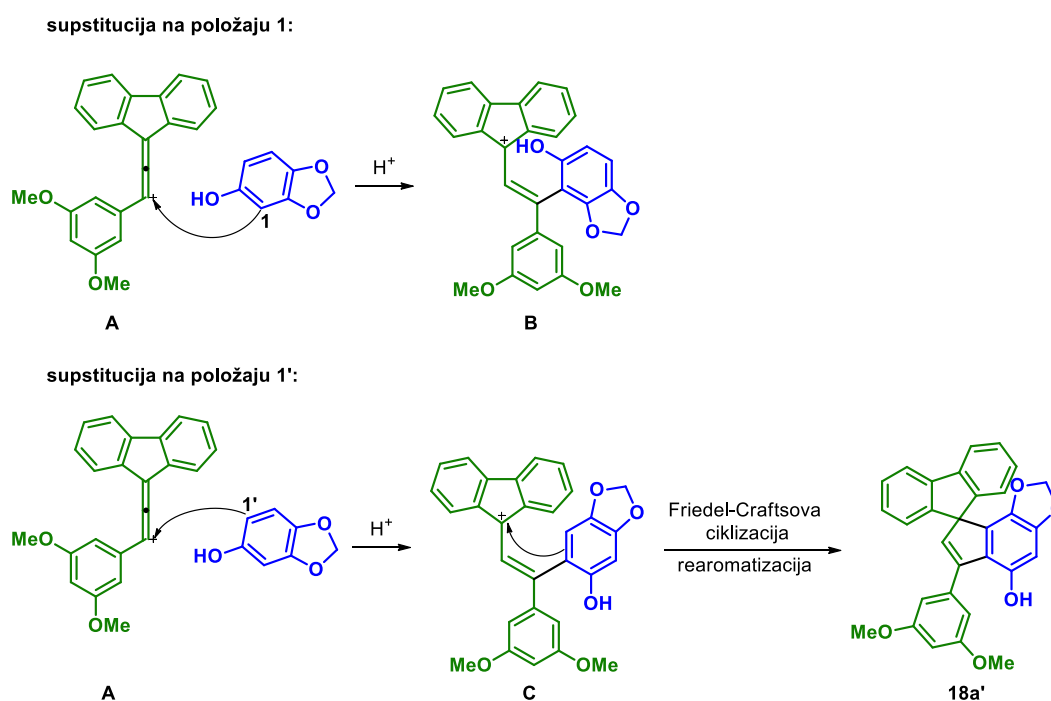
Slika 143. Mehanizam sinteze spirofluoren-indena intramolekulskom ciklizacijom supstituiranih fluorena

Nakon uspješne reakcije ciklizacije propargilnih fluorena **14** u spirofluoren-indene uz 1,3,5-trimetoksibenzen, istražila se mogućnost korištenja drugih nukleofila, specifično sezamola, 8-hidroksikinolina i *N,N*-dietilanilina. Reakcijom ciklizacije propargilnog fluorena **14b** s jednim ekvivalentom sezamola (**6e**) uz MsOH tako mogu nastati indeni **18a** ili **18a'**, slika 144.



Slika 144. Reakcija intramolekulske Friedel-Craftsove ciklizacije dimetoksi- supstituiranog fluorena u inden uz sezamol (**6e**) kao nukleofil

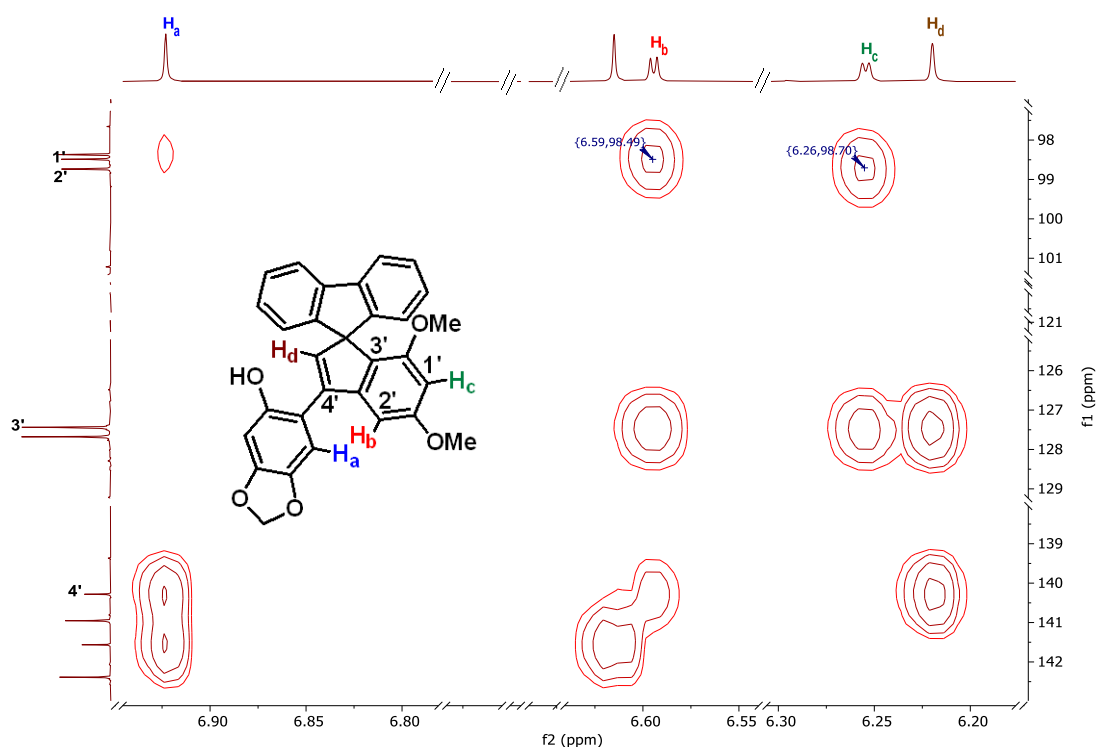
Potrebno je proučiti kemoselektivnost reakcije, a bitan korak u tom razmatranju je adicija nukleofila na alenski karbokation **A** nastao eliminacijom molekule vode s protoniranog alkohola **14b**, slika 145. Naime, sezamol (**6e**) posjeduje hidroksilnu skupinu koja je *ortho*- i *para*- usmjeravajuća skupina. Oba *ortho*- položaja, **1** i **1'**, su aktivna za supstituciju alenskim karbokationom, dok je *para*-položaj zauzet, te mogu nastati predciklizijske strukture **B** i **C**. Iz strukture **C** ciklizacijom preko fenilnog prstena sezamola može nastati inden **18a'**, dok je takva ciklizacija za strukturu **B** ometana s obzirom da nema slobodan položaj za ciklizaciju. Ipak, u indenu **18a'** su prisutne značajne steričke smetnje između fluorenonskog fenilnog prstena i 1,3-dioksalanskog prstena sezamola.



Slika 145. Razmatranje regioselektivnosti Friedel-Craftsove ciklizacije fluorenola **14b** preko fenilnog prstena sezamola u odgovarajući inden

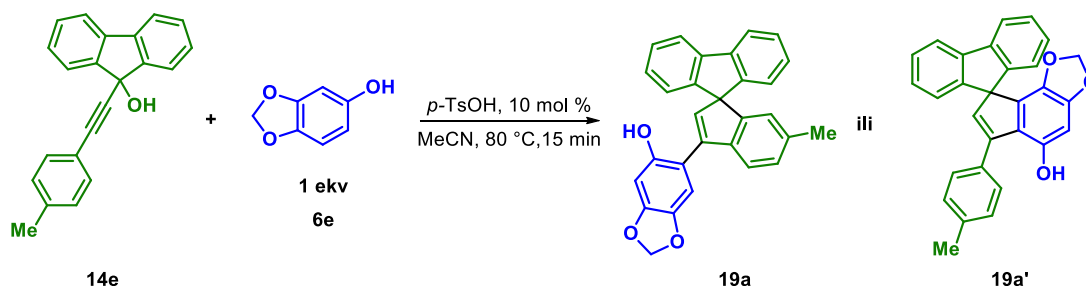
Analizom HMBC spektra, prikazanog na slici 146, utvrđeno je da se Friedel-Craftsovom ciklizacijom fluorenola **14b** uz sezamol i MsOH pripravi spiroinden **18a**, 6-(5',7'-dimetoksispiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[*d*][1,3]dioksol-5-ol. Ključna je korelacija vodikovih atoma **H_b**, **H_c**, **H_a** i ugljikovog atoma **3'** gdje je utvrđena korelacija kroz tri veze između tog ugljika i spomenutih vodikovih atoma koja postoji u pretpostavljenoj strukturi indena. Daljnju potvrdu pretpostavljene strukture daju korelacije ugljika **4'** i vodikovih atoma

H_a, **H_b** i **H_d**, te ugljikovih atoma **1'** i **2'** s vodikovim atomima **H_b** i **H_c**, čime je potvrđena struktura 6-(5',7'-dimetoksispiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[*d*][1,3]dioksol-5-ola (**18a**).



Slika 146. HMBC spektar 6-(5',7'-dimetoksispiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[*d*][1,3]dioksol-5-ola (**18a**)

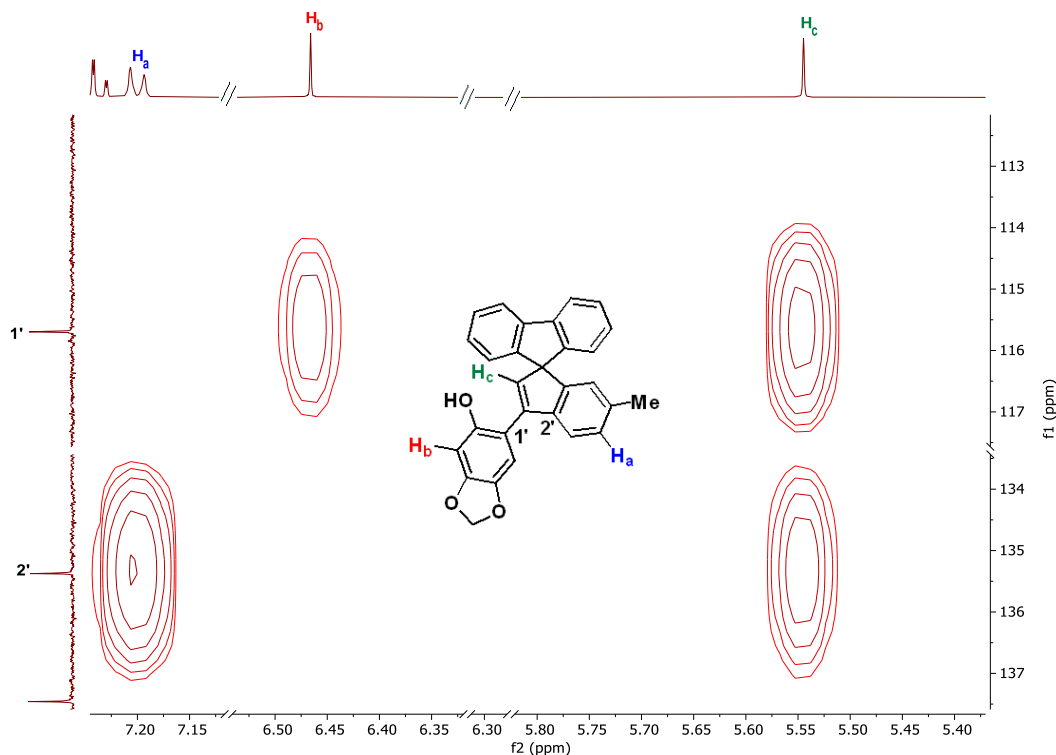
U sljedećoj reakciji, reakcijom fluorenola **14e** uz sezamol (**6e**) i *p*-TsOH ponovno mogu nastati dva spiroindena, **19a** ili **19a'**, ovisno o tome preko kojeg će se prstena odviti Friedel-Craftsova ciklizacija, *p*-toluenskog ili sezamolnog prstena. Mogući produkti prikazani su na slici 147.



Slika 147. Reakcija sinteze spirofluoren-indena ciklizacijom fluorenola **14e** uz sezamol **6e**

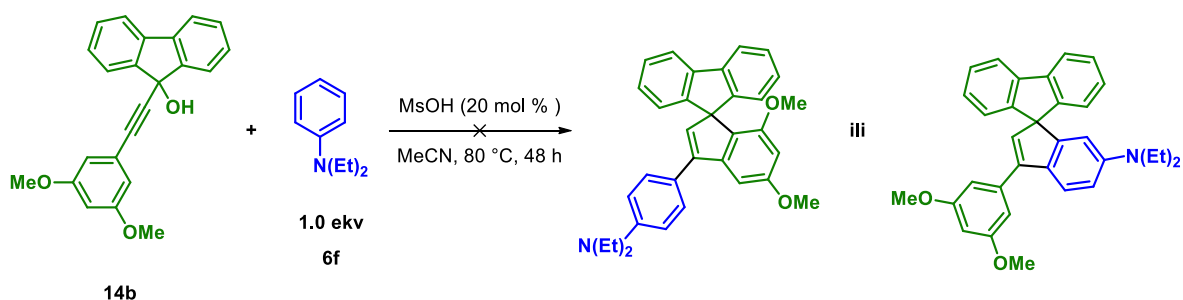
Para-toluenski prsten je manje nukleofilniji u odnosu na sezamol pa je pretpostavka da će se ciklizacije odviti preko sezamolnog prstena, usprkos steričkim smetnjama. Ipak, HMBC spektar prikazan na slici 148 pokazuje da se ciklizacija odvija preko *p*-toluenskog prstena fluorenola

14e na što ukazuju dvije ključne korelacije kroz tri veze. Prva je korelacija vodikovih atoma **H_b** i **H_c** s ugljikovim atomom **1'**, a druga je korelacija ugljikovog atoma **2'** s vodikovim atomima **H_a** i **H_c** što ukazuje da Friedel-Craftsovom ciklizacijom fluorenola **14e** nastaje spiroinden **19a**.

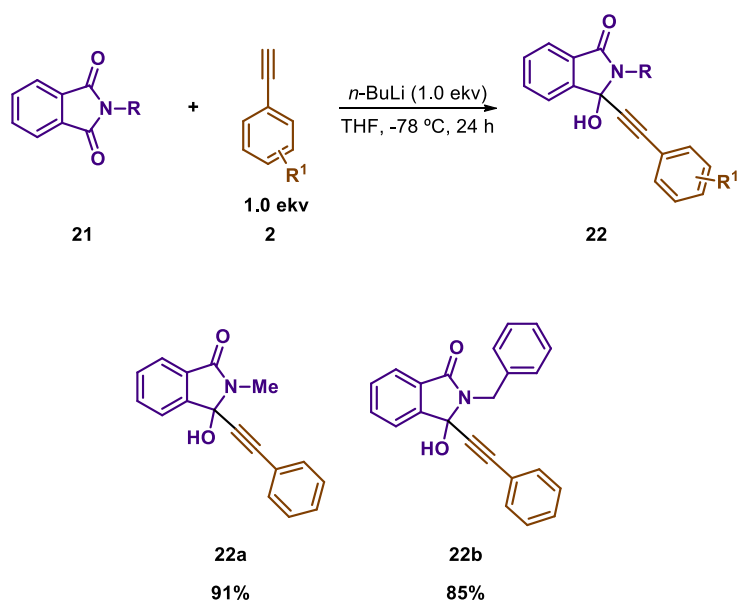


Slika 148. HMBC spektar pripravljenog 6'-metilspiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[*d*][1,3]dioksol-5-ola (**19a**)

Daljnji pokušaji sinteze spirofluoren-indena reakcijama ciklizacije propargilnog fluorenola **14b** s 8-hidroksinolinom ili *N,N*-dietilanilinom (**6f**) (slika 149) uz MsOH (10 mol %) nisu rezultirali produktom ni nakon 48 h i dodatka drugog ekvivalenta MsOH.

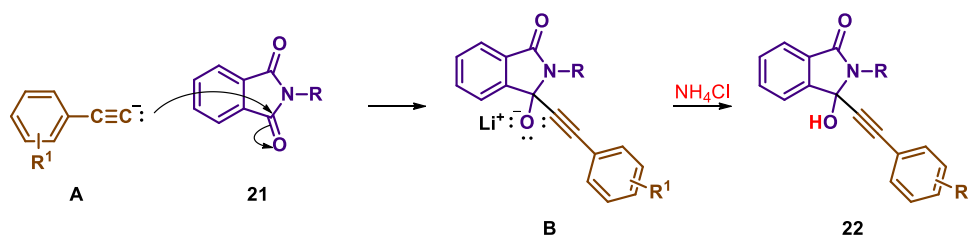


Slika 149. Neuspješna reakcija ciklizacije propargilnih fluorenola s *N,N*-dietilanilinom

Slika 152. Priprava izoindolinonskih propargilnih alkohola iz *N*-alkilftalimida

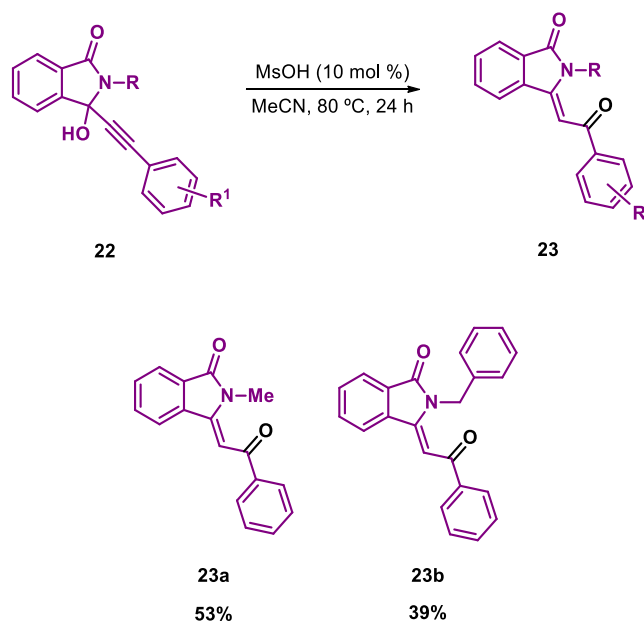
U slučaju alkohola **22a** i **22b** se radi o „*spot to spot*“ reakciji s visokim iskorištenjima pri čemu je početni *N*-alkilftalimid potpuno transformiran u izoindolinonski propargilni alkohol.

Mehanizam te reakcije je prikazan na slici 153. Deprotoniranjem terminalnog alkina nastaje acetilidni anion **A** koji nukleofilno napada ugljikov atom karbonilne skupine alkiliranog ftalimida **21** pri čemu se elektronski par dvostruke veze pomiče na atom kisika te nastaje izoindolinonski propargilni alkoksid **B** koji se dodatkom zasićene otopine NH_4Cl (aq) prevodi u odgovarajući propargilni alkohol **22**.



Slika 153. Mehanizam priprave izoindolinonskih propargilnih alkohola

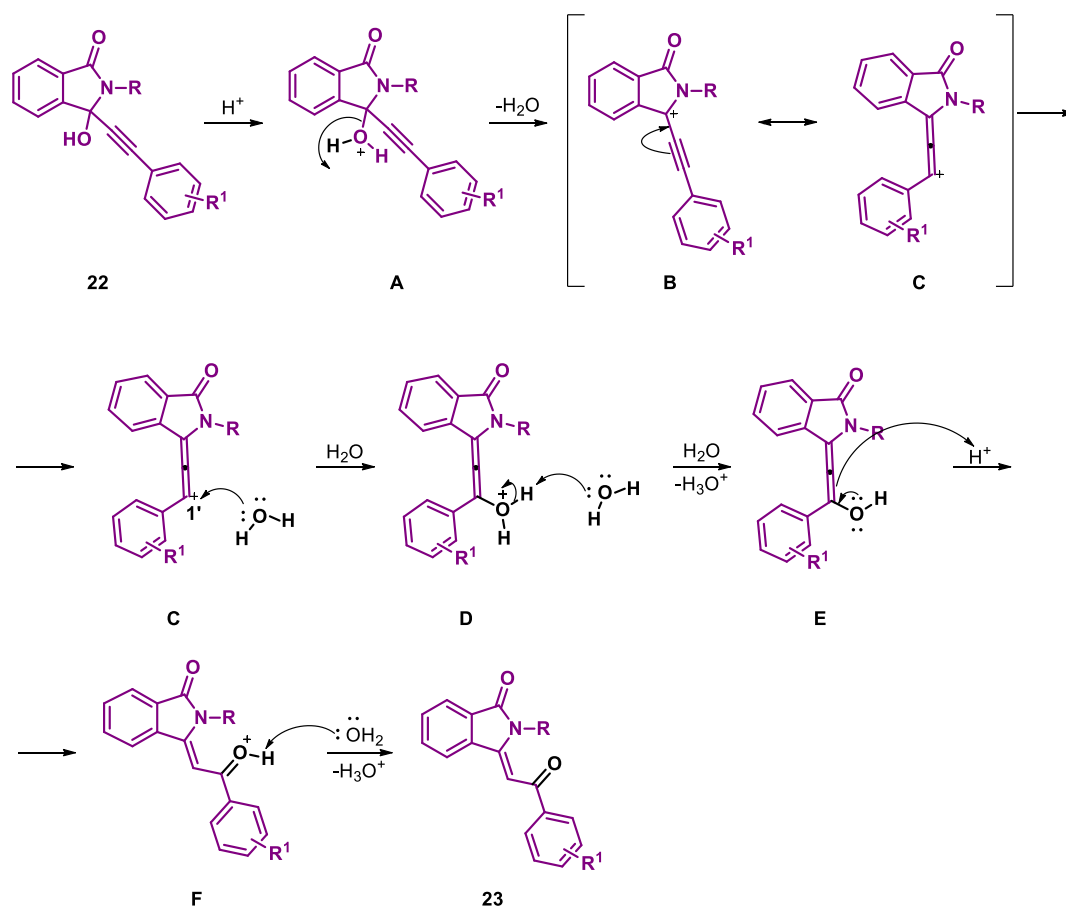
Dobiveni propargilni alkoholi **22** se u sljedećem koraku transformiraju u α,β -nezasićene karbonilne spojeve **23** putem Meyer-Schusterove pregradnje uz metansulfonsku kiselinu (slika 154).



Slika 154. Meyer-Schusterova pregradnja izoindolinonskog propargilnog alkohola u α,β -nezasićeni keton

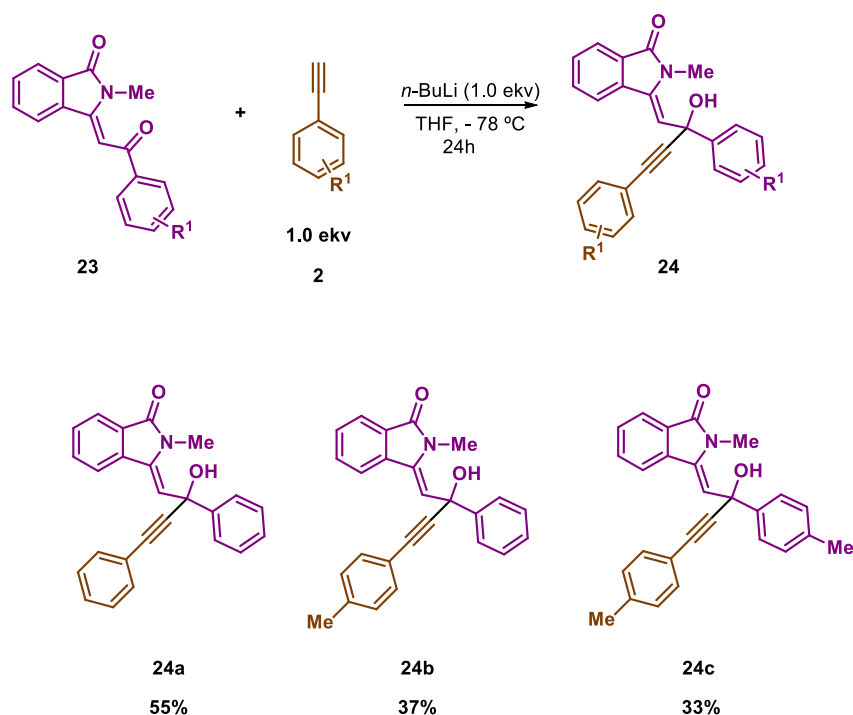
Veća iskorištenja su utvrđena u slučaju pripreve *N*-metiliranog α,β -nezasićenog ketona **23a**, gdje je u nekoliko ponovljenih reakcija iskorištenje bilo od 50-53%.

Mehanizam Meyer-Schusterove pregradnje propargilnih alkohola prikazan je na slici 155. Prvi korak je protoniranje hidroksilne skupine izoindolinonskog propargilnog alkohola **22** zbog čega ona postaje dobra izlazna skupina te njenom eliminacijom s međuprodukta **A** nastane propargilni karbokation **B** koji rezonancijom prelazi u alenski karbokation **C**. Adicijom vode na karbokationski ugljikov atom **1'** alenskog karbokationa **C** nastaje međuprodukt **D**. Deprotonacijom međuprodukta **D** nastaje alenol **E** koji keto-enolnom tautomerijom prelazi u α,β -nezasićeni keton **23** (slika 155).

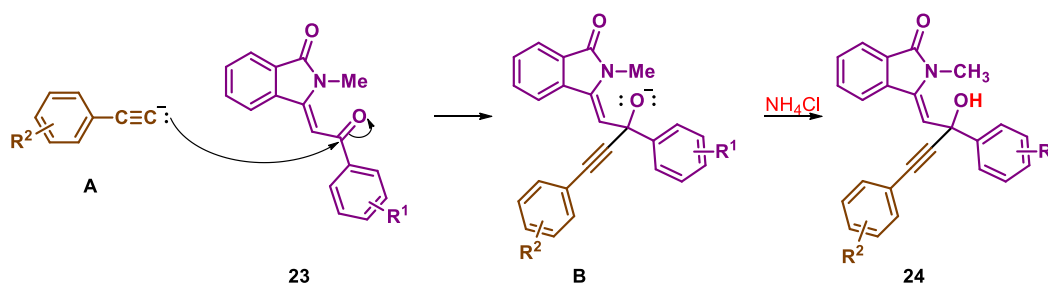


Slika 155. Mehanizam Meyer-Schusterove pregradnje izoindolinonskih propargilnih alkohola **22** u α,β -nezasićene ketone **23**

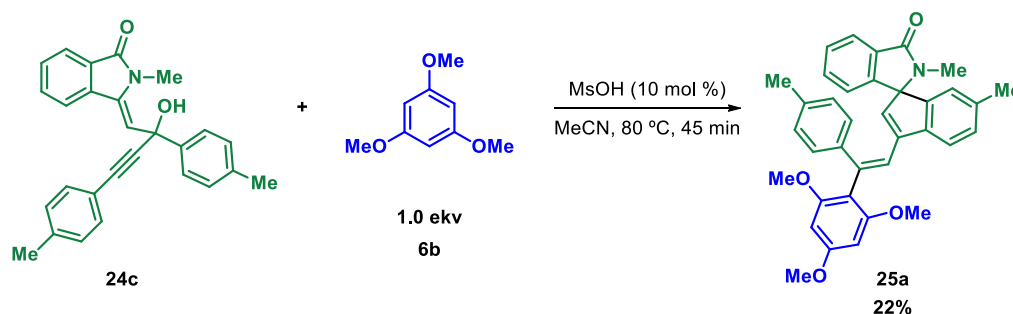
Ponovnom nukleofilnom adicijom acetilena **2** na pripravljeni *N*-metilirani α,β -nezasićeni izoindolinon-keton **23** uz *n*-BuLi generiraju se alilni propargilni alkoholi **24** koji posjeduju izoindolinonsku podjedinicu, a prikazani su na slici 156.

Slika 156. Priprava α,β -nezasićenih izoindolinonskih propargilnih alkohola

Deprotoniranjem terminalnih alkina nastaje acetilidni anion **A** koji potom napada ugljikov atom karbonilne skupine α,β -nezasićenih ketona, slika 157, nakon čega dolazi do pomicanja dvostruke veze na atom kisika te nastaje odgovarajući alkoxid **B**. Dodatkom zasićene vodene otopine NH_4Cl (aq) generira se odgovarajući alilni izoindolinonski alkohol **24**.

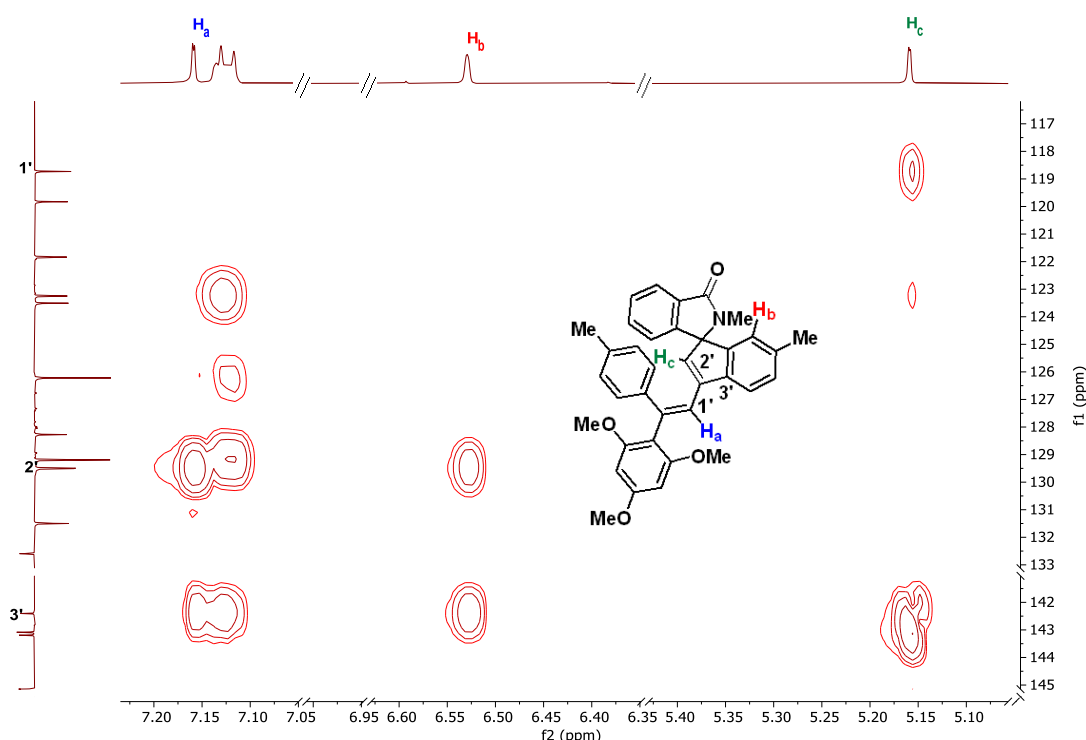
Slika 157. Mehanizam sinteze alilnih izoindolinonskih alkohola **24**

Reakcijom intramolekulske ciklizacije 3-(2-hidroksi-2,4-di-(*p*-tolil)but-3-ina-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (**24c**) s nukleofilom, 1,3,5-trimetoksibenzenom (**6b**), uz MsOH nastaje odgovarajući spiroizoindolin-inden **25a** (slika 158).



Slika 158. Reakcija priprave spiroizoindolinon-indena iz alilnih izoindolinonskih propargilnih alkohola

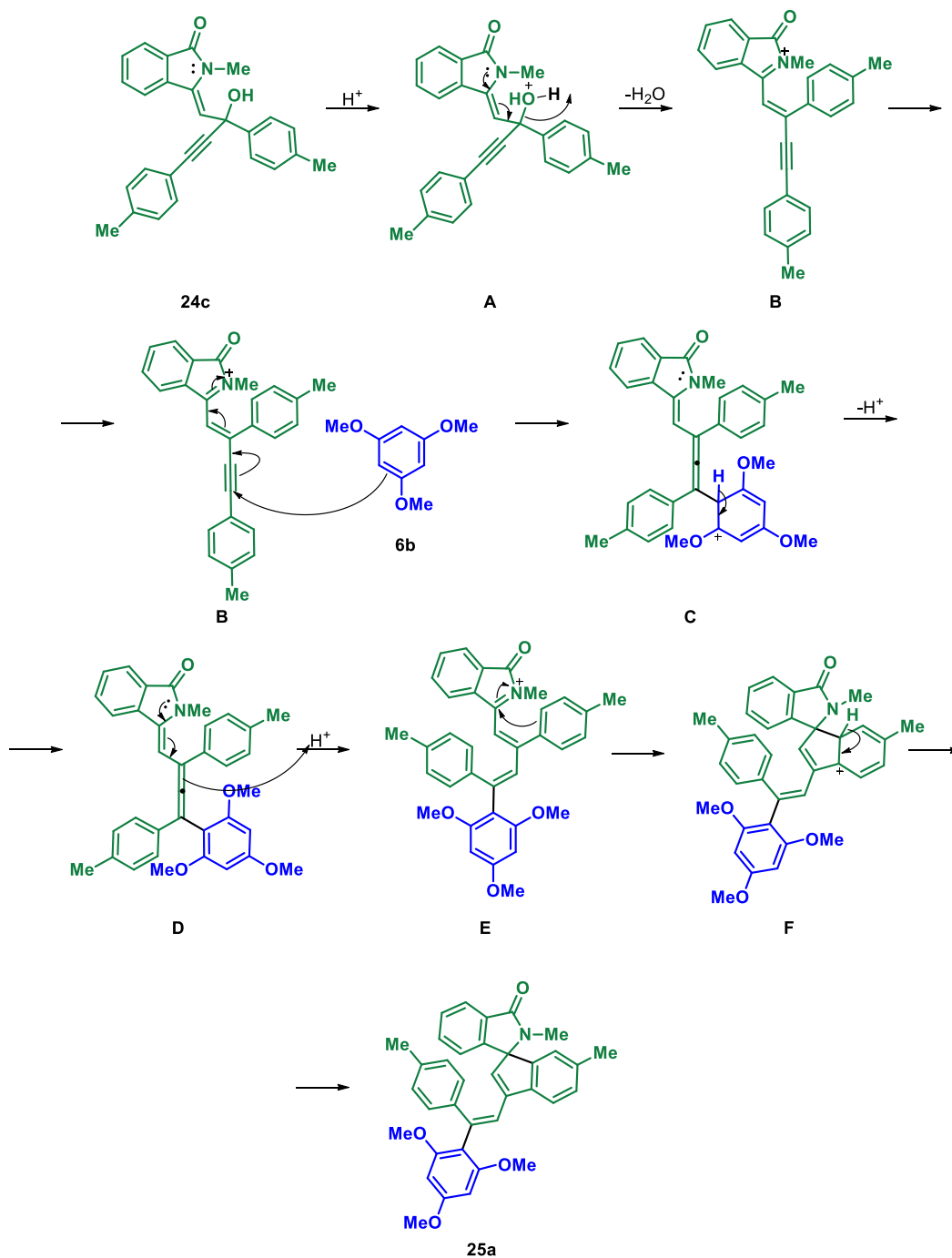
Pretpostavljeni inden je potvrđen HMBC spektrom prikazanim na slici 159. Ključan je ugljikov atom **3'** koji u pretpostavljenoj strukturi ostvaruje korelaciju kroz tri veze s vodikovim atomima **H_a**, **H_b** i **H_c**. Ta je korelacija uočena u HMBC spektru čime je potvrđena struktura (*E*)-2',6-dimetil-3-(2-(*p*-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-ona (**25a**).



Slika 159. HMBC spektar (*E*)-2',6-dimetil-3-(2-(*p*-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-ona (**25a**)

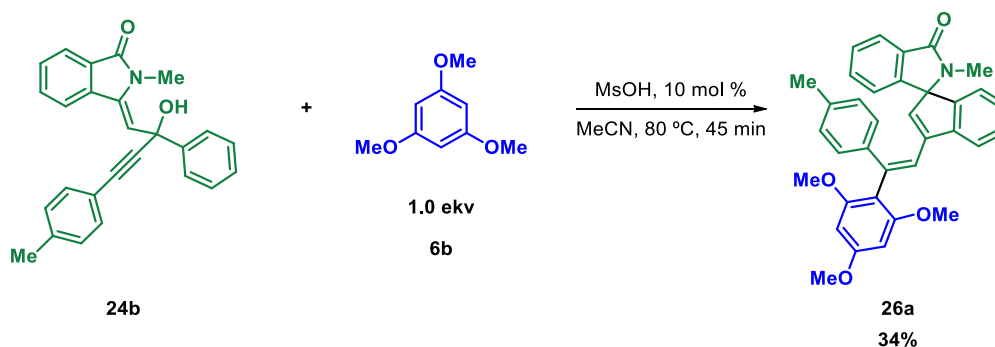
Mehanizam same ciklizacije alkohola **24c** uz nastajanje spiro-indena **25a** prikazan je na slici 160. U prvom koraku kiselina (MsOH) protonira hidroksilnu skupinu alkohola **24c** te nastaje međuprodukt **A**. Pomicanjem elektronskog para s atoma dušika i stvaranjem dvostruke veze dolazi do eliminacije nastale molekule vode uz nastanak ketiminske vrste **B**. Trimetoksibenzen

se adira na trostruku vezu propargilnog supstituenta međuprodukta **B** što uzrokuje pomicanje dvostruke veze te se dobiva međuproduct **C** čijom rearomatizacijom nastaje alenski amid **D**. Protonacijom tog alenskog amida dobiva se međuproduct **E** čijom se intramolekulskom Friedel-Craftsovom alkilacijom i rearomatizacijom sustava pripravlja spiroizoindolinon-inden **25a**.



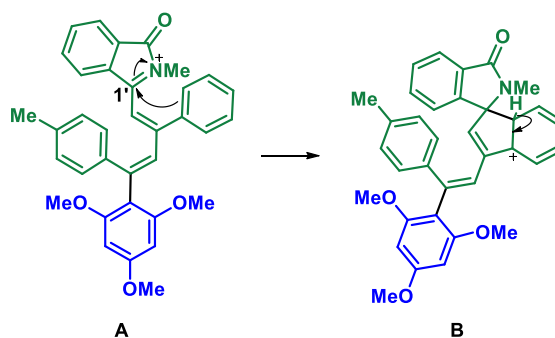
Slika 160. Mehanizam sinteze spiroizoindolin-indena intramolekulskom ciklizacijom alinog izoindolinonskog propargilnog alkohola

Reakcijom 3-(2-hidroksi-2-fenil-4-(*p*-tolil)but-3-ina-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (**24b**) s nukleofilom 1,3,5-trimetoksibenzenom (**6b**) nastaje odgovarajući spiroizoindolin-inden **26a** (slika 161).



Slika 161. Reakcija priprave (*E*)-2'-metil-3-(2-(*p*-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-ona (**26a**)

Ako se promotri korak intramolekulske Friedel-Craftsove alkilacije, predciklizijske strukture **A** u strukturu **B** (slika 162), vidi se da ciklizacija te strukture u taj indenski produkt ide preko nesupstituiranog fenilnog prstena. Naime, u prikazanoj konformaciji **A**, fenilni prsten i izoindolinonski dio molekule se nalaze u *cis*- položaju i fenil je u povoljnom položaju da stvori σ -vezu s izoindolinonskim ugljikovim atomom **1'**, time zatvarajući peteročlani prsten.



Slika 162. Mehanistički korak Friedel-Craftsove ciklizacije u spiroinden

Može se razmotriti reakcija ciklizacije preko preostalih „slobodnih“ prstena, trimetoksifenilnog ili *p*-toluenskog prstena, ali bi druga konformacija strukture **A**, koja dovodi do takvih pretvorbi bila izuzetno nepovoljna. Osim toga, u slučaju trimetoksifenilnog prstena, reakcija ciklizacije je onemogućena zbog toga što su oba *orto*- položaja tog prstena zauzeti; a u drugom slučaju bi preko *para*-toluenskog prstena koji posjeduje metilnu skupinu, slabo *orto*- i *para*-

usmjeravajuća skupinu, ciklizacijom nastao sedmeročlani prsten što je termodinamički nepovoljniji proces od ciklizacije u peteročlani indenski prsten koji nastaje u ovoj reakciji.

§ 5. ZAKLJUČAK

Višesupstituirani indeni i spiroindeni pripremljeni su uzastopnim koracima sinteze iz komercijalno dostupnih ketona: benzofenona, 9*H*-fluorenona i ftalimida. Adicijom različito supstituiranih fenilacetilena na početne ketone, transformacijom dobivenih alkohola u α,β -nezasićene ketone putem Meyer-Schusterove pregradnje te ponovnom nukleofilnom adicijom različitih fenilacetilena pripremljeni su tzv. predciklizijski spojevi, alilni alkoholi čijom intramolekulskom Friedel-Craftsovom ciklizacijom uz nukleofil i Brønstedovu kiselinu nastaju odgovarajući indeni. Stereoelektronska svojstva uvelike utječu na sam ishod reakcije Friedel-Craftsove ciklizacije. Pokazalo se da se ciklizacija najčešće odvija preko nukleofilnijih fenilnih prstena, koji posjeduju elektron-donorske skupine. Friedel-Craftsova ciklizacija alilnog alkohola u višesupstituirani indeni ili spiroinden preko nukleofilnijeg prstena nije moguća kada su aktivirani položaji, najčešće *o*- i *p*-, zauzeti, primjerice *o*- položaji 1,3,5-trimetoksibenzena nakon prvotne adicije na alenske karbokatione, ili kad bi ciklizacija preko tih prstena uzrokovala znatne steričke smetnje u odnosu na ciklizaciju preko manje nukleofilnog prstena.

Sintetski putevi višesupstituiranih indena iz benzofenona te spiroizoindolinon-indena iz ftalimida se sastoje od nekoliko koraka te je potreban veći utrošak početnih ketona s obzirom da se svakim daljnjim korakom iskorištenje smanjuje te se dobiva mala količina indena u odnosu na onu početnu količinu polaznog ketona. Ipak, benzofenonskim putem sinteze višesupstituiranih indena moguće je postići veći stupanj supstitucije u odnosu na izoindolinonski put jer polazna izoindolinonska podjedinica s dvije σ -veze potpuno zauzima jedan atom indenskog produkta. Najefikasnijim sintetskim putem se pokazao 9-fluorenonski put koji se sastoji od dva koraka: generiranja propargilnog alkohola te intramolekulske Friedel-Craftsove ciklizacije tog alkohola u višesupstituirani spiroinden. Gubitak krajnjeg produkta radi smanjenja iskorištenja u uzastopnim koracima sinteze je u kraćem sintetskom putu sveden na minimum. Odabirom odgovarajućih nukleofila utječe se na kemoselektivnost i regioselektivnost reakcije. Tako će se primjerice uz 1,3,5-trimetoksibenzen intramolekulska ciklizacija odvijati preko acetilenskog fenilnog prstena propargilnog alkohola, čak i ako je manje nukleofilniji zbog zauzetosti aktiviranih *o*- položaja 1,3,5-trimetoksibenzena.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Ar – aril

ArH – aromatski spoj

BAH – Brønstedova kiselina

BAH* – kiralna Brønstedova kiselina

Bn – benzil

DCE – dikloretran

DCM – diklormetan

DMF – dimetilformamid

DMSO – dimetilsulfoksid

Et – etil

Et₂O – dietil-eter

EtOAc- etil-acetat

EWG – electron withdrawing group (elektron-odvlačeća skupina)

h – sat vremena

HCl – klorovodična kiselina

HMBC – heteronuklearna korelacijska spektroskopija višestrukih veza

HSQC – heteronuklearna jednostruka kvantna koherencijska spektroskopija

LA – Lewisova kiselina (Lewis acid)

NH₄Cl – amonijev klorid

Me – metil

MeCN – acetonitril

m.p. – točka taljenja (engl. *melting point*)

min – minuta

MsOH – metansulfonska kiselina

n-BuLi – *n*-butil-litij

Ph – fenil

ppm – dijelovi na milijun (engl. *parts per million*)

p-TsOH – *para*-toluensulfonska kiselina

*R*_f – faktor zaostajanja (engl. *retention factor*)

r.t. – sobna temperatura (engl. *room temperature*)

TLC – tamkoslojna kromatografija (engl. *thin layer chromatography*)

THF – tetrahidrofur

TMB – 1,3,5-trimetoksibenzen

Ts – tosil

§ 7. LITERATURNI IZVORI

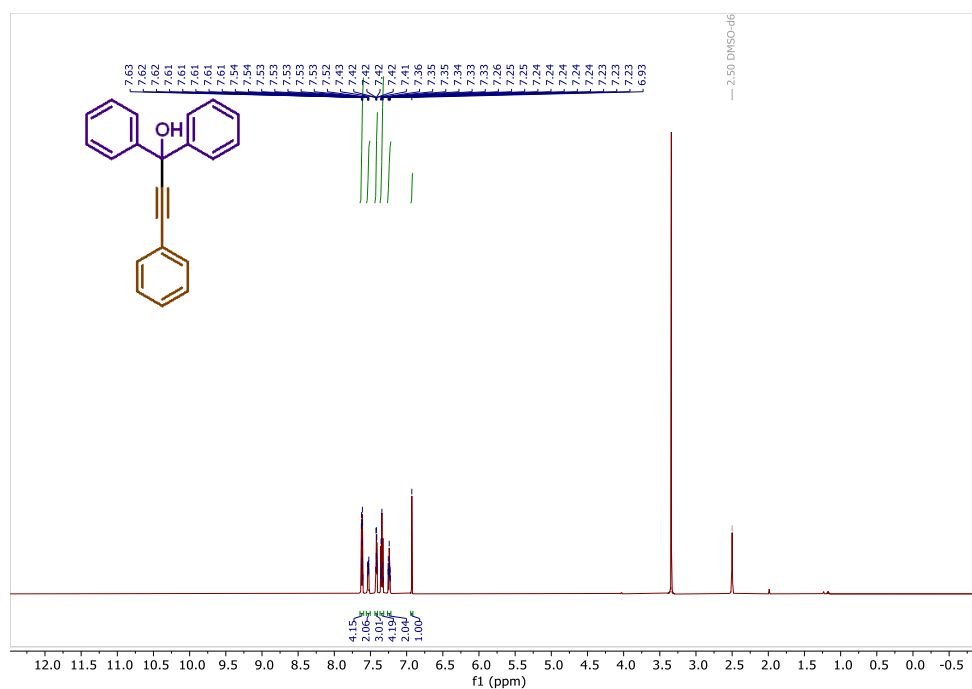
1. J. Deng, S. Zhou, W. Zhang, J. Li, R. Li, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (23) (2014) 8185–8188.
2. K.–S. Huang, Y.–H. Wang, R.–L. Li, M. Lin, *Phytochemistry* **54** (8) (2000) 875–881.
3. D.–C. Oh, P. G. Williams, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **8**(6) (2006) 1021–1024.
4. Y. Guo, H. Lee, H. Jeong, *Prog Mol Biol Transl Sci.* **171** (2020) 61–93.
5. M. Voets, I. Antes, C. Scherer, U. Müller–Vieira, K. Biemel, S. Marchais–Oberwinkler, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* **49** (7) (2006) 2222–2231.
6. A. K. Kahlon, A. Negi, R. Kumari, K. K. Srivastava, S. Kumar, M. P. Darokar, A. Sharma, *Appl. Environ. Microbiol.* **98** (5) (2014) 2041–2051.
7. N. S. Tithi, M. Hossan, S. C. Bacharh, *Lat. Am. J. Pharm.* **34** (1) (2015) 116–23
8. H. G. Alt, A. Köppl, *Chem. Rev.* **100**(4) (2000) 1205–1222
9. L. K. Smith, I. R. Baxendale, I. R., *Org. Biomol. Chem.* **13** (39) (2015) 9907–9933.
10. Y. Zheng, C. M. Tice, S. B. Singh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24** (16) (2014) 3673–3682.
11. T. Kowada, S. Yamaguchi, K. Ohe, *Org. Lett.* **12** (2) (2010) 296–299.
12. Z. Jiang, Z. Liu, C. Yang, C. Zhong, J. Qin, G. Yu, Y. Liu, *Adv. Funct. Mater.* **19** (24) (2009) 3987–3995.
13. K.–T. Wong, Y.–M. Chen, Y.–T. Lin, H.–C. Su, C. Wu, *Organ. Lett.* **7** (24) (2005) 5361–5364.
14. X. Bao, J. Shi, X. Nie, B. Zhou, X. Wang, L. Zhang, T. Pang, *Bioorg. Med. Chem.* **22** (17) (2014) 4826–4835.
15. L. Yuan, W. Lin, Y. Xie, B. Chen, S. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2) (2011) 1305–1315.
16. E. Li, L. Jiang, L. Guo, H. Zhang, Y. Che, *Bioorg. Med. Chem.* **16** (17) (2008) 7894–7899.
17. W. A. Warner, R. Sanchez, A. Dawoodian, E. Li, J. Momand, *Chem. Biol. Drug Des.*, **80** (4) (2012) 631–637.

18. J. Wrobel, A. Dietrich, S. A. Woolson, J. Millen, M. McCaleb, M. C. Harrison, D. Sullivan, *J. Med. Chem.* **35** (24) (1992) 4613–4627.
19. J. R. Fuchs, R. L. Funk, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (16) (2004) 5068–5069.
20. L. G. Wade, *Organic Chemistry*, Pearson, 2012., str. 777–779.
21. M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley and Sons, 2007, str. 705–713.
22. X. Zhang, W. T. Teo, W. Rao, D.–L. Ma, C.–H. Leung, P. W. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **55** (29) (2014) 3881–3884.
23. D. Basavaiah, M. Bakthadoss, G. J. Reddy, *Synthesis* **6** (2001) 919–923.
24. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/nazarov-cyclization.shtml> (posljednji put pristupljeno 16.08.2022.)
25. C. Holt, G. Alachouzos, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **141** (13) (2019) 5461–5469.
26. M. Chakraborty, G. Mahesh, O. R. Nakel, G. Chavda, S. Anusha, G. Sudhakar, *Beilstein Arch.* (2019) 201939.
27. C. D. Smith, G. Rosocha, L. Mui, R. A. Batey, R. A., *J. Org. Chem.* **75** (14) (2010) 4716–4727.
28. M. C. Martin, M. J., Sandridge, C. W. Williams, Z. A. Francis, S. France, *Tetrahedron*, **73** (29) (2017) 4093–4108.
29. X. Zhou, H. Zhang, X. Xie, Y. Li, *J. Org. Chem.* **73** (10) (2008) 3958–3960.
30. S. Guo, Y. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **6** (12) (2008) 2064–2070.
31. G. Olah, G. Asensio, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **43** (8) (1978) 1518–1520.
32. J. Jin, Y. Zhao, A. Gouranourimi, A. Ariafard, P. W. Hong Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **140** (17) (2018) 5834–5841.
33. Y. Li, L. Cao, X. Luo, W.–P. Deng, *Tetrahedron*, **70** (35) (2014) 5974–5979.
34. D. Eom, S. Park, Y. Park, T. Ryu, P. H. Lee, *Organ. Lett.* **14** (21) (2012) 5392–5395.
35. Z. Wang, Y. Li, F. Chen, P.–C. Qian, J. Cheng, *Chem. Commun.* **57** (14) (2021) 1810–1813.
36. X. Zhang, W. T. Teo, P. W. H. Chan, *Organ. Lett.*, **11** (21) (2009) 4990–4993.
37. L. Sun, P. Liu, J. Wang, P. Lu, Y. Wang, *J. Organ. Chem.* **82** (16) (2017) 8407–8418.
38. R. K. H. Meyer, K. Schuster, *Chem. Ber.* **55** (1922) 819–823.
39. J. J. Li, *Name Reactions*, Springer, Berlin, 2009, str. 353–354.

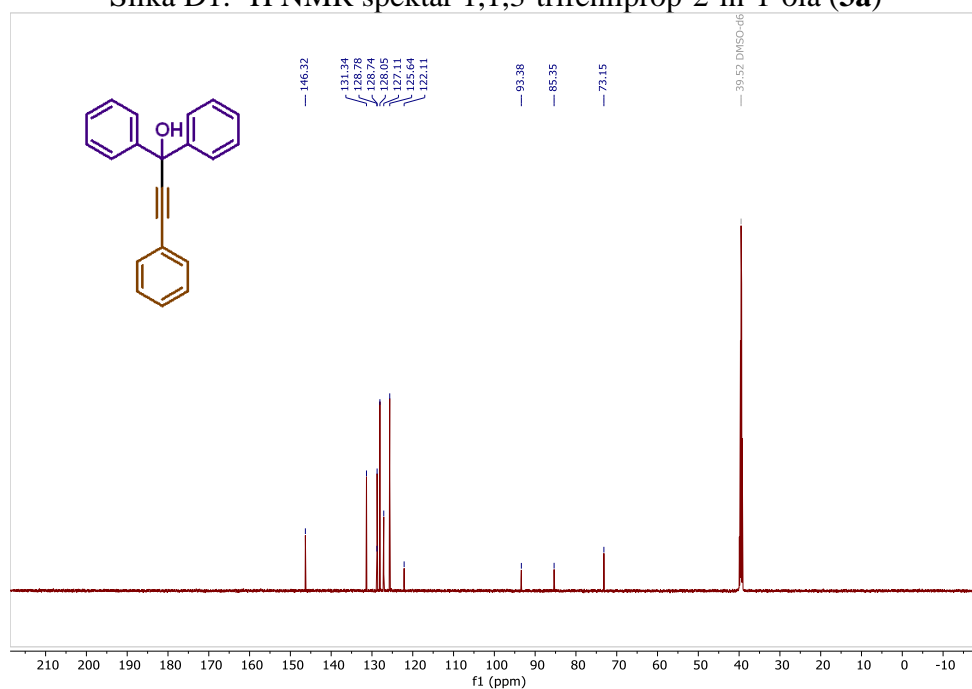
40. J. Park, J. Yun, J. Kim, D.-J. Jang, C. H. Park, K. Lee, *Synth. Commun.* **44** (13) (2014) 1924–1929.
41. X. Xu, Y. Lu, G. Hong, Z. Zhao, X. Li, *Arkivoc*, **2014** (2014) 237–246.
42. M. Edens, D. Boerner, C.R. Chase, D. Nass, M.D. Schiavelli, *J. Org. Chem.*, **42** (1977) 3403–3408.
43. H. Rupe, E. Kambli, *Helv. Chim. Acta* **9** 1926 672.
44. D. A Engel, G. B. Dudley, *Organ. Biomol. Chem.* **7** (20) (2009) 4149–4158.
45. Y. Zhu, G. Yin, D. Hong, P. Lu, Y. Wang, *Organ Lett.* **13** (5) (2011), 1024–1027.
46. S. Muthusamy, M. Sivaguru, *Organ. Lett.* **16**(16) (2014) 4248–4251.
47. G. Kalita, D. Paul, S. Khatua, P. N. Chatterjee, *Catal. Lett.* **150** (7) (2020) 2132–2139.
48. C. Zhou, X. Chen, P. Lu, Y. Wang, *Tetrahedron*, **68** (13) (2012) 2844–2850.
49. K.-G. Ji, H.-T. Zhu, F. Yang, X.-Z. Shu, S.-C. Zhao, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem.–Eur. J.* **16** (21) (2010) 6151–6154.
50. P. N. Chatterjee, S. Roy, *J. Organ. Chem.* **75** (13) (2010) 4413–4423.
51. J. Panteleev, R. Y. Huang, E. K. J. Lui, M. Lautens, *Organ. Lett.* **13** (19) (2011) 5314–5317.
52. N. Liu, J. Yao, L. Yin, T. Lu, Z. Tian, X. Dou, *ACS Catal.* **9** (8) (2019) 6857–6863.
53. Y.-Q. Zhu, L. Dong, *J. Organ. Chem.* **80** (20) (2015) 9973–9979.
54. S. Kotha, R. Ali, *J. Chem. Sci.* **131** (7) (2019) 66.
55. M. Nagamoto, T. Nishimura, *Chem. Commun.* **50** (2014) 6274–6277
56. D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **110** (2010) 624–655.
57. R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, T. J. Worakun, *Chem. Soc., Chem. Commun.* **23** (1986) 1697–1699.
58. R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, *Tetrahedron* **45** (1989) 3557–3568.
59. N. Topolovčan, M. Degač, A. Čikoš, M. Gredičak, *J. Org. Chem.* **87** (2022) 3712–3717.

§ 8. DODATAK

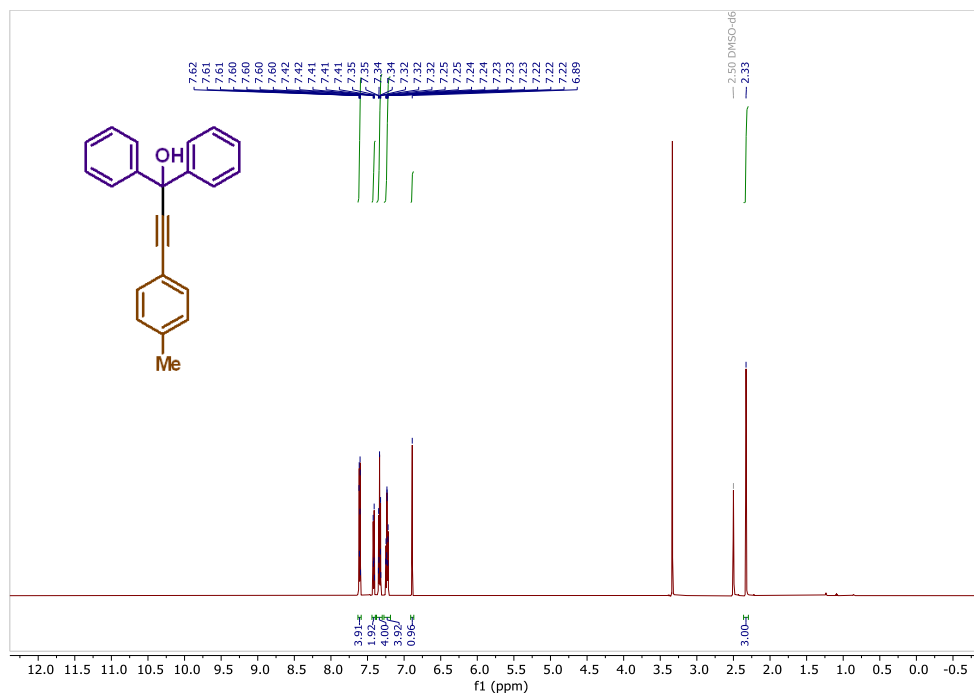
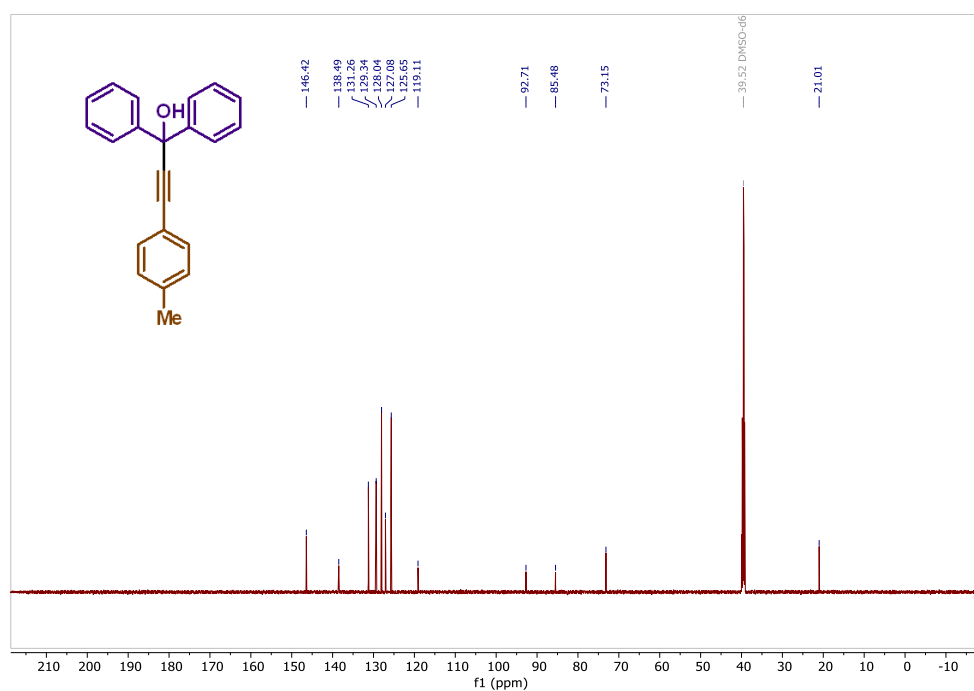
8.1. ^1H , ^{13}C NMR spektri pripravljenih benzofenonskih produkata

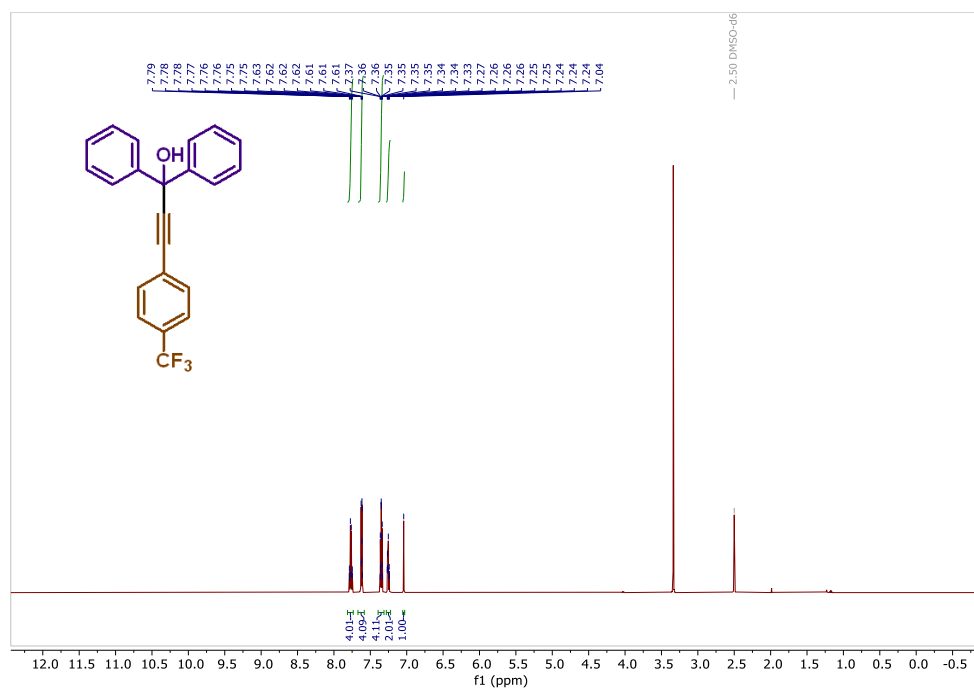


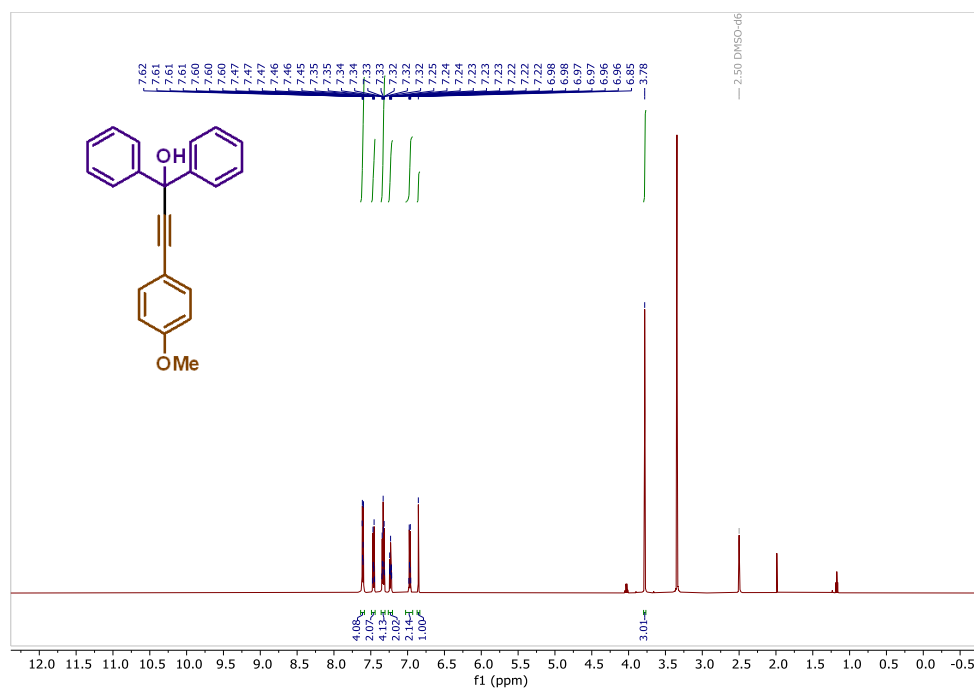
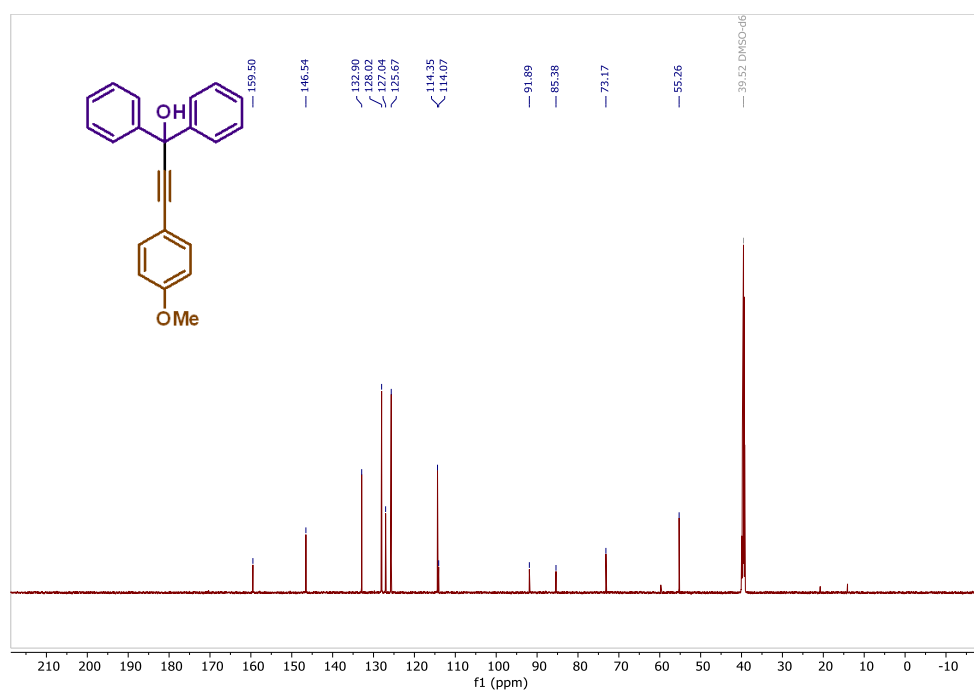
Slika D1. ^1H NMR spektar 1,1,3-trifenilprop-2-in-1-ola (**3a**)

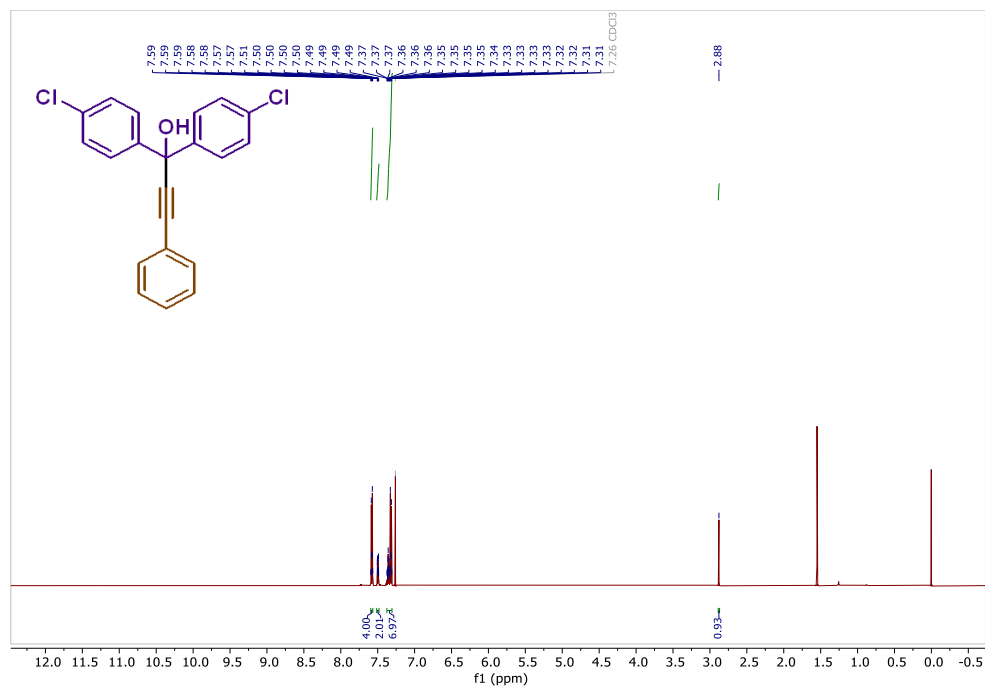
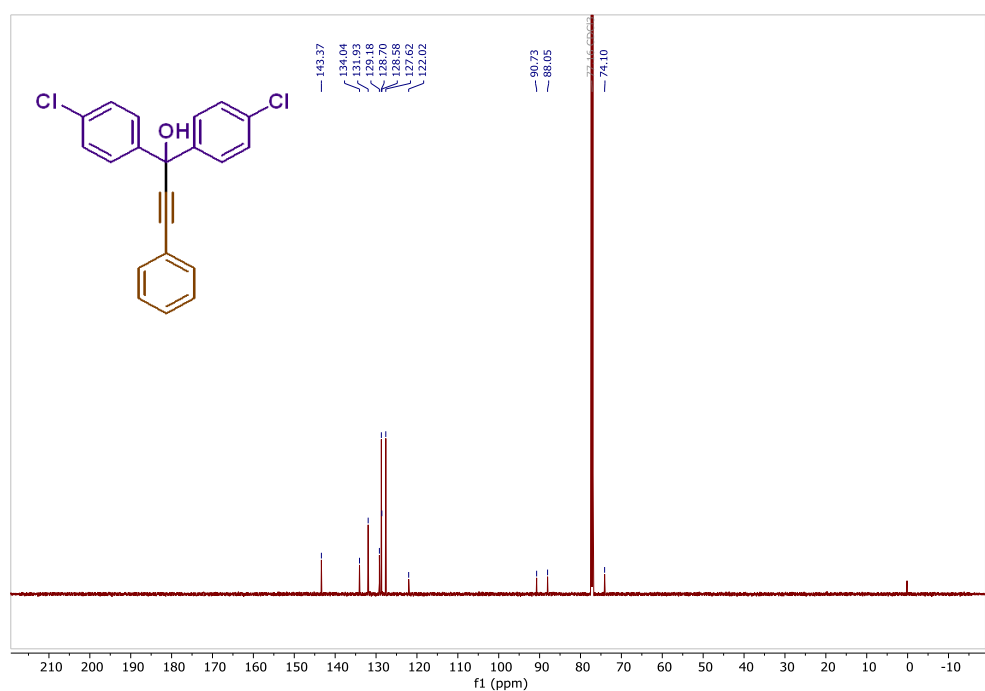


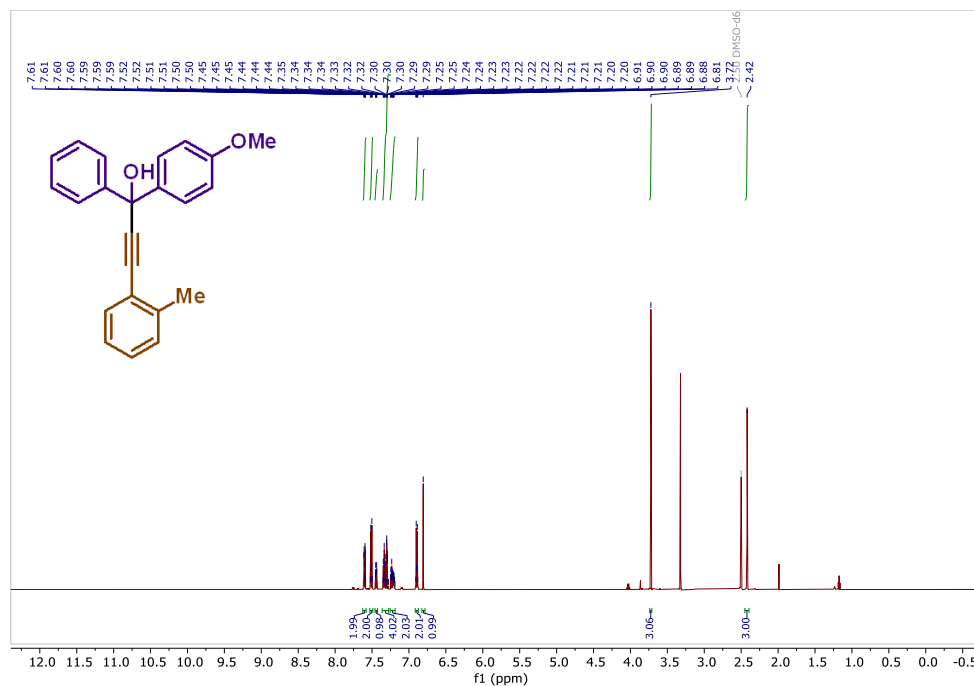
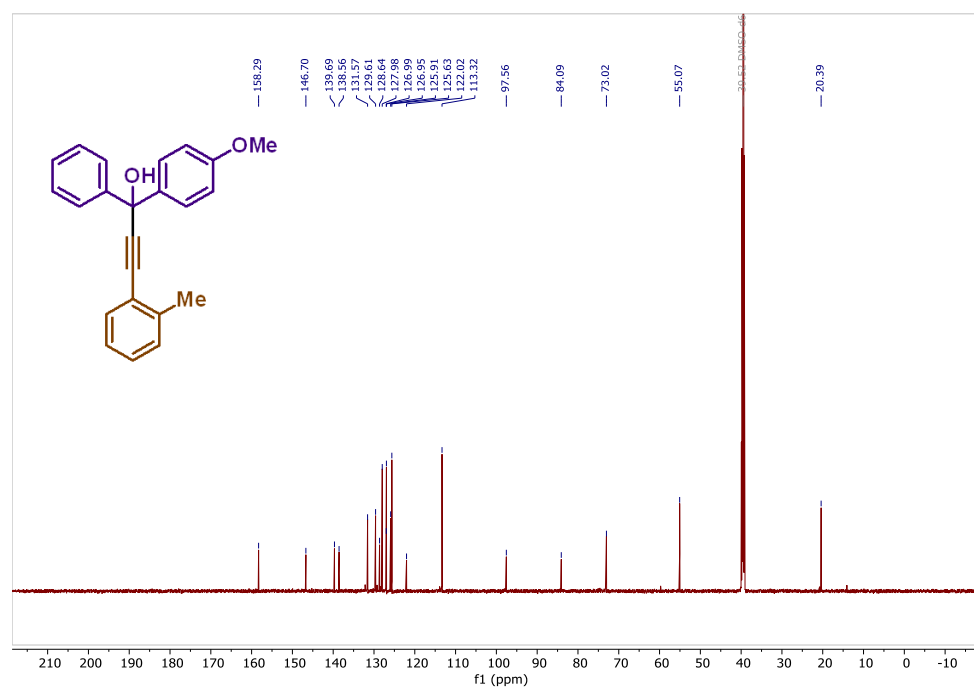
Slika D2. ^{13}C NMR spektar 1,1,3-trifenilprop-2-in-1-ola (**3a**)

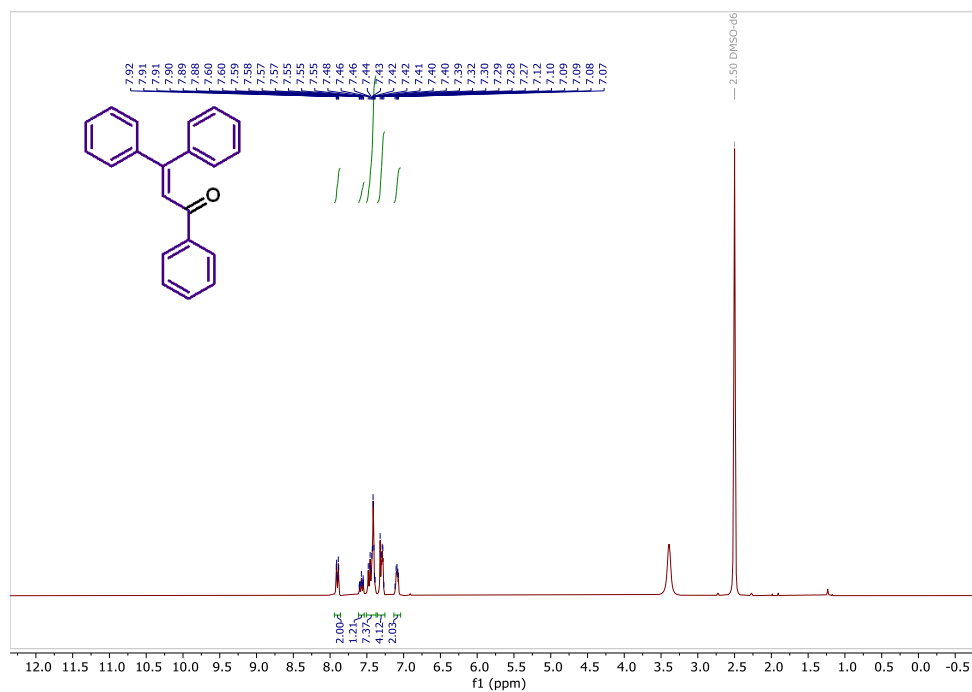
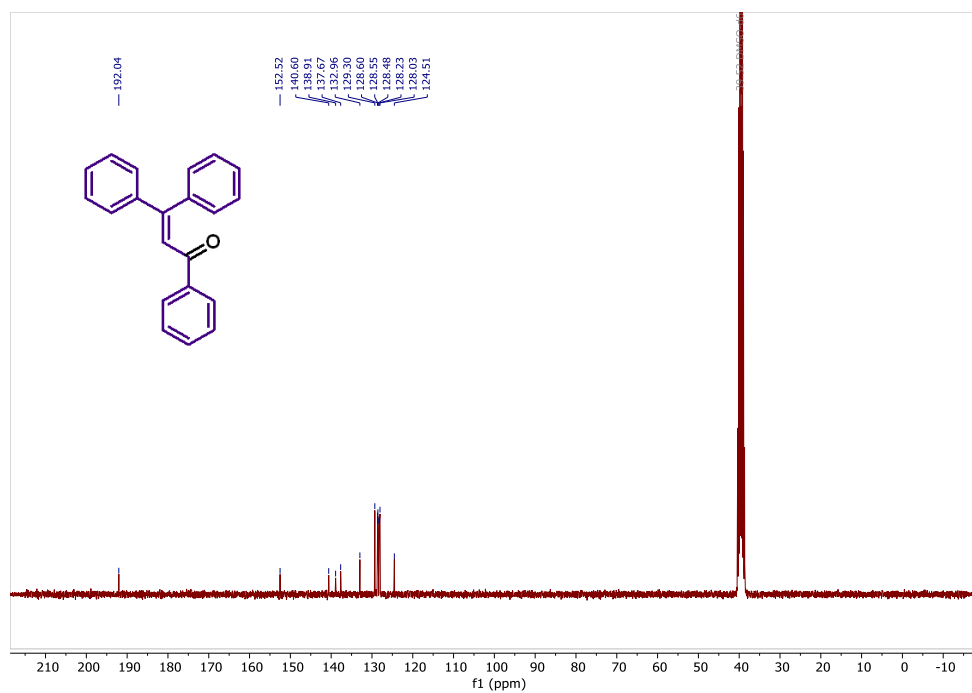
Slika D5. ^1H NMR spektar 1,1-difenil-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-ola (3c)Slika D6. ^{13}C NMR spektar 1,1-difenil-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-ola (3c)

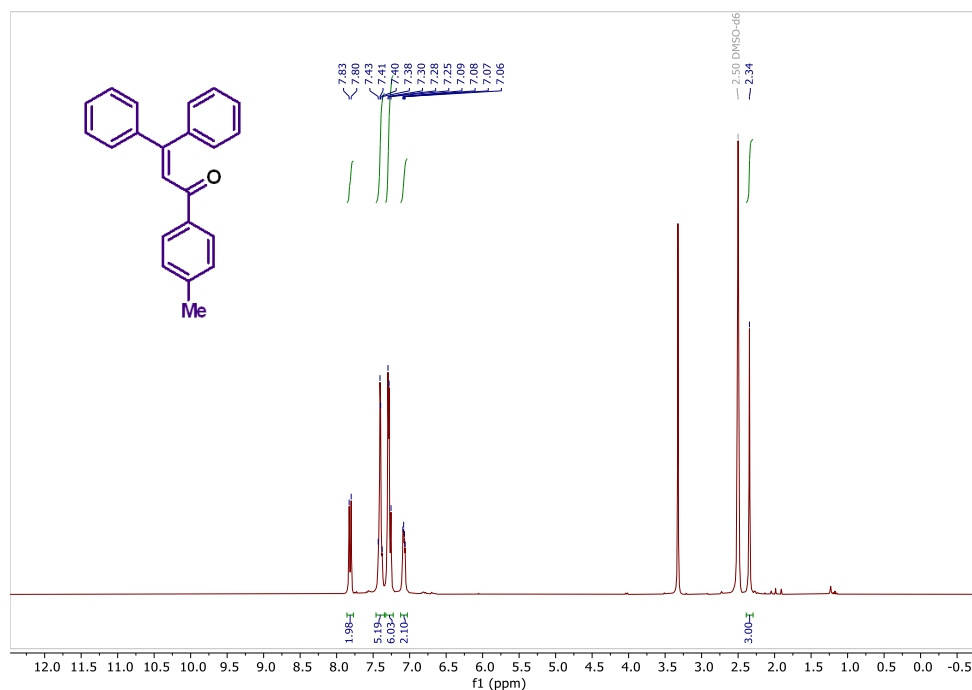
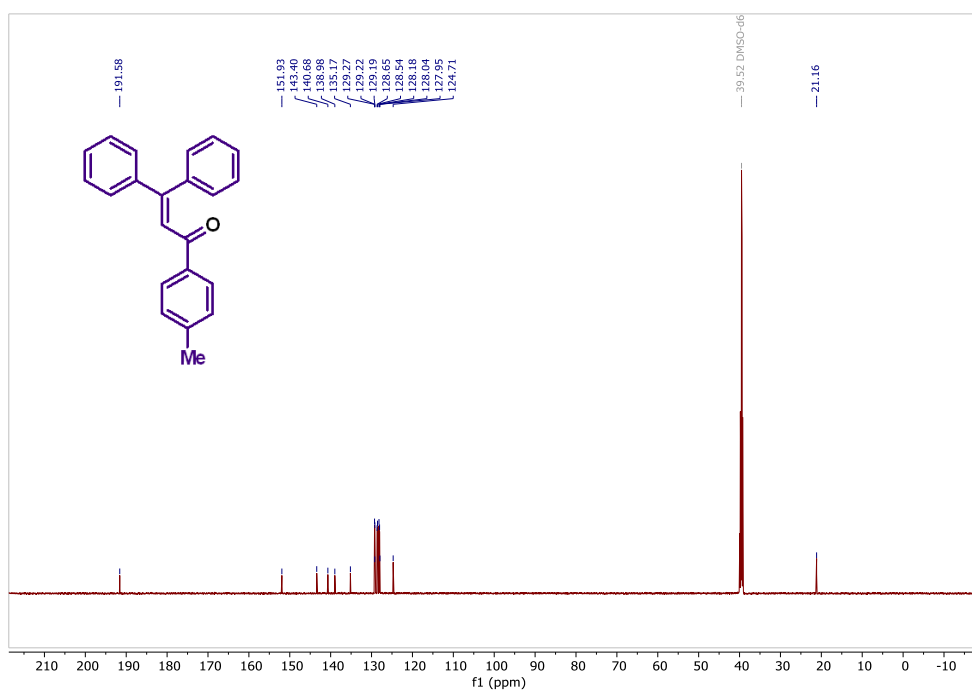


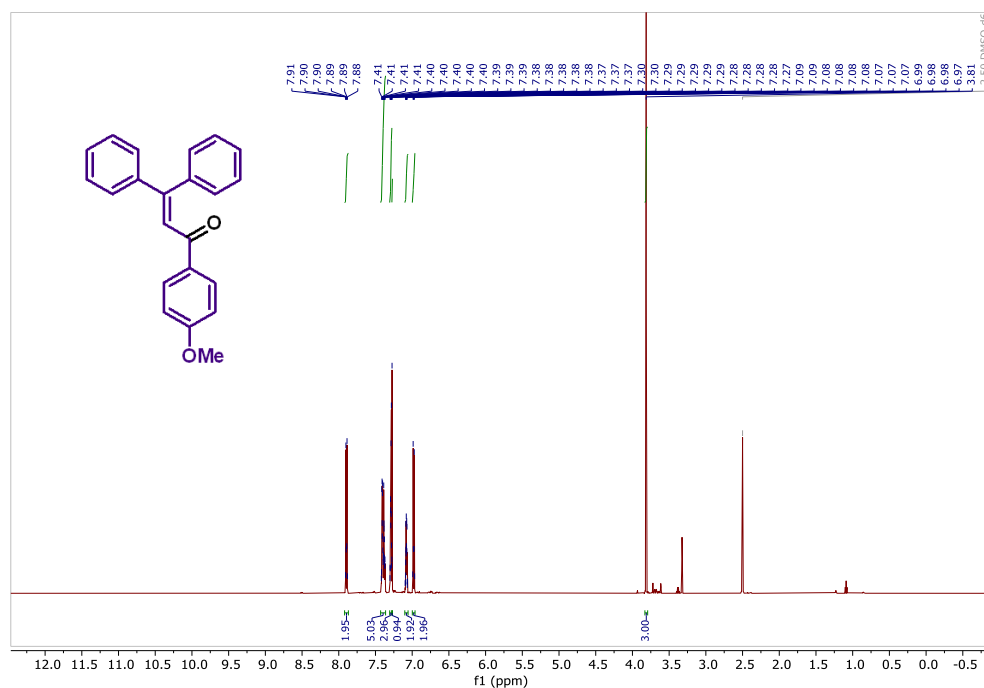
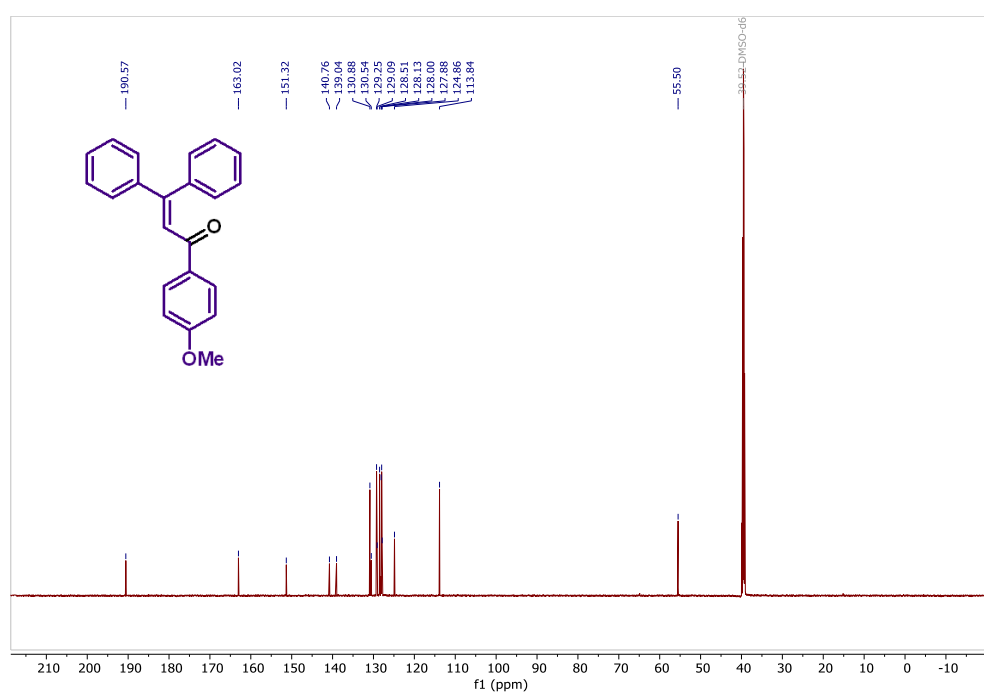
Slika D9. ^1H NMR spektar 3-(4-metoksifenil)-1,1-difenilprop-2-in-1-ola (3e)Slika D10. ^{13}C NMR spektar 3-(4-metoksifenil)-1,1-difenilprop-2-in-1-ola (3e)

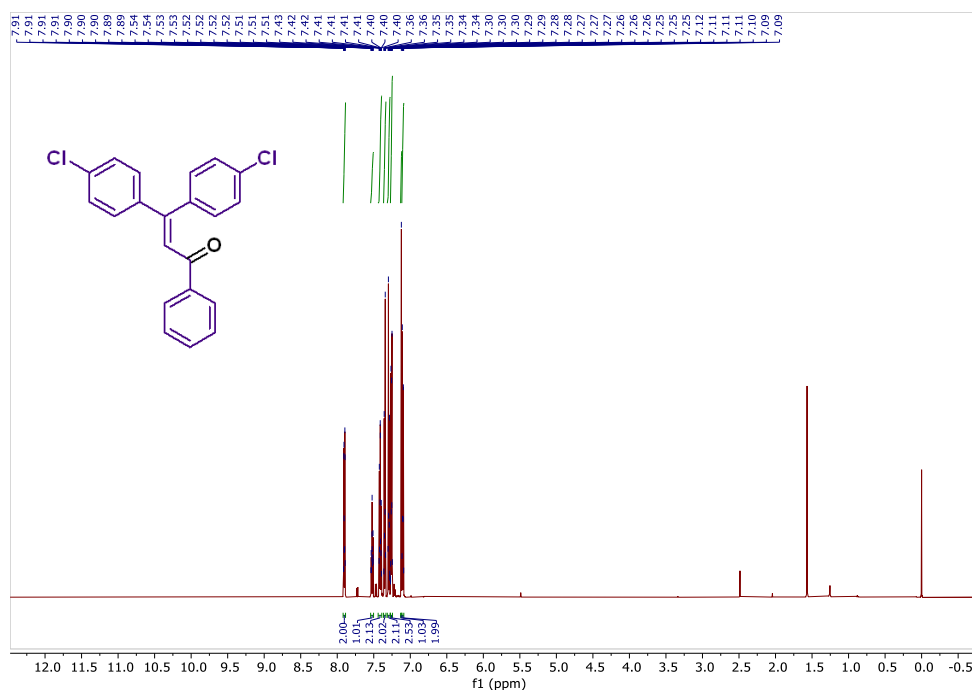
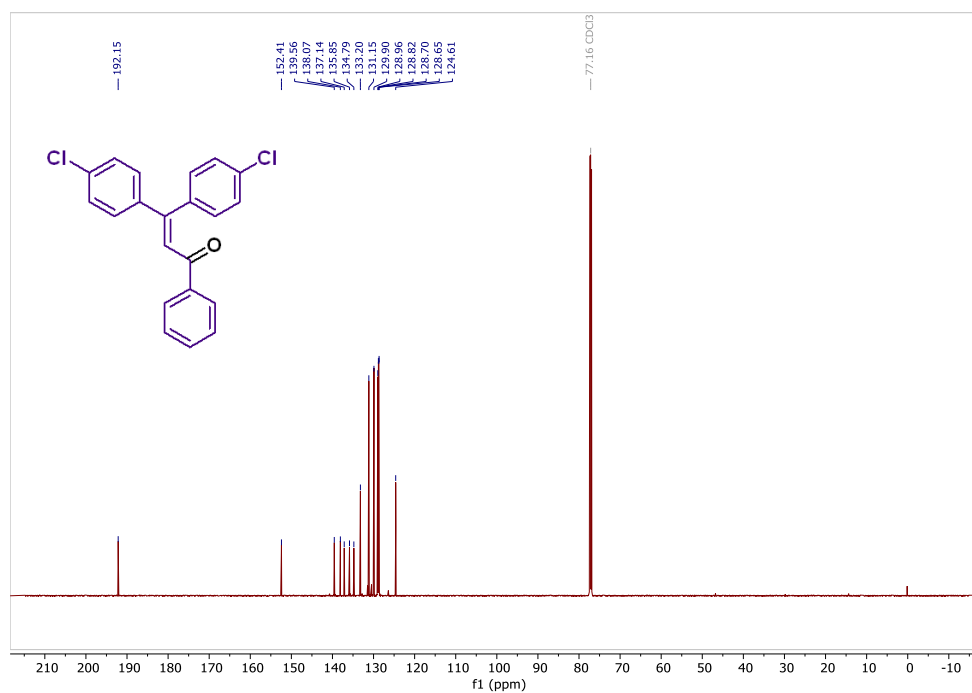
Slika D13. ¹H NMR spektar 1,1-bis(4-klorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ola (**3g**)Slika D14. ¹³C NMR spektar 1,1-bis(4-klorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ola (**3g**)

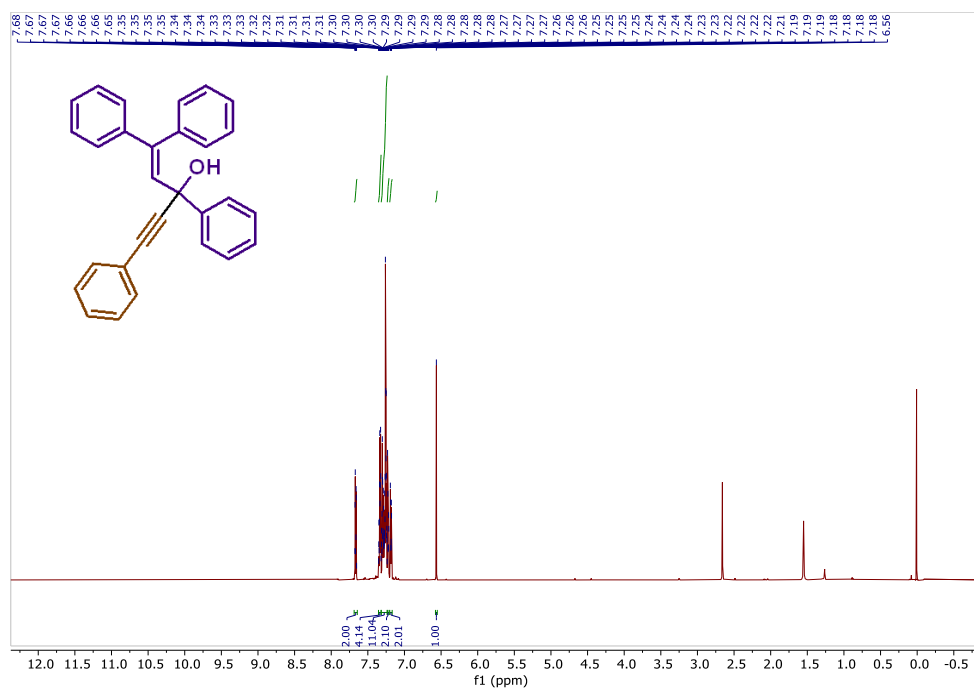
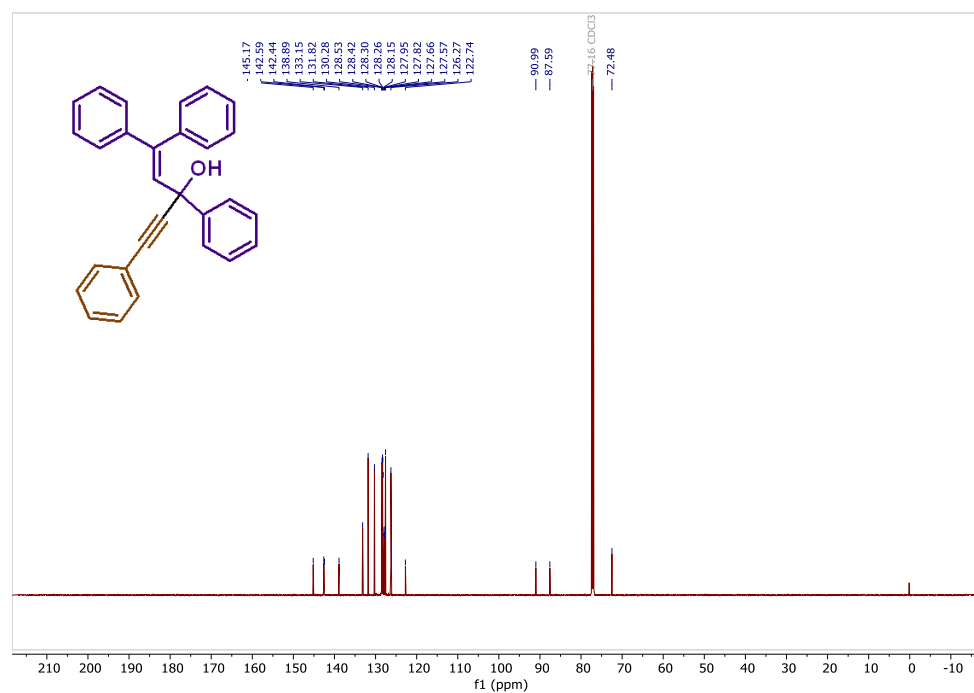
Slika D15. ¹H NMR spektar 1-fenil-1-(4-metoksifenil)-3-(2-metilfenil)prop-2-in-1-ola (**3h**)Slika D16. ¹³C NMR spektar 1-fenil-1-(4-metoksifenil)-3-(2-metilfenil)prop-2-in-1-ola (**3h**)

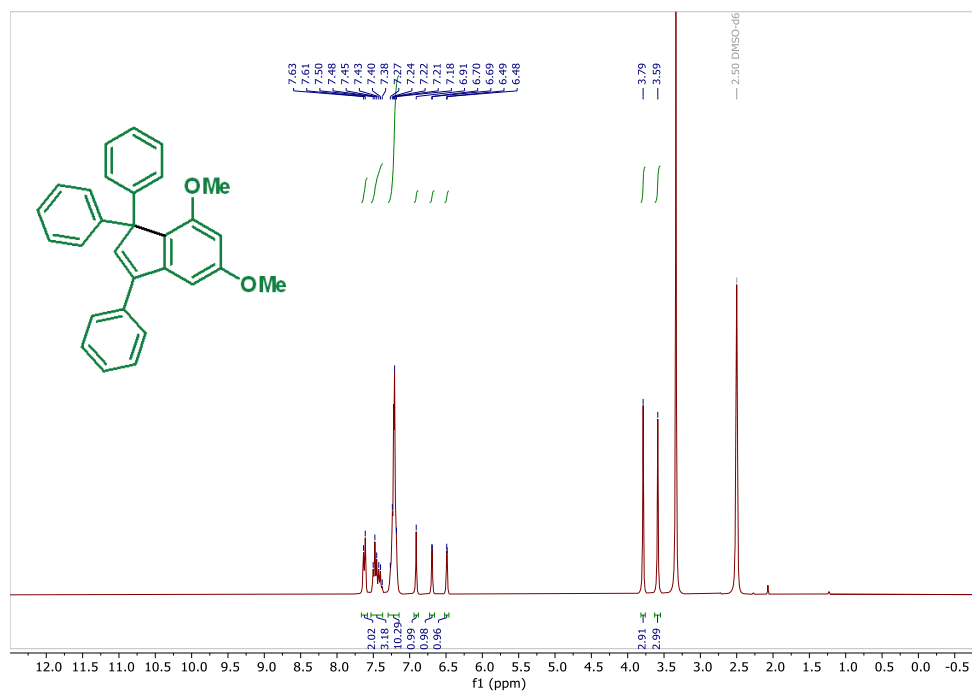
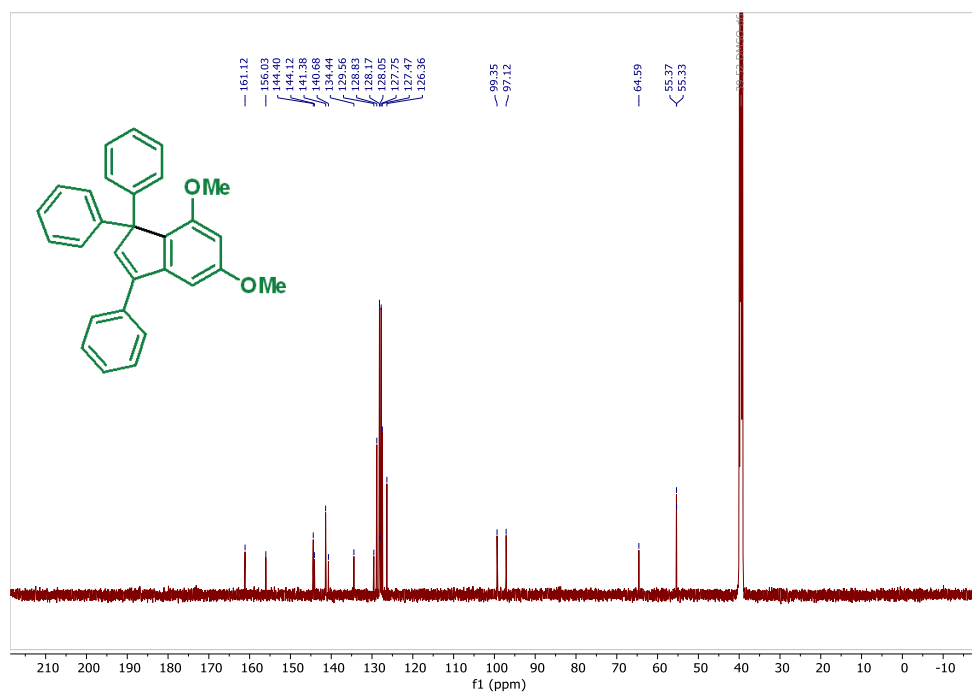
Slika D17. ^1H NMR spektar 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ona (4a)Slika D18. ^{13}C NMR spektar 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ona (4a)

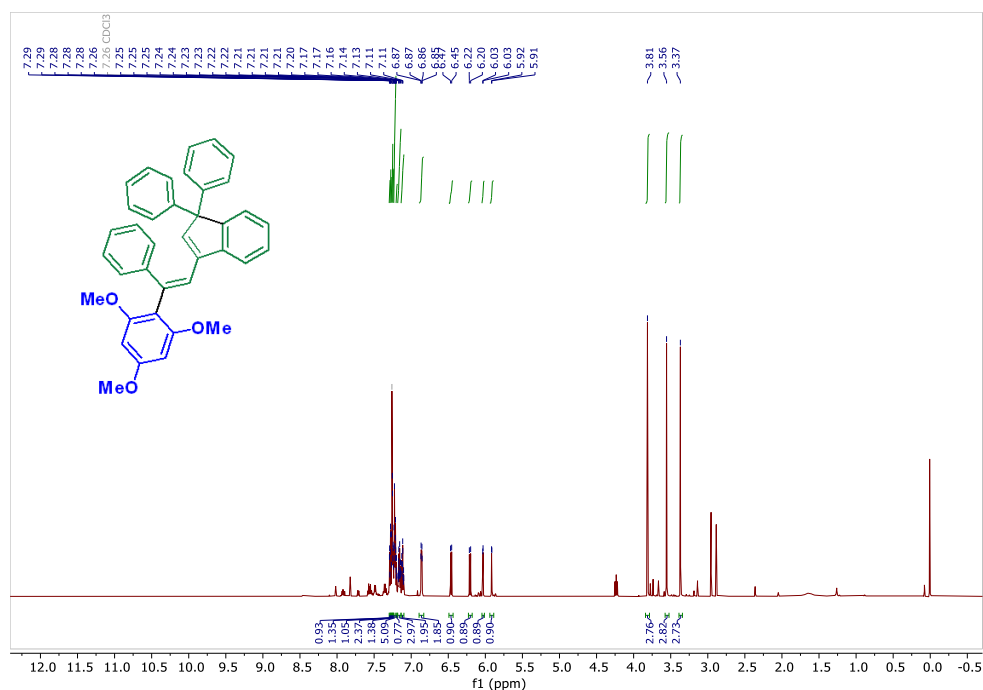
Slika D19. ^1H NMR spektar 3,3-difenil-1-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona (**4b**)Slika D20. ^{13}C NMR spektar 3,3-difenil-1-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona (**4b**)

Slika D25. $^1\text{H NMR}$ spektar 1-(4-metoksifenil)-3,3-difenilprop-2-en-1-ona (4e)Slika D26. $^{13}\text{C NMR}$ spektar 1-(4-metoksifenil)-3,3-difenilprop-2-en-1-ona (4e)

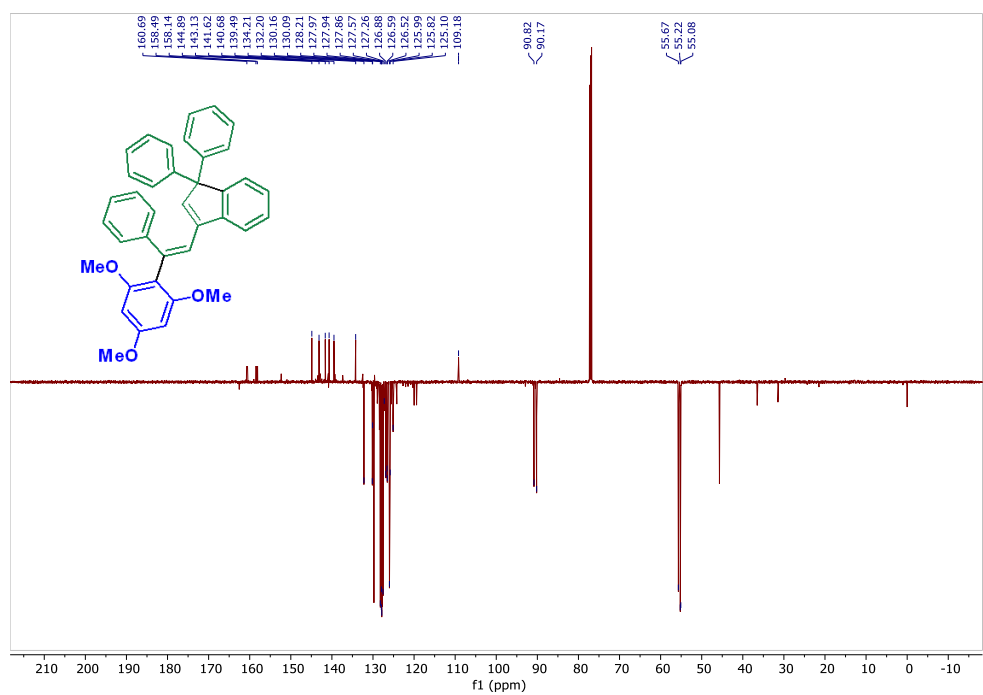
Slika D28. ^1H NMR spektar 3,3-bis(4-klorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**4g**)Slika D29. ^{13}C NMR spektar 3,3-bis(4-klorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**4g**)

Slika D30. ¹H NMR spektar 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ola (**5a**)Slika D31. ¹³C NMR spektar 1,1,3,5-tetrafenilpent-1-en-4-in-3-ola (**5a**)

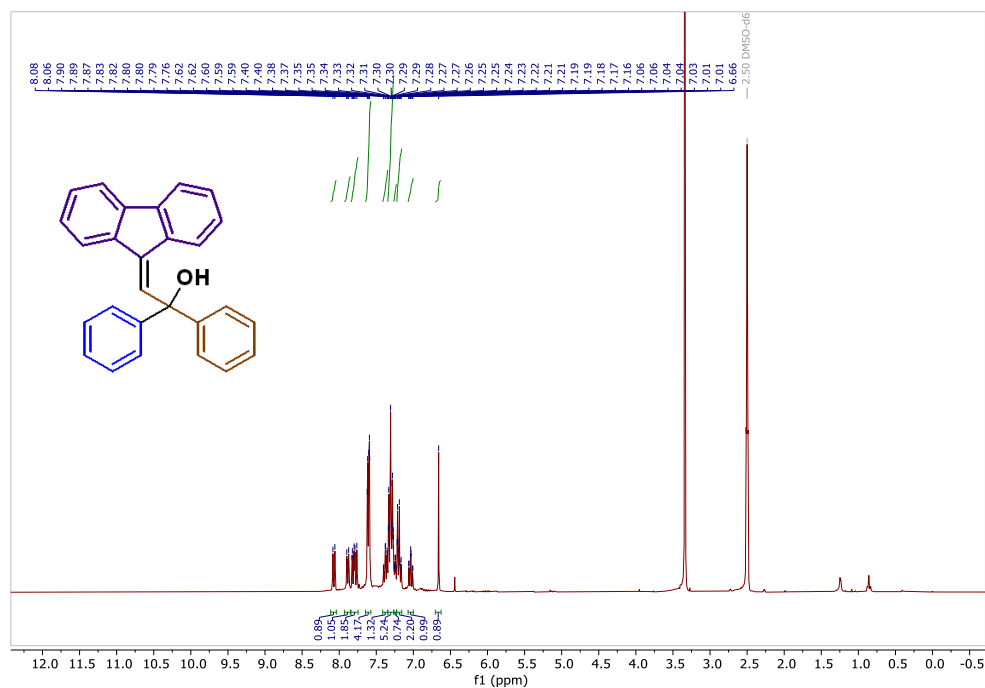
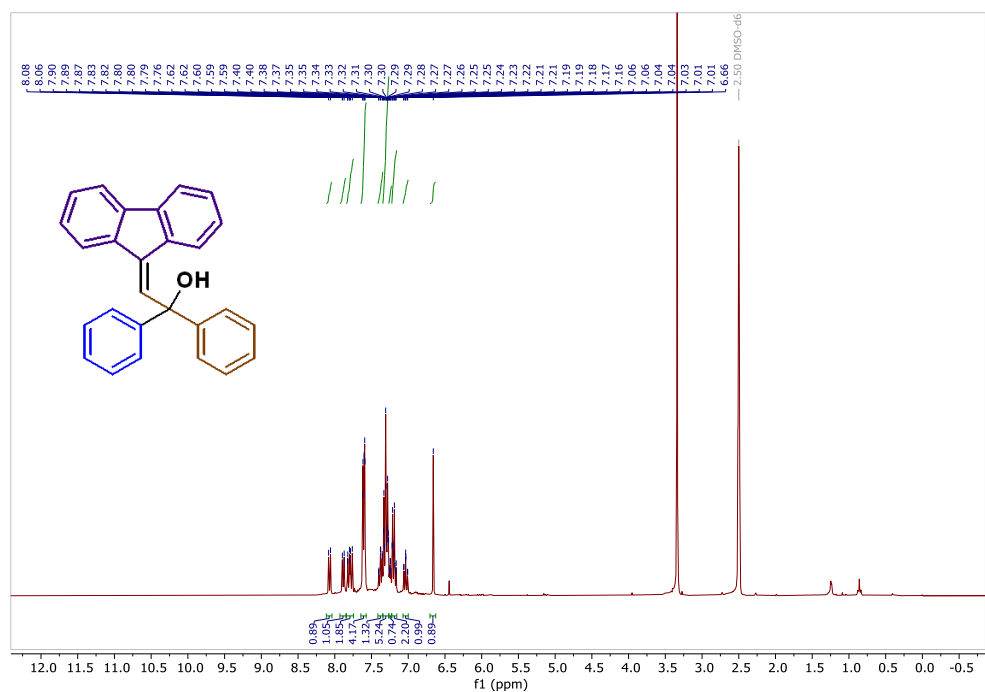
Slika D32. ¹H NMR spektar 5,7-dimetoksi-1,1,3-trifenil-1*H*-indena (**8a**)Slika D33. ¹³C NMR spektar 5,7-dimetoksi-1,1,3-trifenil-1*H*-indena (**8a**)

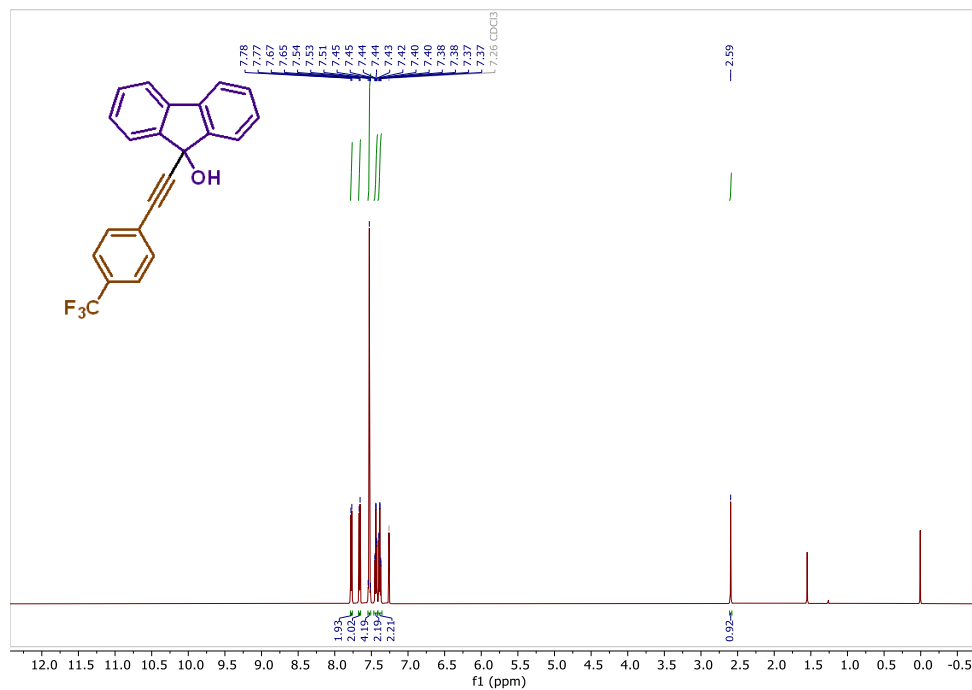
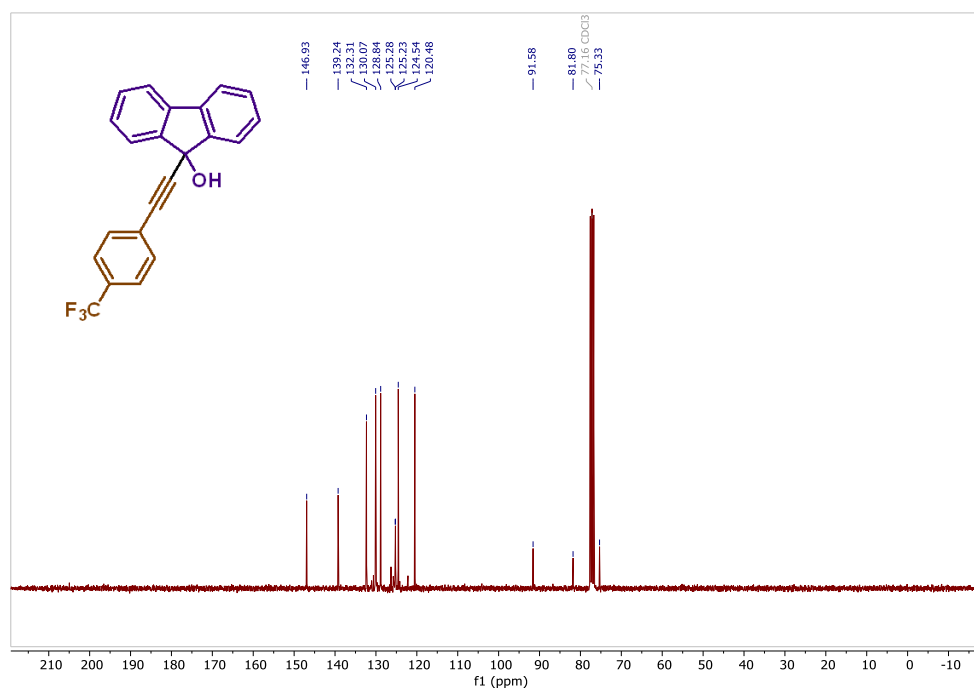


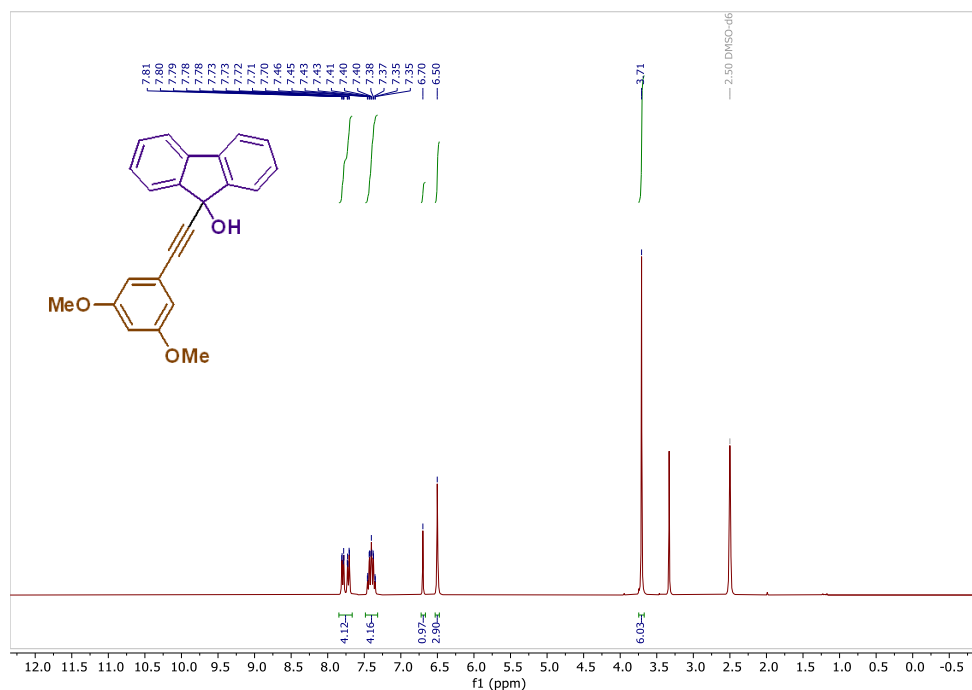
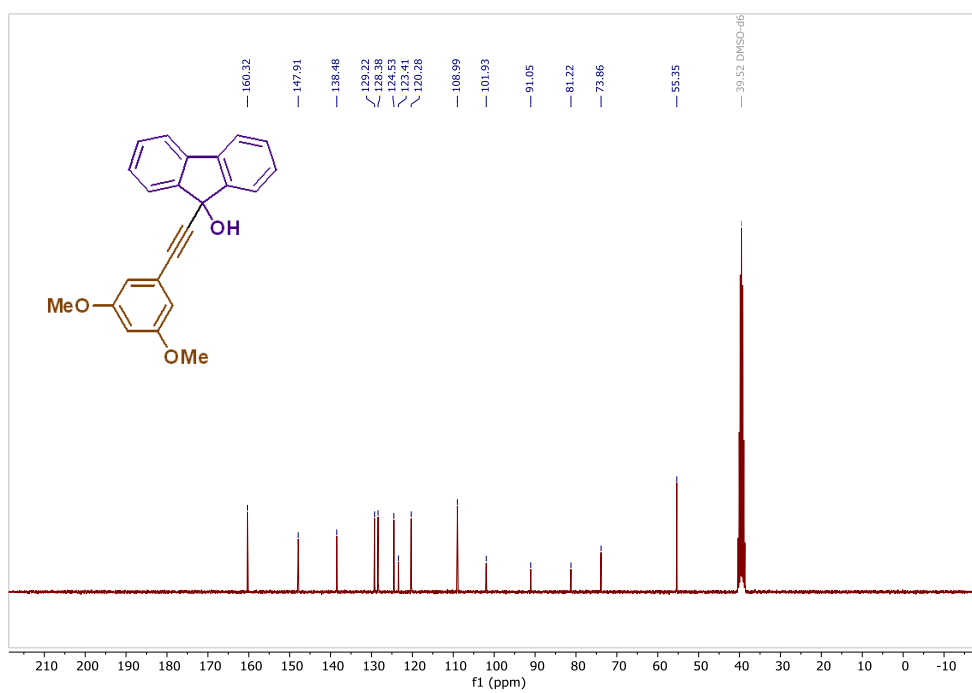
Slika D34. ¹H NMR spektar (*E*)-1,1-difenil-3-(2-fenil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil-1*H*-indena (**9a**)

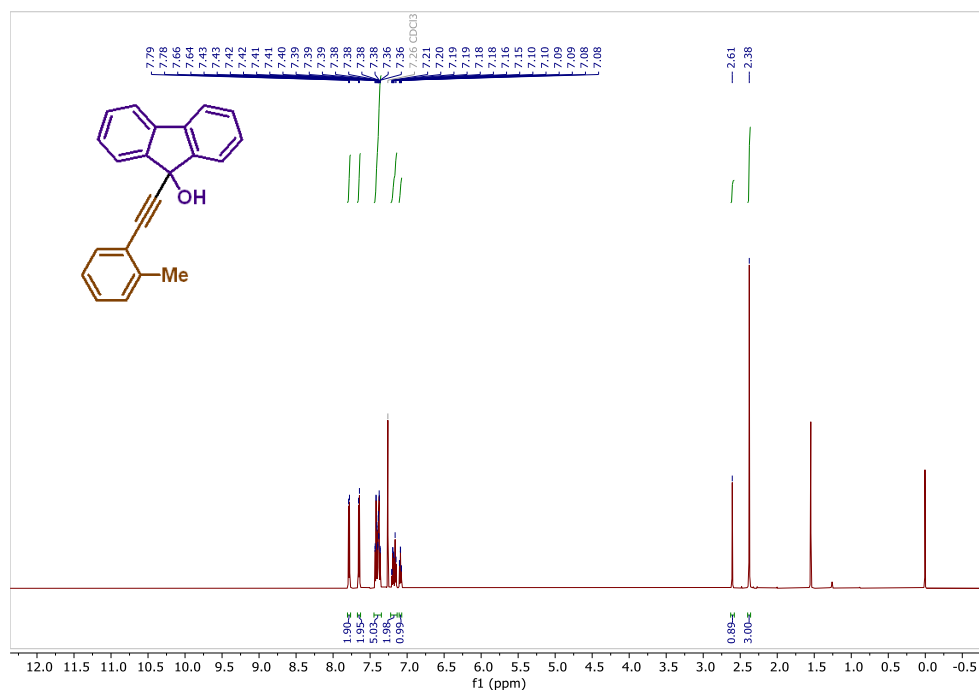
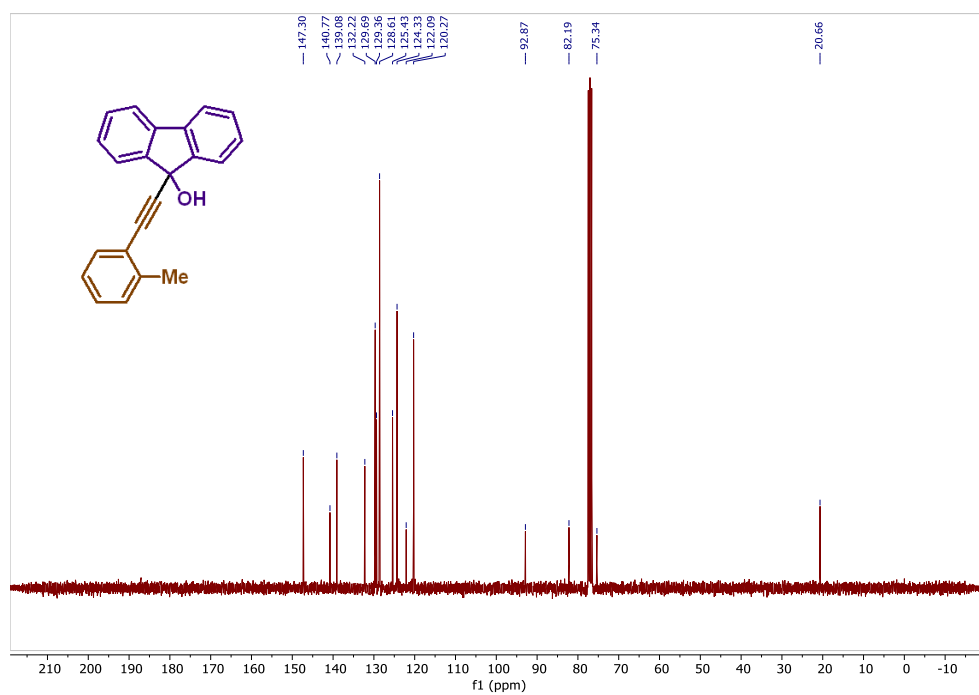


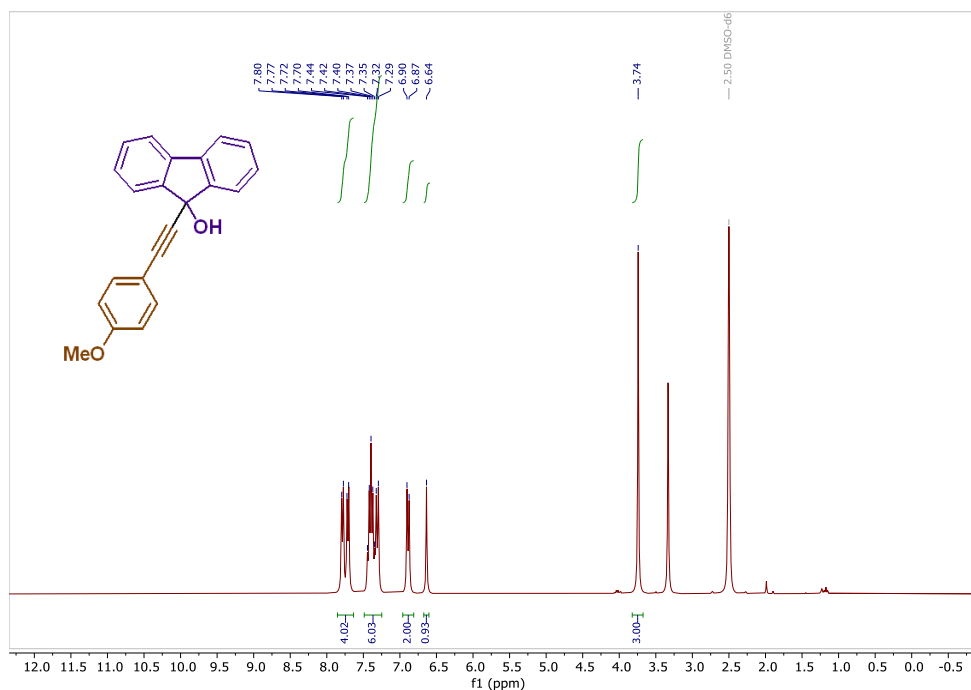
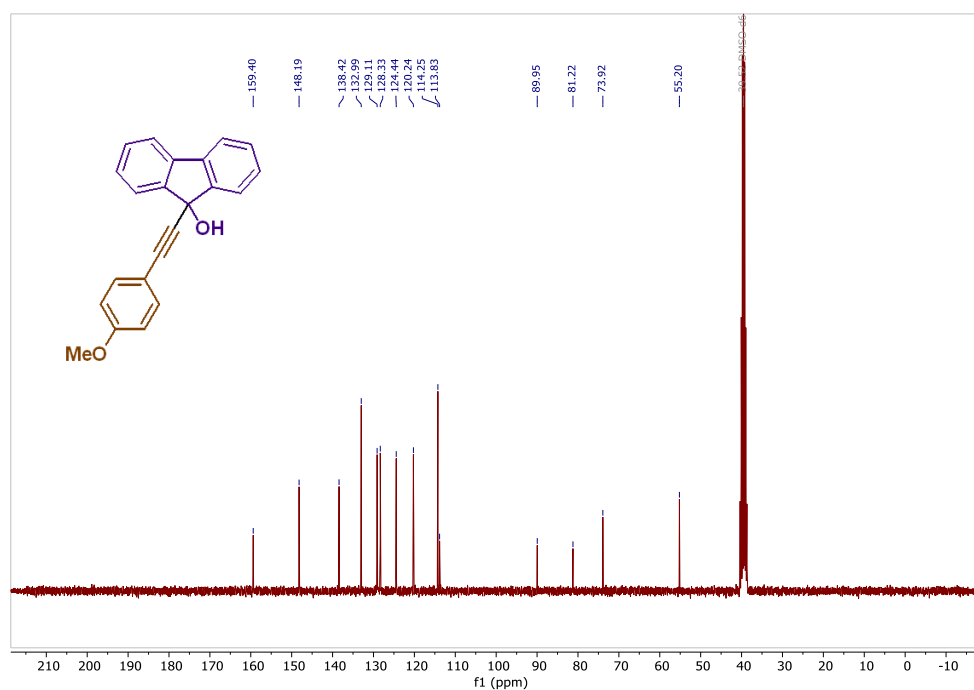
Slika D35. ¹³C NMR spektar (*E*)-1,1-difenil-3-(2-fenil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil-1*H*-indena (**9a**)

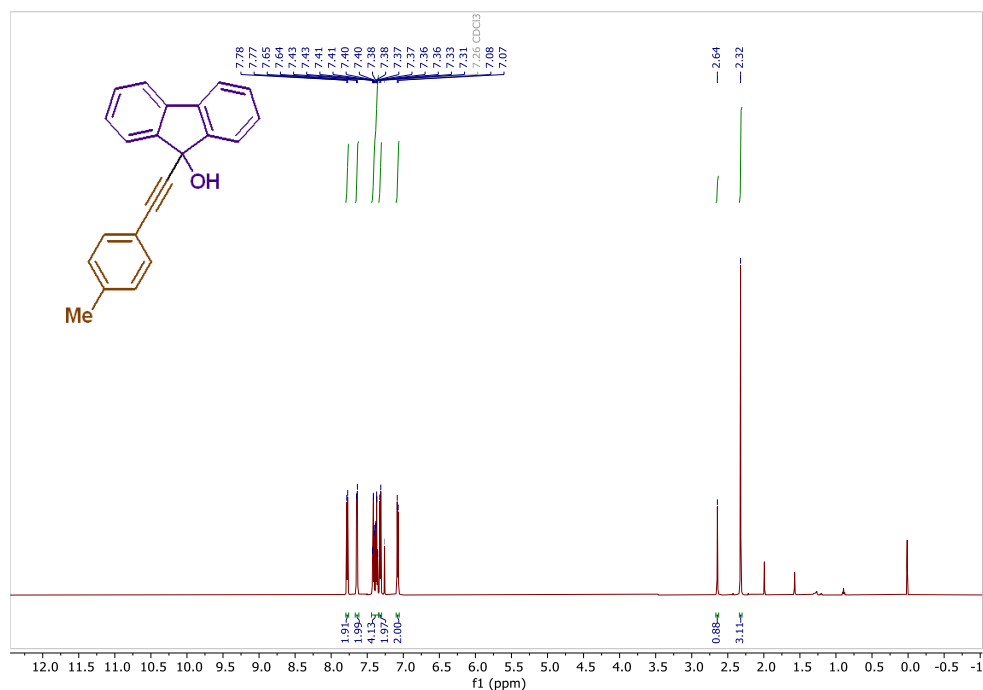
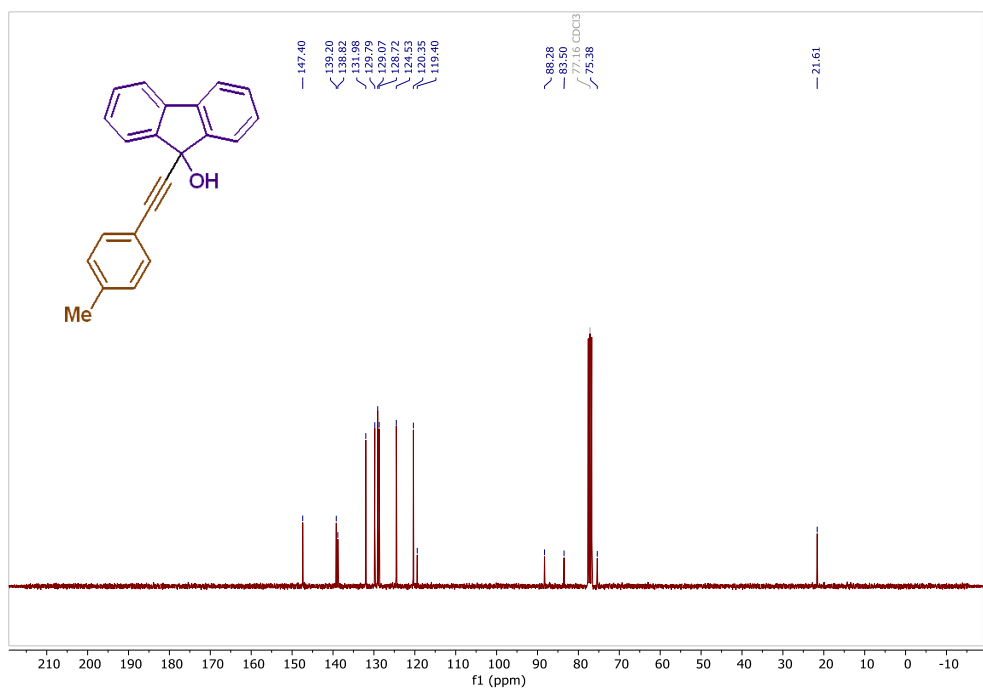
8.2. ^1H , ^{13}C NMR spektri pripravljenih fluorenonskih produkataSlika D36. ^1H NMR spektar 2-(9-*H*-fluoren-9-iliden)-1,1-difeniletan-1-ola (**12a**)Slika D37. ^1H NMR spektar 2-(9-*H*-fluoren-9-iliden)-1,1-difeniletan-1-ola (**12a**)

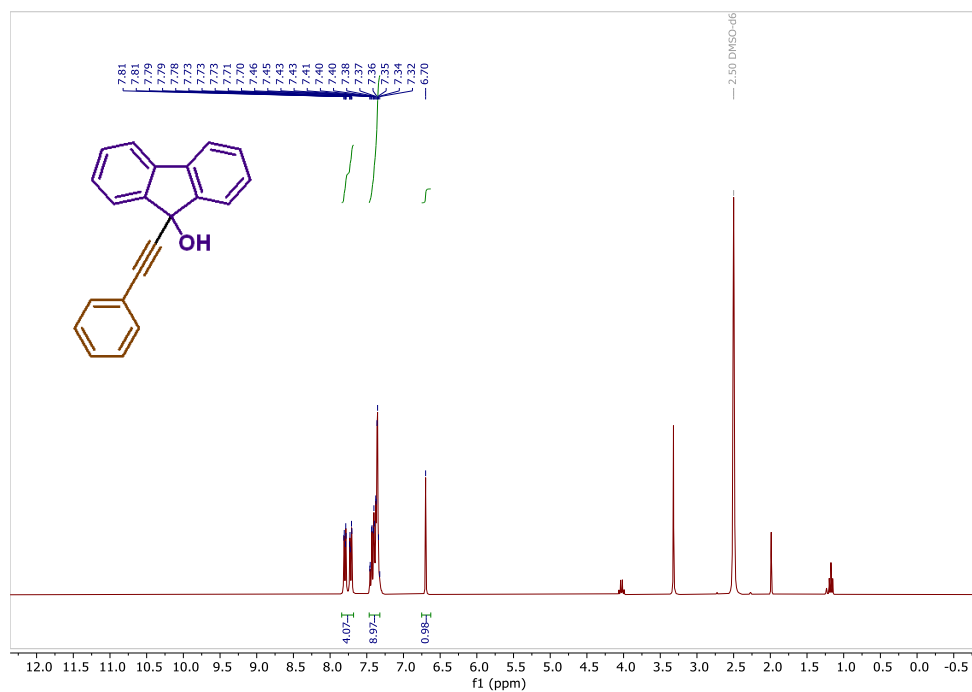
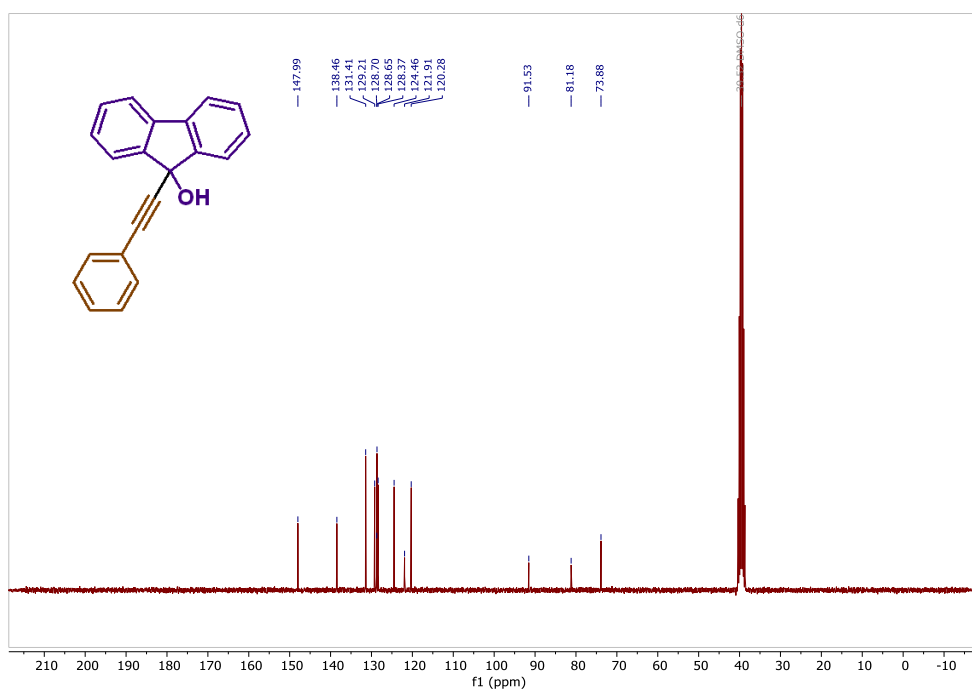
Slika D38. ¹H spektar 9-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)-9H-fluoren-9-ola (**14a**)Slika D39. ¹³C spektar 9-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)-9H-fluoren-9-ola (**14a**)

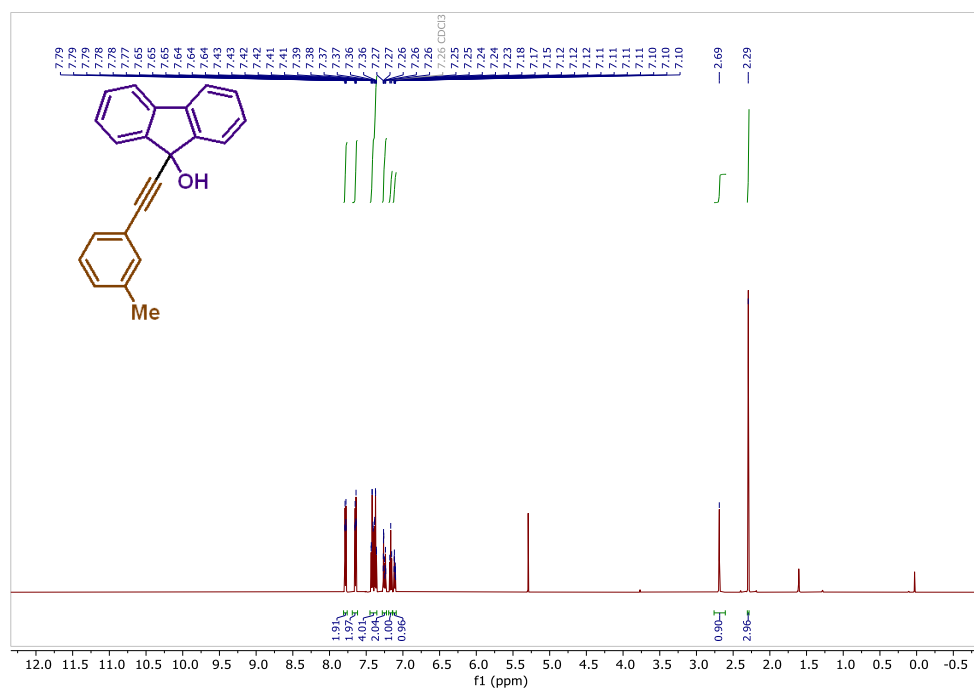
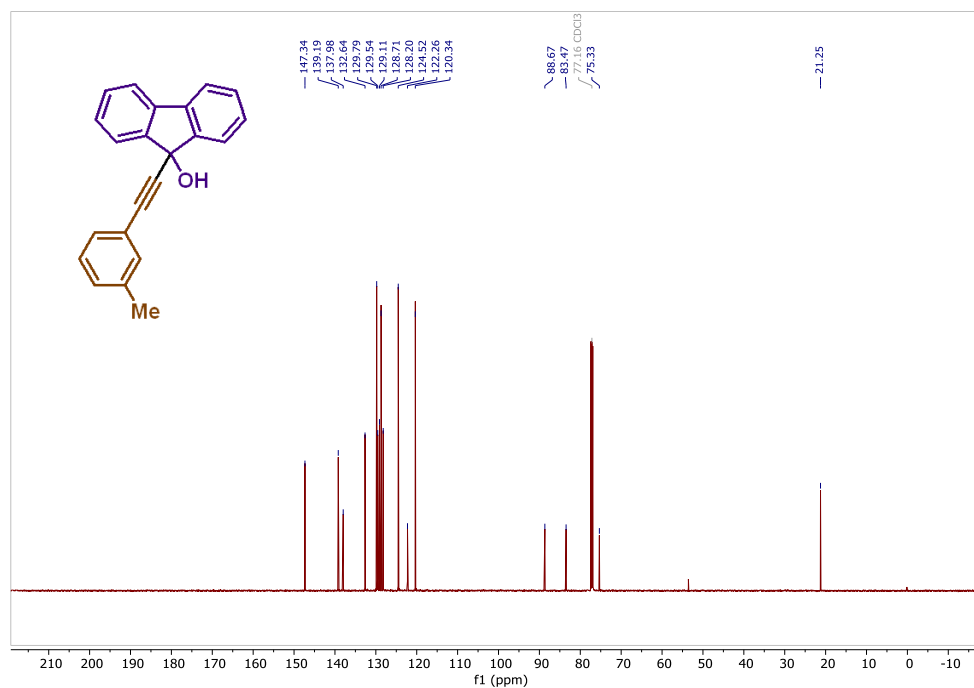
Slika D40. ¹H NMR 9-((3,5-dimetoksifenil)etnil)-9H-fluoren-9-ola (**14b**)Slika D41. ¹³C NMR 9-((3,5-dimetoksifenil)etnil)-9H-fluoren-9-ola (**14b**)

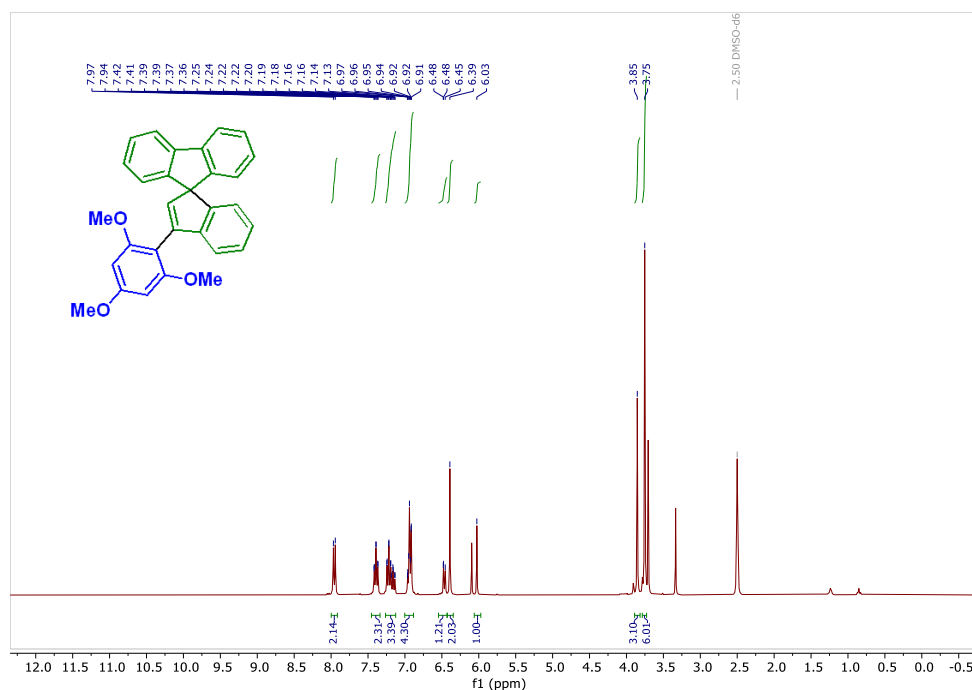
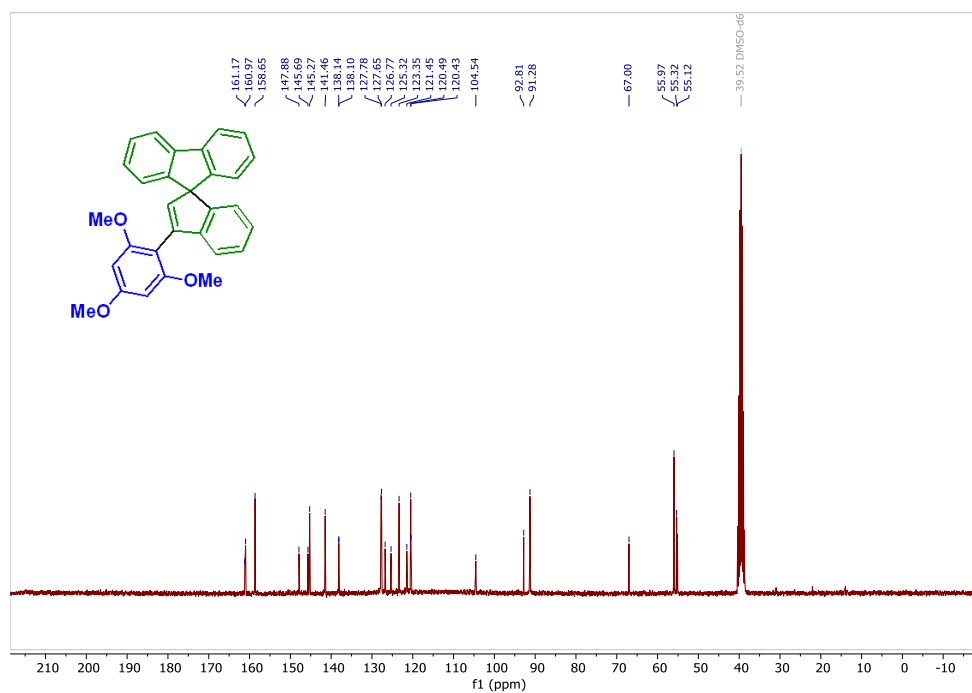
Slika D42. ¹H NMR spektar 9-(*o*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (14c)Slika D43. ¹³C NMR spektar 9-(*o*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (14c)

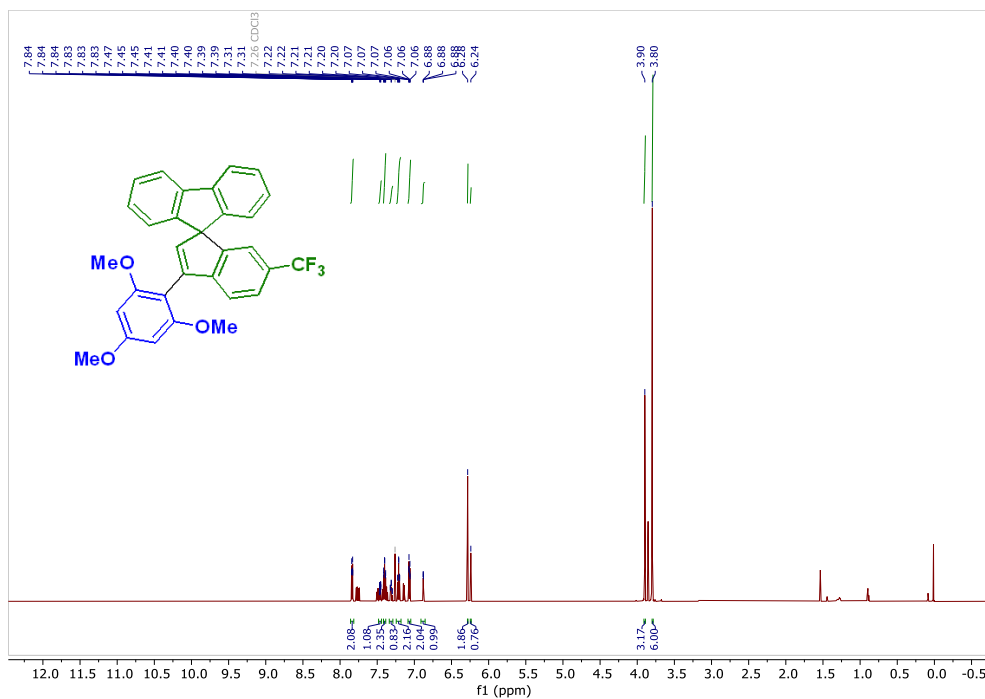
Slika D44. ¹H NMR spektar 9-((4-metoksifenil)etnil)-9H-fluoren-9-ola (**14d**)Slika D45. ¹³C NMR spektar 9-((4-metoksifenil)etnil)-9H-fluoren-9-ola (**14d**)

Slika D46. ¹H NMR spektar 9-(*p*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (14e)Slika D47. ¹³C NMR spektar 9-(*p*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (14e)

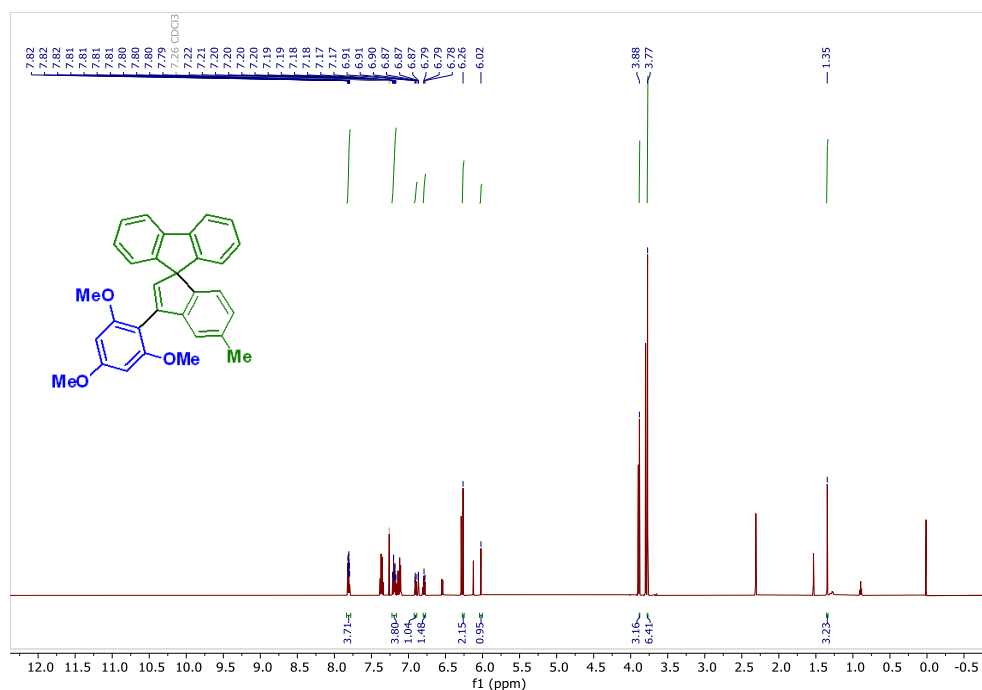
Slika D48. ^1H NMR spektar 9-(feniletinil)-9H-fluoren-9-ola (**14f**)Slika D49. ^{13}C NMR spektar 9-(feniletinil)-9H-fluoren-9-ola (**14f**)

Slika D50. ¹H NMR spekter 9-(*m*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (14g)Slika D51. ¹³C NMR spekter 9-(*m*-toliletinil)-9*H*-fluoren-9-ola (14g)

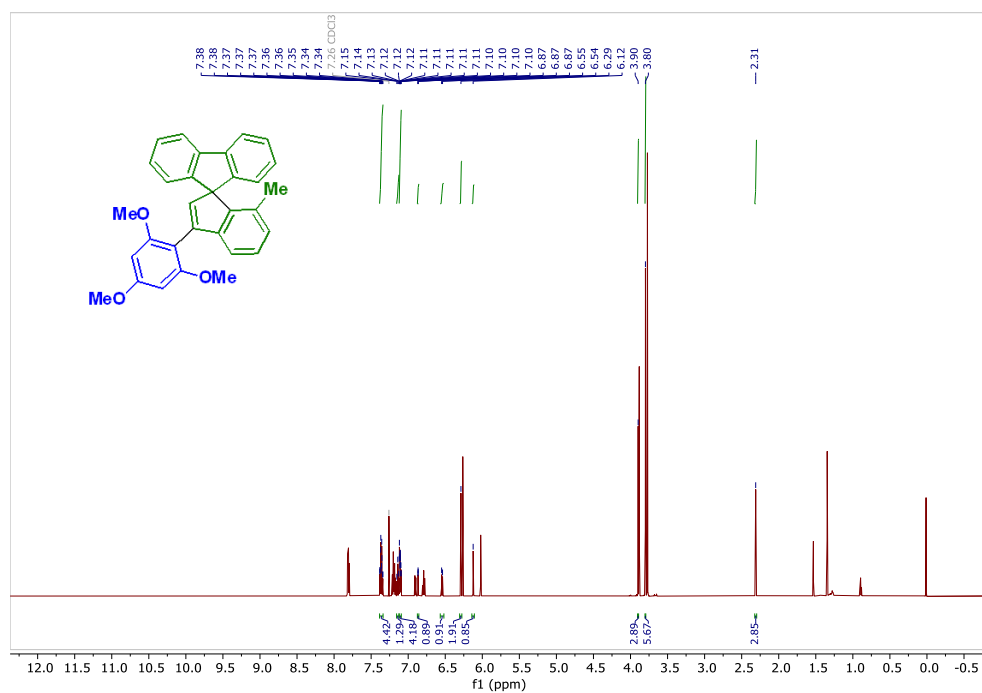
Slika D54. ¹H NMR spektar 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**16a**)Slika D55. ¹³C NMR spektar 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**16a**)



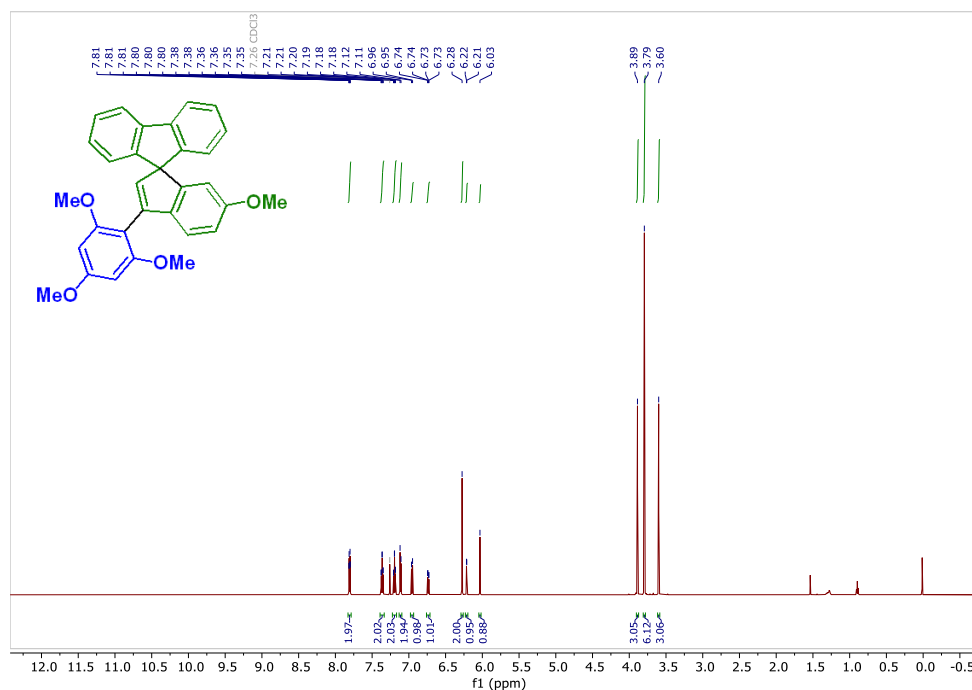
Slika D56. ^1H NMR spektar 6'-(trifluorometil)-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden] (**17a**)



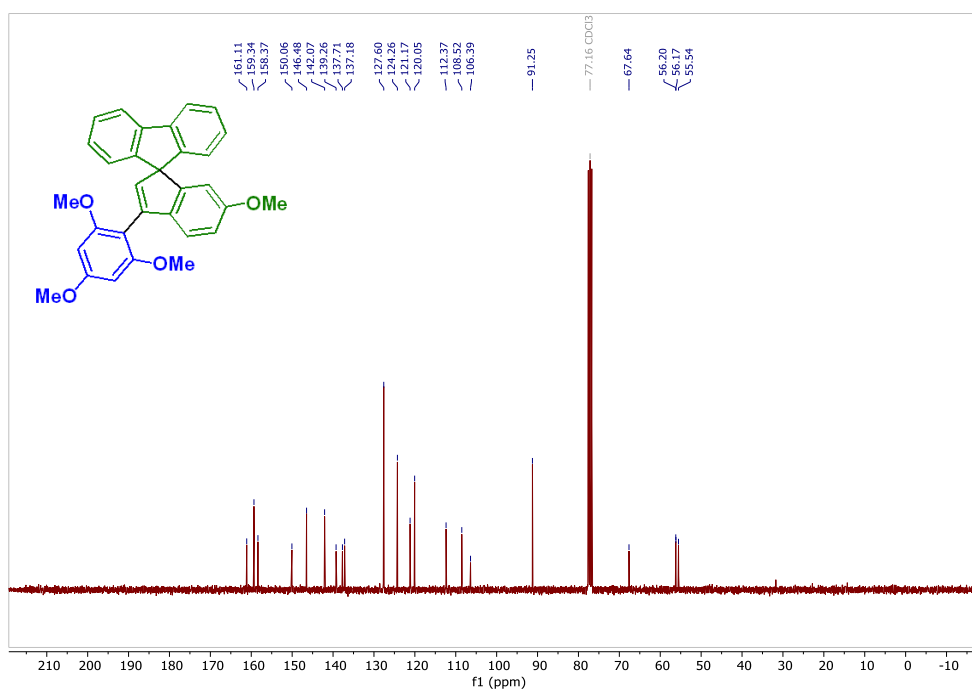
Slika D57. ^{13}C NMR spektar 6'-(trifluorometil)-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden] (**17b**)



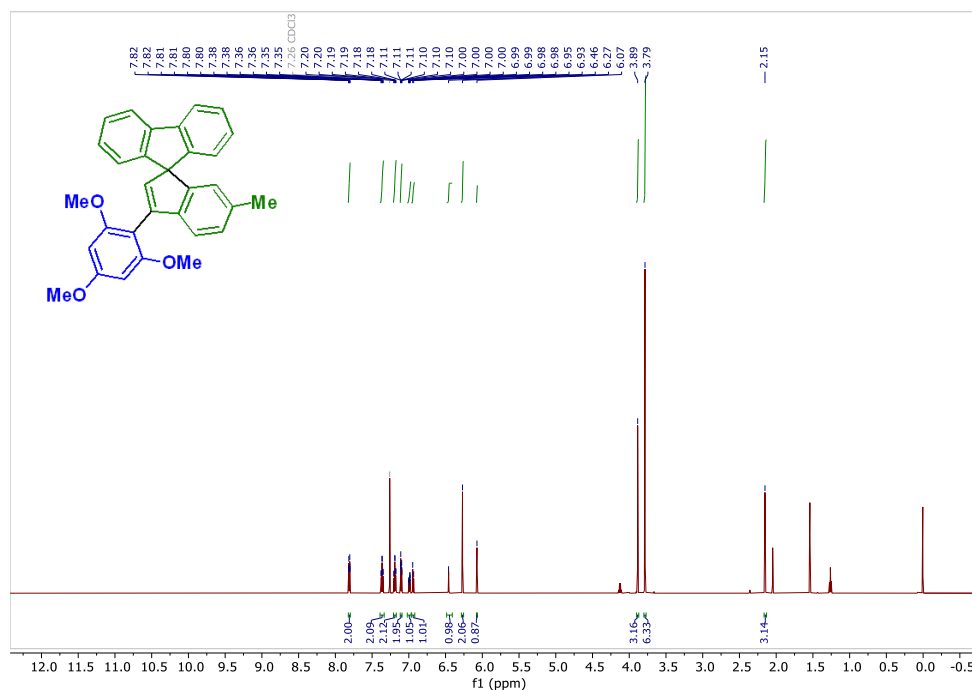
Slika D58. ^1H NMR spektar 5'-metil-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**17b'**)



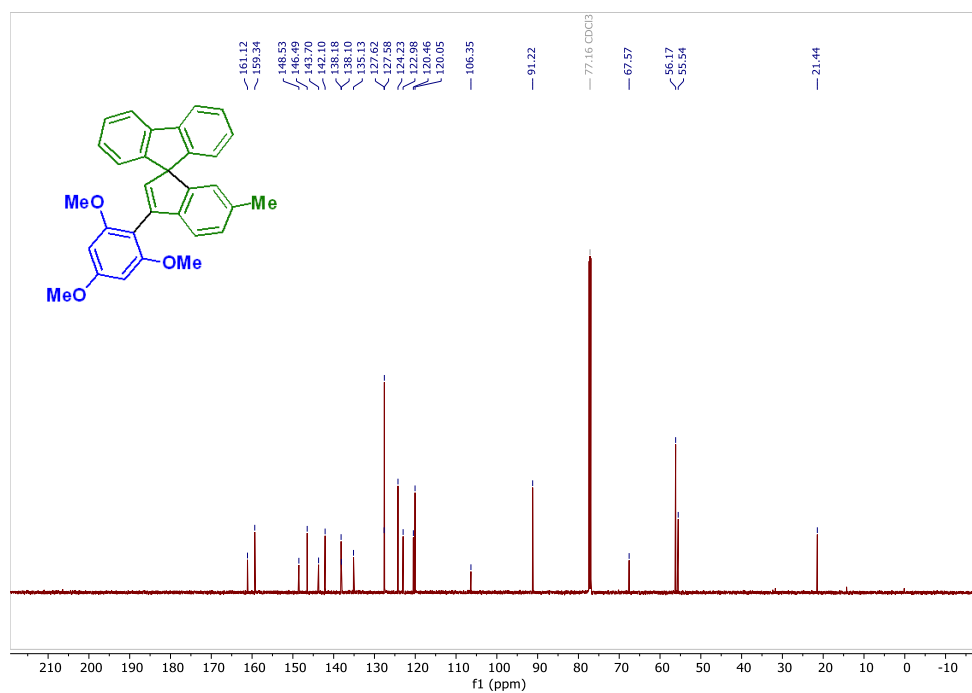
Slika D59. ^1H NMR spektar 6'-metoksi-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (17c)



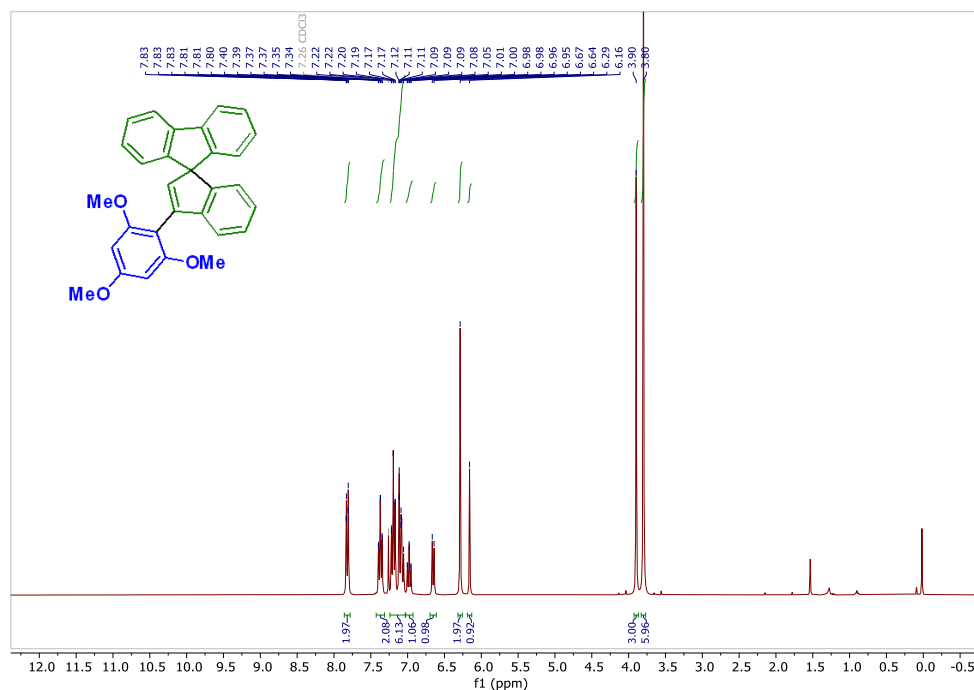
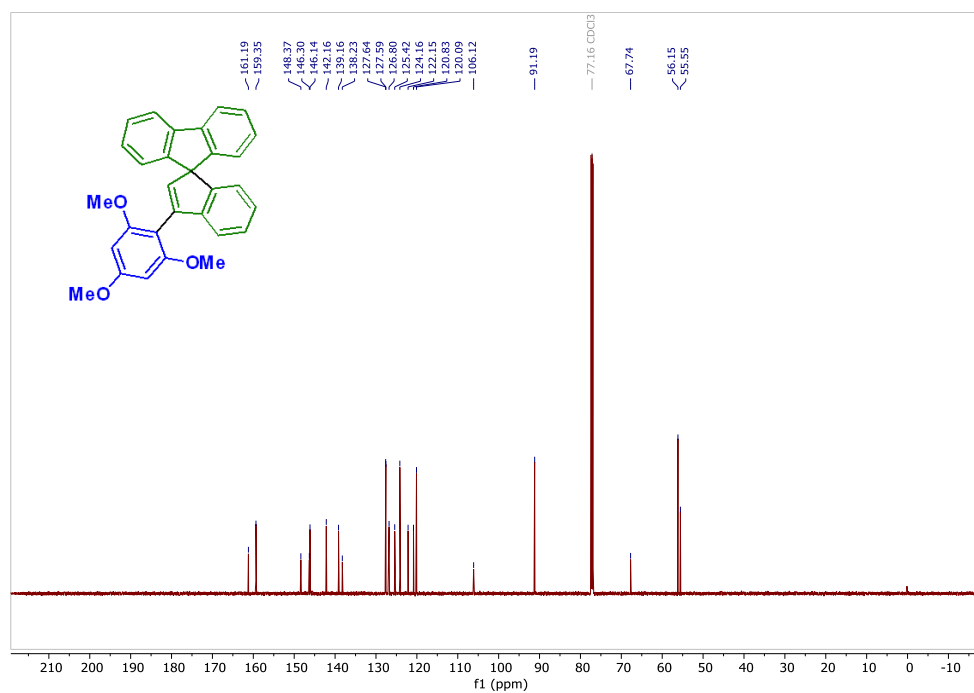
Slika D60. ^{13}C NMR spektar 6'-metoksi-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (17c)

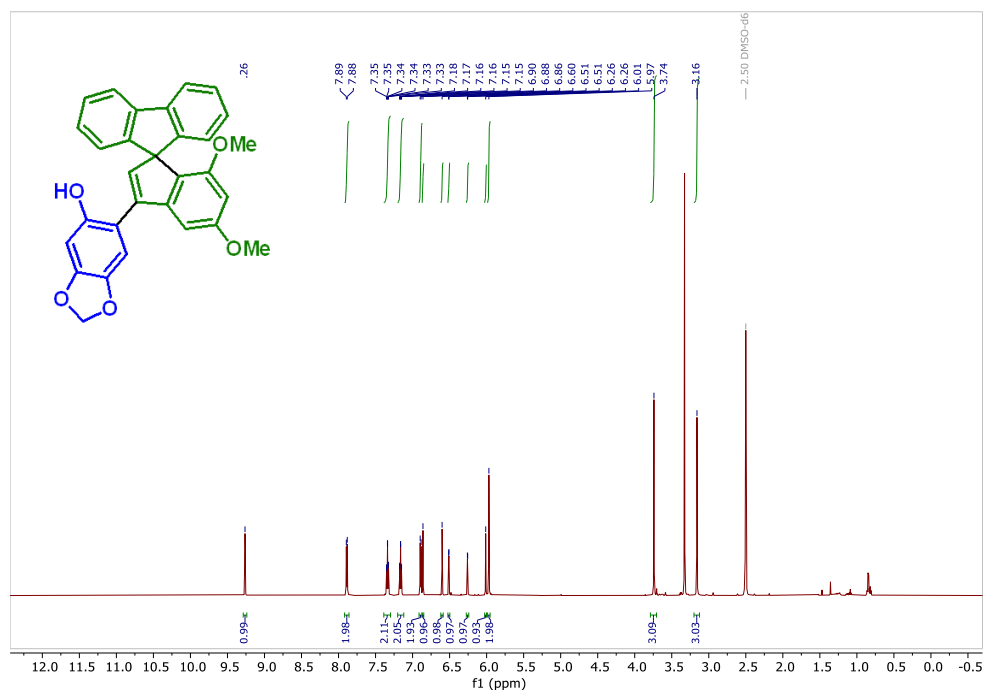


Slika D61. ^1H NMR spektar 6'-metil-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (17d)

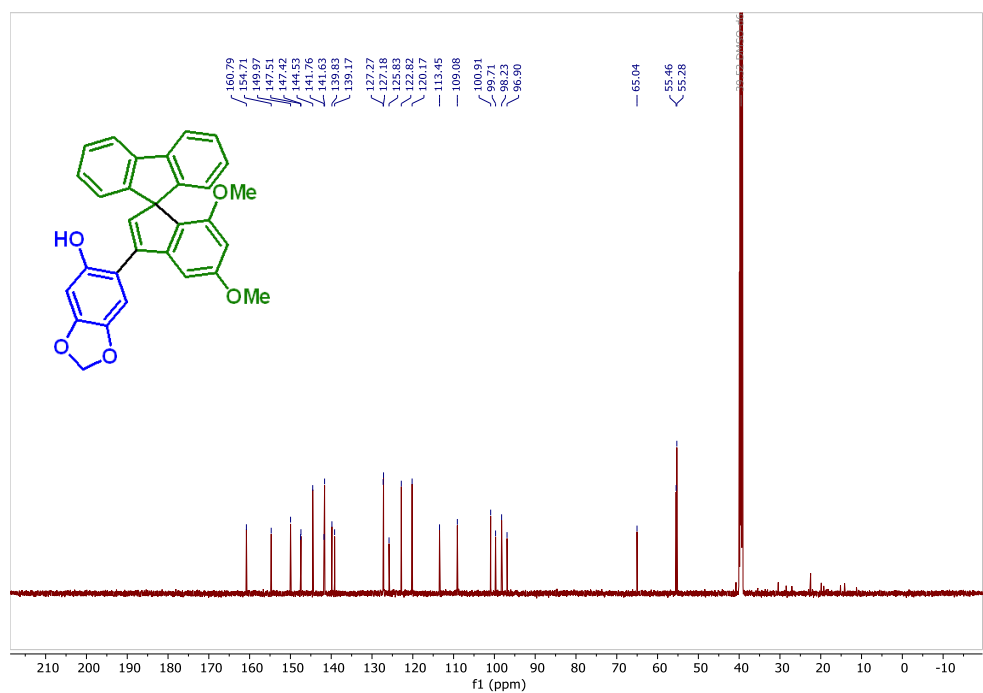


Slika D62. ^{13}C NMR spektar 6'-metil-3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (17d)

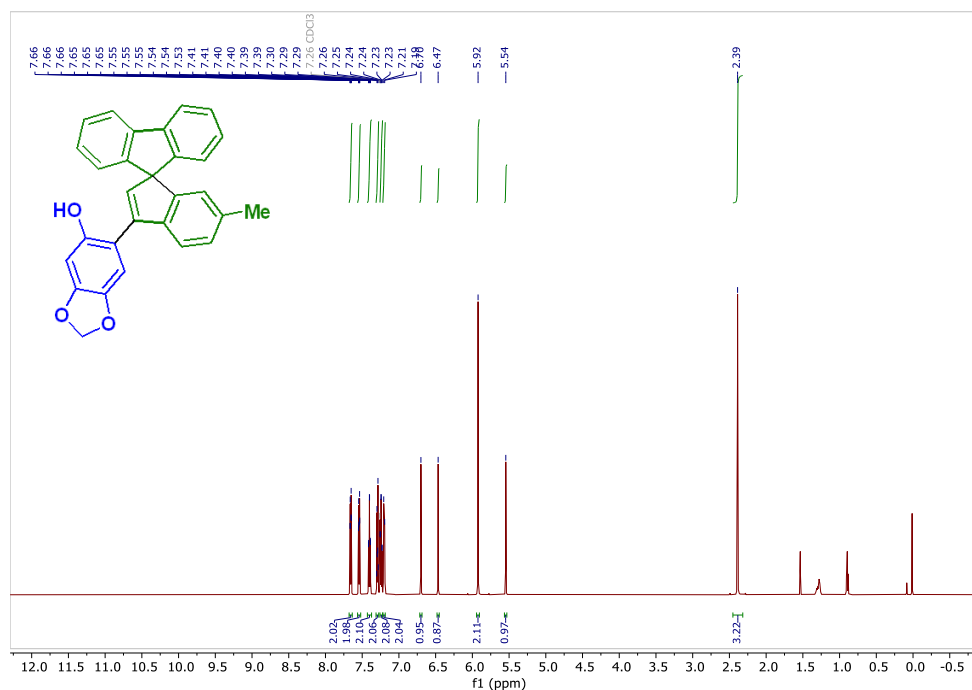
Slika D63. ¹H NMR spektar 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**17e**)Slika D64. ¹³C NMR spektar 3'-(2,4,6-trimetoksifenil)spiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**17e**)



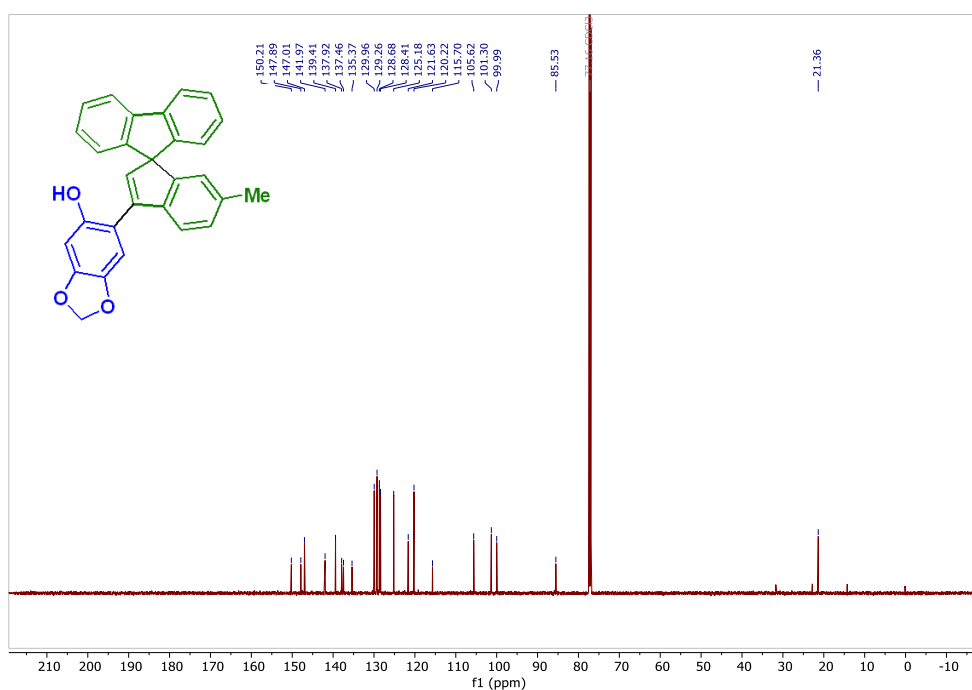
Slika D65. ^1H NMR spektar 6-(5',7'-dimetoksispiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-ola (**18a**)



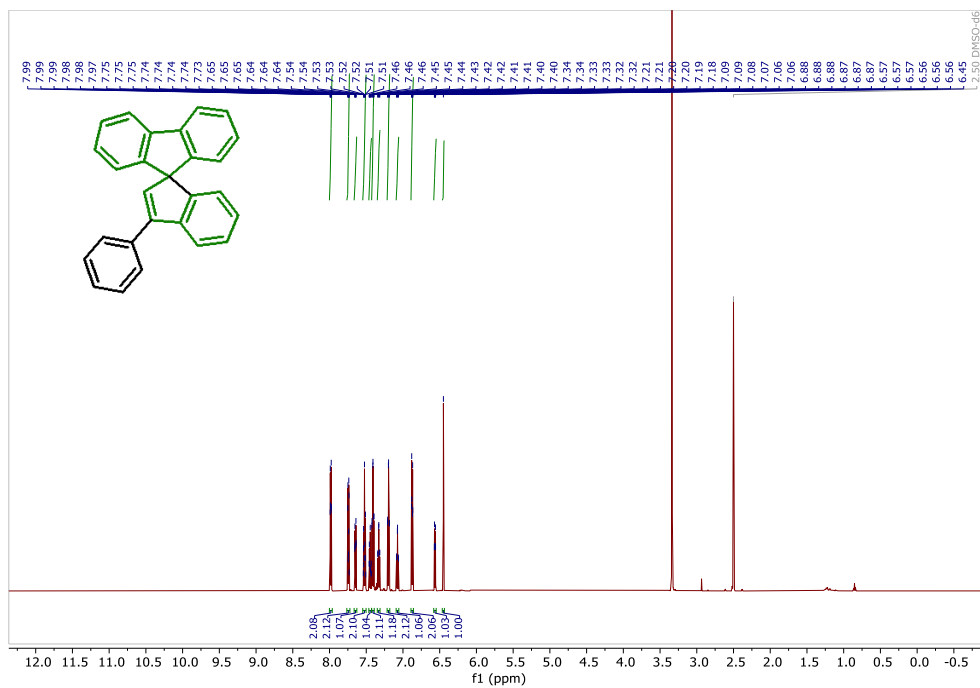
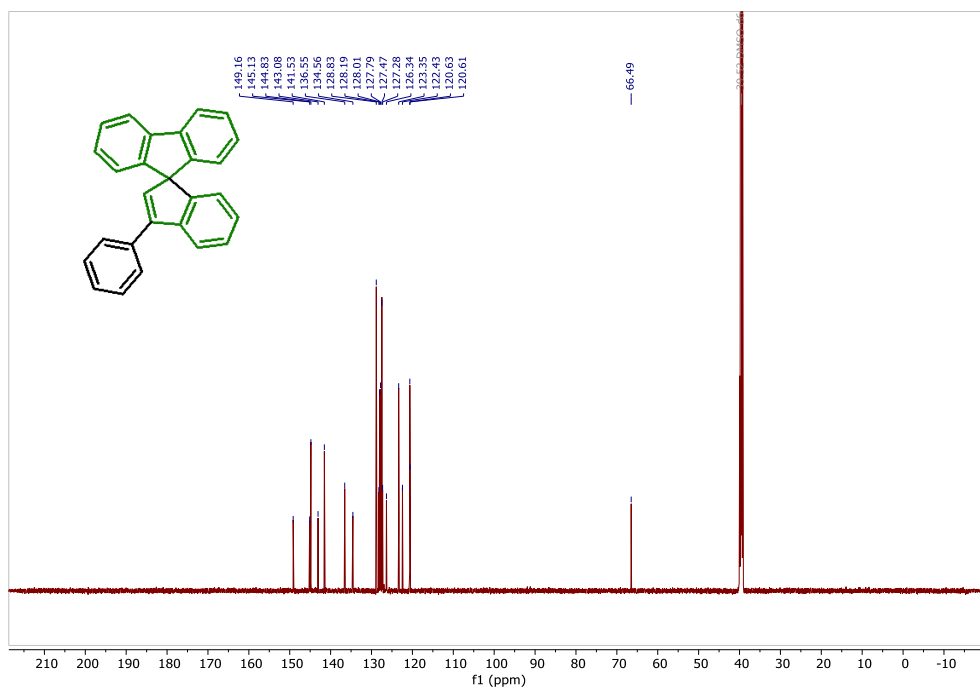
Slika D66. ^{13}C NMR spektar 6-(5',7'-dimetoksispiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-ola (**18a**)

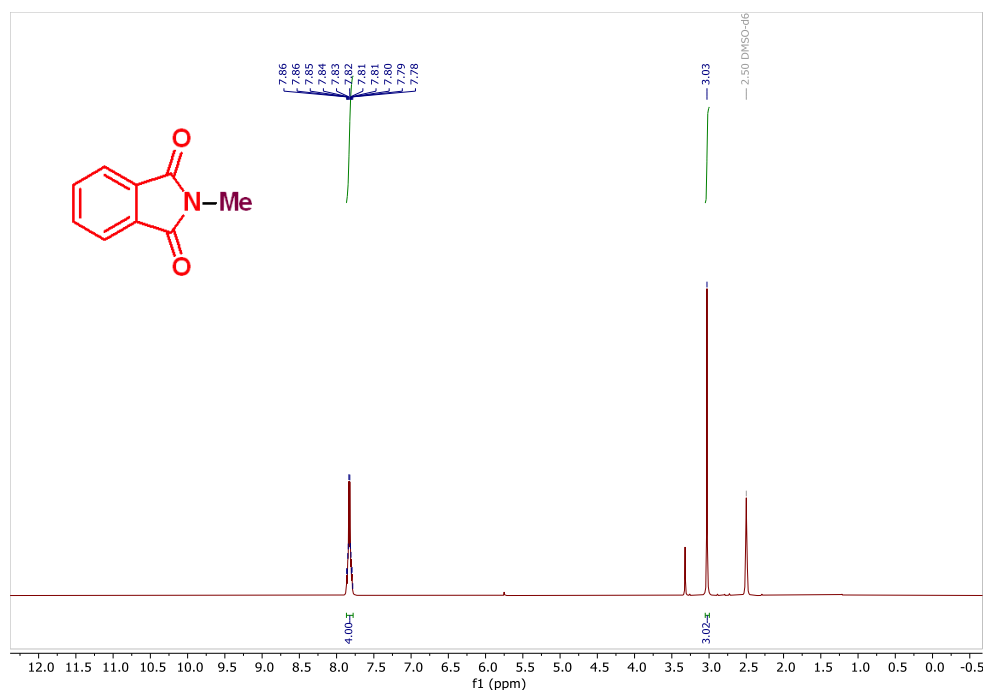
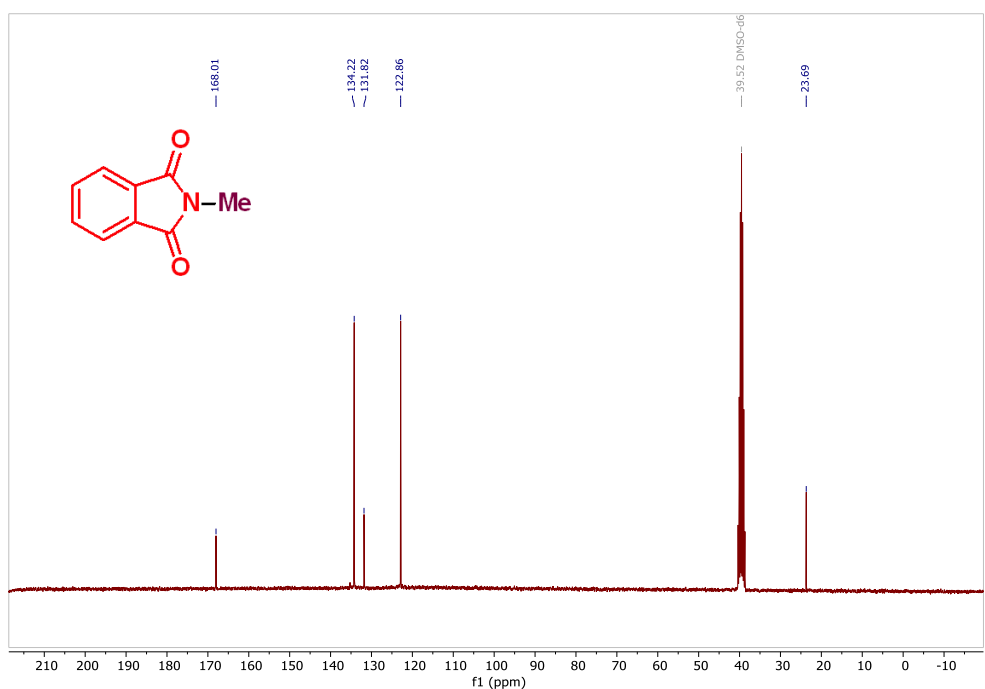


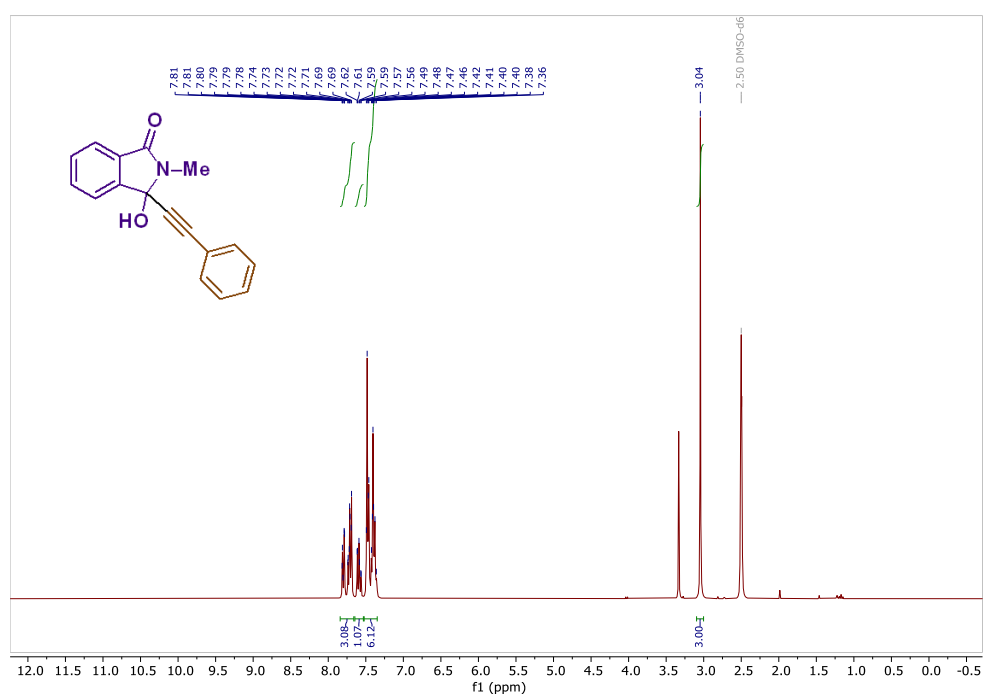
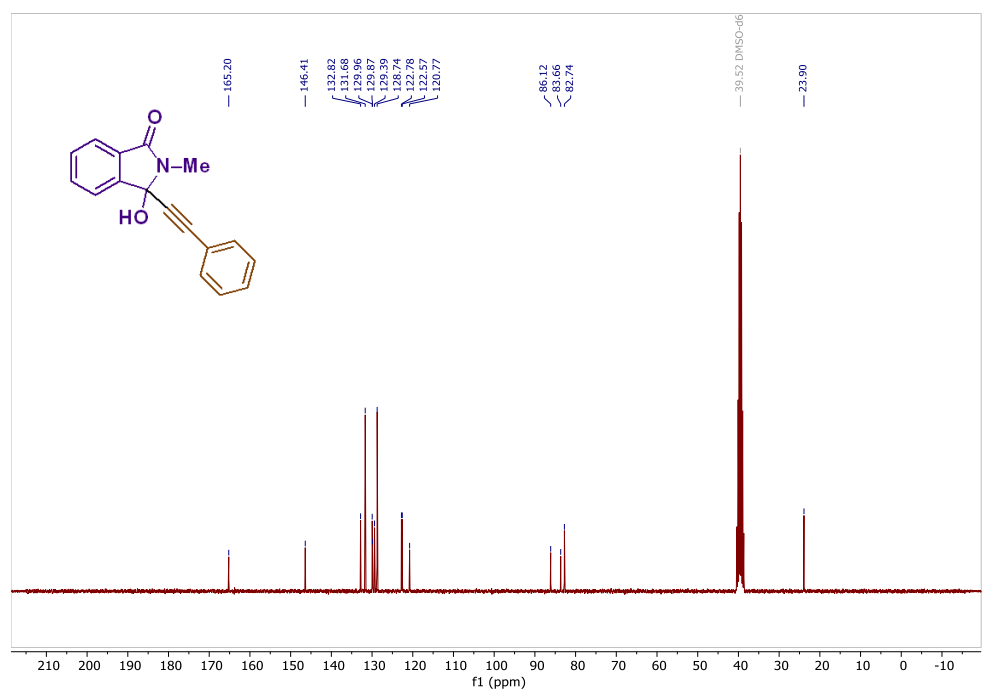
Slika D67. ¹H NMR spektar 6-(6'-metilspiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-ola (**19a**)

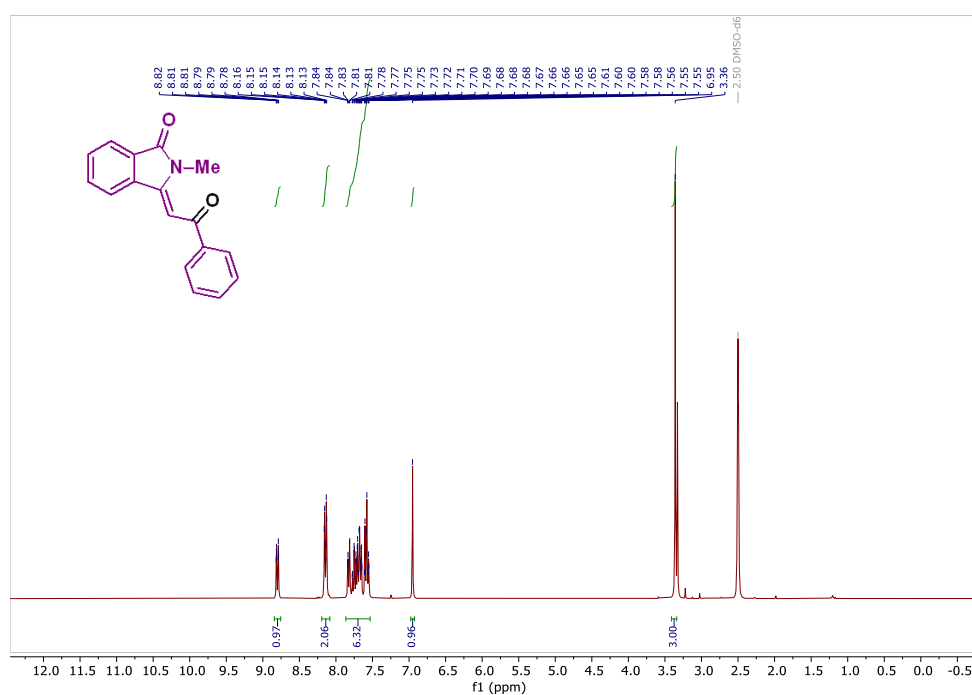
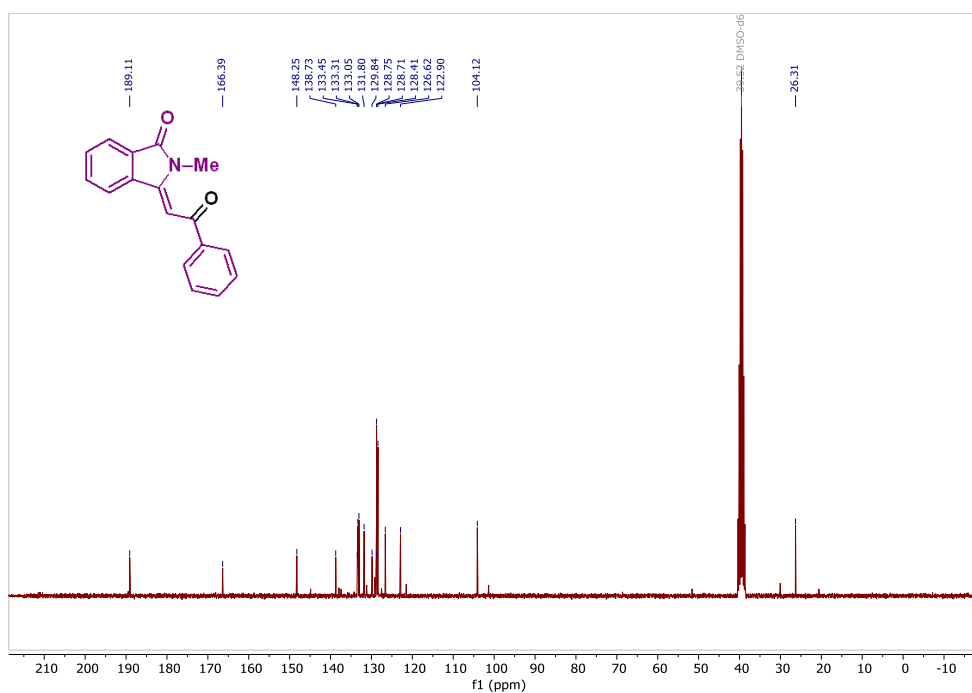


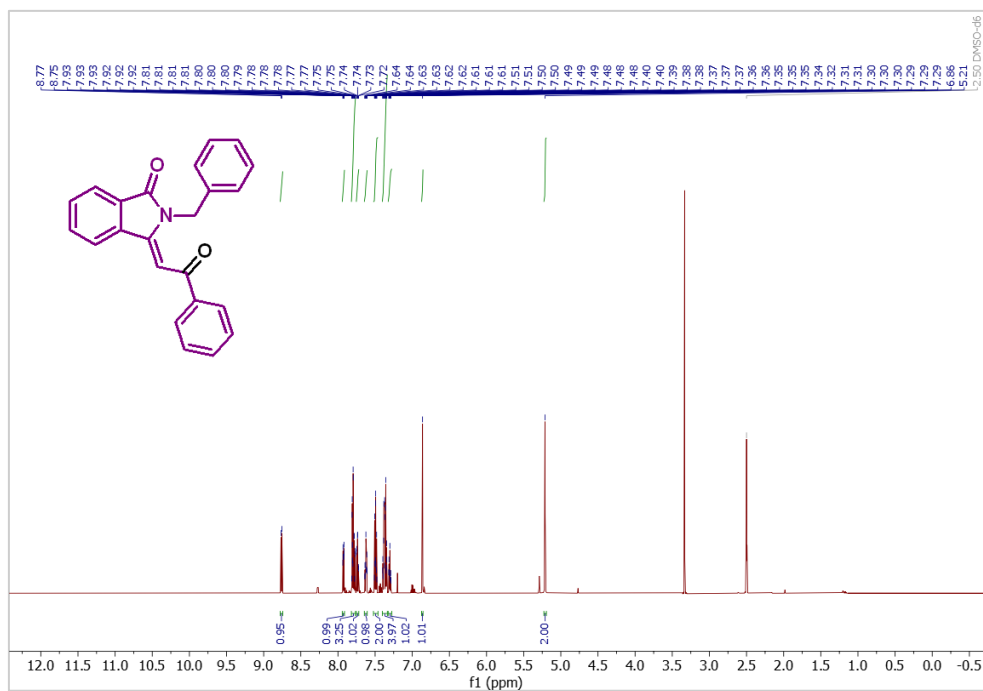
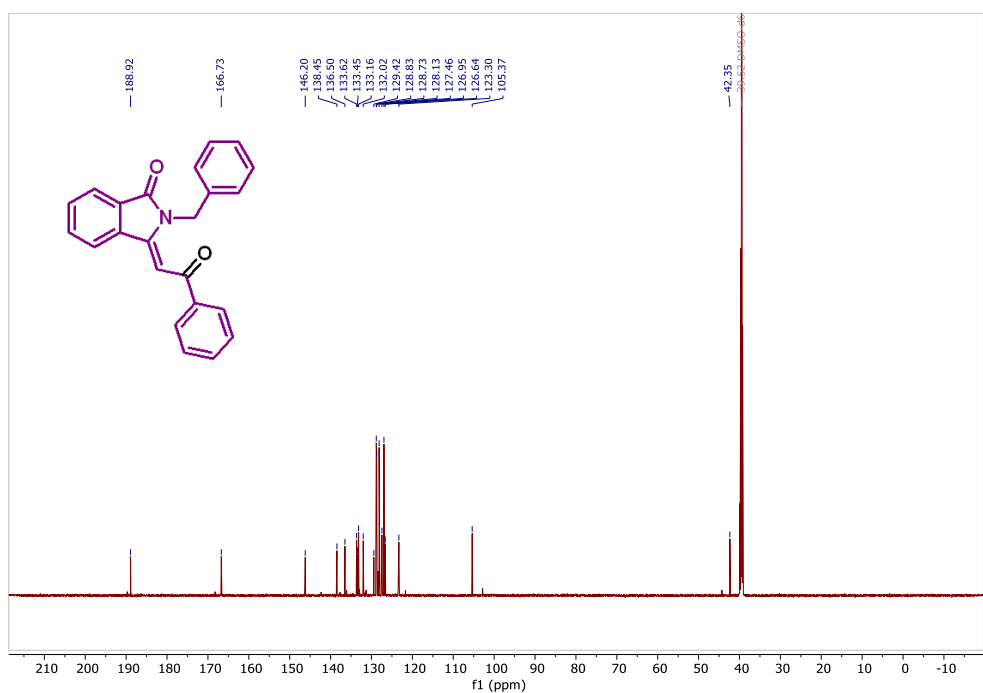
Slika D68. ¹³C NMR spektar 6-(6'-metilspiro[fluoren-9,1'-inden]-3'-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-ola (**19a**)

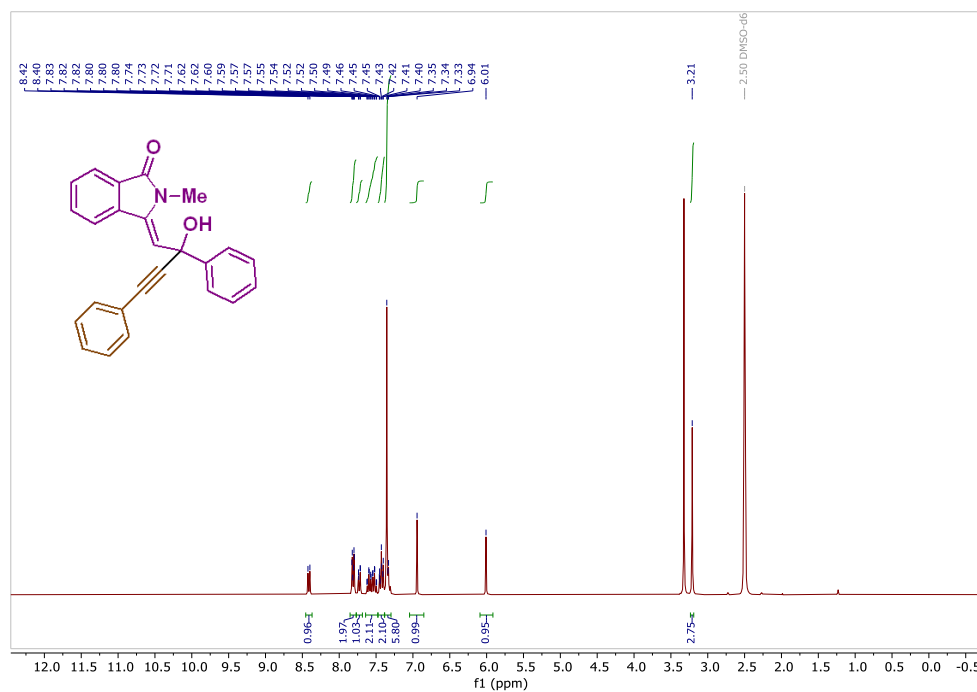
Slika D69. ^1H NMR spektar 3'-fenilspiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**13a**)Slika D70. ^{13}C NMR spektar 3'-fenilspiro[fluoren-9,1'-inden]-a (**13a**)

8.3. ^1H , ^{13}C NMR spektri pripravljenih izoindolinonskih produkataSlika D71. ^1H NMR spektr 2-metilizoindolin-1,3-diona (**21a**)Slika D72. ^{13}C NMR spektr 2-metilizoindolin-1,3-dion (**21a**)

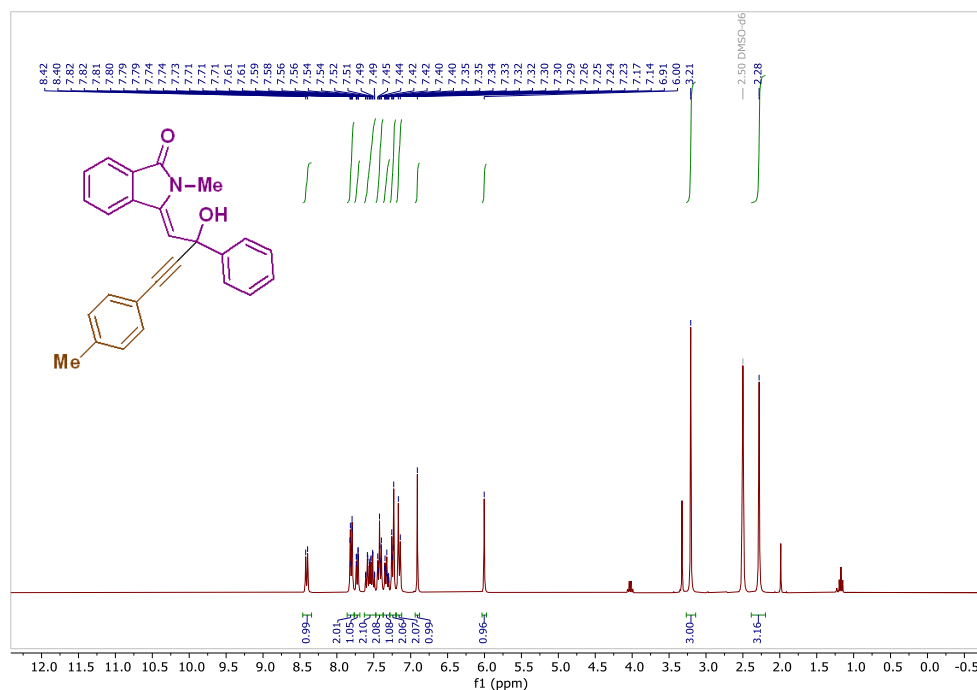
Slika D73. ^1H NMR 3-hidroksi-2-metil-3-(feniletinil)izoindolin-1-ona (**22a**)Slika D74. ^{13}C NMR 3-hidroksi-2-metil-3-(feniletinil)izoindolin-1-ona (**22a**)

Slika D75. ¹H NMR spektar (Z)-2-metil-3-(2-okso-2-feniletilden)izoindolin-1-ona (**23a**)Slika D76. ¹³C NMR spektar (Z)-2-metil-3-(2-okso-2-feniletilden)izoindolin-1-ona (**23a**)

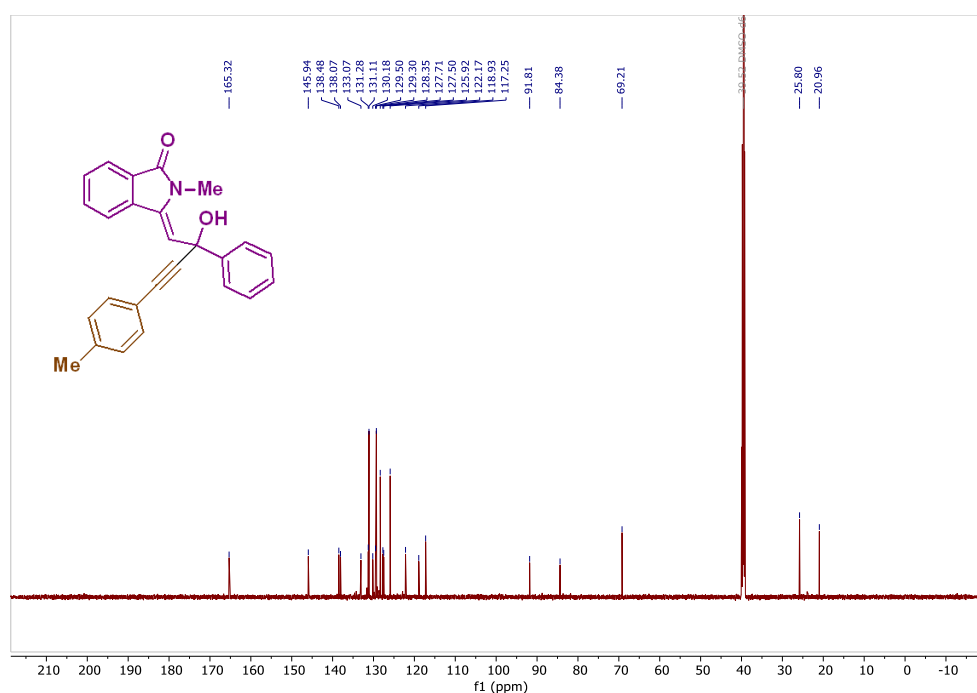
Slika D77. ^1H NMR spektar (Z)-2-benzil-3-(2-okso-2-feniletilden)izoindolin-1-ona (**23b**)Slika D78. ^{13}C NMR spektar (Z)-2-benzil-3-(2-okso-2-feniletilden)izoindolin-1-ona (**23b**)



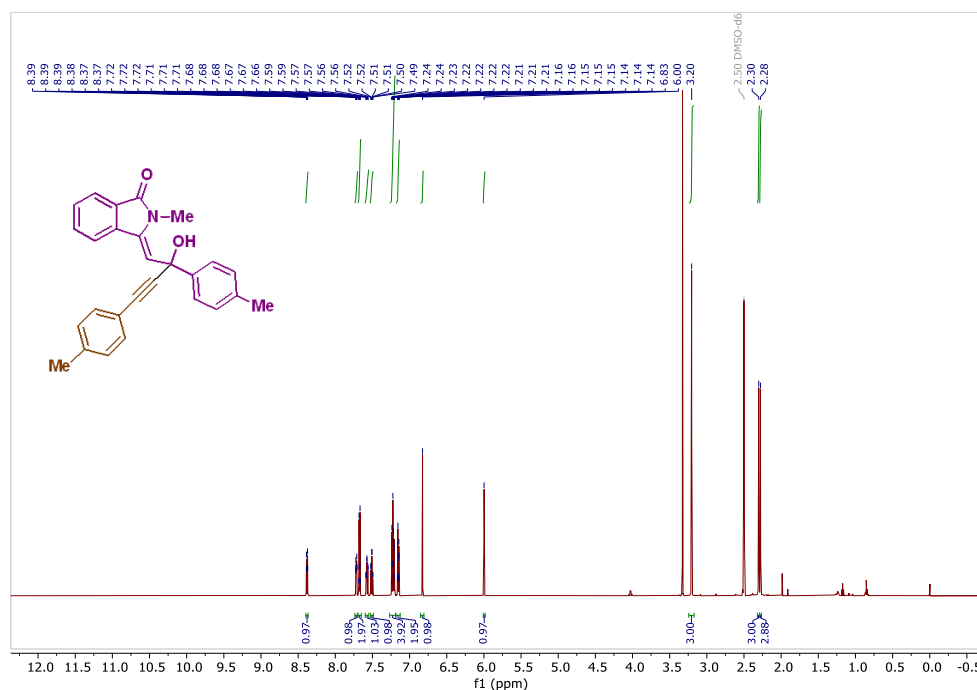
Slika D79. ¹H NMR spektar (Z)-3-(2-hidroksi-2,4-difenilbut-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (**24a**)



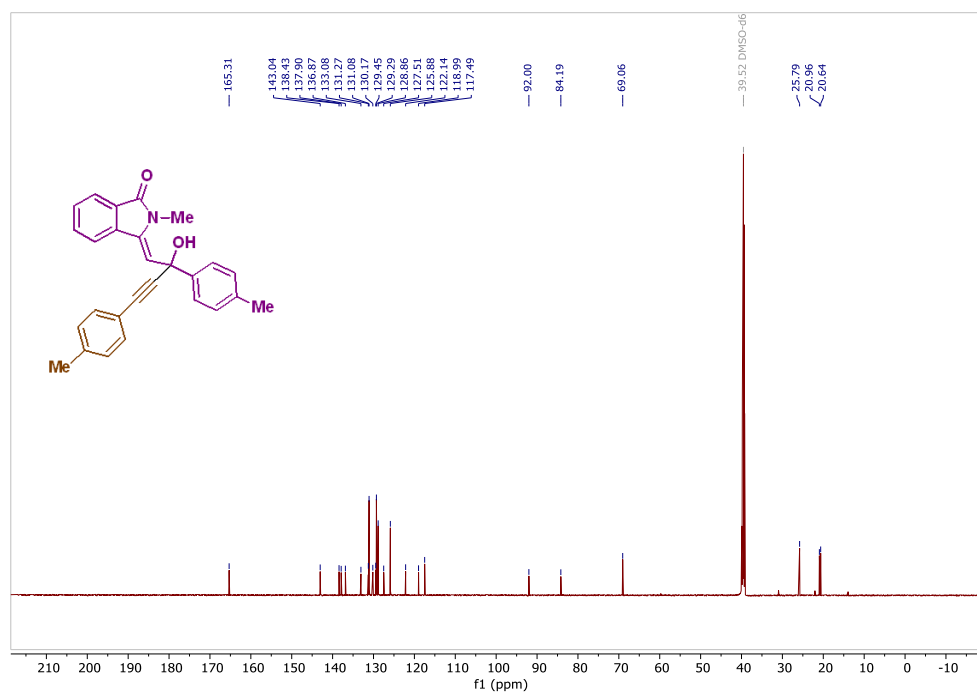
Slika D80. ¹H NMR spektar (Z)-3-(2-hidroksi-2,4-difenilbut-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (24b)



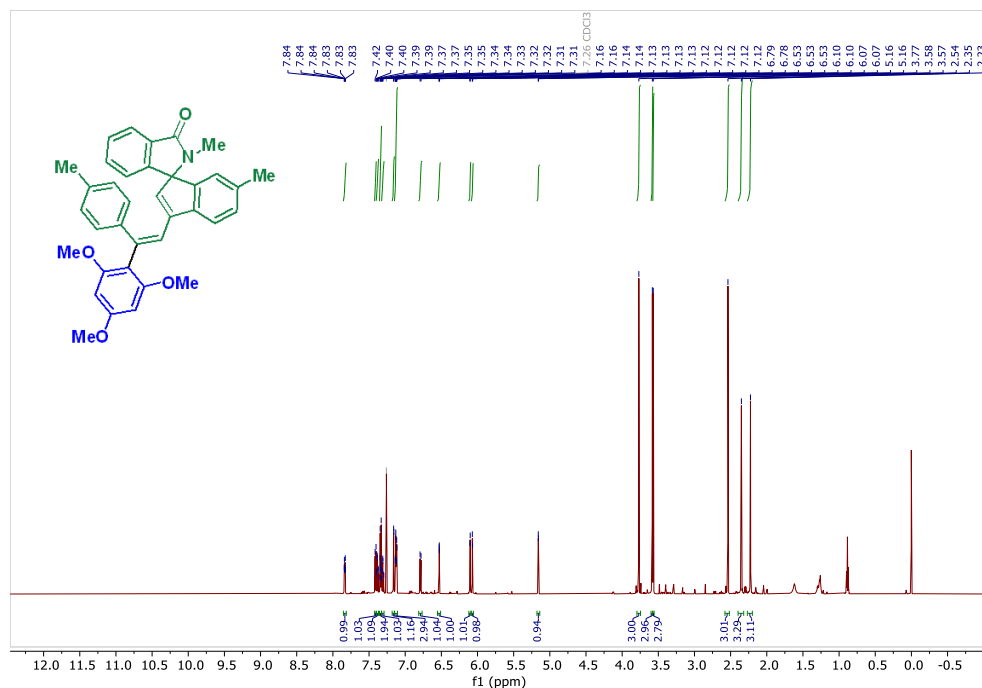
Slika D81. ¹³C NMR spektar (Z)-3-(2-hidroksi-2,4-difenilbut-3-in-1-iliden)-2-metilizoindolin-1-ona (24b)



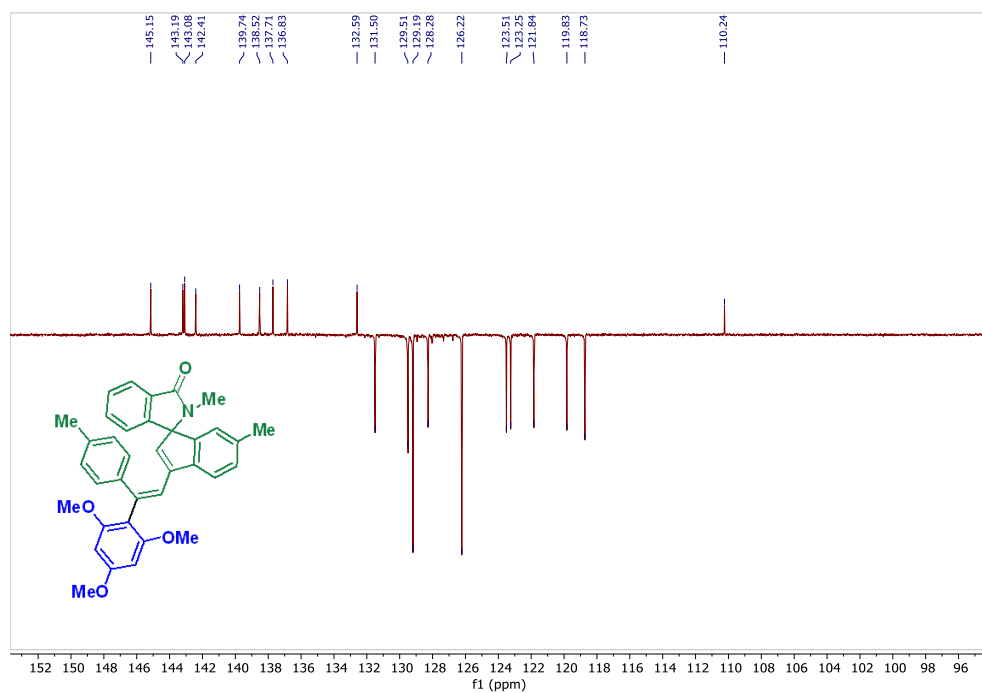
Slika D82. ¹H NMR spektar (Z)-3-(2-hidroksi-2,4-di-*p*-tolilbut-3-in-1-iliden)-2-metilzoindolin-1-ona (24c)



Slika D83. ¹³C NMR spektar (Z)-3-(2-hidroksi-2,4-di-*p*-tolilbut-3-in-1-iliden)-2-metilzoindolin-1-ona (24c)



Slika D84. ¹H NMR spektar (*E*)-2',6-dimetil-3-(2-(*p*-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-ona (**25a**)



Slika D85. ¹³C NMR spektar (*E*)-2',6-dimetil-3-(2-(*p*-tolil)-2-(2,4,6-trimetoksifenil)vinil)spiro[inden-1,1'-izoindolin]-3'-ona (**25a**)

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: David Šterpin

Datum rođenja: 27.12.1995.

Mjesto rođenja: Rijeka

Obrazovanje

- 2002.–2010. Osnovna škola Vazmoslav Gržalja, Buzet, Područna škola Roč
- 2010.–2014. Gimnazija i strukovna škola Jurja Dobrile, Pazin
- 2014.–2019. Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu
2019. Diplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2017. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka